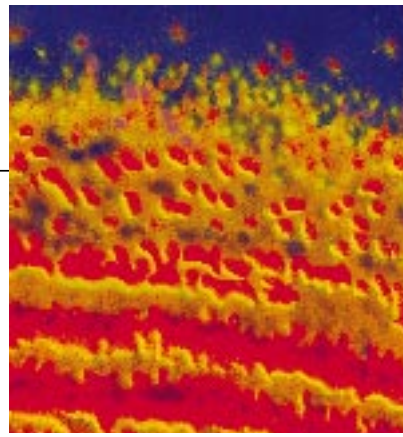
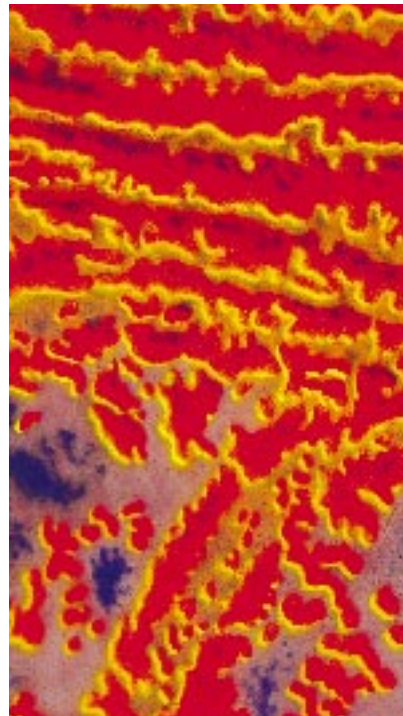


SCHERING



# Multiple Sklerose

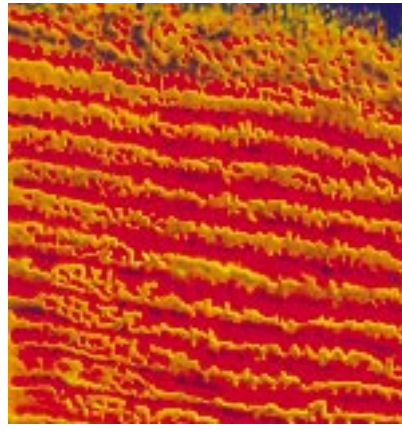
Diavortragsreihe über MS



**Epidemiologie  
und Ätiologie**

**1**

Titelbild: Künstlerische  
Darstellung konzentrischer  
Myelinschichten, die eine gesunde  
Nervenfaser umhüllen



# Multiple Sklerose

Diavortragsreihe über MS

Mitherausgeber:

**G. C. Ebers**

Abteilung für Klinische und  
Neurologische Forschung  
Universität von Western Ontario  
Kanada



## Vorwort

Erkrankungen, die durch die Interaktion von Genen und Umwelt sowie durch den Zufall bestimmt werden - wie Atherosklerose, Bluthochdruck und Krebs, die häufigsten Krankheits- und Todesursachen in den Industrienationen - sind komplexer Natur. Dies scheint auch für die meisten chronischen Autoimmunkrankheiten zu gelten. Die Multiple Sklerose, eine Krankheit, die nach Ansicht vieler Forscher eine autoimmune Genese hat, ist ein Musterbeispiel für die Komplexität der Interaktion von Genen, Umwelt und Zufall. Im nachfolgenden Text fassen wir das umfangreiche epidemiologische Wissen über die Multiple Sklerose zusammen, bewerten es und versuchen, es in den allgemeinen ätiologischen Kontext zu stellen.



George C. Ebers

## Mitherausgeber

*Dr. George C. Ebers schloß 1970 an der Universität Toronto sein Medizinstudium ab. Seine klinische Ausbildung begann in McGill, und er verbrachte ein Jahr als praktischer Arzt in Strathroy, Ontario. Von 1972 bis 1975 arbeitete er in Cornell in der Neurologie, und von 1975 bis 1977 hatte er ein Postdoktoranden-Stipendium an der Rockefeller-Universität. Am Green College in Oxford war er 1986/87 Gasthörer. Seit vielen Jahren arbeitet er in den Bereichen Epidemiologie, klinische Studien und Molekulargenetik mit einem besonderen Schwerpunkt in Multipler Sklerose. Seine Arbeitsgruppe hat wichtige Beiträge für das Verständnis dieser Krankheit sowie einer Anzahl neuromuskulärer Krankheiten geleistet. Er ist Mitherausgeber zahlreicher Zeitschriften und ist Autor und Co-Autor von etwa 150 wissenschaftlichen Veröffentlichungen.*

Zur Verfügung gestellt als Fortbildungsservice der Schering AG.

Erste Auflage 1995.

Die in diesem Bildungsprogramm ausgedrückten Meinungen entsprechen nicht unbedingt denen von Schering AG.

©1995 Schering AG. Alle Rechte vorbehalten, einschliesslich der Übersetzung in andere Sprachen. Kein Teil dieses Buches darf ohne Genehmigung der Schering AG in jeglicher Form oder auf jegliche Weise, weder elektronisch noch mechanisch, vervielfältigt oder übertragen werden, einschliesslich Fotokopie, Aufzeichnung, und jeglicher anderer Systeme zur Speicherung und Wiederauffindung von Informationen.



<b>Inhalt</b>	
<b>Mitherausgeber</b>	<b>i</b>
<b>Vorwort</b>	<b>i</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>Was ist Multiple Sklerose?</b>	<b>2</b>
Verlaufsformen der MS	
Progredienz der MS: die körperlichen Folgen	
<b>Epidemiologie und Ätiologie</b>	<b>6</b>
Was läßt sich aus epidemiologischen Studien ableiten?	
Welche Probleme können auftreten?	
Wer bekommt MS? Faktoren, die eine Rolle spielen.	
<b>Epidemiologie: Umweltfaktoren</b>	<b>9</b>
Geographische Faktoren	
Demographische Faktoren	
Soziokulturelle Faktoren	
<b>Epidemiologie: genetische Faktoren</b>	<b>19</b>
Familiär auftretende MS	
Loci, die eine Disposition bewirken können	
<b>Schlußfolgerungen</b>	<b>24</b>
Was lassen epidemiologische Studien vermuten?	
Ist MS eine Autoimmunkrankheit?	
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>26</b>

## Verzeichnis der Abbildungen

- 1.1 Hauptmerkmale der MS
- 1.2 Verlaufsformen der MS
- 1.3 Was sich aus epidemiologischen Studien ableiten läßt
- 1.4 Wer bekommt MS? Faktoren, die eine Rolle spielen.
- 1.5 MS-Prävalenzraten in Australien und Neuseeland
- 1.6 MS-Prävalenzraten in Nordamerika, Sizilien und Malta
- 1.7 Vergleich des MS-Risikos bei verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA
- 1.8 Häufigkeit der MS bei Frauen im Vergleich zu Männern
- 1.9 Altersspezifische Inzidenzraten für MS
- 1.10 Was läßt sich aus Migrationsstudien ableiten?
- 1.11 MS-Epidemien
- 1.12 Soziokulturelle Faktoren, die bei der Epidemiologie der MS eine Rolle spielen
- 1.13 Konkordanzraten in Zwillingsstudien
- 1.14 Gene, die eine Disposition für MS bewirken könnten
- 1.15 Faktoren, die bei der Ätiologie der MS eine Rolle spielen

## Was ist Multiple Sklerose?

Abbildung  
1.1

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung, die auf das zentrale Nervensystem (ZNS) begrenzt ist. Diese Krankheit, die wahrscheinlich eine autoimmune Genese hat, ist die häufigste Ursache chronischer neurologisch bedingter Invalidität bei jungen Erwachsenen. MS ist gekennzeichnet durch die disseminierte Verteilung von Entmarkungsherden (Plaques) im ZNS. Diese Plaques können zu verschiedenen Zeiten an verschiedenen Stellen des ZNS auftreten, es gibt jedoch Prädilektionsstellen, beispielsweise den Nervus opticus.<sup>1</sup>

Abbildung  
1.1

- entzündliche, demyelinisierende Erkrankung
- auf das zentrale Nervensystem begrenzt
- häufigste Ursache chronischer neurologisch bedingter Invalidität bei jungen Erwachsenen
- beginnt normalerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr
- die Krankheit verläuft im Frühstadium schubförmig-remittierend
- allmählich fortschreitende Invalidität

Hauptmerkmale der MS

Die zufällige Verteilung der Plaques im ZNS hat eine Vielzahl klinischer Symptome zur Folge wie

Sensibilitätsstörungen (Verlust sensibler Empfindungen sowie Mißempfindungen), Muskelschwäche, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, kognitive Störungen, psychiatrische Störungen, Müdigkeit, Schmerzen, Störungen bzw. Ausfall der Blasenkontrolle.<sup>2</sup> Die Krankheit ist jedoch sehr komplex, und die Symptome variieren im Verlauf der Krankheit und sind auch von Patient zu Patient verschieden.<sup>3</sup>

Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn ist 30 Jahre. Nur selten wird bei Patienten, die jünger als 10 oder älter als 59 Jahre sind, die Erstdiagnose MS gestellt.<sup>4</sup> Bei Frauen beginnt die Krankheit etwa ein bis zwei Jahre früher als bei Männern.<sup>4</sup> Zudem sind Frauen - ungefähr im Verhältnis 2:1 - häufiger betroffen als Männer.<sup>4</sup> Der ethnische Ursprung ist ein weiterer Faktor, der die MS-Disposition beeinflusst. Generell sind Weiße anfälliger für MS als Schwarze oder Orientalen.<sup>5</sup>

Das Bild wird weiter kompliziert durch eine offensichtliche Abhängigkeit des MS-Risikos von der geographischen Breite, denn das Risiko steigt allgemein mit zunehmendem Abstand vom Äquator an.<sup>5</sup> Eine Migration in jungen Jahren zwischen Gebieten, die auf verschiedenen Breitengraden liegen, ist mit einer Veränderung des Risikos verbunden.<sup>5</sup> (In den nachfolgenden Kapiteln finden Sie eine genauere Erörterung dieser Thematik sowie weiterer Themen, die hierauf Bezug nehmen.)

## Verlaufsformen der MS

Abbildung  
1.2

Der natürliche Verlauf der MS ist sehr variabel.<sup>5</sup> Symptome können auftreten, verschwinden

und wieder auftauchen; es kann zu einer allmählichen Verschlechterung kommen, der Zustand kann aber auch über lange Zeiträume unverändert bleiben. Trotz dieser Variationsbreite lassen sich unterschiedliche Verlaufsformen der Krankheit voneinander abgrenzen und die MS-Patienten entsprechend des Verlaufs ihrer Krankheit einteilen.

Zahlreiche Begriffe werden verwendet, um die Erscheinungsformen der Krankheit zu beschreiben.<sup>7</sup> Die Bedeutung dieser Begriffe ist nicht eindeutig, es sei denn, sie wurden für Forschungszwecke genau definiert. Die folgende Einteilung der Verlaufsformen kann jedoch hilfreich sein: schubförmig-remittierende, chronisch-progrediente und benigne MS.

### Schubförmig-remittierende MS

Diese Verlaufsform beginnt mit dem akuten oder subakuten Auftreten neurologischer Symptome, die bei den meisten Patienten vollständig oder teilweise wieder verschwinden.<sup>6,7</sup>

Weitere Schübe treten in unregelmäßigen Zeitabständen auf.

Ein Schub ist das Auftreten eines neuen Symptoms, das Wiederauftreten eines bereits früher aufgetretenen Symptoms oder die Verschlechterung eines bereits vorhandenen Symptoms - jederzeit nach dem ersten Schub. Ein echter Schub hält länger als 24 bis 48 Stunden an. Es kann zu einer vollständigen Erholung von solchen Schüben kommen, aber wenn es nicht dazu kommt, wird die Behinderung des Patienten mit der Zeit zunehmen. Deshalb umfaßt die Verlaufsform der schubförmig-remittierenden MS Patienten mit unterschiedlichem Behinderungsgrad.

