

# Multiple Sklerose

## Modul 6: Immunologische Grundlagen: Die Rolle von regulatorischen Lymphozyten und natürlichen Killerzellen

**Prof. Dr. Dr. Sven Meuth**, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universität Münster  
**Prof. Dr. Tobias Bopp**, Institut für Immunologie, Universitätsmedizin Mainz

VNR: 2760909007710270012 | Gültigkeitsdauer: 08.03.2018 – 08.03.2019

### 1. Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Demyelinisierung und Neurodegeneration gekennzeichnet ist [Sospedra und Martin 2016]. In Deutschland liegt die Prävalenz bei ungefähr 200.000 MS-Patienten, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [Petersen et al. 2014]. Neben der am häufigsten auftretenden schubförmig-remittierenden MS (RRMS) werden die primär chronisch-progrediente (PPMS) und die sekundär progrediente (SPMS) Verlaufsform sowie das klinisch isolierte Syndrom (KIS) differenziert [Sospedra und Martin 2016]. Als eigenständige Erkrankung wird dagegen heute die Autoimmunerkrankung *Neuromyelitis optica* Spektrum-Erkrankung (NMOSD) betrachtet, deren Pathomechanismus sich nach neueren Erkenntnissen von dem der MS unterscheidet [Mitsdoerffer et al. 2013].

Die Entstehung der MS kann sowohl durch genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse bedingt sein. Im Krankheitsverlauf werden autoreaktive Lymphozyten aktiviert, diese überschreiten die Blut-Hirn-Schranke und tragen im ZNS direkt oder indirekt

zu Axonschädigungen und Demyelinisierung bei [Comabella und Khoury 2012, Wu und Alvarez 2011]. Eine bedeutende Rolle spielen hierbei die zytotoxischen CD8+ T-Zellen sowie die proinflammatorischen CD4+ T-Helfer (TH)1-Zellen und TH17-Zellen. Daneben sind auch B-Lymphozyten durch Antikörper- und Zytokin-Produktion sowie durch Antigen-Präsentation wesentlich an der Pathogenese der MS beteiligt [Comabella und Khoury 2012]. Diese Zelltypen wurden im vorhergehenden CME-Modul bereits ausführlich beschrieben.

Die vorliegende CME fokussiert sich auf die Rolle der regulatorischen T (Treg)- und B (Breg)-Lymphozyten sowie der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) bei der MS. Es wird zum einen die Funktion der verschiedenen Zelltypen erläutert und zum anderen der Einfluss der MS-Medikamente auf diese Zellen beschrieben. Abschließend wird auf die immunpathologischen Unterschiede zwischen MS und NMOSD und die daraus resultierende Bedeutung einer differenzierten Therapie hingewiesen.

### 2. Charakteristika und Funktion von regulatorischen T- und B-Lymphozyten

Treg- und Breg-Zellen sind Teil des adaptiven Immunsystems. Sie stellen bestimmte Subtypen der Lymphozyten dar, die sich durch ihre immunsuppressive Funktion auszeichnen und dadurch in der Lage sind, die Ausprägung von Immunreaktionen zu regulieren.

#### 2.1. Treg-Zellen

Klassischerweise wurden Treg-Zellen als Subtyp der CD4+ T-Helferzellen beschrieben, welche in der Peripherie etwa 5 – 10% dieser Lymphozytenpopulation ausmachen [Pankratz et al. 2016]. Daneben wurden jedoch auch Subtypen von CD8+ T-Zellen

mit einer regulatorischen Funktion identifiziert [Fletcher et al. 2010]. Insgesamt sind auch unter den Treg-Zellen verschiedene Subtypen bekannt, die anhand der sekretierten Zytokine oder exprimierten Transkriptionsfaktoren definiert werden und die Gewebe- und Zelltyp-spezifisch agieren. Übereinstimmend sind Treg-Zellen für die Regulation jeglicher Immunreaktion und die Aufrechterhaltung der peripheren Immuntoleranz verantwortlich und tragen so zur Verhinderung von Autoimmunreaktionen bei. Diese Funktion erfüllen sie durch die Suppression der T-Zell-Aktivierung, -Differenzierung und -Proliferation sowie die Suppression von B-Zellen, Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen (DC) und NK-Zellen [Coico und Sunshine 2015, Murphy 2011]. Die zugrunde liegenden Mechanismen umfassen die direkte Zytolyse oder metabolische Störung der Zielzellen und die Sekretion inhibitorischer Zytokine. Dabei stellen *Transforming Growth Factor* (TGF)- $\beta$ , Interleukin (IL)-10 und IL-35 die wichtigsten entzündungshemmenden Zytokine der Treg-Zellen dar (Tabelle 1) [Vignali et al. 2008]. Die Proliferation von Treg-Zellen wird wie bei aktivierten T-Effektorzellen durch die Bindung von IL-2 an den hochaffinen, trimeren IL-2-Rezeptor, bestehend aus CD122, der  $\gamma$ -Kette und CD25, ausgelöst [Boyman und Sprent 2012].

