

Eindrücke vom Symposium 2006, Johns-Hopkins-Universität, Baltimore USA

von Lew Gray, September 2006

Das Symposium war in zwei Programme geteilt: "klinisch" für Patienten und "wissenschaftlich" für Ärzte, wobei es keine Zugangseinschränkungen gab. Die beiden Programme fanden in nebeneinander liegenden großen Konferenzräumen statt (Do-Sa für "wissenschaftlich" und Do-So für "klinisch"), die beide an eine große Lobby angrenzten, wo Frühstück, Kaffee und Tee serviert wurden. Die Konferenz war von der Johns-Hopkins-Universität (i.F. JH) hervorragend organisiert worden.

Es waren rund 200 Besucher anwesend, die sich ziemlich gleichmäßig auf die beiden Programme verteilten, darunter etliche Familien mit Kindern. Die Atmosphäre war sehr angenehm.

Selbst wenn die Konferenz nicht interessant gewesen wäre (was nicht der Fall war), so war es doch ein richtiges Erlebnis, die anderen Teilnehmer kennen zu lernen, unter denen sich auch die TMA-Aktiven Sandy und Pauline Siegel, Paula Lazzeri und ihre Schwester, Stephen Miller mit Familie, Chitra Krishnan, Mitglieder des Aufsichtsrats vom Project Restore (Projekt Wiederherstellung) und zahlreiche altgediente TMA-Mitglieder und Patienten vom Johns-Hopkins-TM-Center befanden. Allesamt haben mich und Pat Capp (den einzigen anderen Teilnehmer aus Großbritannien) sehr freundlich aufgenommen.

Klinisches Programm für Patienten

Die Tagesordnung war bis an den Rand voll gepackt! Zu den interessantesten klinischen Beiträgen gehörten:

- Übersichten und Einführungen über Gehirn und Rückenmark, Immunsystem und seltene neuroimmunologische Erkrankungen.
- Spezifische Vorträge über ADEM, MS, NMO/Devic-Syndrom, TM, Kinder-TM, Neurosarkoidose und Lupus. Besonders interessant war der Vortrag über das Devic-Syndrom, da darin über einen neuen Marker berichtet wurde, der in der Mayoklinik entdeckt worden ist. Die teilnehmenden Devic-Patienten (8-10) bildeten eine kleine getrennte Diskussionsgruppe und saßen mit dem Referenten über Mittag zusammen, um ihm ihre Fragen zu stellen.
- Akuttherapien, Prinzipien der Rehabilitation, Selbst-Management, Gehschwierigkeiten.
- Depression, neuropathische Schmerzen, Blase, Stuhlgang, Erschöpfung, Behandlung von Jugendlichen, Spastizität, sexuelle Störungen.
- Getrennte Workshops (interaktiv) über den Umgang mit Schmerzen, sexuelle Störungen, Spastizität, psychologische Anpassung, Hilfestellungen für junge Erwachsene, Therapie mit Pferden.
- Erfahrungen am JH-TM-Center, zukünftige Immuntherapien, Stammzellen, biologische Grundlagen der Depression.
- Dazu mehrere andere Vorträge über Bildgewinnungsverfahren (MRT), Knochenmarkstransplantationen u.a.

Alle Vorträge wurden gefilmt und werden mit großer Wahrscheinlichkeit bald auf der Multimedia-Webseite der TMA (die jetzt Google-Video verwendet!) für alle Interessenten abrufbar sein, die über einen Breitbandanschluss verfügen.