Die veröffentlichten Prävalenzraten für diese Verlaufsform variieren von Studie zu Studie und hängen von der genauen Definition der schubförmig-remittierenden MS ab, die von den Untersuchern verwendet wurde. Weinschenker *et al.* liefern jedoch eine brauchbare Richtlinie: sie kamen zu dem Ergebnis, daß zumindest in einem frühen Krankheitsstadium 66-85% ihrer Patienten einen schubförmig-remittierenden Verlauf aufwiesen (die unterschiedliche prozentuale Verteilung beruht darauf, daß verschiedene Populationen untersucht wurden).<sup>8</sup>

### Chronisch-progrediente MS

Es gibt zwei Formen der chronisch-progredienten MS: eine primäre und eine sekundäre Form. Bei manchen Patienten kommt es nach Ausbruch der Krankheit nie zu einer Besserung. Statt dessen nimmt die Behinderung allmählich zu - ohne Schübe und ohne Remissionen. Hierbei handelt es sich um *primär progrediente MS*. Schätzungen der Prävalenz schwanken zwischen 9% und 37%, wobei die meisten Übersichtsarbeiten die Prävalenz mit etwa 10% angeben.<sup>1,6</sup>

Mit der Zeit entwickelt sich die schubförmig-remittierende MS häufig zu einer Krankheitsform, bei der eine irreversible Behinderung allmählich zunimmt. Dies wird als *sekundär pro-*

Abbildung  
1.2

#### Schubförmig-remittierend

- über mehrere Jahre in unregelmäßigen Abständen auftretende Schübe
  - in den ersten 3-4 Jahren häufiger
- Remissionen sind von Patient zu Patient und von Schub zu Schub sehr unterschiedlich ausgeprägt
- der Grad der Behinderung nimmt häufig mit jedem weiteren Schub zu

#### chronisch-progredient

- primär
- sekundär

- langsamer, nicht aufhaltbarer neurologischer Funktionsverlust
  - ab Krankheitsbeginn
  - nach einem anfänglich schubförmig-remittierenden Verlauf

#### benigne

- wenige Schübe
- geringer Behinderungsgrad

Verlaufsformen der MS

*grediente MS* bezeichnet.<sup>6</sup> Der Anteil der Patienten, die eine progrediente Verlaufsform entwickeln, nimmt mit der Dauer der Erkrankung zu. Weinschenker *et al.* fanden, daß 41% der Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf die sekundär progrediente Phase innerhalb von 6 bis 10 Jahren nach Ausbruch der Krankheit erreicht hatten.<sup>8</sup> Bei einer Untersuchung 11 bis 15 Jahre nach dem Ausbruch der Krankheit hatten 58% der ursprünglichen Population eine progrediente Verlaufsform entwickelt.<sup>8</sup>

Die sekundäre Progredienz zeigt sich bei den verschiedenen Patienten in unterschiedlicher Weise. Am häufigsten handelt es sich um eine langsame, stetige Verschlechterung, manchmal jedoch wird eine anfänglich schnelle Progredienz von einem langsameren Fortschreiten der Behinderung abgelöst. Der Grad der Behinderung kann aber auch über lange Zeiträume unverändert bleiben, und mehrere andere Varianten sind ebenfalls möglich. Wie der Verlauf der langsamen Progredienz auch aussieht, sobald diese Verlaufsform vorliegt, kommt es nur selten zu einer Remission der Behinderung.

Die Magnetresonanztomographie (MRI) deutet darauf hin, daß die primär und die sekundär progrediente MS biologisch verschieden sind.<sup>6</sup> In der Praxis können diese beiden Formen jedoch nicht immer unterschieden werden. Die primär progrediente MS bricht meist später aus (um das 37 Lebensjahr herum) als die schubförmig-remittierende Form.<sup>7</sup>

### **Benigne MS**

Die benigne MS ist gekennzeichnet durch entweder einen noch viele Jahre nach der Diagnosestellung nur geringen Behinderungsgrad oder durch eine im Laufe der Zeit nur sehr langsame Zunahme der Behinderung.<sup>7</sup>

In den gutartigsten Fällen wird die MS erst bei alten Menschen post mortem im Rahmen einer Autopsie entdeckt. Die Definition der benignen MS ist willkürlich, und es gibt keinen zwingenden Grund, sie als gesonderte Entität zu betrachten.

Unabhängig davon, wie die benigne MS definiert wird, zeigen alle Studien, daß manche Patienten selbst nach langer Krankheitsdauer nur eine leichte Behinderung aufweisen. Andererseits beobachten MS-Experten, daß eine über einen langen Zeitraum benigne Verlaufsform plötzlich aggressiver werden und zu einer ernststen Behinderung führen kann.<sup>8</sup> Insgesamt liegt 10 Jahre nach der Diagnosestellung bei einem Drittel der Patienten eine benigne Verlaufsform vor (keine oder nur eine leichte Behinderung); 20 Jahre nach der Diagnosestellung ist dieser Anteil auf ein Fünftel abgesunken.<sup>6</sup>

### **Progredienz der MS: Die körperlichen Folgen**

Die Variabilität der MS macht es sehr schwierig vorherzusagen, wie die einzelnen Patienten von der Krankheit beeinträchtigt sein werden. Der folgende Bericht beschreibt die Progredienz eines "typischen" Falls mäßig schwerer MS. Es ist aber wichtig, daran zu denken, daß die Erfahrungen vieler MS-Patienten von dem im folgenden beschriebenen Beispiel abweichen werden.<sup>9</sup>

### **Falldarstellung**

Innerhalb weniger Wochen nach einem ersten Schub mit sensorischen Störungen erholt sich die Patientin, eine Frau, die etwa 24 Jahre alt ist, vollständig. Es ist wahrscheinlich, daß in diesem Stadium noch keine Diagnose gestellt worden ist.

Die Krankheit bleibt in der Folgezeit latent, und es kann mehrere Monate bis mehrere Jahre dauern, bevor sich

weitere Symptome zeigen. Diese Symptome unterscheiden sich normalerweise, aber nicht in allen Fällen, von denen des ersten Schubes.<sup>9</sup> Wieder ist die Remission vollständig.

Ein weiterer Schub tritt innerhalb der nächsten zwei Jahre auf. Diesmal können die Symptome eine Schwäche in beiden Beinen umfassen.<sup>9</sup> Anhaltende leicht behindernde Symptome bleiben nach diesem Schub zurück (z. B. Schwäche in einem Bein bei Müdigkeit und das Unvermögen zu rennen).

In den nächsten drei bis vier Jahren kommt es alle 6 bis 24 Monate zu einem Schub. Jedesmal ist die Remission geringer ausgeprägt, und die Symptome, die persistieren, sind immer schwerwiegender. Schließlich liegt eine andauernde eingeschränkte Gehfähigkeit vor, vielleicht ein Tremor, und wahrscheinlich eine Störung der Blasenkontrolle.<sup>9</sup>

Nach dem aktiven Stadium von Schub und Remission, das mehrere Jahre andauert, ist eine Änderung des Krankheitsverlaufs wahrscheinlich. Es kommt nicht mehr zu akuten Schüben und spontaner Remission. Der Schweregrad der Symptome bleibt gleich, wenn auch gewisse Schwankungen im

Laufe des Tages und von Tag zu Tag vorkommen können. Viele Patienten bleiben für viele Jahre in diesem Stadium.<sup>9</sup>

Bei schwereren Verlaufsformen der MS geht diese Periode relativer Stabilität schließlich in ein progredientes Stadium über, in dem die Behinderung mit der Zeit zunimmt, bis der Patient einer ständigen pflegerischen Fürsorge bedarf. Dieser Zustand kann für Jahre bestehen, bis Komplikationen wie beispielsweise eine Nierentzündung oder eine Pneumonie zum Tod führen.<sup>9</sup>

### **Der Ausgang der MS**

Die meisten MS-Patienten sterben an Komplikationen, die Folge der Immobilität sind (wie beispielsweise Infektionen), oder an Krankheiten, die in keinem Zusammenhang mit der MS stehen. Obwohl der Tod in sehr seltenen Fällen innerhalb von 1-2 Jahren eintreten kann, beträgt die durchschnittliche Lebensdauer mindestens 25 Jahre (nach Krankheitsbeginn). Eine Studie kam zu dem Ergebnis, daß 50% der an MS erkrankten Männer nach dem Ausbruch der Krankheit noch eine Überlebenszeit von mehr als 35 Jahren haben.<sup>9</sup>

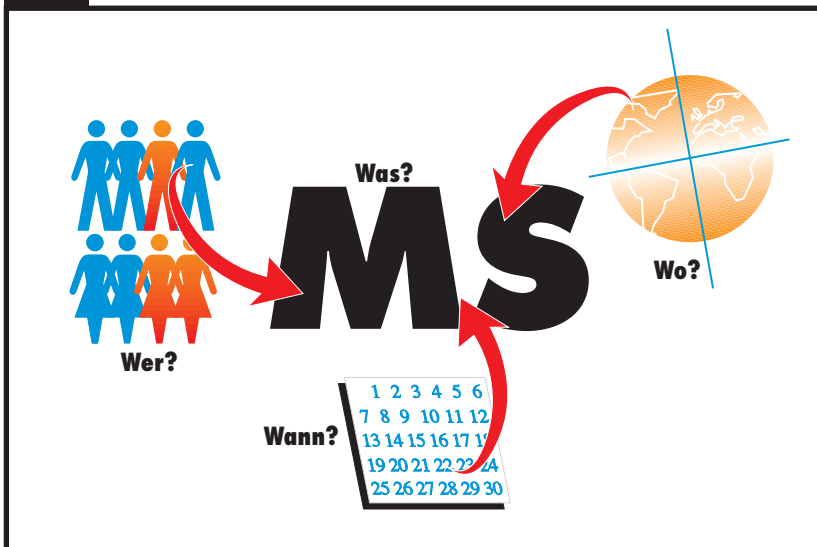
## Epidemiologie und Ätiologie

Abbildung  
1.3

Die Multiple Sklerose wurde vor über 150 Jahren zum ersten Mal beschrieben, aber ihre

Ursache(n) ist (sind) immer noch unbekannt. Obwohl viele Hypothesen aufgestellt und viele Faktoren, die bei der Ätiologie der MS eine Rolle zu spielen scheinen, untersucht wurden, konnte keine einzelne "Ursache" gesichert werden. Dennoch liefert ein Forschungsgebiet, nämlich die Epidemiologie, wichtige Anhaltspunkte für die möglichen Ursachen der MS.

Abbildung  
1.3



Was sich aus epidemiologischen Studien ableiten lässt

## Was läßt sich aus epidemiologischen Studien ableiten?

Die Epidemiologie untersucht das Auftreten und die Häufigkeitsverteilung von Krankheiten in definierten Populationen sowie die Faktoren, die dieses Auftreten und diese Verteilung beeinflussen.<sup>10</sup> Sie beschäftigt sich auch mit der unterschiedlichen Krankheitshäufigkeit zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten.<sup>5</sup>

Die wichtigsten Fragen, auf die Epidemiologen eine Antwort suchen, sind:

- Wo tritt MS auf?
- Wer bekommt MS?
- Wann tritt MS auf?

und schließlich:

- Wodurch wird MS verursacht?

Auf der Suche nach Antworten auf diese Fragen untersuchen die Epidemiologen Faktoren, die sich in zwei große Kategorien einteilen lassen: Umwelt und Genetik. Jede dieser Kategorien umfaßt mehrere Forschungsbereiche, die miteinander verknüpft sind:

- Umweltfaktoren
  - geographische
  - demographische
  - soziokulturelle
- genetische Faktoren
  - familiär auftretende MS
  - Loci, die eine Disposition bewirken können.

Jeder dieser Forschungsbereiche kann wertvolle Informationen liefern, die dazu beitragen können, das Rätsel der Ätiologie der MS zu lösen. Jedoch gibt es, welcher Ansatz auch immer verwendet wird, viele spezielle Schwierigkeiten bei der Erforschung der Epidemiologie der MS.

## Welche Probleme können auftreten?

Epidemiologen stoßen bei der Erforschung der MS auf die verschiedensten Schwierigkeiten, von denen viele mit der Erfassung der Krankheitshäufigkeit in einer Population zu tun haben. Die Parameter, die in der Epidemiologie zur Beschreibung dieser Häufigkeit verwendet werden, sind Inzidenz und Prävalenz.

Die Inzidenz ist definiert als die Anzahl neuer Fälle einer Krankheit, die in einem definierten Zeitabschnitt in der untersuchten Bevölkerung auftreten.

Die Prävalenz erfaßt alle Erkrankten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt im untersuchten Gebiet leben, bezogen auf die Zahl der Einwohner in diesem Gebiet.

### Inzidenz versus Prävalenz - welcher dieser Parameter hat die größere Bedeutung?

Im allgemeinen ist die Inzidenz dann informativer, wenn es darum geht, die Ursache einer Krankheit zu bestimmen oder darum, ob das Krankheitsrisiko sich mit der Zeit verändert.<sup>5</sup> Die Erforschung der MS ist jedoch ein besonderer Fall, und es ist mit Schwierigkeiten verbunden, Inzidenzraten zu verschiedenen Zeitpunkten zu erhalten, die miteinander vergleichbar sind, weshalb es leichter ist, sich auf die Prävalenzraten zu verlassen.<sup>5</sup>

Der Charakter der MS macht es schwierig, die Inzidenz genau zu berechnen. Da MS eine seltene Krankheit ist, ist die Zahl der neuauftretenden Fälle gering, es sei denn, die untersuchte Population oder

der Erfassungszeitraum sind sehr groß. Wenn die Berechnung der Inzidenz auf kleinen Zahlen beruht, wird sie zu leicht von zufälligen Schwankungen beeinflusst, und ist deshalb nicht zuverlässig.<sup>5</sup>

Die Unterschiedlichkeit der MS-Symptome, die Schwierigkeit, die ersten Symptome zu erkennen und die lange Zeit zwischen der Rückbildung der Symptome und dem nächsten Schub machen eine exakte Diagnose schwierig. Deshalb kann zwischen dem Ausbruch der MS und der Bestätigung der Diagnose ein langer Zeitraum verstreichen.<sup>5</sup> Da Inzidenzraten jedoch das frühe Erkennen neuer Fälle voraussetzen, bilden Prävalenzraten die Grundlage der meisten epidemiologischen Studien über MS.<sup>4</sup>

Auch Prävalenzraten hängen von der exakten Diagnosestellung ab - und die Möglichkeiten hierzu haben sich mit der Zeit verändert, da die Krankenversorgung besser geworden ist und mehr diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung stehen. Solche Faktoren haben auch Implikationen hinsichtlich einer verbesserten Diagnosesicherung und einer verlängerten Lebensdauer von MS-Patienten.

