

# Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der multiplen Sklerose

Ralf Gold<sup>1</sup>  
Christine Stadelmann<sup>2</sup>, Ralf Linker<sup>1,3</sup>  
Ricarda Diem<sup>3</sup>, Mathias Bähr<sup>1,3</sup>  
Wolfgang Brück<sup>1,2</sup>

Potenzial für die Erweiterung der therapeutischen Optionen

## Zusammenfassung

Die Erforschung der Pathogenese der multiplen Sklerose (MS) hat erhebliche Fortschritte gemacht. Dies zeigen sowohl Befunde aus humanen Studien als auch experimentelle Untersuchungen. Bedeutsam sind insbesondere neurodegenerative Aspekte der Erkrankung. Therapierrelevante Erkenntnisse konnten im letzten Jahrzehnt die Immuntherapie deutlich verbessern. Vor allem bei der schubförmig verlaufenden MS kann in vielen Fällen die Krankheit durch adäquate und frühe Behandlung langfristig stabilisiert werden. Durch neurobiologisch-protective Strategien wird das Überleben von Glia- und Nervenzellen gezielt gefördert. Für die Zukunft sind weiterentwickelte Therapeutika, aber wahrscheinlich auch individualisierte Immuntherapien zu erwarten.

**Schlüsselwörter:** multiple Sklerose, Pathogenese, MS-Therapie, Immuntherapie, Neuroprotektion, Corticosteroid

## Summary

### New Insights in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis

Research of the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) has made considerable progress. This has been demonstrated in clinical studies as well as in experimental approaches. New evidence supporting neurodegenerative aspects of MS will be presented. During the last decade, important advances in immunotherapy have been achieved which have improved immune therapy. This proved useful especially for patients with relapsing remitting MS. New neuroprotective treatment strategies aim at the protection of glial and neuronal cells. The pathogenetic insights presented here may open avenues for new and individualized MS therapies.

**Key words:** multiple sclerosis, pathogenesis, MS-therapy, immune therapy, neuroprotection, corticosteroid

Die multiple Sklerose (MS) ist eine meist chronisch verlaufende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). MS betrifft vorwiegend junge Erwachsene und führt bei einem Teil der Patienten zu schwerwiegenden Behinderungen. Durch Weiterentwicklungen in der Diagnostik, vor allem der Kernspintomographie, kann die Diagnose bereits nach einem Schub und kernspintomographisch nachgewiesener Progression nach drei Monaten gestellt werden (34). Im letzten Jahrzehnt gelang mit der Einführung der Interferone und des Glatirameracetats als immunmodulierend wirkenden Substanzen ein großer Fortschritt in der Therapie. Allerdings profitiert nur ein Teil der Patienten von dieser Behandlung, und der Effekt der antientzündlichen Therapien auf die Langzeitbehinderung ist noch umstritten. Aus klinischen, bildgebenden, pathologischen, immunologischen und tierexperimentellen Studien ergaben sich in den letzten Jahren neue pathogenetische und therapeutische Erkenntnisse zur MS.

## Pathologie

Die MS ist gekennzeichnet durch fokale entzündlich entmarkende Läsionen im ZNS mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust an Axonen und reaktiver Gliose (Abbildung a, c, d, f, g). Histopatholo-

gische Untersuchungen zeigen einen deutlichen interindividuellen Unterschied im Überleben der Oligodendrozyten, der markscheidenbildenden Zellen im ZNS, nach einer entzündlichen Attacke (32, 39, 42). Daraus leitete sich die Hypothese ab, dass möglicherweise verschiedene immunologische Effektormechanismen zum Verlust der Markscheiden führen und Markscheiden, Oligodendrozyten und Oligodendrozytenvorläuferzellen differenziell betroffen sein können (27, 33).

Histopathologisch können unterschieden werden:

- Patienten mit primär immunologisch induzierter Entmarkung (Subtyp I: Makrophagen-/T-Zell-vermittelt; Subtyp II: Antikörper-/Komplement-mediert) (Abbildung h, i) und
- Patienten mit einer vermuteten Störung des Oligodendrozytenstoffwechsels (Subtyp III: Oligodendrozytenapoptose, Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein (MAG), Hypoxiezeichen (1); Subtyp IV: Untergang von Oligodendrozyten in der periläsionalen weißen Substanz) (Abbildung j) (27) (Grafik).

Diese Unterschiede in der Pathologie deuten auf unterschiedliche pathogenetische Prozesse bei verschiedenen MS-Patienten hin. Die beschriebenen Subtypen sind bei ein und demselben Patienten homogen. Dies spricht für die Dominanz eines bestimmten pathogenetischen Mechanismus bei einem Patienten. Ob sich im Laufe der Chronifizierung der Erkrankung die Ausprägung der Subtypen ändert, wird derzeit erforscht.

Die MS wurde lange Zeit als Entmarkungserkrankung ohne primäre axonale Schädigung angesehen. Allerdings treten durch die Demyelinisierung des Axons und das entzündliche

<sup>1</sup> Institut für Multiple Sklerose Forschung (Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ralf Gold), Bereich Humanmedizin und Gemeinnützige Hertie-Stiftung, Georg-August-Universität, Göttingen

<sup>2</sup> Abteilung Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Brück), Bereich Humanmedizin, Georg-August-Universität, Göttingen

<sup>3</sup> Abteilung Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. Mathias Bähr), Bereich Humanmedizin, Georg-August-Universität, Göttingen

Milieu axonale Transportstörungen, axonale Transektionen und schließlich axonaler Verlust auf (5, 26) (*Abbildung 1 e-g*). Das Ausmaß der axonalen Schädigung korreliert mit dem permanenten klinischen Defizit der Patienten (10, 31). Die genauen ursächlichen Mechanismen, wie Axone in MS-Plaques geschädigt werden, sind noch unklar. Löslichen und zellulären entzündlichen Mediatoren kommt dabei wohl eine entscheidende Rolle zu (26). Obwohl die MS traditionell als eine Erkrankung des Myelins, und somit der weißen Substanz, betrachtet wird, zeigen neuere pathologische Studien, dass auch ein Befall der grauen Substanz (Kortex und tiefe Hirnkerne) auftritt. Diese Areale sind myelinisiert, wenn auch weniger ausgeprägt als die weiße Substanz. In Läsionen der grauen Substanz können Entzündungsmediatoren und -zellen direkt auf Nervenzellen einwirken (6, 7). Die klinischen Folgen solcher kortikalen Läsionen für den Patienten sind noch nicht bekannt. Aktuelle Studien zielen darauf ab, das Ausmaß der neuroaxonalen Schädigung beim einzelnen Patienten mittels serologischer und bildgebender Marker abzuschätzen.