Johns-Hopkins-TM-Center und die laufenden klinischen Studien

Ich habe mir von dem JHTMC-Vortrag ein paar Notizen gemacht:

- "Es ist bekannt, dass TM-Rückfälle auf subtile Art lange Zeit nach dem ersten Anfall auftreten können."
- TM-Patienten sollten besonders auf ihre Ernährung achten (für TMLer ist das wichtiger als für die allgemeine Bevölkerung, aber es werden *keine speziellen Diäten oder Nahrungszusätze* empfohlen) und sicherstellen, dass sie eine angemessene Physiotherapie erhalten und sich viel bewegen.
- Es ist wichtig, sich der Möglichkeit der Depression bewusst zu sein – sie stellt einen Teil des Angriffs auf das Nervensystem dar. Sie sollte *nicht* ignoriert werden und sie *kann* behandelt werden. Das Vorkommen ernster Depressionen liegt bei 2% in der allgemeinen Bevölkerung, bei 8% unter MS-Patienten und bei 16% unter TM-Patienten. Für milde Depressionen liegen die entsprechenden Zahlen bei 14% - 31% - 35%. Dr. Kaplin kommentierte, dass die durch autoimmune TM/MS verursachte Erschöpfung am Morgen geringer ist, während die Erschöpfung durch Depression bereits morgens stärker auftritt.
- TMLer sollen darauf achten, dass die Kommunikation mit Ärzten möglichst klar und ohne Missverständnisse erfolgt – dabei hilft es, eindeutige Fragen zu stellen.
- Falls eine anscheinende Verschlimmerung des Zustands auftritt, versuchen Sie es mit Kühlung! Verwenden Sie Eisbeutel unter den Armen (in den USA gab es eine Hitzewelle, ähnlich wie in Europa im Juli).
- Die Diät eines TMLers sollte einem Regime für eingeschränkte Beweglichkeit entsprechen, also Zusätze von Kalzium und Vitamin B6 verwenden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Dosierung des Vitamins B6 nicht zu hoch ist, da es in hoher Dosierung neurotoxisch wirken kann.

JHTMC ist gegenwärtig an 3 klinischen Studien beteiligt:

- Laufende Studie über Depression bei TM-Patienten (Dr. Kaplin), zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen IL-6 und anderen neurochemischen Stoffen und Depression und kognitiver Fehlfunktionen.
- Medikamentenstudie mit Erythropoietin (EPO) bei 30 neuen TM-Patienten, beginnt im November 2006. Dieses Medikament (das sich in der Anwendung bei anderen Krankheiten als sicher erwiesen hat) schützt offensichtlich Neurone in Tieren – bei dieser Studie handelt es sich um die Pilotstudie der Phase 2, um zu sehen ob eine breiter angelegte klinische Studie der Phase 3 angebracht ist. Ich bin mir nicht sicher, wie die Messung der Ergebnisse erfolgen soll (IL 6-Spiegel?).
- Lyrica[®] (Pregabalin): Spastizitätsstudie mit 40 langfristigen Rehabilitationspatienten, Beginn im Oktober 2006. Das Medikament, das gegenwärtig nur zur Schmerzlinderung verwendet wird, könnte auch Spastizität lindern und daher an Stelle von Baclofen/Lioresal[®] verwendet werden, da es weniger Nebenwirkungen aufweist (Dämpfung, Schwäche) und auch, um die Belastung durch Medikamente zu verringern.

In seinem Vortrag über TM hat Dr. Doug Kerr nochmals den bekannten Diagnosebaum für TM dargestellt (da dieser schon in der TMA-Literatur aufgeführt ist, muss ich ihn hier nicht wiederholen). Er führte aus, dass die TM nicht so selten ist wie

angenommen, da sie oft nicht diagnostiziert wird. In den USA treten rund 1400 neue TM-Fälle pro Jahr auf (im Vergleich dazu sind es in Großbritannien rund 300) und 34.000 Menschen mit "Morbidity durch TM". Die wichtigste neue Entdeckung seit 2004 ist der erhöhte Spiegel des IL-6-Zytokinproteins im Liquor von TM-Patienten, der im Durchschnitt 300-mal so hoch ist wie der normale Spiegel, mit Spitzen bis zum Faktor 4000. Der IL-6-Spiegel korreliert außerdem mit dem Ausmaß der Entzündung – bei niedrigeren Werten können 90% der Patienten ohne Hilfe laufen, bei hohen Werten sind es 0%. Das impliziert, dass eine Messung des IL-6 beim Einsetzen der Krankheit den Grad der Erholung nach dem TM-Anfall voraussagen könnte. Im Fall von wiederholter TM wurde außerdem festgestellt, dass sich der IL-6-Spiegel nach Plasmaaustausch lediglich auf den 25-fachen normalen Wert verringerte, was zu einem Rückfall nach 15 Wochen führte. Eine weitere Behandlung mit Mycophenolat-mofetil (CellCept®) bis zur Normalisierung des IL-6-Spiegels führte dagegen zu keinem weiteren Rückfall im Verlauf von 4 Jahren.