Je nach Entstehungsort werden Treg-Zellen in thymusstämmige bzw. in der Peripherie induzierte Treg-Zellen gruppiert. Während erstere bereits im Thymus vollständig ausdifferenzieren, entstehen induzierte Treg-Zellen aus naiven T-Lymphozyten, wenn deren T-Zell-Rezeptor in der Anwesenheit von TGF- $\beta$  und IL-2 und der Abwesenheit von IL-6 sein spezifisches Antigen bindet [Fletcher et al. 2010, Murphy 2011]. Bis heute am besten untersucht sind thymusstämmige Treg-Zellen, die durch die Oberflächenproteine CD4 und CD25 sowie die Expression des Transkriptionsfaktors FoxP3 gekennzeichnet sind (CD4+/CD25+/FoxP3+) [Zozulya und Wiendl 2008]. Zu den thymusstämmigen Treg-Zellen gehören weiterhin CD4+ T-Zellen, die das humane Leukozyten-Antigen (HLA)-G, aber weder CD25 noch FoxP3 exprimieren (CD4+/HLA-G+ Treg-Zellen). Diese HLA+ Treg-Zellen gibt es beim Menschen, nicht jedoch bei der Maus. Im Gegensatz zu CD4+/CD25+/FoxP3+ Treg-Zellen ist der inhibitorische Mechanismus bei diesem Zelltyp überwiegend unabhängig von direktem Zell-Zell-Kontakt und erfolgt indirekt durch eine lösliche Form des HLA-G-Moleküls (*soluble HLA*, sHLA) und IL-10 [Pankratz et al. 2016].

**Tabelle 1:** Übersicht über die Charakteristika und Funktionen regulatorischer Lymphozyten und natürlicher Killerzellen (NK-Zellen).

Zelltyp	Charakteristische Zytokine/Effektormoleküle	Funktion
<b>Treg-Zellen</b>	IL-10, IL-35, TGF- $\beta$ [Vignali et al. 2008] sHLA (HLA+ Treg-Zellen) [Pankratz et al. 2016]	Immunregulatorisch; Suppression der T-Zell-Differenzierung, -Aktivierung und -Proliferation, Suppression von B-Zellen, dendritischen Zellen und NK-Zellen [Coico und Sunshine 2015, Murphy 2011]
<b>Breg-Zellen</b>	IL-10, IL-35, TGF- $\beta$ [Rosser und Mauri 2015]	Immunregulatorisch; Induktion der Differenzierung von Treg-Zellen, Hemmung der TH1- und TH17-Zell-Differenzierung, Apoptose und Anergie von T-Zellen [Rosser und Mauri 2015]
<b>NK-Zellen</b>	IFN- $\gamma$ , Granzyme, Perforin [Long et al. 2013]	Elimination von Tumorzellen und Virus-infizierten Zellen [Murphy 2011]
<b>CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen</b>	IFN- $\gamma$ , Adenosin, Granzyme, Perforin [Michel et al. 2016]	Immunregulatorisch; Hemmung der Proliferation bzw. Lyse von CD4+ T-Zellen [Michel et al. 2016]

Treg: regulatorische T-Zellen, Breg: regulatorische B-Zellen, IL: Interleukin, TGF: Transforming Growth Factor, IFN: Interferon.

## 2.2. Breg-Zellen

Bei Breg-Zellen handelt es sich um einen Subtyp der B-Lymphozyten mit immunsuppressiver Funktion. Diese wird unter anderem durch eine Induktion der Differenzierung von Treg-Zellen ausgeübt. Darüber hinaus hemmen Breg-Zellen die Produktion proinflammatorischer Zytokine von DC und unterdrücken auf diesem Weg die Differenzierung von TH1- und TH17-Zellen. Zusätzlich sind Breg-Zellen in der Lage, Apoptose in CD4+ T-Zellen oder Anergie, d. h. einen inaktiven Zustand, in CD8+ T-Zellen zu induzieren (Tabelle 1) [Rosser und Mauri 2015].