Leider kommt es wahrscheinlich nicht in allen geographischen Regionen zu gleichwertigen Verbesserungen, weshalb man bei Vergleichen zwischen einzelnen Ländern sehr vorsichtig sein muß.<sup>4</sup> Veränderungen der Geburtenrate und der Altersverteilung einer Population müssen ebenfalls als mögliche Ursachen von Veränderungen der Prävalenzrate berücksichtigt werden.<sup>5</sup>

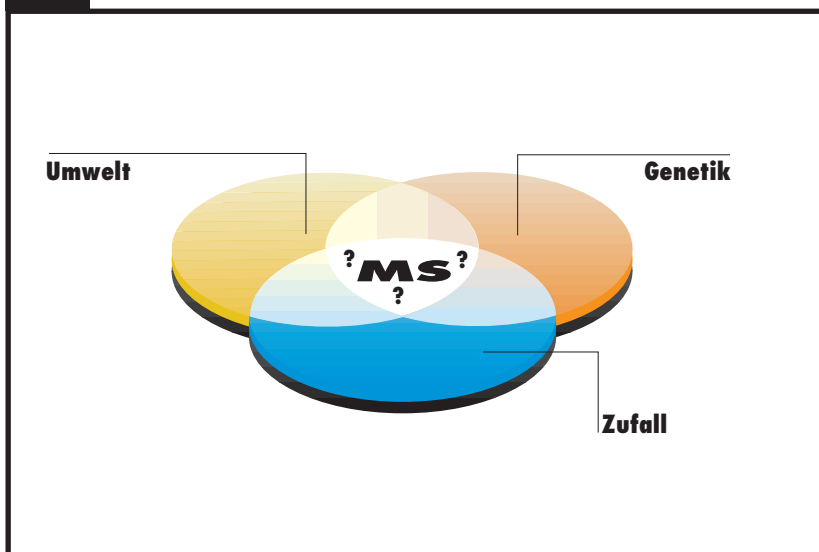
## Wer bekommt MS? Faktoren, die eine Rolle spielen

Abbildung  
1.4

Es gibt keine leichte Antwort auf diese Frage. Ob ein bestimmter Mensch an MS erkrankt oder nicht, hängt offenbar von einer komplexen Interaktion genetischer und Umweltfaktoren ab.<sup>4,11</sup>

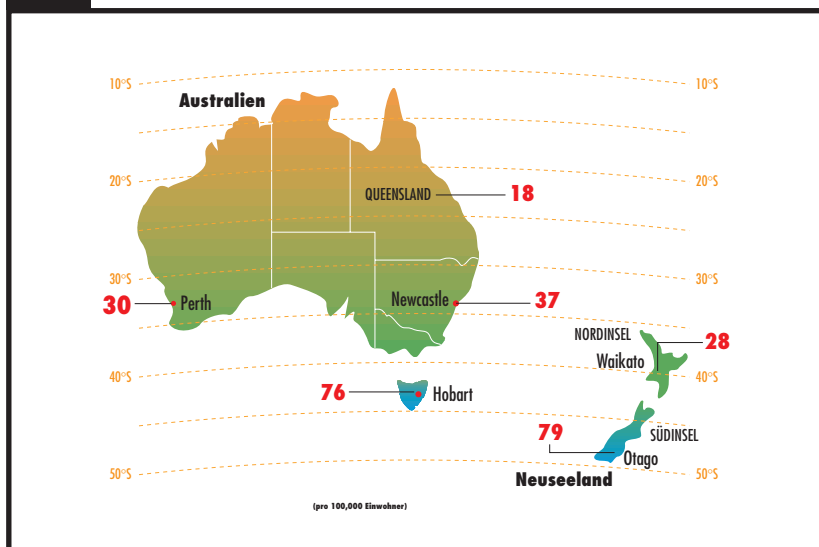
Darüber hinaus kann auch der Zufall eine Rolle spielen. Dieser Zufall liegt vielleicht nur in einer unglücklichen Koinzidenz: der Anwesenheit einer "empfänglichen" Person im "falschen" Alter am "falschen" Ort. Er könnte aber auch die somatische Mutation eines Gens beinhalten, möglicherweise in den Zellen, die das Immunsystem kontrollieren. Nur die weitere Forschung kann hier eine Klärung bringen.

Abbildung  
1.4

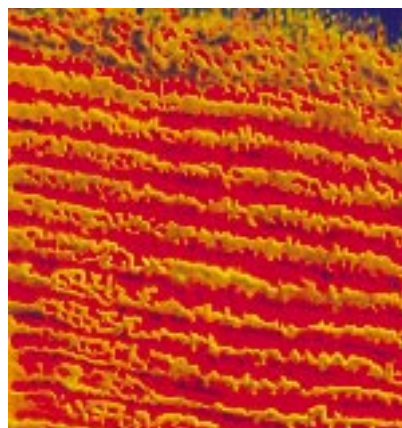


Wer bekommt MS? Faktoren, die eine Rolle spielen

Abbildung  
1.5



MS-Prävalenzraten in Australien und Neuseeland<sup>4</sup>



## Epidemiologie: Umweltfaktoren

Auf der Suche nach Anhaltspunkten für die Ätiologie der MS haben Wissenschaftler eine Vielzahl von Umweltfaktoren untersucht, die alle eng miteinander verknüpft sind, aber aus praktischen Gründen grob unterteilt werden können in geographische, demographische und soziokulturelle Faktoren.

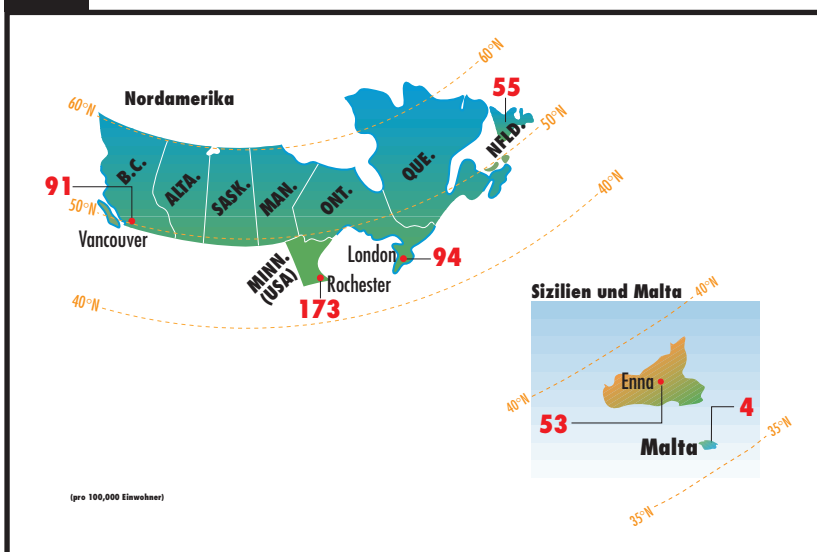
### Geographische Faktoren

Abbildung  
1.5

Abbildung  
1.6

Es ist schon lange bekannt, daß die MS auf der Welt ungleich, aber nicht zufällig verteilt ist.<sup>4,12</sup> Das Verteilungsmuster zeigt, daß

Abbildung  
1.6



MS-Prävalenzraten (Nordamerika und Sizilien und Malta)<sup>4</sup>

es Zonen mit unterschiedlichem MS-Risiko gibt, die weitgehend mit der geographischen Breite in Zusammenhang stehen. Viele Forscher gehen davon aus, daß sich hierin das Verteilungsmuster ursächlicher Faktoren widerspiegelt, die häufig der Umwelt zugeordnet werden.<sup>4</sup>

### Risikogebiete

Gebiete mit hohem, mittlerem und geringem MS-Risiko werden anhand der Prävalenz der Krankheit definiert.<sup>13</sup> Das Hochrisikogebiet mit Prävalenzraten von >30 pro 100.000 Einwohner umfaßt Nordeuropa, den nördlichen Teil der USA, Südkanada, Südaustralien und Neuseeland. Der südliche Teil der USA, Südeuropa und der größte Teil Australiens fallen in die Zone mittleren Risikos, in der die Prävalenzraten zwischen 5 und 29 pro 100.000 Einwohner liegen. Die Zone mit geringem Risiko weist Prävalenzraten von <5 pro 100.000 Einwohner auf und umfaßt Asien, Lateinamerika und den größten Teil Afrikas und des Mittleren Ostens.<sup>13</sup>

Diese Einteilung der geographischen Schwankungen der MS-Häufigkeit nach Zonen hat mehrere Nachteile:

- wichtige Unterschiede der MS-Prävalenz innerhalb einer Zone können verdeckt werden
- die Neuordnung eines Gebietes nach einer offensichtlichen Änderung der MS-Häufigkeit kann bedeuten, daß die ätiologischen Faktoren, die die Krankheitshäufigkeit bedingen, sich verändert haben
- die willkürlichen Grenzziehungen können den falschen Eindruck erwecken, daß ein plötzlicher Risikosprung zwischen den Zonen vorliegt.<sup>5</sup>

### Breitengrade

Viele epidemiologische Studien deuten darauf hin, daß die MS-Prävalenz einem bestimmten **Gradienten** folgt, denn die Prävalenz nimmt sowohl auf

der südlichen als auch auf der nördlichen Halbkugel mit dem Abstand vom Äquator zu.<sup>4,12</sup> Eine australische Studie liefert ein hervorragendes Beispiel für diesen Gradienten, das deshalb besonders wertvoll ist, weil die Verteilung der ethnischen Gruppen innerhalb des Landes sehr gleichmäßig erscheint. Die Prävalenz ist hoch (76 pro 100.000 Einwohner) in Hobart, Tasmanien (dem südlichsten Gebiet Australiens) und nimmt dann über Newcastle (37 pro 100.000), Perth (30 pro 100.000) und schließlich Queensland (18 pro 100.000) nach Norden hin zunehmend ab.<sup>15</sup> Ein ähnliches Gefälle wird aus den USA, Neuseeland und Japan berichtet.<sup>4,16</sup>

Umgekehrt liegt jedoch die MS-Prävalenzrate in Rochester, Minnesota (173 pro 100.000), fast viermal so hoch wie in Neufundland (55 pro 100.000), obwohl letzteres auf einem nördlicheren Breitengrad liegt.<sup>4,16</sup> Die Gültigkeit der Hypothese der Breitengrad-Abhängigkeit wird auch dadurch in Frage gestellt, daß zwischen Rochester, Minnesota (173 pro 100.000), und sowohl London, Ontario (94 pro 100.000), als auch Vancouver, British Columbia (91 pro 100.000), die alle auf fast dem gleichen Breitengrad liegen, ein Unterschied in den Prävalenzraten um das zweifache besteht.<sup>4,16</sup>

### Wie nützlich ist der geographische Ansatz?

Prävalenz-Studien gestatten einige allgemeine Schlußfolgerungen über die geographische Verteilung der MS, obwohl ihrer Vergleichbarkeit aufgrund methodologischer Unterschiede enge Grenzen gesetzt sind.

Erstens sind MS-Prävalenzraten offenbar in Gebieten, die ein gemäßigtes Klima haben und wirtschaftlich entwickelt sind, höher.<sup>14</sup> Zweitens gibt es in mehreren Ländern mit ethnisch homogener Bevölkerung eindeutige Hinweise für die Existenz eines Breit-

engrad-abhängigen Gradienten der MS-Prävalenz.<sup>4</sup> Wo die Bevölkerung jedoch unterschiedlicher ethnischer Herkunft ist, ist die Beziehung zwischen Breitengrad und MS-Prävalenz weniger eindeutig.<sup>4,16</sup>

Die Daten kleiner, aber korrekt durchgeführter nationaler Studien weisen auf die Komplexität und manchmal Widersprüchlichkeit hin, die der geographischen Verteilung der MS zugrunde liegen. Sie zeigen, daß,

- Regionen gleichen Breitengrads sehr unterschiedliche MS-Prävalenzraten haben können.

[Gleichzeitig von derselben Forschungsgruppe durchgeführte Untersuchungen zeigten auffallend unterschiedliche MS-Prävalenzraten in Malta (4 pro 100.000 Einwohner) und Sizilien (53 pro 100.000), die beide geographisch sehr nah beieinander liegen. <sup>4</sup>]

- Regionen unterschiedlicher geographischer Breite können sehr ähnliche MS-Prävalenzraten aufweisen.