Dr. Frank Pidcot von JH gab in seinem Vortrag einen Überblick über 47 Fälle von TM bei Kindern. Er räumte ein, dass die Ergebnisse möglicherweise nicht ganz repräsentativ seien, da JH dazu neige, sich um die ernstesten Fälle zu kümmern. 47% der Kinder hatten eine fiebrige Erkrankung binnen 30 Tagen vor dem Einsetzen der Erkrankung, 28% eine Impfung oder Allergie, und 13% hatten ein Trauma erlitten. Bei diesen 47 Fällen sei bemerkenswert, dass nach 3,2 Jahren die Gehunfähigkeit von 90% auf 40% und die Katheterisierung von 50% auf 20% gesenkt werden konnte. Bessere Ergebnisse standen in Zusammenhang mit höherem Alter bei Einsetzen der Erkrankung, schnellerer Diagnose, niedrigere Ebene in der Wirbelsäule, Abwesenheit von T1-Hypointensität im spinalen MRT, Abwesenheit von weißen Blutkörperchen im Liquor, weniger betroffene Segmente. Es gab keine Korrelation des Verlaufs mit der Schnelligkeit der Progression (wenn auch in einem anderen Vortrag Dr. Barnes diesem Punkt widersprach), mit einer spezifischen vorangegangenen Erkrankung, Impfung oder Trauma.

Neuropathischer Schmerz (und Spastizität)

Dr. Joanne Lynn (Pauline Siegels Neurologin aus Ohio) hat die TMA von ihren Anfängen an unterstützt. Sie präsentierte einen sehr umfassenden Überblick über neuropathische Schmerzen, ihren (unzureichend bekannten) Ursachen und die betreffenden Behandlungen. Sie berichtete, dass rund 2/3 der TMIer unter schweren Schmerzen im Verlauf der Krankheit leiden würden, während rund 40% auch während der Genesungsphase weiterhin Schmerzen hätten.

Wegen der unzureichenden Kenntnisse über die Entstehungs- und Wirkungsweise dieser Schmerzen wirken die einzelnen Schmerzmittel nur bei jeweils 25-33% der Patienten (um zu einer Verbesserung von rund 30% zu kommen, die der durchschnittlichen Patientendefinition von "deutlicher Verbesserung" entspricht). Auch scheinen manche Medikamente besser zu wirken, wenn sie mit anderen Medikamenten kombiniert werden (im besonderen Gabapentin mit Morphin, s. Studie von 2005). Es existiert daher eine große Anzahl von möglichen Kombinationen und unterschiedlichen Dosierungen, was einen "Versuch-und-Irrtum"-Ansatz nahe legt.

Die US-amerikanischen Krankenversicherungsgesellschaften haben Listen von anerkannten Medikamenten erstellt, für die sie zu zahlen bereit sind, und Kombinationen gehören oft nicht dazu. So können US-amerikanische Patienten, die unter Schmerzen leiden, unter Umständen einer "Versicherungsgesellschaftslotterie" ausgesetzt sein, ähnlich wie die Patienten in Großbritannien, die sich in der gleichen Lage befinden, einer "Postleitzahllotterie" ausgesetzt sind.

Die US-amerikanischen Ärzte sprechen sich begeistert für Lyrica[®] (Pregabalin) aus. Manche Patienten haben berichtet, dass ihre Versicherungsgesellschaften eine entsprechende Behandlung aus Kostengründen abgelehnt hätten, worauf die Ärzte darauf hinwiesen, dass der Kostenfaktor durch die niedrigere Dosierung (im Vergleich zu Neurontin[®] = Gabapentin) ausgeglichen werde. Ärzte an der JH haben festgestellt, dass sich die Einnahme von Lyrica[®] gegen Schmerzen bei TM-Patienten auch positiv auf die Spastizität auswirkt. Sie regen daher die Durchführung einer Studie an (die eine *Messung* der Spastizität erfordert, die sie entwickelt haben).