Derzeit werden Breg-Zellen anhand ihrer Funktion und der damit assoziierten Sekretion bestimmter Zytokine klassifiziert. Ein einheitlicher Phänotyp, basierend auf der Expression von

Oberflächenproteinen oder Transkriptionsfaktoren, ist hingegen noch nicht identifiziert worden. Im Gegensatz zu proinflammatorisch wirkenden B-Lymphozyten, die die Zytokine IL-6, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$ , Lymphotoxin (LT)- $\alpha$  oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) sekretieren, sind Breg-Zellen durch die Produktion der antiinflammatorischen Zytokine IL-10, IL-35 sowie TGF- $\beta$  gekennzeichnet [Li et al. 2015, Shen et al. 2014]. Wie eine Untersuchung von Duddy und Kollegen zeigte, erfolgt die Produktion von IL-10 überwiegend von naiven B-Lymphozyten bei einer Aktivierung ohne Ko-Stimulation durch T-Helferzellen (wie bei autoreaktiven Zellen), während LT- $\alpha$  und TNF- $\alpha$  bei vollständiger Aktivierung (wie bei einer Pathogen-induzierten Immunreaktion) in erster Linie von B-Gedächtniszellen stammen [Duddy et al. 2007].

### 3. Charakteristika und Funktion von NK-Zellen

NK-Zellen differenzieren im Thymus aus lymphatischen Vorläuferzellen des Knochenmarks und sind Teil des angeborenen Immunsystems. In der frühen Phase einer Infektion sind sie für das Abtöten Virus-infizierter Zellen verantwortlich. Daneben spielen NK-Zellen eine bedeutende Rolle bei der Eliminierung von Tumorzellen (Tabelle 1) [Murphy 2011]. Im Gegensatz zu T- und B-Lymphozyten besitzen NK-Zellen keine Antigen-spezifischen Rezeptoren. Stattdessen sind sie mit einer Reihe aktivierender und inhibierender Rezeptoren ausgestattet, die Oberflächenmoleküle der Zielzellen erkennen. Beispielsweise bindet der aktivierende Rezeptor *DNAX Accessory Molecule 1* (DNAM1) das Protein CD155 auf der Oberfläche von CD4+ T-Zellen. Erst die Berücksichtigung aller eingehenden Signale entscheidet über eine Aktivierung der NK-Zellen. Ähnlich den CD8+ T-Lymphozyten besitzen NK-Zellen zytoplasmatische Granula, die zytotoxische Granzyme und Perforin enthalten. Daneben ist die Produktion von Interferon(IFN)- $\gamma$  für diesen Zelltyp charakteristisch (Tabelle 1) [Long et al. 2013]. Die Proliferation von NK-Zellen wird durch die Bindung von IL-2 an den niedrigaffinen, dimeren IL-2-Rezeptor stimuliert, der im Gegensatz zum trimeren Rezeptor aktivierter T-Effektorzellen und Treg-Zellen nur aus den Untereinheiten CD122 und der  $\gamma$ -Kette besteht [Boyman und Sprent 2012].

NK-Zellen werden entsprechend ihrer Expression der Oberflächenmoleküle CD56 und CD16 in Subtypen unterteilt. Bei sogenannten CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen handelt es sich um einen immunregulatorischen Subtyp, der etwa 10% der zirkulierenden NK-Zellen und 75 – 95% der NK-Zellen in sekundären Lymphorganen ausmacht [Chanvillard et al. 2013, Gross et al. 2016c]. Ihre Funktion üben CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen durch die Produktion von IFN- $\gamma$  und Adenosin sowie die zytotoxischen Granula aus. Diese Mechanismen führen beispielsweise zur Hemmung der Proliferation bzw. zur Lyse von CD4+ T-Zellen (Tabelle 1) [Michel et al. 2016].