[MS-Prävalenzraten von 55,2 bzw. 53 pro 100.000 werden aus Neufundland, Kanada, bzw. aus Enna, Sizilien, berichtet. <sup>4</sup>]

Die Abgrenzung der geographischen Verteilung der MS hat wenig zu der Identifikation eines Kausalfaktors beigetragen, oder zu der Klärung der Frage, warum, wenn ein solcher Faktor existiert, er auf der Welt ungleich verteilt ist. Es ist offensichtlich, daß in der Ätiologie der MS ein Umweltfaktor eine Rolle spielt, aber die Ausnahmen in den geographischen Erklärungen zeigen, daß dies nicht der einzige Faktor von Bedeutung ist.

### Zeitliche Veränderungen

Viele epidemiologische Studien weisen darauf hin, daß die Inzidenz und/oder Prävalenz der MS ansteigen. Dabei ist unklar, ob ein echter Anstieg vorliegt, oder ob veränderte diagnostische Kriterien und/oder verbesserte Fallsicherung, Studienplanung und



diagnostische Möglichkeiten hier ihren Niederschlag finden.<sup>4</sup> Es gibt jedoch eindeutige Hinweise, daß die Inzidenz anderer Autoimmunkrankheiten (vor allem des juvenilen Diabetes) zunimmt.<sup>17</sup> Im Gegensatz zur MS ist es schwer vorstellbar, daß dies ebenfalls auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen sein könnte.

## Demographische Faktoren

### Rassenzugehörigkeit

Die Erkenntnis der Schwankungen in der geographischen Verteilung der MS veranlaßt zu der Frage: "Besteht eine Beziehung zwischen der MS-Prävalenz und genetisch determinierten ethnischen Faktoren?" Um diese Frage beantworten zu können, benötigt die epidemiologische Forschung Informationen über die Häufigkeit der MS bei Gruppen verschiedener Rassenzugehörigkeit, wenn diese in verschiedenen und wenn sie im selben Land leben.

### Weißer

Die MS-Prävalenz ist am höchsten in Nordeuropa und in Ländern, die von Nachfahren europäischer Einwanderer bevölkert werden (z. B. Nordamerika, Australien und Neuseeland).<sup>4,5</sup> Dies ist jedoch nicht immer der Fall, denn die MS tritt unter den Weißen in Südafrika

(Englisch sprechende Bevölkerung: 13 pro 100.000, Afrikaans sprechende: 4 pro 100.000) und im Staat Queensland, Australien, sowie im südlichen Teil der USA recht selten auf.<sup>4,5</sup> Demnach kann eine durch den ethnischen Ursprung bedingte Disposition auch nicht das einzige sein, was die Krankheitshäufigkeit bestimmt.<sup>5</sup>

### Schwarze

MS ist bei Schwarzafricanern fast unbekannt, obwohl kürzlich einige wahrscheinliche MS-Fälle aus Zimbabwe und Südafrika gemeldet wurden.<sup>18</sup> Die Prävalenz der MS ist bei männlichen Schwarzen in den USA höher als in Afrika, aber niedriger als bei männlichen weißen Amerikanern (s. für weitere Informationen).<sup>19</sup>

### Orientalen

Die MS-Raten in Japan (1-4 pro 100.000 Einwohner) und Korea (ca. 2 pro 100.000) sind niedrig. Die verfügbaren Anhaltspunkte lassen vermuten, daß MS auch bei anderen östlichen Volksgruppen selten ist.<sup>4,5</sup>

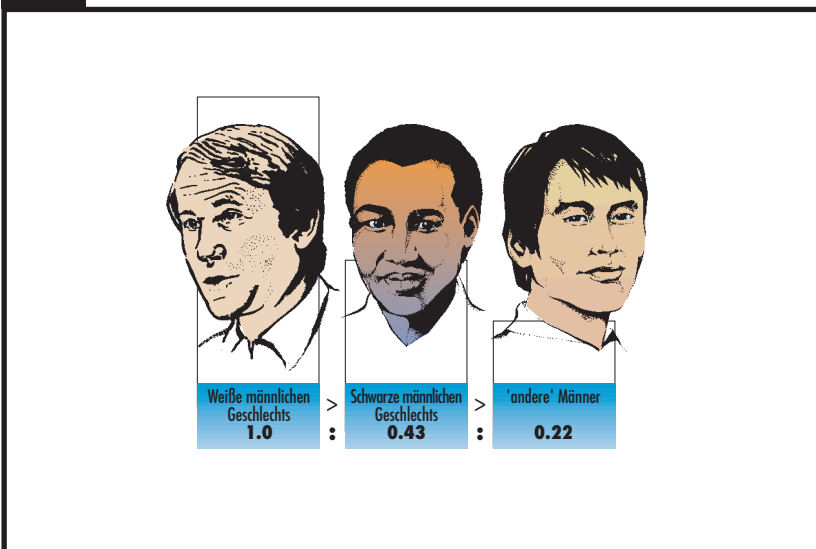
### Andere Gruppen

Nordamerikanische Indianer und Eskimos (ethnische Gruppen, die beide asiatischen Ursprungs sind) erkranken fast überhaupt nicht an MS.<sup>14</sup> Derselben weisen Lappen, Maori, ungarische Zigeuner und andere genetisch und kulturell begrenzte Populationen niedrige MS-Raten auf, selbst wenn sie in Gebieten leben, in denen die Prävalenz ansonsten sehr hoch ist.<sup>14</sup>

### MS bei Gruppen verschiedenen ethnischen Ursprungs in den USA

Die "US veterans study" (US-Veteranen-Studie) liefert die zuverlässigsten Daten über das relative MS-Risiko bei den wichtigsten ethnischen Gruppen eines einzelnen Landes.<sup>19</sup> Die Wissenschaftler fanden 4922 weiße, 177 schwarze und 17 Männer "anderer" ethnischer Herkunft, bei denen nach dem Militärdienst im 2.

Abbildung 1.7



Vergleich des MS-Risikos bei verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA<sup>19</sup>

Abbildung 1.7

Weltkrieg und/oder dem Koreakrieg eine MS diagnostiziert wurde.<sup>19</sup> Schwarze Amerikaner männlichen Geschlechts und Männer "anderer" ethnischer Herkunft (wozu nordamerikanische Indianer, Hispanier, Japaner, Chinesen und Filipinos gehören) wiesen weit niedrigere MS-Raten auf als weiße Amerikaner männlichen Geschlechts. Für schwarze Amerikaner wurde im Vergleich zu weißen Amerikanern ein relatives MS-Risiko von 0,43 errechnet, für Männer "anderen" ethnischen Ursprungs von 0,22.<sup>19</sup>

Schwarze und Orientalen wiesen hinsichtlich des Risikos denselben Nord-Süd-Gradienten auf wie Weiße männlichen Geschlechts.<sup>12,19</sup> Wenn auch die Anzahl der "anderen" Männer zu klein war, um zuverlässig zu sein, so hatte es doch den Anschein, daß die Zahl der MS-Fälle bei den nordamerikanischen Indianern und den amerikanischen Japanern niedriger war, als man angesichts des Anteils von Personen dieser Herkunft in der Gesamtbevölkerung erwartet hätte.<sup>19</sup>

## Geschlecht

Abbildung  
1.8

Neuere Populationsstudien zeigen übereinstimmend, daß MS bei Frauen häufiger auftritt

als bei Männern, obwohl ältere Studien eher auf eine gleichmäßigere Geschlechtsverteilung hinweisen.<sup>5,20</sup> Die MS ist nicht die einzige Krankheit mit einer geschlechtsabhängigen, ungleichen Verteilung; die meisten Autoimmunkrankheiten weisen eine ungleiche Geschlechtsverteilung auf, und in vielen Fällen sind Frauen häufiger betroffen als Männer.<sup>20</sup>

Der Quotient aus weiblichen zu männlichen MS-Patienten schwankt von Studie zu Studie, liegt aber ungefähr bei 2:1.<sup>4,10,20</sup> Familien- und Zwillingsstudien liefern weitere Hinweise für eine höhere MS-Disposition bei Frauen.<sup>20</sup>

Im allgemeinen beginnt die MS bei Frauen durchschnittlich ein bis zwei Jahre früher als bei Männern.<sup>4</sup> Bei Männern ist die Wahrscheinlichkeit, an einer primär progredienten MS zu erkranken (d.h., langsamer, allmählicher Verlust der neurologischen Funktionen ab Krankheitsbeginn), möglicherweise etwas größer.<sup>8,21</sup>

In Fällen mit frühem Krankheitsbeginn (< 16. Lebensjahr) liegt das Verhältnis von Frauen zu Männern ungefähr bei 3:1.<sup>20</sup> Auch in den Fällen mit spätem Beginn der MS (nach dem 45. Lebensjahr) sind Frauen häufiger betroffen als Männer, das Verhältnis wird hier mit 2,4:1 angegeben.<sup>20</sup>

Die Ursache dieser geschlechtsabhängigen ungleichen Verteilung bei MS mit frühem und spätem Krankheitsbeginn ist unklar, aber die erhöhte Anfälligkeit von Frauen im für die MS typischen Alter könnte mit der Pubertät und der Menopause in Zusammenhang stehen.<sup>20</sup> Sexualhormone, von denen angenommen wird, daß sie die Immunantwort beeinflussen, könnten hier eine Rolle spielen.<sup>20</sup>

Abbildung  
1.8



## Alter

Abbildung  
1.9

Bei den meisten Patienten (ca. 66%) beginnt die MS im Alter zwischen 20 und 40, wobei das mittlere

Alter bei Krankheitsbeginn bei 29 bis 33 Jahren liegt (bei Frauen etwas darunter).<sup>4,5,10</sup> Bei jungen und älteren Menschen bricht die Krankheit nicht häufig aus; nur etwa 0,3% der Patienten sind bei Krankheitsbeginn jünger als 10 Jahre, und bei über 59-jährigen ist ein Ausbruch der Krankheit selten, kann aber noch bis zum achten Lebensjahrzehnt vorkommen.<sup>4,10</sup> In Studienprotokollen wird die Spanne für das Alter zu Krankheitsbeginn vom 10. bis 59. Lebensjahr gewählt, da dies fast alle MS-Patienten umfaßt.<sup>4,5</sup>

Die Kurve der altersspezifischen MS-Inzidenz weist einige Besonderheiten auf. Sie ist im wesentlichen unimodal mit einer "Schulter", die den unerwartet hohen Anteil der Patienten mit einem Krankheitsbeginn im Alter zwischen 41 und 45 darstellt.

Die Form der Kurve altersspezifischer MS-Inzidenz ist offenbar weltweit gleich, ungeachtet der Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit.<sup>5</sup> In drei australischen Städten mit stark unterschiedlicher MS-Inzidenz zeigen

das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn sowie die altersspezifische Inzidenzkurve nur geringe Unterschiede.<sup>15</sup> Diese Beobachtung scheint sich selbst in den extremsten Fällen zu bestätigen. Zum Beispiel lassen sich die altersspezifischen Inzidenzkurven für Japan und Dänemark trotz eines Unterschieds in der Prävalenz um das 50-fache deckungsgleich übereinanderlegen, wenn man nur eine einfache Angleichung am Maßstab der x-Achsen der Kurven vornimmt.<sup>5</sup>

## Migration

Abbildung  
1.10

Migrationsstudien müßten, theoretisch, die Debatte über die relative Bedeutung von Umwelt

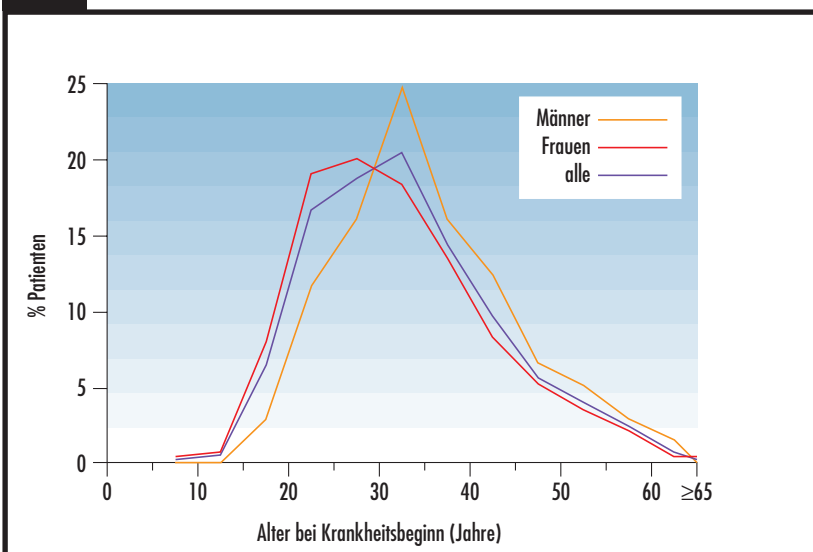
und Genetik in der Ätiologie der MS entscheiden. Die Inzidenz von Krankheiten, die rein genetischen Ursprungs sind, wird durch eine Migration nicht beeinflusst, wohingegen die Inzidenz von Krankheiten mit einem Umweltfaktor als Ursache sich ändern und diejenige des Landes, in das immigriert wurde, annehmen kann.<sup>4,5</sup>