Neben entzündlich-entmarkenden und degenerativen Vorgängen laufen gleichzeitig reparative Prozesse im Gehirn von MS-Patienten ab. Vor allem tritt eine Neubildung von Markscheiden (Remyelinisierung) auf (*Abbildung b*). Auch hier sind die Läsionen bei ein und demselben Patienten homogen. Allerdings lassen sich interindividuell große Unterschiede bei der Effizienz der Remyelinisierung feststellen. Oft findet man am Rand der Läsion einen Saum mit neugebildeten Markscheiden. Der Remyelinisierungsprozess scheint jedoch aus noch ungeklärten Gründen plötzlich zu stoppen und nicht weiter ins Zentrum der Läsion vorzudringen (8).

Über die axonale und neuronale Regeneration bei der MS ist ebenfalls noch wenig bekannt. In tierexperimentellen, pathologischen und funktionellen MRI-Studien (MRI, Kernspinnresonanztomographie) zeigt sich, dass regenerative Prozesse stattfinden (41). Die zellbiologischen Phänomene, die dieser neuronalen Plastizität bei der MS zu-

grunde liegen, sind noch ungenügend erforscht. Außerdem häufen sich die Hinweise, dass Wechselwirkungen zwischen dem Nerven- und Immunsystem bestehen, und Entzündungsvorgänge möglicherweise die neuronale Plastizität beeinflussen. Hier könnten von Entzündungszellen sezernierte Wachstumsfaktoren wie das Neurotrophin „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) eine wichtige Rolle spielen (24, 44).

## Pathogenese

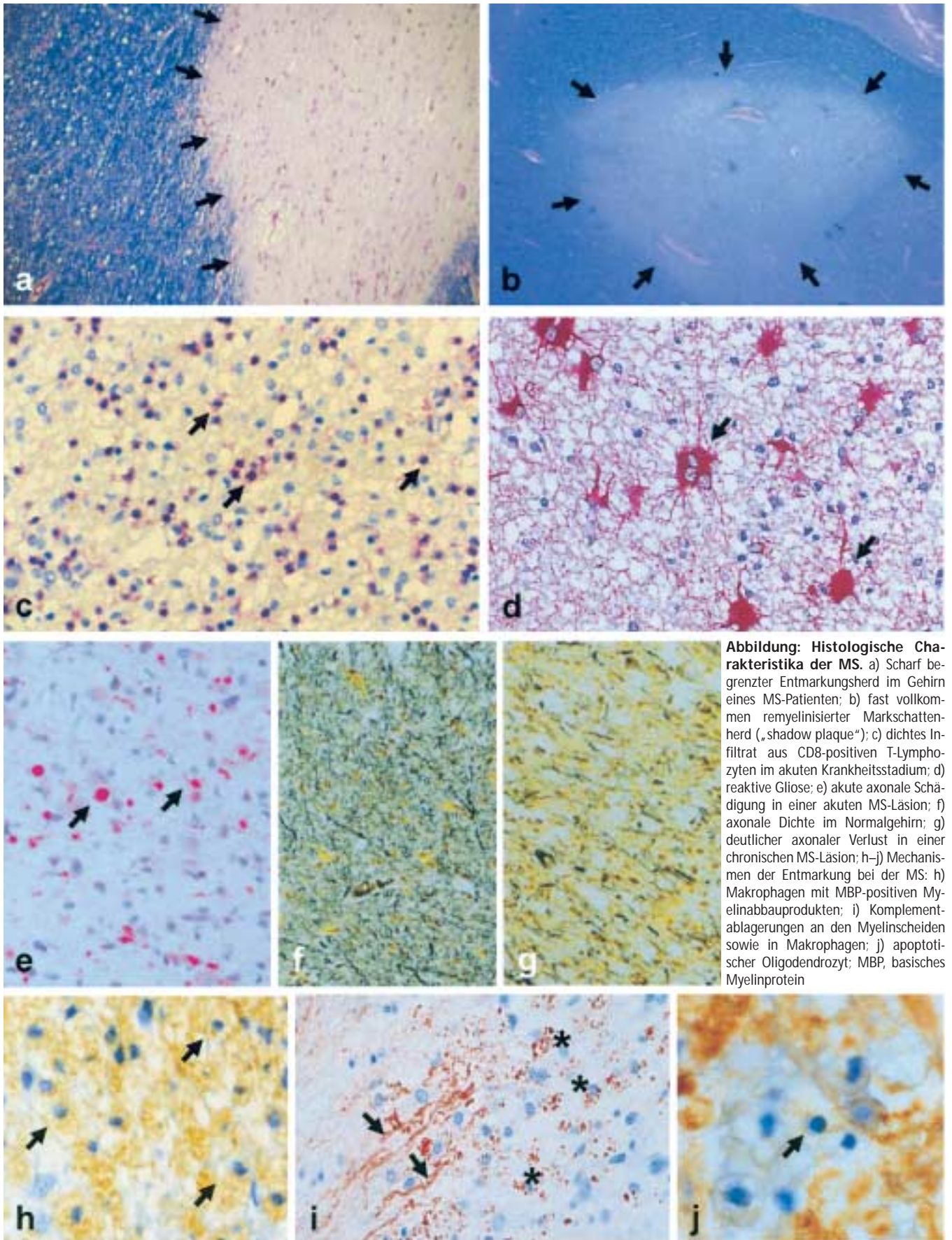
Vieles spricht dafür, dass autoimmune T-Zellen, die gegen Myelinbestandteile gerichtet sind, zumindest in den frühen Stadien der schubförmigen MS eine grundlegende Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung spielen (47). Neben den Befunden aus den experimentellen Modellen zeigen Untersuchungen bei MS-Patienten, dass sich aus dem peripheren Blut T-Zell-Linien gegen myelinspezifische Autoantigene, wie zum Beispiel das basische Myelinprotein (MBP) oder das Proteolipid-Protein (PLP), gewinnen lassen. Für die einzelnen Autoantigene können spezifische, „immundominante“ T-Zell-Epitope charakterisiert werden (39, 41). Diese T-Zell-Antwort kann im Verlauf der MS erstaunlich stabil bleiben (beschrieben für MBP-spezifische T-Zellen, [14]) oder sich auf andere Epitope oder gar Proteine ausdehnen („epitope spreading“, beispielsweise beschrieben für PLP, [50]). Myelinspezifische T-Zellen findet man auch zu einem gewissen Prozentsatz im Blut von gesunden Kontrollpersonen, sie zeigen aber im Längsschnitt nicht dasselbe stabile Erkennungsmuster.