Auf der Liste der antiepileptischen Medikamente, die gegen Schmerzen eingesetzt werden (zu denen Gabapentin und Pregabalin gehören) habe ich auch Lamotrigin (z.B. Lamictal[®]) gefunden. Das Queens-Square-Institut für Neurologie in London führt gegenwärtig eine klinische Studie mit Lamotrigin bei MS-Patienten durch (an der auch Susanna teilnimmt).

Von der chirurgischen Implantationen im Rückenmark wurde nicht gesprochen.

Mitglieder, die an weiteren Informationen über diesen Vortrag interessiert sind, können sich an mich wenden, um Kopien zu erhalten der von Dr. Lynn verteilten Unterlagen (8 Seiten, einschließlich der empfohlenen Dosierungen) und ihrer Folien, die sehr aufschlussreich sind.

Transplantation von Stammzellen

Dr. Kerr hielt einen interessanten Vortrag über seine kürzlich veröffentlichten Forschungen, in denen er embryonale Stammzellen verwendete, um neue Motoneuronen zu bilden, wobei es ihm gelang, bei Laborratten eine ***Wiederherstellung der Funktionalität*** zu erreichen. Dr. Kerr vertritt die Ansicht, dass nur Embryonalzellen und keine ausgewachsenen Stammzellen in der Lage sind, spezialisierte Nervenzellen (z.B. die Oligodendrozyten, die das Myelin produzieren) herzustellen – die britischen Forscher widersprechen in diesem Punkt vehement. Die Frage wird sehr kontrovers diskutiert, da die ausgewachsenen (endogenen) Stammzellen, falls sie verwendet werden können, wahrscheinlich weniger Probleme mit Abstoßungsreaktionen, Tumorrisiko und ethischen Grundsatzfragen aufwerfen. Dr. Kerr ist einer der führenden Wissenschaftler, die gegen das Verbot protestieren, das die Bush-Regierung gegen die föderale Finanzierung der Forschung über embryonale Stammzellen ausgesprochen hat.

Das Kunststück in der Forschungsarbeit von Dr. Kerr war die Identifikation der richtigen Mischung von "Wachstumsfaktorchemikalien", die zusammen mit den Stammzellen transplantiert wurden, um deren Wachstum zu Neuronen zu fördern. Dr. Kerr beschrieb dies als Nachbildung der chemischen "Stichworte" für Stammzellen, wie sie bei in Entwicklung befindlichen Menschen vorhanden sind, während sie bei

Erwachsenen nicht mehr existieren. Acht verschiedene "Cocktails" wurden an Gruppen von Ratten bei einer Wartezeit von 6 Monaten ausprobiert ("blind", damit niemand wusste, welchen Ratten welcher Cocktail verabreicht wurde). Eine der acht Rattengruppen erlangte *Verhaltenswiederherstellung* sowie anatomische und physiologische Verbesserungen (11 von 15 Ratten erlangten ihre Funktionsfähigkeit in unterschiedlichem Ausmaß wieder, und zwar die Greiffähigkeit der Hinterläufe). Nur 3-5% der normal vorhandenen motorischen Nerven bildeten sich aus, doch die Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit lag bei 30-40%, was darauf hindeutet, dass nicht besonders viele neue Neuronen erforderlich sind, um eine signifikante funktionelle Wiederherstellung zu bewirken.