Deshalb müßte es möglich sein, zwischen genetischen und umweltbedingten Ursachen zu unterscheiden, wenn man die Krankheitsraten in einer Population von Migranten vergleicht mit denen:

- in ihrem Herkunftsland und denen
- in der, in dem Zielland geborenen Bevölkerung.<sup>5</sup>

Wenn ein Umweltfaktor eine Rolle spielt, könnte es darüber hinaus möglich sein festzustellen, wann der Grundstein für den späteren Krankheitsausbruch gelegt wurde. Dies könnte erreicht werden, indem man das Krankheitsrisiko bei Gruppen untersucht, die in unterschiedlichem Alter migrierten, wozu eine ausreichend große Migranten-Population und die Kenntnis des Alters bei der Migration notwendig sind.<sup>5</sup>

Abbildung  
1.9



Altersspezifische Inzidenzraten für MS<sup>22</sup>

In der Praxis stößt dieser Ansatz auf verschiedene Schwierigkeiten:<sup>5</sup>

- Migranten sind hinsichtlich ihres Alters, ihrer sozialen Schichtzugehörigkeit und ihres Gesundheitszustands nicht unbedingt typisch für die Allgemeinbevölkerung in ihrem Herkunftsland.
- Das Zielland kann Beschränkungen erlassen, wer als Einwanderer akzeptiert wird (hinsichtlich Alter, Ausbildung, beruflicher Tätigkeit, Gesundheitszustand).
- Migranten sind nicht unbedingt denselben Umweltbedingungen ausgesetzt wie die, in dem Zielland heimische Bevölkerung. Es ist unwahrscheinlich, daß sie sich gleichmäßig über das Land verteilen, und sie ziehen es vielleicht vor, eigene Gemeinden zu bilden und ihre eigene Lebensweise beizubehalten, anstatt sich in die einheimische Gesellschaft zu integrieren.

Deshalb sind Migranten wohl weder mit der Bevölkerung in ihrem Heimatland noch mit der, im Zielland heimischen Bevölkerung direkt vergleichbar.<sup>5</sup> Mehrere zusätzliche Faktoren schwächen die Validität von

Migrationsstudien noch weiter ab. Hierzu gehören:

- die geringe Größe von Migrantenspopulationen
- die Schwierigkeit, die Größe der Risikogruppe abzuschätzen
- die Schwierigkeit, Studien, die zu verschiedener Zeit durchgeführt wurden, miteinander zu vergleichen.<sup>4,5,14</sup>

Dennoch können Migrationsstudien nützliche Informationen liefern.

### Migration von Hochrisikogebieten in Gebiete mit geringem Risiko

Die erste Studie untersuchte die Auswirkung einer Migration von Nordeuropa, einem Hochrisikogebiet für MS, nach Südafrika, einem Gebiet mit geringem Risiko.<sup>23</sup> Die MS-Prävalenzrate von 36 pro 100.000 Einwohner, die bei den Migrantens ermittelte wurde, kontrastierte sowohl scharf von der im Herkunftsgebiet (50 bis 100 pro 100.000) als auch von der bei in Südafrika geborenen Weißen (11 pro 100.000).<sup>33</sup> Das Alter zum Zeitpunkt der Migration wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Diese Resultate lassen erkennen, daß Gruppen gleicher ethnischer Herkunft sehr unterschiedliche MS-Prävalenzraten aufweisen können, wenn sie in geographisch weit voneinander entfernten Gebieten leben.<sup>4</sup> Des Weiteren legen diese Ergebnisse nahe, daß die MS-Häufigkeit bei Migrantens sich der des neuen Wohnortes angleicht.<sup>5</sup> Australische und israelische Migrationsstudien scheinen diese Hypothese zu bestätigen.<sup>5</sup>

Abgesehen von den Gebieten mit höchstem MS-Risiko haben Einwanderer in Australien ähnliche MS-Prävalenzraten wie die im Land Geborenen europäischer Herkunft.<sup>15</sup> Die MS-Prävalenz bei Immigrantens in Hobart, Tasmanien (103 pro 100.000 Einwohner), der Gegend mit dem höchsten Risiko, ist signifikant höher als die der örtlichen Bevölkerung

Abbildung  
1.10

■ Die MS-Prävalenzrate kann durch eine Änderung der Umgebung verändert werden

➔ *MS ist keine rein genetisch bedingte Krankheit*

■ Das Alter zum Zeitpunkt der Migration ist für die Beibehaltung des Risikos entscheidend

➔ *Die Disposition zur Entwicklung von MS wird wahrscheinlich zu einem frühen Zeitpunkt im Leben erworben*



**Aber sind Migrantens-Populationen direkt vergleichbar mit Populationen in ihrem Heimatland oder mit der Population des Ziellandes?**

*Was läßt sich aus Migrationsstudien ableiten?*

(70 pro 100.000), aber sie ist vergleichbar mit der MS-Prävalenz in Großbritannien und Irland, den Ländern, aus denen die meisten Immigranten kamen.<sup>15</sup>

Der Nord-Süd-Gradient der MS-Prävalenz, der bei der in Australien geborenen Bevölkerung vorhanden ist (*siehe oben*), wird auch bei den Immigranten sichtbar.<sup>15</sup>

Die Ergebnisse von Studien über Einwanderer in Israel sind schwer zu interpretieren - zum einen wegen der ungewöhnlichen und sich schnell verändernden Altersstruktur der Bevölkerung, zum anderen wegen der unterschiedlichen ethnischen Herkunft.<sup>4,5</sup> Der Vergleich altersspezifischer Prävalenzraten zeigt jedoch, daß in allen Altersgruppen die MS bei europäischen Einwanderern in Israel seltener vorkommt als in den nordeuropäischen Ländern.<sup>5</sup>

### **Migration von Gebieten mit geringem Risiko in Hochrisikogebiete**

Eine Studie über die westindischen (einem Gebiet mit geringem MS-Risiko) Immigranten der ersten Generation in Großbritannien zeigte, daß das MS-Risiko der Immigranten nur ein Achtel des Risikos der einheimischen Bevölkerung betrug.<sup>5</sup> Dies legt nahe, daß der Umzug von einem Gebiet mit niedrigem in ein Gebiet mit hohem Risiko keine sofortige Auswirkung auf das Krankheitsrisiko hat.<sup>5</sup>

Eine auffallend größere Krankheitshäufigkeit wurde in einer Nachfolgestudie ermittelt, die die in Großbritannien geborenen Kinder dieser westindischen Immigranten untersuchte.<sup>5</sup> Die Fallsicherung bezog jedoch nicht die ganze Bevölkerung ein.

Ein ausgezeichnetes Beispiel für die Auswirkung von Ergebnis verfälschenden Faktoren liefert eine Studie, die das MS-Risiko von vietnamesischen Immigranten in Frankreich mit der in Vietnam lebenden Bevölkerung verglich.<sup>4</sup> Bei den Immigranten wurde ein Ansteigen des MS-Risikos beobachtet: ein Ergebnis, das die Hypothese unterstützte, wonach das MS-Risiko bei Migranten von einem Gebiet mit geringem Risiko in ein Gebiet mit hohem Risiko ansteigt.

Es wurde jedoch nicht berücksichtigt, daß die Einwanderer alle gemischter ethnischer Herkunft waren und alle einen französischen Elternteil hatten. Deshalb waren sie mit der vietnamesischen Bevölkerung nicht vergleichbar, und die "erwartete" MS-Prävalenz in der Gruppe der Immigranten war nicht valide.<sup>4</sup>

### **Auswirkung des Alters bei der Migration**

Mehrere Migrationsstudien lassen vermuten, daß die Disposition zur MS in jungen Jahren begründet wird, und zwar möglicherweise bis zum 15. Lebensjahr.<sup>5,10</sup> Wenn diese Vermutung auch falsch sein mag, so gibt es doch eindeutige und übereinstimmende Hinweise darauf, daß die Migration von einem Hochrisikogebiet in ein Gebiet mit geringem Risiko in jungen Jahren zu einer Senkung des MS-Risikos führt.<sup>4</sup> Die Anhaltspunkte dafür, daß die Migration von einem Gebiet mit geringem Risiko in ein Hochrisikogebiet mit einem Anstieg des MS-Risikos verbunden ist, sind geringer, und jeder derartige Anstieg des Risikos ist wohl weniger auffällig als im umgekehrten Fall.<sup>5</sup>

## Cluster und Epidemien

Abbildung  
1.11

Es gibt zahlreiche Berichte über MS-Cluster, das heißt, daß mehrere Fälle gleichzeitig am selben Ort auftreten, oder daß betroffene Patienten in der Vergangenheit in enger Nachbarschaft gewohnt oder gearbeitet haben.<sup>4</sup> Die berichteten Fälle sind jedoch schwer zu verifizieren und meist hat eine strenge statistische Analyse der Daten eine geographische oder zeitliche Häufung nicht bestätigen können.<sup>4,5</sup> Eine mögliche Ausnahme hiervon ist der Cluster, der bei MS-Patienten auf drei der Orkney-Inseln vor der schottischen Küste 21 Jahre vor Krankheitsbeginn und direkt vor dem Krankheitsausbruch beobachtet wurde.<sup>5</sup>

Oft ist es unmöglich festzustellen, ob Cluster häufiger auftreten, als durch Zufall zu erwarten wäre.<sup>4,5</sup> Dennoch verdienen Berichte von Clustern Beachtung, da sie dazu beitragen könnten, die Ursachen der MS zu klären.<sup>4</sup> Vermeintliche MS-„Epidemien“ wurden von mehreren Orten gemeldet. Die bekannteste trat auf den Färöer-Inseln nach dem 2. Weltkrieg auf.<sup>4,5,13</sup> Drei aufeinanderfolgende „Epidemien“ sind in dem 30-jährigen Zeitraum

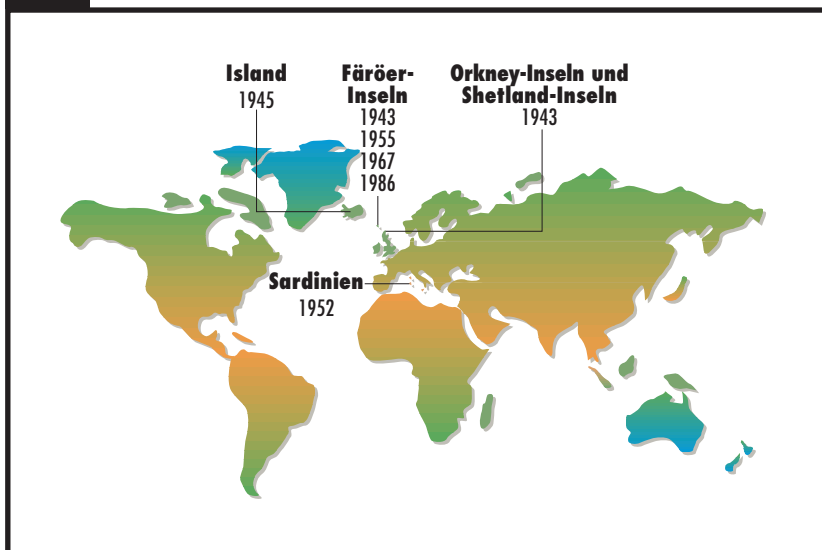
zwischen 1943 und 1973 beobachtet worden, und das mögliche Auftreten einer vierten wurde kürzlich gemeldet.<sup>13</sup>

Vor 1943 soll es keine MS-Fälle auf den Färöer-Inseln gegeben haben, und das Auftreten von MS korrelierte stark mit der Stationierung britischer Truppen auf den Inseln von 1940 bis 1945.<sup>5</sup> Forscher vermuten, daß asymptomatische britische Truppen die erste Epidemie brachten, und daß nachfolgende Epidemien von asymptomatischen Färöerern ausgelöst wurden.<sup>5</sup>

Ein ähnlicher Zusammenhang wurde vermutet zwischen der Anwesenheit britischer, amerikanischer und kanadischer Truppen in Island während des 2. Weltkriegs und dem dortigen Auftreten einer MS-„Epidemie“ zwischen 1945 und 1954.<sup>5</sup> Es bleibt unklar, ob es diese „Epidemie“ tatsächlich gab oder nicht.<sup>24</sup> MS war in Island bereits vor dem Krieg verbreitet, und die durchschnittliche jährliche Inzidenz stieg zwischen 1945 und 1954 von 2 pro 100.000 Einwohner auf 3,5 pro 100.000.<sup>5,24</sup> Dieses offensichtliche Ansteigen der Inzidenz kann auf eine verbesserte Diagnostik zurückgehen, da der erste Neurologe in Island im Jahr 1942 seine Arbeit aufnahm.<sup>4,5</sup>