Hinsichtlich des Immunphänotyps ist die Mehrzahl der myelinspezifischen T-Zell-Linien CD4-positiv und vom „T-Helfer- (Th)-1-Subtyp“, das heißt, sie zeichnen sich durch ein spezifisches Zytokinprofil mit Produktion von Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin (IL)-2 aus. Diese Beobachtungen führten zur Hypothese, dass die Entzündungsvorgänge bei der MS durch die Infiltration autoimmuner, CD4-positi-

ver Th1-T-Zellen ausgelöst werden. Faktoren, die die Balance zwischen „aggressiver Th1-Antwort“ und „regulatorischer Th2-Antwort“ verschieben, beeinflussen die Erkrankungsaktivität. In dieses Konzept passt zum Beispiel die therapeutische Wirksamkeit von Glatiramerazetat. Kürzlich konnten mithilfe molekularer Techniken wie der Laser-Mikrodissektion und der Einzelzell-PCR (PCR, Polymerasekettenreaktion) erstmals einzelne Zellen direkt aus MS-Läsionen isoliert und untersucht werden. Hierbei zeigte sich sowohl perivaskulär als auch intraparenchymal eine klonale Expansion von CD8-positiven (am ehesten zytotoxischen) T-Zellen. In einer Läsion stammten sogar fast 30 Prozent aller T-Zellen von einer einzigen CD8-positiven Zelle ab (2). Analog ergab eine weitere Studie mit einer anderen Technik (so genanntes CDR3-Spektratyping) ebenfalls expandierte, zum Teil identische CD8-positive T-Zell-Klone in Blut, Liquor und Gehirn, die teilweise über längere Zeiträume persistierten (43). Diese Befunde stehen nicht unbedingt im Gegensatz zu den oben erwähnten Zellkulturstudien mit CD4-positiven Zellen. CD8-Zellen benötigen zu einem Großteil CD4-„Hilfe“. Zudem sind die heute verfügbaren Zellkulturmethoden für CD8-positive Zellen noch nicht genügend stabil.

## Immuntherapie

Moderne histopathologische Studien belegen, dass die MS eine heterogene Erkrankung ist. Diesen differenzierten, auf Gewebebiopsien basierten Konzepten stehen meist empirisch definierte Behandlungsstrategien gegenüber. Wissenschaftliche Grundlage der therapeutischen Intervention ist, dass die Zerstörung von Myelinscheide und Axon das morphologische Substrat einer bleibenden Behinderung darstellt. Dieser so genannte axonale Schaden wurde bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben und durch die Arbeit von Trapp und Mitarbeitern (48) wieder interessant. Durch eine frühzeitige und konsequente Immuntherapie soll neben dem akuten Schaden auch eine langfristige Immundestruktion verhin-



**Abbildung: Histologische Charakteristika der MS.** a) Scharf begrenzter Entmarkungsherd im Gehirn eines MS-Patienten; b) fast vollkommen remyelinisierter Markschatenherd („shadow plaque“); c) dichtes Infiltrat aus CD8-positiven T-Lymphozyten im akuten Krankheitsstadium; d) reaktive Gliose; e) akute axonale Schädigung in einer akuten MS-Läsion; f) axonale Dichte im Normalgehirn; g) deutlicher axonaler Verlust in einer chronischen MS-Läsion; h–j) Mechanismen der Entmarkung bei der MS: h) Makrophagen mit MBP-positiven Myelinabbauprodukten; i) Komplementablagerungen an den Myelinscheiden sowie in Makrophagen; j) apoptotischer Oligodendrozyt; MBP, basisches Myelinprotein

dert oder zumindest abgeschwächt werden. Die Autoren halten dies für essenziell, weil sie beim eigenen Patientenkollektiv von weniger als fünf Prozent benigner MS-Verläufe ausgehen und kognitive Einschränkungen häufig unberücksichtigt bleiben.