Dr. Kerr unterstreicht, dass viel zu tun bleibt. Zunächst müssten die *richtigen* menschlichen Stammzellen gefunden werden. Dann müssten die Zellen bei großen Tieren und Menschen über eine größere Entfernung wachsen, wobei er der Ansicht ist, dass dies mit großer Wahrscheinlichkeit kein großes Problem darstellen werde. Die schwierigeren Fragen betreffen die Zuverlässigkeit der Transplantationsverfahren und das Risiko von Tumorbildung. Der nächste Schritt sei eine Wiederholung des Verfahrens unter Verwendung von größeren Tieren, das für das späte Jahr 2006 unter Teilnahme von 6 zusammenarbeitenden Institutionen geplant sei. Im Project-Restore-Newsletter schrieb Dr. Kerr, er schätze, dass man "noch 3-5 Jahre von Studien an Menschen" entfernt sei, und er ist ein Optimist.

Zum Abschluss seines Vortrags gab Dr. Kerr noch einen (nicht protokollierten) Hinweis auf eine weitere potentielle Forschungsrichtung, der Transplantation von "Glia-Vorläuferzellen" ('glial restricted precursor cells'), einen Schritt weiter als die Stammzellen, bei denen die Zellen schon vor der Transplantation in "Vorläuferzellen" differenziert sind. Dieser Ansatz sei für TM sehr geeignet, da für eine Remyelinisierung Axone vorhanden sein müssen, d.h. die Schädigung muss unvollständig sein.

Wissenschaftliches Programm

[Es gibt eine hervorragende 8-seitige Zusammenfassung der 22 Vorträge, die im Rahmen des wissenschaftlichen Programms gehalten wurden, die von einem qualifizierten (im Gegensatz zu mir) Autor verfasst wurde. Das Dokument kann von der Webseite des "Accelerated-Cure-Project-MS-News" unter www.acceleratedcure.org:8080/article.pl?sid=06/07/26/1117237 geladen werden (es ist technisch recht anspruchsvoll!). Meine eigenen Kommentare über den wissenschaftlichen Teil des Programms sind daher sehr knapp und stammen im wesentlichen aus zweiter Hand.]

Das Thema des wissenschaftlichen Programms, das mich am meisten interessierte, betraf die wachsende Erkenntnis, dass der anfängliche entzündliche demyelinisierende autoimmune Anfall nur einen Teil des Problems darstellt, vor dem TM-Patienten stehen. Vielleicht auch durch die verbesserte Qualität der verfügbaren Bildgebungsverfahren stellen die Wissenschaftler heute fest, dass ein Großteil des Funktionsverlustes erst sehr viel später eintritt (Progression). Das liegt an der "Degeneration der Axone". Daher verschiebt sich der Schwerpunkt hin zu "neuroprotektiven" Strategien, d.h. von den bisherigen Bemühungen zur Förderung einer Remyelinisierung hin zur Verhinderung der Axondegeneration. Die EPO-Studie an

der Johns-Hopkins-Universität ist nur ein Beispiel dafür. Einige Pharmakonzerne arbeiten auch in diese Richtung. Sanjay Keswani ist ein britischer Neurologe, der früher zum JH-Team gehörte und eine Menge Grundlagenforschung in diesem Bereich geleistet hat.

Chitra Krishnan hat mir eine Kopie der neuen Spendenaufrufsdokumentation für das Project Restore übergeben, mit Fotos und Profilen etlicher Patienten, einschließlich Sandy und Pauline und einer DVD. Project Restore hofft Mittel in Höhe von 20 Millionen US\$ als Kapital zu sammeln, das investiert werden soll, um regelmäßige Einkünfte für die Finanzierung von Forschungsprojekten zu generieren. Chitra selbst unterstrich die Bedeutung von gemeinnützigen (privaten) Spenden, die sich im letzten Jahr auf 600.000 US\$ beliefen. Sie sagte, gemeinnützige Spenden seien ungebunden und daher für Grundlagenforschung verfügbar, wie sie beispielsweise in den laufenden 3 klinischen Studien am Johns-Hopkins-TM-Center geleistet würde, von denen schon zuvor die Rede war (Depression, EPO, Lyrica®). Sie schätzte, dass Project Restore durch die Ausgabe von 600.000 US\$ für Grundlagenforschungsprojekte weitere 2 Millionen US\$ an zweckgebundenen Regierungszuschüssen durch die NIH (Nationale Gesundheitsbehörde der USA) generieren könne.