Der Zuzug Außenstehender in ein neuerbautes militärisches Trainingslager wurde in Zusammenhang gebracht mit dem ersten Auftreten der MS in Macomer auf Sardinien.<sup>5</sup> In einer Population, die vorher MS-frei gewesen sein soll, wurden zwischen 1952 und 1960 sechs Fälle von MS diagnostiziert und sieben weitere zwischen 1964 und 1980. Die mittlere Zeitspanne zwischen dem ersten Kontakt mit den Neuankömmlingen und dem Krankheitsbeginn betrug bei den ersten sechs Fällen mehr als 12 Jahre.<sup>5</sup>

Abbildung  
1.11



MS-Epidemien<sup>5,13</sup>

Der gemeinsame Faktor, der bei diesen Epidemien zum Ausdruck kam, war die Ankunft einer großen Zahl von Außenstehenden in einer relativ isolierten Population. Verschiedene Forscher neigen dazu, dies als Hinweis darauf zu werten, daß MS eine übertragbare Krankheit ist.<sup>5</sup> Bevor diese Erklärung akzeptiert werden kann, müssen jedoch andere Faktoren oder Ereignisse, die die Diagnose der MS beeinflusst haben könnten (z. B. verbesserte diagnostische Möglichkeiten) und zur gleichen Zeit wie der Zustrom Außenstehender wirksam wurden, untersucht werden.<sup>5</sup>

## Soziokulturelle Faktoren

Die soziokulturellen Faktoren, die sich auf das epidemiologische Erscheinungsbild einer Krankheit auswirken können, beziehen sich auf Unterschiede in der Lebensweise verschiedener Bevölkerungsgruppen.<sup>5,12</sup> Dabei können verschiedene Ernährungsweisen und Nahrungsmittel, die sanitären Verhältnisse und die Gesundheitspflege sowie die Urbanisierung, Industrialisierung und "Verwestlichung" eine Rolle spielen.<sup>5,12</sup>

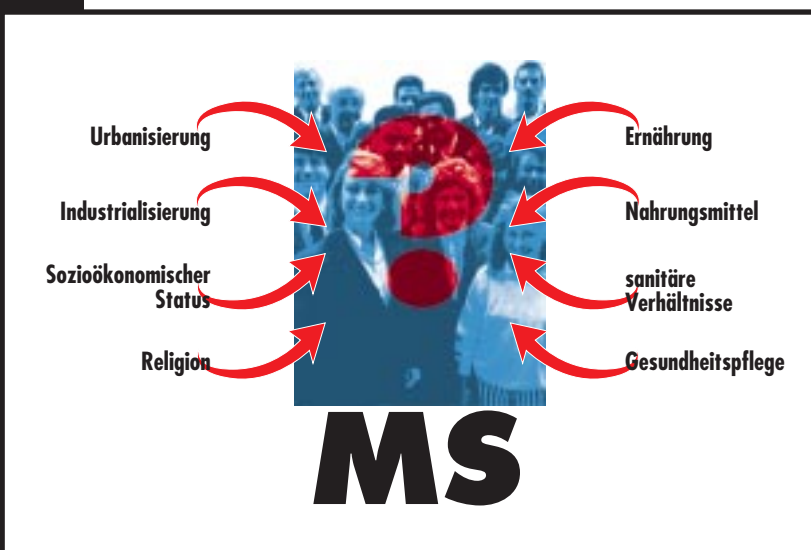
Die Studien, die die Auswirkungen soziokultureller Faktoren auf die MS untersuchten, haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt.<sup>10</sup> Einfache Korrelationen zwischen MS-Risiko und sozioökonomischem Status sind nicht leicht zu interpretieren.

## Ernährungsweise und Nahrungsmittel

Einige Forscher vermuten, daß bestimmte Ernährungsfaktoren, Defizite oder Exzesse, Risikofaktoren für die MS darstellen könnten.<sup>10</sup> Sie postulieren darüber hinaus, daß MS-Patienten sich von der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich der Zusammensetzung ihrer Nahrung unterscheiden könnten.<sup>10</sup>

Das Fett in der Nahrung wurde - sowohl im Hinblick auf die Menge als auch auf die Zusammensetzung - mit der Ätiologie der MS in Zusammenhang gebracht.<sup>10</sup> Es wurden Studien durchgeführt, die Veränderungen der Aufnahme von Fett mit der Nahrung vor, während und nach dem 2. Weltkrieg mit der jährlichen MS-Inzidenz im gleichen Zeitraum verglichen. Diese Studien legten nahe, daß die Inzidenz von MS in einzelnen Populationen direkt mit dem Fettgehalt der Nahrung (vor allem mit dem Gehalt an gesättigten Fettsäuren) in Zusammenhang stehen könnte.<sup>10</sup> Es wurde postuliert, daß eine Ernährung, die einen hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren enthält, einen relativen Mangel an essentiellen Fettsäuren aufweist, wodurch die Funktion des Myelins beeinträchtigt werden könnte.<sup>25</sup> Es gibt Berichte, wonach MS-Patienten von einer fettreduzierten Diät profitieren könnten: so kam es während eines 20-jährigen Beobachtungszeitraums zu weniger Todesfällen, einem geringeren Behinderungsgrad und weniger Schüben.<sup>10</sup> Empirische Studien in Israel und die Überprüfung von Daten zur Ernährung und Prävalenz in vielen anderen Ländern stützen die Hypothese, daß ein hoher

Abbildung 1.12



Soziokulturelle Faktoren, die bei der Epidemiologie der MS eine Rolle spielen

Fettkonsum eine signifikante Bedeutung für die Entstehung von MS haben könnte.<sup>10</sup>

Es gibt jedoch zumindest eine Studie, die über zufriedenstellende Ergebnisse bei MS-Patienten mit fettreicher Ernährung berichtet.<sup>10</sup> Darüber hinaus wurde bereits festgestellt, daß MS bei Afrikaans sprechenden weißen Südafrikanern, die sich sehr fettreich ernähren, nur selten auftritt.<sup>10</sup>

Verschiedene Untersucher haben auf weitere Ernährungsfaktoren hingewiesen, die bei der Epidemiologie der MS eine Rolle spielen könnten. Hierzu gehören Getreideflocken, glutenhaltige Getreidesorten, Vitamin D und Kalzium, Selen, Vitamin E und Vitamin A.

### **Sanitäre Verhältnisse und Gesundheitspflege**

Ein umfangreiches Datenmaterial weist auf einen Zusammenhang zwischen der MS-Häufigkeit und den sanitären Verhältnissen und der Gesundheitspflege in einer Population hin.<sup>10</sup> Hingegen ist das Material zur Widerlegung dieses Zusammenhangs gering.<sup>10</sup>

Zahlreiche Berichte haben ergeben, daß man hohe MS-Raten offenbar in Bevölkerungsgruppen findet, die in einem Umfeld mit hohem sanitären Standard leben.<sup>10</sup> Wenn ein echter Zusammenhang zwischen der MS-Häufigkeit und den sanitären Verhältnissen besteht, dann sollten in technologisch hochentwickelten Ländern mit schlechten sanitären Verhältnissen die MS-Raten niedrig sein. Dies wurde sowohl in Japan als auch in Mexiko so beobachtet.<sup>10</sup>

Umgekehrt sollte es zu einem Ansteigen der MS-Häufigkeit kommen, wenn die sanitären Verhältnisse sich bessern, was, wie berichtet wurde, in Israel der Fall ist.<sup>10</sup>

Es ist bekannt, daß Sauberkeit ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung einer experimentell erzeugten Autoimmunkrankheit sein kann. So wurde ein Zusammenhang zwischen der Manifestationshäufigkeit der Krankheit und einer größeren Sauberkeit des Käfigs bei nicht übergewichtigen diabetischen Mäusen, einem Tiermodell für spontan auftretende Autoimmunkrankheiten, festgestellt.<sup>16</sup>

### **Urbanisierung**

Verschiedenen Untersuchern gelang es nicht, einen Zusammenhang zwischen dem MS-Risiko und entweder einem städtischen oder ländlichen Leben festzustellen.<sup>5,10</sup> Im Gegensatz dazu liefern Studien aus den USA und Israel überzeugende Daten, die das MS-Risiko mit einem noch nicht identifizierten Faktor verbinden, der mit der Urbanisierung zusammenhängt.<sup>10</sup> Die israelischen Studien zeigten eine Verbindung zwischen der MS und einer "verwestlichten", hochtechnologisierten Lebensweise auf.<sup>10</sup> Diese Hypothese ist weitere Nachforschungen wert, zumal andere Krankheiten (z. B. Diabetes, Hypertonie) mit Veränderungen der Lebensweise, wie sie Prozesse der Urbanisierung und der technologischen Entwicklung mit sich bringen, verknüpft sind.<sup>10</sup>

Einige oder alle der oben erwähnten soziokulturellen Faktoren und viele weitere, beispielsweise der sozioökonomische Status und religiöse Praktiken, können das MS-Risiko möglicherweise beeinflussen. Ihre Komplexität und Variabilität sowie methodologische Unterschiede der Studien machen es jedoch schwierig, hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Epidemiologie der MS über sehr allgemeine Schlußfolgerungen hinausgehende Schlüsse zu ziehen.

## Epidemiologie: genetische Faktoren

Mehrere Beweisketten zeigen, daß Umweltfaktoren nicht das einzige sind, was bei der Frage: "Wer bekommt MS und wer nicht?" eine Rolle spielt. Es ist eindeutig, daß auch genetische Faktoren beteiligt sind.<sup>4,5</sup>

### Familiär auftretende MS

Bereits im 19. Jahrhundert gab es Berichte über das Auftreten von MS bei mehr als einem Mitglied derselben Familie.<sup>26</sup> Bis zum Jahr 1950 waren 85 solcher Familien registriert worden, und Stammbaum-Analysen hatten Wissenschaftler dazu veranlaßt, erste Theorien über die "Natur" einer MS-Disposition zu formulieren.<sup>26</sup>

Aus den Stammbäumen war ersichtlich, daß die MS nicht dem klassischen Mendel'schen Erbgang folgt. Die verbreitete Ansicht war, daß die Ätiologie der MS mehr mit Umweltfaktoren als mit einer persönlichen Disposition zu tun hat.<sup>14,26</sup> Obwohl dies in den 90er Jahren weiterhin ein Diskussionspunkt ist, wird allgemein akzeptiert, daß die MS bei Verwandten von betroffenen Patienten häufiger als in der Gesamtbevölkerung auftritt.<sup>26</sup>

Wenn die MS familiär auftritt, betrifft dies meist nur zwei Familienmitglieder, normalerweise Geschwister.<sup>27</sup> Bei der Beratung von MS-Patienten und ihren Verwandten mit Erörterung der Wahrscheinlichkeit, daß die Krankheit bei einem zweiten Familienmitglied ausbricht, läßt sich das Risiko am besten durch die Wiederholungsrate bei den verschiedenen Verwandtschaftsgraden beschreiben. Dieser Ansatz wurde in einer großen, die ganze Bevölkerung einbeziehenden Fallzählung in British-Columbia gewählt.<sup>27</sup> Insgesamt hatten Geschwister das höchste Wiederholungsrisiko (4%), wenn man das Alter berücksichtigt, gefolgt von den Eltern (3%), Kindern (2,5%), Onkeln, Tanten und Cousins (2%), Neffen und Nichten (1,5%). Die Risiken wichen in Abhängigkeit von dem Geschlecht der betroffenen Person und des Verwandten leicht voneinander ab, und es lag möglicherweise ein weiterer wesentlicher Dispositionsfaktor vor, der das Wiederholungsrisiko bei Cousin-Paaren beeinflusste.<sup>26</sup>

Ein Wiederholungsrisiko von unter 10% für jeden Verwandtschaftsgrad schließt die Möglichkeit, daß ein einzelnes Gen für die MS-Disposition verantwortlich sein könnte, definitiv aus.<sup>27</sup> Das bei Geschwistern im Vergleich zu anderen Verwandten beobachtete konstant höhere Wiederholungsrisiko ließ einen der Untersucher vermuten, daß einige oder alle Gene, die für die MS-Disposition verantwortlich sind, einem rezessiven Erbgang folgen.<sup>27</sup>

Trotzdem ist es auch möglich, daß die miteinander geteilten Umweltbedingungen die leicht erhöhte Fallzahl bei Geschwistern erklären könnten.<sup>26</sup>

## Zwillingsstudien

Abbildung  
1.13

Zwillingsstudien sind die klassische Methode zur Untersuchung der

relativen Bedeutung von Umwelt- und genetischen Faktoren bei multifaktoriellen Krankheiten einschließlich der MS.<sup>14</sup> Solche Studien gestatten einen Vergleich der Konkordanzrate (die Häufigkeit des Auftretens der Krankheit bei beiden) bei monozygoten Zwillingen (MZ), die genetisch identisch sind, mit der bei dizygoten Zwillingen (DZ). DZ-Zwillinge sind sich genetisch nicht ähnlicher als "normale" Nicht-Zwillings-Geschwister (wenn sie wahrscheinlich auch eine ähnliche Umwelt miteinander teilen als "normale" Geschwister).<sup>14</sup> Somit ist der Vergleich der Konkordanzraten:

- zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen ein Maß für den Einfluß genetischer Faktoren
- zwischen dizygoten Zwillingen und "normalen" Geschwistern ein Maß für den Einfluß nichtgenetischer Faktoren.<sup>14</sup>

Obwohl das Konzept von Zwillingsstudien einfach ist, ist es schwierig, sie durchzuführen und zu interpretieren. Die Rekrutierung stellt ein Hauptproblem dar. Um eine ausreichend große Zahl von Zwillingen für

eine Studie zu rekrutieren, haben die meisten Untersucher auf einen öffentlichen Aufruf nach Freiwilligen vertraut. Diese Rekrutierungsmethode führt häufig zu einer Überrepräsentation von Frauen und von monozygoten, konkordanten Paaren.<sup>14</sup>

In mehreren Zwillingsstudien gelang es, das Selektionsproblem zu minimieren, indem man geeignete Zwillingspaare aus großen Populationen von entweder MS-Patienten oder Zwillingen herausuchte.<sup>28-32</sup> Damit kommen diese Studien breitangelegten Bevölkerungsstudien nahe.<sup>27</sup>

Wenn man sie miteinander verbindet, zeigen die Ergebnisse dieser Studien eine Konkordanzrate von etwa 27% für monozygote Zwillinge.<sup>14</sup> Dies kontrastiert scharf mit der Rate von 3,5%, die bei gleichgeschlechtlichen dizygoten Zwillingen festgestellt wurde - eine Rate, die der bei "normalen" Geschwistern ermittelten (nicht nach Geschlecht korrigiert) ähnlich ist.<sup>14</sup>

Es überrascht vielleicht, daß in einer Studie, die Geschwistern größere Aufmerksamkeit widmete, eine Konkordanzrate bei Geschwisterpaaren gefunden wurde, die leicht über der Rate bei dizygoten Zwillingen liegt.<sup>33,34</sup> Ein erhöhtes Risiko einer Konkordanz scheint bei gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren zu bestehen, bei denen Konkordanzraten von etwa 4% für männliche und 6% für weibliche Paare gefunden wurden.<sup>33</sup>

Diese Zwillingsstudien gestatten mehrere vorläufige Schlußfolgerungen:<sup>14,35</sup>

- Es existiert eine wichtige genetische Komponente, die bei der MS-Disposition eine Rolle spielt.
- Mindestens zwei Gene, aber höchstwahrscheinlich mehr, beeinflussen die Disposition zur MS.
- Da die meisten MZ-Paare diskordant sind (selbst nach Berücksichtigung des Alters und

Abbildung  
1.13

Autoern	monozygote Konkordanz (%)	dizyote Konkordanz (%)	Konkordanz bei Geschwistern (%)
Sadovnick <i>et al.</i> 1993 <sup>28</sup>	8/26 (31%)	2/43 (5%)	(5%*)
Mumford <i>et al.</i> 1994 <sup>29</sup>	11/44 (25%)	2/61 (3%)	n/a
Heltberg <i>et al.</i> 1988 <sup>30</sup>	4/19 (21%)	1/28 (4%)	n/a
Kinnunen <i>et al.</i> 1988 <sup>31</sup>	2/7 (29%)	0/6	n/a
Bobowick <i>et al.</i> 1978 <sup>32</sup>	2/5 (40%)	0/4	n/a
<b>gesamt</b>	<b>27/101 (27%)</b>	<b>5/142 (4%)</b>	<b>siehe unten<sup>†</sup></b>

n/a = nicht verfügbar

\* = nicht nach Alter korrigiert

<sup>†</sup>Risiko für gleichgeschlechtliche Geschwisterpaare (nach Alter korrigiert)<sup>33,34</sup>

Männer	4%
Frauen	6%

Konkordanzraten in Zwillingsstudien<sup>14,28-34</sup>

MRI-Untersuchungen), existiert wahrscheinlich ein wichtiger Umwelt-/Zufallsfaktor, der bei der MS-Disposition eine Rolle spielt.

Deshalb ist es möglich, daß, obwohl genetische Faktoren die MS-Disposition erhöhen, ihre Wirkung nur bei geeigneten Umweltbedingungen zum Tragen kommt.<sup>29</sup>

## Loci, die eine Disposition bewirken können

### Tiermodelle zur Autoimmunität

Die Forschung mit Tiermodellen zur Autoimmunität hat die Wissenschaftler veranlaßt, die Dispositions-Gene für bekannte oder vermutete Autoimmunkrankheiten des Menschen zu suchen.<sup>14</sup> Es gibt jedoch kein tierexperimentelles Modell für das spontane Auftreten der MS, und die Induktion einer experimentellen Autoimmunenzephalitis (EAE - das primäre Tiermodell für MS) ist womöglich kein zuverlässiges Modell für die Prozesse, die bei der Entstehung der MS eine Rolle spielen.<sup>14</sup> Deshalb ist, trotz der Ähnlichkeit der Pathologie und der immunologischen Veränderungen, die bei chronischen Formen der EAE und der MS beobachtet werden, die Bedeutung der EAE für die Ätiologie der MS weiterhin unklar.

Tiermodelle zeigen eindeutig, daß bei einer Disposition für Autoimmunkrankheiten zahlreiche Gene zusammenspielen (das heißt, die Disposition ist polygen angelegt).<sup>14</sup> Diese Gene wirken offenbar wechselseitig in verschiedenen Stadien der Initiation des Autoimmunprozesses.<sup>14</sup> Das Autoimmunkrankheits-Modell der nicht-übergewichtigen diabetischen Maus (NOD) liefert ein Beispiel für eine solche Interaktion zwischen Genen und der Mikro-Umwelt der ersten Lebenszeit.<sup>14</sup>

Wenn Kolonien dieser genetisch einheitlichen Mäuse in verschiedene Gegenden der Welt verschickt werden, zeigen sie eine deutliche Variabilität hinsichtlich des Ausmaßes der phänotypischen Expression (Penetranz) des Diabetes.<sup>14</sup> Ernährung, Sauberkeit des Käfigs und virale Kontamination der Brutkolonien beeinflussen das Ausmaß der Penetranz der Krankheit stark. Eine keimfreie Umgebung in der ersten Lebenszeit führt zu einem vollen Durchschlagen des Diabetes.<sup>14</sup>

Die Diabetes-Disposition der NOD-Maus ist offenbar polygen, wobei mindestens 9 Genorte eine Rolle spielen. Wenigstens einer dieser Loci liegt innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes (HLA bzw. MHC) auf Chromosom 17.<sup>36</sup> Die Dispositions-Loci scheinen starke überdeckende (epistatische) Effekte zu haben, das heißt, sie können die phänotypische Expression anderer Gene supprimieren oder steigern.<sup>36</sup> Wenn diese Beobachtungen auch interessant sind, so weiß man noch nicht, ob sie für die Epidemiologie der MS relevant sind.

### MS-Dispositionen-Loci

Abbildung  
1.14

Es gibt deutliche Indizien dafür, daß die MS eine Autoimmunkrankheit ist.<sup>37</sup> Dies hat, zusammen mit

Daten aus Tiermodellen, die vermuten lassen, daß Genorte, die die Regulation des Immunsystems beeinflussen, wichtig für die Krankheits-Disposition

Abbildung  
1.14

- Haupthistokompatibilitätskomplex (DR2, DQw1)
- alpha-Ketten des T-Zell-Rezeptors
- beta-Ketten des T-Zell-Rezeptors
- konstante Domänen der schweren Ketten der Immunglobuline (Gm 1, 17, 21)
- variable Domänen der schweren Ketten der Immunglobuline (VH2-5)
- basisches Myelinprotein
- Tumornekrosefaktor alpha
- BcG-Locus

Gene, die eine Disposition für MS bewirken könnten<sup>14</sup>

sind, zu einem gesteigerten Interesse an den entsprechenden Genorten des Menschen geführt.<sup>14</sup> Die Aufmerksamkeit hat sich auf die Gene konzentriert, die für Komponenten des trimolekularen Komplexes (Klasse-II-MHC-Moleküle, T-Zell-Rezeptoren und Antigene) kodieren, der die T-Zellen aktiviert.<sup>14</sup>

### **Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)**

Der MHC ist von den Dispositions-Loci des Menschen der am besten untersuchte. Dieser Gen-Komplex kodiert für zwei Arten von Transplantations- oder Erkennungsantigenen, die Histokompatibilitäts-Antigene der Klasse I und II. Klasse-I-Moleküle werden auf der Oberfläche aller Körperzellen exprimiert (kodiert in den Gen-Loci HLA-A, -B oder -C). Klasse-II-Moleküle (kodiert in den Gen-Loci HLA-DP, -DQ oder -DR) werden exprimiert von Makrophagen, Antigen-präsentierenden Zellen und B-Zellen.

Die Klasse-II-MHC-Gene sind sowohl hinsichtlich ihrer Struktur als auch auf der Ebene der DNA-Sequenz sehr variabel. Jedes Individuum besitzt ein Set von Gen-Varianten (Allelen), die bestimmte HLA-Antigene (ihren HLA-Haplotyp) exprimieren. Bestimmte HLA-Antigene sind möglicherweise mit einer bestimmten Krankheitsdisposition assoziiert, zum Beispiel mit einem insulin-abhängigen Diabetes mellitus.<sup>38,39</sup>

Bei nordeuropäischen Populationen wurde die MS mit den Klasse-I-HLA-Allelen HLA-A3 und HLA-B7 assoziiert sowie mit den Klasse-II-HLA-Allelen HLA-DR2, HLA-DQw1, HLA-DQa1 und HLA-DQb1.<sup>14</sup> Die stärkste Assoziation besteht zu Klasse-II-Molekülen.<sup>14</sup> Bestimmte Klasse-II-HLA-Allele (vor allem HLA-DR2) gelten als Risikofaktoren für MS und nicht einfach als genetische Marker der entsprechenden Population.<sup>40</sup>

Diese Beziehung ist jedoch nicht allgemeingültig, und in manchen Populationen (z. B. jordanische Araber und Japaner) ist die MS mit anderen Allelen als dem HLA-DR2-Allel assoziiert.<sup>26</sup> Dies läßt vermuten, daß hinsichtlich des Beitrags von Klasse-II-HLA-Allelen zur MS-Disposition eine gewisse Heterogenität besteht.<sup>14</sup>

Obwohl Klasse-II-MHC-Allele das MS-Risiko erhöhen, wurde bisher kein bestimmtes Allel (oder eine Sequenz, die mehreren Allelen gemein ist) identifiziert, das (die) zur Entwicklung der MS notwendig ist. Insgesamt ist der Beitrag des MHC-Komplexes zum MS-Risiko wahrscheinlich recht gering.<sup>14</sup>

### **T-Zell-Rezeptor-Gene**

Die hochpolymorphen Gene, die für die alpha- und beta-Ketten des T-Zell-Rezeptors (TCR) kodieren, kommen ebenfalls für eine Beteiligung an der MS-Disposition in Frage. Studien, die mögliche Beziehungen zwischen alpha-Ketten- und beta-Ketten-Polymorphismen und MS untersuchten, haben völlig verschiedene Ergebnisse erbracht.<sup>39,41,42</sup>

### **Andere Gene, die eine Rolle spielen könnten**

Gene für konstante/variable Domänen der Immunglobuline (Gm-Allotypen), basisches Myelinprotein (MBP), Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) und der BcG-Locus sind auf der Suche nach möglichen Loci für eine MS-Disposition untersucht worden.<sup>14</sup>

Die Häufigkeit der Allele des Gm-Allotyps ist ethnisch hochspezifisch. Deshalb ist es wichtig, in klinischen Studien hinsichtlich des ethnischen Ursprungs vergleichbare Gruppen von Kranken und Kontrollpersonen zu bilden - eines der Hauptprobleme bei der Suche nach den Beziehungen zwischen einer Population und einer Humankrankheit.<sup>14</sup> Obwohl eine Assoziation zwischen der Polymorphie der variablen Immunglobulin-Domäne VH2-5 sicher zu sein scheint, weisen

Untersuchungsergebnisse zum gemeinsamen Auftreten eines Haplotyps bei Geschwister-Paaren mit MS möglicherweise darauf hin, daß dieser Locus für die MS-Disposition von geringerer Bedeutung ist.<sup>14</sup>

Der Hauptproteinbestandteil des Myelins, das basische Myelinprotein, wird bei Tierversuchen dazu verwendet, die experimentelle Autoimmunenzephalitis hervorzurufen. Dies bildet die Grundlage dafür, daß MBP als ein möglicher Faktor in der Pathogenese der MS untersucht wird und als möglicher Locus für eine Disposition zur MS gilt.<sup>14</sup> Erste Berichte, in denen die MS mit dem MBP-Gen assoziiert wurde, konnten jedoch nicht bestätigt werden.<sup>14</sup>