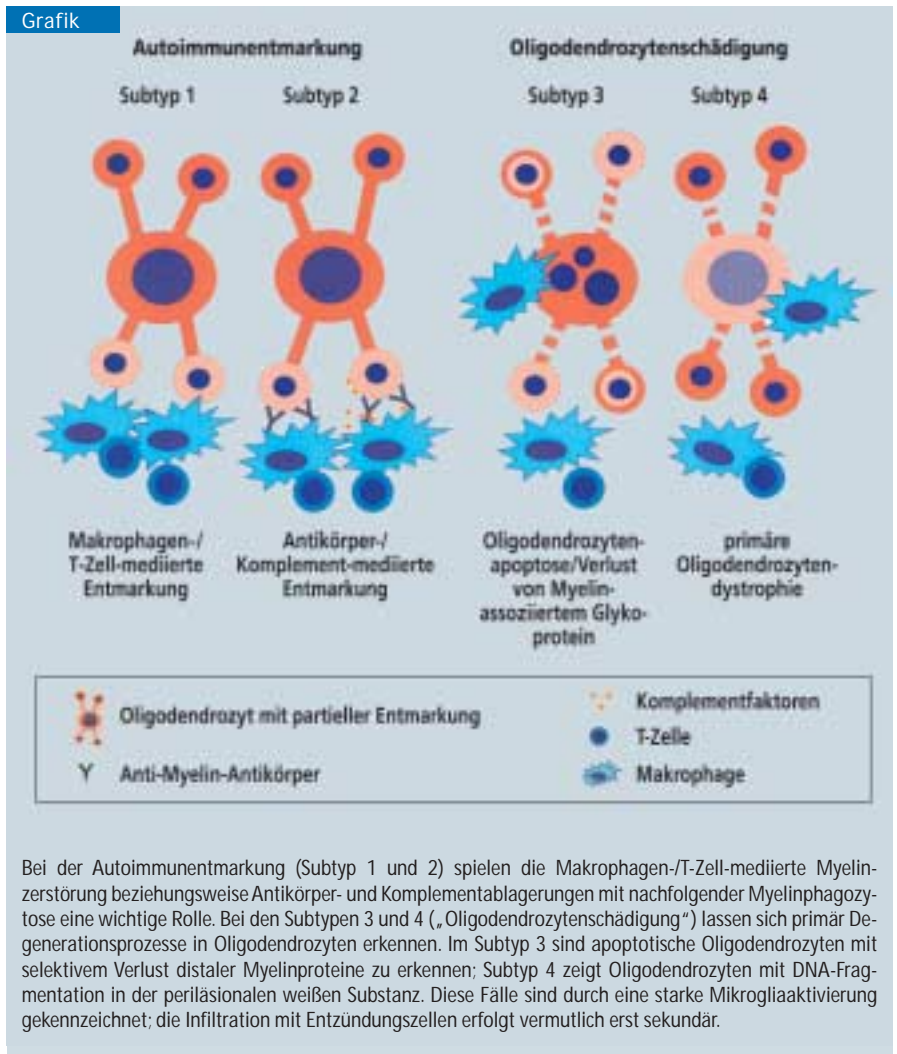
Vor allem bei schubförmig rezidivierenden (RR-MS), aber auch sekundär chronisch progredienten Verläufen der MS (SP-MS) liegen zahlreiche evidenzbasierte Therapiestudien mit immunmodulatorischen und immunsuppressiven Substanzen vor. Diese Studien bildeten 1999 die Grundlage für ein erstes Konsensuspapier der deutschsprachigen MS-Therapeuten (37), das inzwischen zweimal aktualisiert wurde.

**Behandlung schubförmiger Verschlechterungen – Basistherapie und Eskalation**

Als „Schub“ bezeichnet man nach Ausschluss physiologischer Schwankungen akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende neurologische Ausfälle, die mindestens 24 Stunden lang anhalten (34).

Transiente Ausfälle durch Erhöhung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen, zum Beispiel bei Sauna, Sport) oder wenige Minuten dauernde Paroxysmen zählen nicht als Schub.

Die hochdosierte Schubtherapie mit Glucocorticosteroiden (GS) ist seit 20 Jahren die etablierte Behandlung einer akuten Verschlechterung bei MS, für die auch relativ gute evidenzbasierte Studien vorliegen (18). Dabei werden neben den klassischen suppressiven Wirkungen auf humorale und zelluläre Immunprozesse (genomische Effekte über den zytosolischen Steroidrezeptor) im Hochdosisbereich wahrscheinlich auch rasch wirksame, nichtgenomische Effekte erzielt (25). Diese führen über Induktion von T-Zell-Apoptose zu einem beschleunigtem Rückgang der Entzündung (15). Auf empirischer Basis wird in den meisten Studien Methylprednisolon für die „Pulstherapie“ des MS-Schubes verwendet. Eine anschließende orale Steroidgabe über einen Zeitraum von 14 Tagen kann je nach Rückbildung der Symptome und individueller Verträglichkeit angeschlossen werden (Tabelle 1).



Verschiedene Mechanismen können zur Demyelinisierung führen.

Falls auch nach wiederholter Pulstherapie schwere Ausfallsymptome wie Querschnittsmyelitis oder kompletter Visusverlust bestehen, sollte die Möglichkeit einer Plasmaphereseserie unter stationären Bedingungen erwogen werden. Das pathogenetische Rational beruht darauf, dass bei solchen Patienten humoral vermittelte Läsionen aus histopathologischen Studien prinzipiell gut belegt sind. Eine kontrollierte Studie von Weinshenker et al. (53) zeigte eine bis zu 50-prozentige Erfolgchance einer Plasmapheresetherapie. Dabei sollte ein Therapiebeginn innerhalb von vier bis sechs Wochen nach dem Schub erfolgen (23). Eigene Erfahrungen umfassen vor allem Patienten mit schwerer Optikusneuritis. Hier zeigten bei frühzeitiger Durchführung von Plasmapheresen nach Steroidversagen sieben von zehn

betroffenen Patienten eine deutliche Besserung (43).

Nach Abschluss der laufenden Zulassung für die schubförmige Therapie und Klärung aufgetretener Nebenwirkungen könnte künftig der inhibierende VLA-4-Antikörper Natalizumab auch bei der Schubtherapie der MS eingesetzt werden. Eigene Untersuchungen konnten nach VLA-4-Blockade in experimentellen Modellen einen sehr raschen Rückgang der Entzündungsreaktion belegen (28).