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, daß TNF-alpha bei der Pathogenese der MS-Läsionen eine Rolle spielt.<sup>14</sup> Ermutigende erste Daten machen

diesen hochpolymorphen Locus zu einem möglichen "Kandidaten" für eine Disposition zur MS auf der Ebene der Keimlinie. Er könnte auch bei der Beeinflussung des Schweregrads und der Progredienz der MS eine Rolle spielen.<sup>14</sup>

Der BcG-Locus bestimmt die Empfänglichkeit für eine Vielzahl verschiedener Pathogene, einschließlich der intrazellulären Mykobakterien.<sup>14</sup> Das Gen reguliert direkt die T-Zell-unabhängige Makrophagen-Aktivität und indirekt die Art und das Ausmaß der spezifischen Immunantwort auf mykobakterielle Antigene.<sup>14</sup> Neuere Befunde bei der NOD-Maus lassen vermuten, daß der BcG-Locus ein sehr wichtiges Dispositions-Gen sein könnte, das den Schweregrad des Diabetes in diesem Autoimmun-krankheitsmodell beeinflusst.<sup>14</sup>

## Schlußfolgerungen

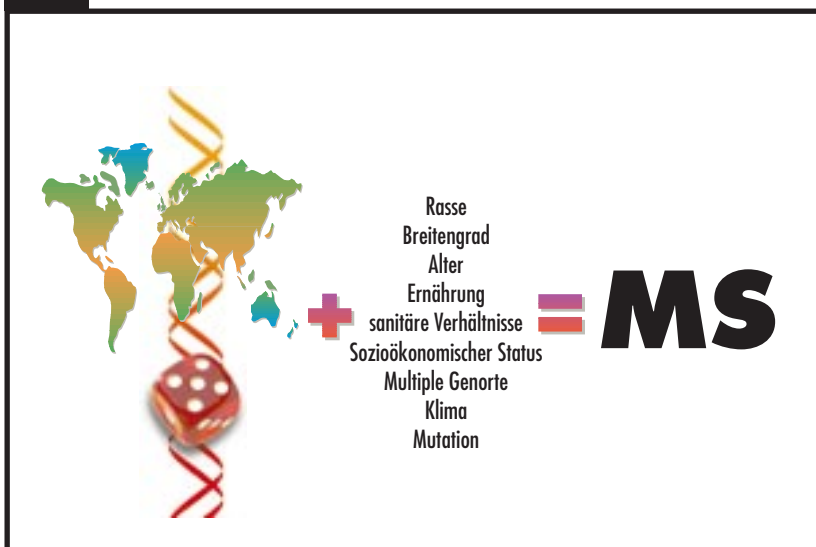
Abbildung  
1.15

Trotz zahlreicher epidemiologischer und immunologischer Studien und der Vielzahl an Theorien, die formuliert wurden, bleibt die Ätiologie der MS ein Rätsel. Damit soll nicht gesagt werden, daß hinsichtlich des Verstehens der Krankheitsursachen kein Fortschritt gemacht wurde, aber der Durchbruch, der alle bekannten Tatsachen zusammenfügen wird, steht noch aus.

### Was lassen epidemiologische Studien vermuten?

Das Bild der MS-Ätiologie, das aus den epidemiologischen Studien entsteht,

Abbildung  
1.15



Faktoren, die bei der Ätiologie der MS eine Rolle spielen

läßt eine komplexe, multifaktorielle Interaktion zwischen genetischer Prädisposition, Wirts-Empfindlichkeit und bisher nicht definierten Umwelteinflüssen vermuten. Die Hinweise, die die Beteiligung dieser Faktoren bekräftigen, sind zahlreich, und nichts weist darauf hin, daß sie sich gegenseitig ausschließen.

### Was ist bekannt?

Hinweise für die Beteiligung genetischer Faktoren:

- Unterschiede in der Disposition zwischen Populationen unterschiedlichen ethnischen Ursprungs,
- die Existenz resistenter Gruppen, selbst wenn in einem Hochrisikogebiet wohnhaft,
- die Konkordanzrate für MZ- im Vergleich zu DZ-Zwillingspaaren,
- vermutete Assoziationen zu bestimmten Haplotypen/ Dispositions-Genen.

Hinweise für die Beteiligung von Umweltfaktoren:

- geographisches Gefälle der Disposition,
- Veränderungen der Prävalenz bei Migrantenpopulationen,
- Auswirkung des Alters bei der Migration auf das MS-Risiko,
- Epidemien und Häufungen von Fällen (Cluster),
- eine nicht vollständige Konkordanz bei MZ-Zwillingspaaren,
- eine ähnliche Konkordanzrate bei DZ-Zwillingen und Geschwisterpaaren.

Darüber hinaus enthalten einige dieser Befunde Hinweise darauf, welcher Art die Umweltfaktoren sein könnten, die die MS beeinflussen. So läßt beispielsweise die Ähnlichkeit der Konkordanzraten, die bei DZ-Zwillingen und "normalen" Geschwistern beobachtet wurde, vermuten, daß die Umweltfaktoren wahrscheinlich eine globale Wirkung haben - wie zum

Beispiel das Klima, die Ernährung oder ein allgemein verbreitetes infektiöses Agens.<sup>4</sup> Dies wird dadurch gestützt, daß sich bei betroffenen Geschwisterpaaren die Tendenz zeigt, daß die Geschwister bei Krankheitsbeginn das gleiche Alter haben, die Krankheit also nicht bei beiden im gleichen Kalenderjahr ausbricht.<sup>4</sup>

### **Gibt es noch weitere Hinweise?**

In zahlreichen anekdotischen Berichten wurde vermutet, daß auslösende Faktoren oder Trigger aus dem Bereich der Umwelt den Ausbruch der MS oder einen Schub hervorrufen oder zu einer Verschlechterung des Krankheitsbilds führen könnten. Jedoch ist keiner dieser Faktoren, zu denen Trauma, Streß und Schwangerschaft gehören, ein universeller Auslösefaktor, und in manchen Studien gelang es nicht, auch nur einen dieser Zusammenhänge zu bestätigen.<sup>4,43,44</sup>

Hinsichtlich viraler Infektionen, die dem Ausbruch der MS vorausgehen und in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten von Schüben stehen könnten, ist die Situation klarer. Dennoch ist bei den meisten Schüben kein auslösender Faktor bekannt.

### **Ist MS eine Autoimmunkrankheit?**

Obwohl ein Großteil des Datenmaterials nur aus indirekten Hinweisen

besteht, ist es sehr wahrscheinlich, daß immunpathologische Vorgänge die Grundlage für die Entwicklung der MS bilden.<sup>4</sup> Die Krankheitsmerkmale, die diese Hypothese stützen, sind:

- der überwiegend schubförmig-remittierende Verlauf,
- das häufigere Auftreten der Krankheit bei Frauen,
- die Ähnlichkeit der Konkordanzraten aus Zwillingsstudien mit denen, die bei systemischem Lupus erythematoses und juvenilem Diabetes beobachtet wurden,
- mögliche HLA-Assoziationen,
- die Ähnlichkeit mit dem Tiermodell der EAE und
- das Vorkommen immunologisch aktiver Zellen in Gehirn, Rückenmark und Spinalflüssigkeit von MS-Patienten.<sup>37</sup>

Wenn auch zum jetzigen Zeitpunkt nur eine vorläufige Theorie hinsichtlich der Ätiologie der MS möglich ist, so nimmt doch das Wissen weiter zu, und die Bereiche, die noch näher untersucht werden müssen, können heute sehr viel besser definiert werden. Deshalb wird es, auch mit der zunehmenden Verbesserung der Methodologie, immer wahrscheinlicher, daß eine definitive Aussage, wenn auch eine sehr komplexe, bald möglich sein wird.

## Literaturverzeichnis

- 1 Fowler TJ. Demyelinating disease of the central nervous system. In: Marsden CD, Fowler TJ (eds). *Clinical Neurology*. London:Edward Arnold, 1989:344-352.
- 2 Thompson AJ, McDonald I. Multiple sclerosis. *Medicine International* 1992; **98** (1):4109-4113.
- 3 Matthews WB. Pathophysiology. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). *Oxford Textbook of Medicine*. 2nd ed. Oxford:Oxford University Press, 1991:21.211-21.216.
- 4 Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: A critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; **20**(1):17-29.
- 5 Martyn C. Epidemiology. In: Matthews WB (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2nd ed. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1991:3-40.
- 6 Thompson AJ, McDonald WI. Multiple sclerosis and its pathophysiology. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds). *Diseases of the Nervous System*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1992:1209-1228.
- 7 Matthews WB. Clinical aspects. In: Matthews WB (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2nd ed. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1991:43-298.
- 8 Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; **112**:133-146.
- 9 Matthews B. *Multiple sclerosis: The facts*. 3rd ed. Oxford:Oxford University Press, 1993.
- 10 Lowis GW. The social epidemiology of multiple sclerosis. *Sci Total Environ* 1990; **90**:163-190.
- 11 Compston A, Sadovnick AD. Epidemiology and genetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; **5**:175-181.
- 12 Lowis GW. Ethnic factors in multiple sclerosis: A review and critique of the epidemiological literature. *Int J Epidemiol* 1988; **17**(1):14-19.
- 13 Kurtzke JF. Multiple sclerosis: Changing times. *Neuroepidemiology* 1991; **10**:1-8.
- 14 Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility: A critical review. *J Neuroimmunol* 1994 (in press).
- 15 Hammond SR, McLeod JG, Milligen KS, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain* 1988; **111**:1-25.
- 16 Ebers GC, Sadovnick AD. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology* 1993; **12**(1):1-5.
- 17 Bingley PJ, Gale EAM. Aetiology and pathology of diabetes. *Medicine International* 1993; **21**(7):239-241.
- 18 Dean G. How many people in the world have multiple sclerosis? *Neuroepidemiology* 1994; **13**:1-7.
- 19 Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 1. Race, sex, and geographic variation. *Neurology* 1979; **29**:1228-1235.
- 20 Duquette P, Pleines J, Girard M, et al. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992; **19**(4):466-471.
- 21 Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; **112**:1419-1428.
- 22 Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA. Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population: Implications for clinical trials. *Arch Neurol* 1989; **46**:1107-1112.
- 23 Dean G. Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South African-born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J* 1967; **2**:724-730.
- 24 Bauer HJ. Multiple sclerosis in Europe. *J Neurol* 1987; **234**:195-206.

- 25 Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Marmot MG. Dietary fat in the epidemiology of multiple sclerosis: has the situation been adequately assessed? *Neuroepidemiology* 1992;**11**(4-6):214-225.
- 26 Compston DAS. Genetics and Immunology. In: Matthews WB (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2nd ed. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1991:301-339.
- 27 Compston DAS. The dissemination of multiple sclerosis. The Langdon-Brown lecture 1989. *J R Coll Physicians Lond Jul* 1990;**24**(3):207-218.
- 28 Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993;**33**(3):281-285.
- 29 Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, et al. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1994;**44**:11-15.
- 30 Heltberg J, Leng C, Olerup O. Concordance in twins and recurrence in sibships in multiple sclerosis. *Lancet* 1982;**1**:1068.
- 31 Kinnunen E, Juntunen J, Ketonen L, et al. Genetic susceptibility to multiple sclerosis. A co-twin study of a nationwide series. *Arch Neurol* 1988;**45**(10):1108-1011.
- 32 Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, et al. Twin study of multiple sclerosis: An epidemiologic inquiry. *Neurology* 1978;**28**:978-987.
- 33 Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988;**29**:533-541.
- 34 Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology* 1988;**38**:990-991.
- 35 Sadovnick AD. Familial recurrence risks and inheritance of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;**6**(2):189-194.
- 36 Risch N, Ghosh S, Todd JA. Statistical evaluation of multiple-locus linkage data in experimental species and its relevance to human studies: Application to nonobese diabetic (NOD) mouse and human insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993;**53**:702-714.
- 37 Ebers GC. Treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1994;**343**:275-279.
- 38 Lessof MH. Basic components of the immune system. *Medicine International* 1993;**21**(1):1-5.
- 39 Robinson MA, Kindt TJ. Linkage between T cell receptor genes and susceptibility to multiple sclerosis: A complex issue. *Reg Immunol* 1992;**4**(5):274-283.
- 40 Hauser SL, Fleishnick E, Weiner HL, et al. Extended major histocompatibility complex haplotypes in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1989;**39**:275-277.
- 41 Ransohoff RM. T-cell receptor germline genes and multiple sclerosis susceptibility: An unfinished tale. *Neurology* 1992;**42**(4):714-718.
- 42 Steinman L, Oksenberg JR, Bernard CC. Association of susceptibility to multiple sclerosis with TCR genes. *Immunol Today* 1992;**13**(2):49-51.
- 43 Sibley WA, Bamford CE, Clark K, et al. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;**54**:584-589.
- 44 Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al. Trauma and multiple sclerosis: A population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1993;**43**:1878-1882.