**Immunmodulatorische Basistherapie**

**Interferonpräparate** – Zu den Interferon-β- (IFN-β-)Präparaten liegen inzwischen breite Erfahrungen aus circa zehn Jahren seit Zulassung zur Therapie

Tabelle 1

Basis- und Eskalationstherapie Schubförmiger Verschlechterungen

Therapieart	Wirkstoff	Typische Dosierung	Evidenzgrad	Bewertung
Steroide	Methylprednisolon, ggf. Prednisolon	1000 mg/d über 3 Tage oder 500 mg/d über 5 Tage i.v.	Klasse II	empirische Basistherapie
Plasmapherese	Substitution: Humanalbumin	4 Austausche à 500 mL/kg KG	Klasse I	Eskalation bei Steroidversagen
Antikörper	Anti-VLA-4	ca. 300 mg i.v.	Klasse II	weitere Studien nötig (28)

Tabelle 2

Basis- und Eskalationstherapie der RR-MS

Therapieart	Wirkstoff	Typische Dosierung	Evidenzgrad	Bewertung
Immunmodulation	rekombinantes Interferon: IFN $\beta$ -1a oder -1b	IFN- $\beta$ 1a: 1 x 30 $\mu$ g i.m., 3 x 22/44 $\mu$ g s.c.; IFN- $\beta$ 1b: 250 $\mu$ g jeden 2. Tag s.c.	Klasse I	evidenzbasierte Basistherapie
	Glatiramerazetat Oligopeptid	20 mg s.c. täglich	Klasse I	evidenzbasierte Basistherapie
	polyvalentes 7S-Immunglobulin	Für MS: 10–15 g/i.v. einmal pro Monat	Klasse Ib	Basistherapie, zweite Wahl
Immunsuppression	Azathioprin	2,5–3 mg/kg KG täglich oral	Klasse II	Basistherapie, zweite Wahl
	Mitoxantron	12 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Monate i.v.	Klasse I	Eskalationstherapie

RR-MS, Schubförmig rezidivierende MS; KG, Körpergewicht; KOF, Körperoberfläche

bei MS vor (Tabelle 2). Kontrollierte Studien belegen eine Schubreduktion bis etwa 35 Prozent und eine Verminderung neuer Läsionen bis zu 80 Prozent. Trotz gegensätzlicher einzelner Arbeiten (12) gehen die meisten Therapeuten von einem anhaltenden Wirkeffekt aus (Ärztlicher Beirat, Internet: [www.dmsg.de/index](http://www.dmsg.de/index) und die vergleichbare Stellungnahme zu Glatiramerazetat). Aus den mannigfaltigen Wirkmechanismen der IFN- $\beta$ -Präparate sind wahrscheinlich die Hauptwirkungen an der Blut-Hirn-Schranke hervorzuheben (20). Therapiespezifische Nebenwirkungen sind mittlerweile gut untersucht, insbesondere ist die Langzeitgabe gefahrlos (3).

Parallel zu den neuen Diagnosekriterien der MS zur Frühdiagnose unter Zuhilfenahme der Kernspintomographie (34), wurden auch Studien zum Einsatz von IFN- $\beta$ 1a nach dem ersten Schub einer MS erfolgreich abge-

schlossen (zum Beispiel CHAMPS-Studie [4]). Die jetzige Datenlage spricht für den Nutzen einer früh beginnenden Therapie mit IFN- $\beta$ . Das Präparat Avonex ist zugelassen für den Einsatz bei Hochrisikopatienten bereits nach dem ersten klinischen Ereignis. Umstritten sind nach wie vor die Fragen der individuell optimalen Auswahl der drei zugelassenen IFN- $\beta$  Präparate (Avonex: 30  $\mu$ g IFN- $\beta$ 1a intramuskulär einmal pro Woche; Rebif 22 beziehungsweise 44  $\mu$ g IFN- $\beta$ 1a subkutan dreimal pro Woche; Betaferon: 250  $\mu$ g IFN- $\beta$ 1b jeden zweiten Tag) für die Langzeittherapie der RR-MS. Nach wie vor existiert kein prädiktiver Surrogatmarker, auch die Bedeutung neutralisierender Antikörper ist nicht geklärt.

Mehrere kontrollierte Studien mit IFN- $\beta$  bei SP-MS haben eine signifikante Wirksamkeit in frühen Phasen des Übergangs von der schubför-

migen in die chronische Verlaufsform gezeigt. Sowohl die Präparate Betaferon als auch Rebif 44 (bei zusätzlichen Schüben) sind dafür zugelassen. Häufig ist allerdings der klinische Nutzen nicht zufriedenstellend und eine Therapieeskalation erforderlich. Bei primär progredienter MS (PP-MS) ist bisher noch kein überzeugender, klinisch relevanter Wirksamkeitsbeweis erbracht.

**Glatiramerazetat (GLAT)** – GLAT ist ein synthetisches Oligopeptid aus den vier Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin und L-Alanin, L-Tyrosin in zufälliger Mischungsreihenfolge und Größe. Obwohl die Wirkmechanismen dieser antigenspezifischen Behandlung in den letzten Jahren intensiv untersucht wurden (16), können neben immunologischen auch andere Mechanismen zum Therapieerfolg beitragen. Erstmals wurden im Labor von Hohlfeld auch neurobiologische Effekte der GLAT-Wirkung beschrieben: GLAT-spezifische T-Zellen sezernierten nach antigenspezifischer Stimulation vermehrt „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), ein Neurotrophin, das potenziell für das Überleben von Gliazellen und Axonen in der entzündlichen Läsion relevant sein könnte (55). Für die schlüssige Beurteilung der funktionellen Bedeutung werden allerdings weitere (experimentelle) Studien benötigt.

Die klinischen Daten aus der Zulassungsstudie (täglich 20 mg GLAT subkutan) zeigten vergleichbar zu IFN- $\beta$  eine etwa 30-prozentige Schubreduktion. Die GLAT-Therapie hat keine relevanten systemischen Nebenwirkungen und nur geringe lokale Reizerscheinungen. Allerdings kann die Wirklatenz etwas länger als bei IFN- $\beta$ -Präparaten sein.

**Azathioprin und intravenöse Immunglobuline – Basistherapie der zweiten Wahl**

Azathioprin gehört zu den „Veteranen“ der Immuntherapie und wurde erstmals durch Mertens in der Neuroimmunologie zur immunsuppressiven Therapie der Myasthenie eingesetzt. Die MS-Therapiestudien aus den 80er-Jahren (22, 54) erreichen nicht die

Qualität moderner Untersuchungen. Azathioprin ist für die RR-MS zugelassen, begünstigt durch Kostenaspekte und Verfügbarkeit in oraler Darreichungsform. Allerdings muss das erhöhte Risiko für Sekundärlymphome berücksichtigt werden. Wünschenswert wäre die Untersuchung von Azathioprin auf synergistische Wirkungen mit den Interferonen gewesen. Diese Analyse scheiterte wegen erloschener Patentrechte und der Weigerung öffentlicher Kostenträger, von MS-behandelnden Ärzten ausgehende Kombinationsstudien zu unterstützen.

In einem jüngst erschienenen Konsensuspapier wurde der Stellenwert von Immunglobulinen evidenzbasiert beurteilt. Aufgrund von Mängeln im Design kleinerer Studien bei RR-MS sind IVIg („intravenous infusion of immunoglobulins“) trotz positiver Ergebnisse derzeit nicht Mittel der ersten Wahl. Sie sind aber eine Alternative, wenn andere Behandlungen nicht toleriert werden (45). Eine monatliche Einmalgabe von 0,2 g/kg Körpergewicht erscheint hierfür ausreichend (29). Theoretisch sinnvoll wäre auch der peripartale Einsatz von IVIg bei Müttern, die stillen wollen. Zurzeit gibt es für SP-MS, primär chronisch progrediente MS (PP-MS) oder zur Behandlung fixierter Defizite keine wissenschaftliche Grundlage.

### Eskalierende Immuntherapie – Mitoxantron

Mitoxantron wurde zunächst als Novantron für onkologische Indikationen zugelassen. Im Gegensatz zu vielen anderen Chemotherapeutika erwies sich Mitoxantron 1987 auch bei der schwer verlaufenden MS als hochwirksam und insbesondere dem Cyclophosphamid überlegen (17). Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass der zytotoxische Effekt von Mitoxantron über die Induktion von Apoptose, insbesondere von B-Zellen, vermittelt wird. Aufgrund der Ergebnisse der MIMS-I-Studie (19) wurde Mitoxantron im Dezember 2002 für die Therapie rasch-progredienter MS-Verläufe zugelassen. Im klinischen Alltag wird Mitoxantron entweder bei RR-MS Patienten mit hoher Schubfrequenz (typischerweise drei- bis vier-

mal jährlich unter Basistherapeutika, teils zunehmendes Residuum) oder bei SP-MS mit drohendem Verlust der Gehfähigkeit eingesetzt. Limitierend ist die Kardiotoxizität; in der Neurologie wird eine kumulative Lebenszeitdosis von 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als Grenzdosis angesehen (48). Die Patienten sollten zudem über die sehr niedrigen Risiken eines Sekundärlymphoms (13) sowie über die Gefahr einer Infertilität, analog zu Cyclophosphamid, aufgeklärt werden.

### Neue therapeutische Ansätze

Der inhibierende VLA-4-Antikörper Natalizumab besitzt nach sehr guten Ergebnissen einer Phase-IIb-Studie (36), mit mehr als 90-prozentiger Reduktion der kernspintomographisch belegten floriden Entzündungsherde ein hohes Potenzial, nach Abschluss der laufenden Zulassungsstudien ein festes Element bei der Basistherapie der MS zu werden. Die Applikationsart von Natalizumab, als Kurzinfusion in vierwöchigen Intervallen, könnte vielen MS-Patienten mit „Spritzenphobie“ und Angst vor häufiger Selbstinjektion entgegenkommen. Allerdings wurde Ende Februar 2005 von zwei Patienten berichtet, die unter Kombinationstherapie von Natalizumab mit IFN-β1a (Avonex) eine schwere Leukoenzephalopathie entwickelten. Bis zur Klärung hat die Herstellerfirma das Medikament aus dem Handel genommen.

Verschiedene Studien zielen auf orale Therapeutika. Dazu zählt die Substanz Teriflunomid, die in einer Phase-IIb-Studie über neun Monate eine circa 60-prozentige Reduktion neuer Entzündungsherde erreichte, sowie Laquinimod. Außerdem wurde in den letzten Jahren ein nichtpeptidischer, funktioneller Antagonist des Chemokin-Rezeptor-1 (RANTES-Rezeptor, Substanz Berlex BX 471) entwickelt (11). Derzeit läuft dazu eine Phase-II-MS-Studie. Die zur oralen Behandlung einer moderat bis schwer verlaufenden Psoriasis eingesetzten Fumarsäureester führen zu einer verminderten Th1-Antwort, vermutlich über eine veränderte Polarisation dendritischer Zellen (30). Eigene, noch

unpublizierte Daten sprechen für eine Wirksamkeit bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE). Momentan läuft eine Phase-II-Studie mit oral verabreichbarem Dimethylfumarat (Studie C1900).

Als weitere oral zu applizierende, potenzielle Therapieoption sind die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA-Reduktase-Hemmer (auch als Statine bekannt) zu nennen. In den letzten Jahren wurden bei diesen schon über lange Zeit eingesetzten Substanzen immunmodulatorische Eigenschaften entdeckt (38). Allerdings liegen derzeit nur die Daten einer kleinen klinischen Phase-II-Studie mit Simvastatin bei RR-MS vor (52). Vor der endgültigen Beurteilung sollte das Ergebnis einer in Kürze beginnenden längerdauernden Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Statinen bei multipler Sklerose abgewartet werden.

Vor allem in den experimentellen Modellen werden trophische Faktoren untersucht, die das Überleben von Glia- und Nervenzellen im entzündeten ZNS beeinflussen. Zu den Substanzen LIF („leukemia inhibitory factor“) (9) und Erythropoietin (EPO) liegen bereits aussichtsreiche Ergebnisse vor, die möglicherweise bald Pilot-Studien bei multipler Sklerose nach sich ziehen. Die neurobiologisch sehr wichtige Stammzellforschung bei multipler Sklerose ist leider von diesem Stadium noch deutlich entfernt.

### Alternative und symptomatische Therapie

In den letzten Jahren wurde auch eine Reihe von Therapiestudien bei MS durchgeführt, die ergebnislos oder unerwartet negativ ausfielen (54). Es ist nachvollziehbar, dass sich gerade MS-Patienten mit ungünstigem Verlauf auch alternativen Therapieansätzen zuwenden, deren Wirksamkeit aber fragwürdig oder sogar gefährlich sein kann. Zur objektiven Information sei auf die Internetseite der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG; www.dmsg.de) verwiesen. Auch sollte die kürzlich von einer Expertengruppe bewertete symptomatische MS-Therapie berücksichtigt werden (21).

## Schlussfolgerung

Parallel zu Fortschritten in der Pathogeneseforschung kam es in den letzten zehn Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Immuntherapie bei Patienten mit schubförmiger oder sekundär chronisch progredienter MS. Die ersten Daten zu der verbesserten Langzeitprognose der Erkrankung unter Immuntherapie lassen nicht nur eine Besserung der Behinderung, sondern auch der Kognition und Ausdauerbelastbarkeit erwarten. Diese Aspekte der multiplen Sklerose wurden in den letzten Jahren zunehmend besser realisiert und sollten bei der Kosten-Nutzen-Analyse mit berücksichtigt werden. Für die primär chronisch progrediente MS sind vergleichbare Fortschritte noch nicht umgesetzt worden.

Prof. Gold hat Vortragshonorare erhalten von den Firmen Bayervital, Biogen, Schering, Serono, Sanofi-Aventis, Teva und Wyeth. Er war Leiter der klinischen Prüfung (LKP) für Studien der Firmen Bayervital, Biogen und Teva, und ist derzeit LKP für die Wyeth-Studie MIMS II. Prof. Gold erhielt Forschungsunterstützungen von den Firmen Biogen, Schering, Serono, Sanofi-Aventis und Teva. Frau Jun.-Prof. Stadelmann erhielt Honorare für Vorträge im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen für die Firmen Biogen, Schering, Serono und Teva. Prof. Brück erhielt Honorare für Vorträge bei Fortbildungsveranstaltungen der Firmen Aventis-Teva, Biogen, Schering und Serono sowie Forschungsunterstützungen von der Firma BiogenIdec. Prof. Bähr und Frau Dr. Diem haben Forschungsunterstützungen erhalten von den Firmen BiogenIdec, Serono, Schering und Teva.

Manuskript eingereicht: 27. 9. 2004; revidierte Version angenommen: 17. 11. 2004

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 1204–1210 [Heft 17]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit1705](http://www.aerzteblatt.de/lit1705) abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:

**Prof. Dr. med. Ralf Gold**

Institut für Multiple Sklerose Forschung  
Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität  
und Gemeinnützige Hertie-Stiftung  
Waldweg 33  
37073 Göttingen  
E-Mail: [r.gold@med.uni-goettingen.de](mailto:r.gold@med.uni-goettingen.de)



Weitere Informationen im Internet  
[www.dmsg.de](http://www.dmsg.de)

## DISKUSSION

zu dem Beitrag

### Evidenzbasierte Missverständnisse beim Mammakarzinom

Erkrankungsrisiko und  
Mortalitätsreduktion

von

Prof. Dr. med. Rainer Kürzl

in Heft 36/2004

### Zahl der Falschbefunde senken

Die Arbeit beweist erneut, dass die Mortalität des Mammakarzinoms durch Screening nicht deutlich gesenkt wird. Trotzdem sollte die Einführung des Mammographiescreenings unter den gegebenen Umständen begrüßt werden.

Der Bundestagsantrag der Regierungsparteien beschränkt sich nicht auf die Reduktion der Mortalität, sondern möchte den derzeitigen Sumpf des „grauen“ Screenings mit 4 000 000 Mammographien jährlich trocken legen, um die Rate der Falschbefunde auf erträgliche 3,5 Prozent zu senken. Sollte dieses Vorhaben zum Vorteil der Patientinnen, der qualifizierten Fachärzte, der Krankenkassen und der Volkswirtschaft gelingen, dann hat das Mammographiescreening seinen Zweck erfüllt und kann wieder abgeschafft werden.

**Dr. med. Nathan Warszawski**

Radiologische Praxisklinik  
Ringstraße 44  
32427 Minden  
[dr.warszawski@web.de](mailto:dr.warszawski@web.de)

### Effizienz des Screenings zweifelhaft

Ich wünsche mir dringend mehr diesbezügliche Veröffentlichungen auch zu anderen „Vorsorgeuntersuchungen“ (wie zum Beispiel bei Osteoporose, Glaukom, Melanom).

Zur Validität eines Mammographiescreenings wäre noch eine andere Zahl interessant: die „number needed to screen“, vergleichbar der „number needed to treat“, die nicht nur den EbM-Interessierten geläufig sein dürfte. Wenn man unterstellt, dass durch die Einführung des flächendeckenden Screenings in Deutschland ein ähnlich hoher Prozentsatz von Frauen erreicht werden könnte wie in der zitierten Studie von Nyström et al., müsste man 1 428 Frauen über zehn Jahre in Zweijahresabständen mammographieren, um einen Todesfall zu verhindern. Die Umsetzung des Programmes (Implementierung großer Zentren mit Anreise über große Entfernungen) dürfte einen deutlich schlechteren Deckungsgrad ergeben als in der Studie, erste Zahlen aus Bayern sind eher ernüchternd. Unter dem im SGB V fixierten Wirtschaftlichkeitsgebot dürfte selbst die flächendeckende Statinversorgung zur Primärprophylaxe effektiver sein. Es bedarf wahrscheinlich erklärender Unterstützung aus der psychoanalytischen Ecke, warum trotz dieser deprimierenden epidemiologischen Daten mit erheblichem Druck und ohne nennenswerte Widerstände Ressourcen eingesetzt werden, die eigentlich nicht mehr verfügbar sind.

**Dipl.-Med. Christoph Ziemer**

Marienstraße 9  
30982 Pattensen  
E-Mail: [christoph.ziemer@dgn.de](mailto:christoph.ziemer@dgn.de)

### Missinterpretation

Leider hat der Autor Ergebnisse missinterpretiert. Da eine Auseinandersetzung mit jeder Interpretation den Rahmen eines Leserbriefs sprengen würde, beschäftige ich mich im Folgenden lediglich mit seinen Schlussfolgerungen. Ich möchte hinzufügen, dass ich, wie vom Autor getan, so argumentiere, als ob das Cochrane-Review von Olsen und Gøtzsche (1) nicht existieren würde.

Man sollte bei aller Vorsicht nicht zur Untertreibung neigen: Das Erkrankungsrisiko liegt von 50. bis zum 80. Lebensjahr zwischen „0,2 und 0,3 Prozent“, dies aber nicht kumuliert, wie man die Aussage verstehen muss, sondern jährlich (wie man mit etwas Fan-

## Literaturverzeichnis Heft 17/2005, zu:

Ralf Gold<sup>1</sup>  
Christine Stadelmann<sup>2</sup>, Ralf Linker<sup>1,3</sup>  
Ricarda Diem<sup>3</sup>, Mathias Bähr<sup>1,3</sup>  
Wolfgang Brück<sup>1,2</sup>

# Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der multiplen Sklerose

Potenzial für die Erweiterung der therapeutischen Optionen

## Literatur

- Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornek B, Stadelmann C, Steffler A, Brück W et al.: Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 25–33.
- Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R et al.: Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000; 192: 393–404.
- Bayas A, Rieckmann P: Managing the adverse effects of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf* 2000; 22: 149–159.
- Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP et al.: Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002; 51: 481–490.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W: Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174–1183.
- Bo L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mork SJ: Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 2003; 9: 323–331.
- Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ: Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 723–732.
- Brück W, Kuhlmann T, Stadelmann C: Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 181–185.
- Butzkueven H, Zhang JG, Soilu-Hanninen M, Hochrein H, Chionh F, Shiphani KA et al.: LIF receptor signaling limits immune-mediated demyelination by enhancing oligodendrocyte survival. *Nat Med* 2002; 8: 613–619.
- Davie CA, Barker GJ, Webb S, Tofts PS, Thompson AJ, Harding AE et al.: Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axon loss. *Brain* 1995; 118: 1583–1592.
- Elices MJ: BX-471 Berlex. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 865–869.
- Filippini G, Munari L, Incurvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R et al.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545–552.
- Ghalie RG, Mauch E, Edan G, Hartung HP, Gonsette RE, Eisenmann S et al.: A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 441–445.
- Goebels N, Hofstetter H, Schmidt S, Brunner C, Wekerle H, Hohlfeld R: Repertoire dynamics of autoreactive T cells in multiple sclerosis patients and healthy subjects: epitope spreading versus clonal persistence. *Brain* 2000; 123 Pt 3: 508–518.
- Gold R, Buttgerit F, Toyka KV: Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol* 2001; 117: 1–8.
- Gold R, Heidenreich F, Kappos L: Immunotherapy of multiple sclerosis with glatiramer acetate mechanisms of action and results from therapeutic trials. *Akt Neurol* 2001; 29: 345–351.
- Gonsette R, Demonty L: Mitoxantrone: a new immunosuppressive agent in multiple sclerosis. In: Gonsette R, Delmotte P, eds.: Recent advances in multiple sclerosis therapy. Elsevier science Publishers 1989: 161–164.
- Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R: [Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]. *Nervenarzt* 2001; 72: 577–589.
- Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
- Hartung HP, Kieseier BC: Targets for the therapeutic action of interferon-beta in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 825–826.
- Heinze T et al.: Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl. 1): 2–39.
- Kappos L, Patzold U, Dommasch D, Poser S, Haas J, Krauseneck P et al.: Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis – results of the German multicenter study. *Ann Neurol* 1988; 23: 56–63.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143–146.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WEF et al.: Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999; 189: 865–870.
- Krauss S, Brand MD, Buttgerit F: Signaling takes a breath – new quantitative perspectives on bioenergetics and signal transduction. *Immunity* 2001; 15: 497–502.
- Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W: Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202–2212.
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115–121.
- Leussink VI, Zettl UK, Jander S, Pepinsky RB, Lobb RR, Stoll G et al.: Blockade of signaling via the very late antigen (VLA-4) and its counterligand vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) causes increased T cell apoptosis in experimental autoimmune neuritis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 103: 131–136.
- Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K: No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9: 565–572.
- Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, Rea D, van der Plas MJ, Thio B et al.: Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur J Immunol* 2004; 34: 565–575.
- Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ et al.: Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996; 119: 701–708.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H: A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999; 122: 2279–2295.
- Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H: Distinct patterns of Multiple Sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6: 259–274.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA et al.: A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*

- 2003; 348: 15–23.
36. MS-Therapie. Konsensusgruppe: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 371–386.
  37. Neuhaus O, Stuve O, Zamvil SS, Hartung HP: Are statins a treatment option for multiple sclerosis? *Lancet Neurol* 2004; 3: 369–371.
  38. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA: T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature* 1990; 346: 183–187.
  39. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, Brück W, Budka H, Jellinger K et al.: Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 1311–1322.
  40. Pette M, Fujita K, Wilkinson D, Altmann DM, Trowsdale J, Giegerich G et al.: Myelin autoreactivity in multiple sclerosis: recognition of myelin basic protein in the context of HLA-DR2 products by T lymphocytes of multiple-sclerosis patients and healthy donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7968–7972.
  41. Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, Mitsumori T, Lapiere Y, Arnold DL et al.: Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002; 125: 2646–2657.
  42. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R: Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081–1083.
  43. Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, Babbe H, Roers A, Rajewsky K et al.: Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2428–2433.
  44. Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Brück W, Hohlfeld R, Lassmann H: BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain* 2002; 125: 75–85.
  45. Stangel M, Gold R: [Use of IV immunoglobulins in neurology evidence-based consensus]. *Nervenarzt* 2004; 75: 801–816.
  46. Steinman L: Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 762–764.
  47. Strotmann JM, Spindler M, Weilbach FX, Gold R, Ertl G, Voelker W: Myocardial function in patients with multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrolone. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1222–1225.
  48. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New Engl J Med* 1998; 338: 278–285.
  49. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP et al.: The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53: 466–472.
  50. Tuohy VK, Yu M, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP: Diversity and plasticity of self recognition during the development of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1682–1690.
  51. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S et al.: Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607–1608.
  52. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW et al.: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–886.
  53. Wiendl H, Hohlfeld R: Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs* 2002; 16: 183–200.
  54. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K et al.: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051–1055.
  55. Ziemssen T, Kumpfel T, Klinkert WE, Neuhaus O, Hohlfeld R: Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. *Brain* 2002; 125: 2381–2391.