An dieser Stelle ist zu beachten, dass es einen weiteren Zelltyp mit Eigenschaften sowohl von NK- als auch T-Zellen gibt: die sogenannten NKT-Zellen. Diese exprimieren gleichzeitig eingeschränkt-variable T-Zell-Rezeptoren und das NK-Zell-typische Oberflächenmolekül CD161c. NKT-Zellen erkennen Glykolipid-Antigene, die anstatt vom Haupthistokompatibilitätskomplex (*major histocompatibility complex*, MHC) vom MHC-ähnlichen Molekül CD1d präsentiert werden [Coico und Sunshine 2015, Murphy 2011]. Infolge der Aktivierung sekretieren NKT-Zellen große Mengen IL-4, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , darüber hinaus besitzen sie aber auch zytolytische Fähigkeiten [Godfrey et al. 2000].

### 4. Die Rolle von Treg-, Breg- und NK-Zellen bei der MS

Die verschiedenen vorgestellten regulatorischen Zellen verhindern im Normalfall überschießende Immunreaktionen und Autoimmunität. Bei der MS ist jedoch das Gleichgewicht aus pro- und antiinflammatorischen Prozessen gestört, u. a. versagt die periphere Immuntoleranz und als Folge werden autoreaktive Lymphozyten aktiviert. So wurden bei allen regulatorischen Zelltypen Veränderungen beobachtet, die zur Störung der fragilen immunologischen Balance und damit zur Entstehung der MS beitragen können (Tabelle 2) [Sospedra und Martin 2016].

#### 4.1. Die Rolle der Treg-Zellen

Änderungen bezüglich der Anzahl von Treg-Zellen könnten zwar zu einer verminderten Immunsuppression bei MS beitragen, die Datenlage hierzu ist jedoch kontrovers. Während für einzelne Subtypen eine Abnahme der Zellzahl bei MS-Patienten gezeigt wurde, sprechen andere Untersuchungen für vergleichbare Frequenzen der thymusstämmigen Treg-Zellen in beiden Gruppen [Jadidi-Niaragh und Mirshafey 2011]. Im Gegensatz dazu ist die Funktion von Treg-Zellen bei Patienten

**Tabelle 2:** Veränderungen an den regulatorischen Lymphozyten und NK-Zellen bei MS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen.

Zelltyp	Veränderungen bei MS-Patienten gegenüber Gesunden
<b>Treg-Zellen</b>	Funktion ↓ [Viglietta et al. 2004] Reifung und Emigration aus dem Thymus ↓ [Jadidi-Niaragh und Mirshafey 2011] Transmission über die Blut-Hirn-Schranke ↓ [Schneider-Hohendorf et al. 2010]
<b>Breg-Zellen</b>	Anteil an Breg-Zellen ↓ [Piancone et al. 2016] Sekretion von IL-10 ↓ [Duddy et al. 2007]
<b>NK-Zellen</b>	Anteil an NK-Zellen ↓ [Munschauer et al. 1995] Zytolytische Funktion ↓ [Chanvillard et al. 2013]

Treg: regulatorische T-Zellen, Breg: regulatorische B-Zellen, NK-Zellen: natürliche Killerzellen, IL: Interleukin.

mit MS häufig eingeschränkt, wie beispielsweise Viglietta und Kollegen anhand einer verringerten Suppression der Aktivität von T-Effektorzellen zeigten [Viglietta et al. 2004]. Darüber hinaus wurden bei MS-Patienten sowohl eine gestörte Reifung als auch eine Hemmung der Emigration der Treg-Zellen aus dem Thymus beobachtet [Jadidi-Niaragh und Mirshafiey 2011]. Die Mitarbeiter um Schneider-Hohendorf fanden zudem in *In-vitro*-Studien heraus, dass CD4+/CD25+/FoxP3+ Treg-Zellen normalerweise schneller über die Blut-Hirn-Schranke migrieren als andere Immunzellen. Bei der MS ist die Transmission über diese endotheliale Barriere jedoch verlangsamt [Schneider-Hohendorf et al. 2010]. Eine Untersuchung der Rekrutierung von CD4+/CD25+/FoxP3+ Treg-Zellen ins ZNS bei Ratten mit experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium dieser MS-Modellerkrankung ergab, dass während der Krankheitsprogression keine Treg-Zellen im ZNS nachweisbar sind. Vom Scheitelpunkt der Erkrankungsphase hin zur frühen klinischen Remission nimmt die Anzahl dieser immunsuppressiven Zellen hingegen zu [Doerck et al. 2010]. Diese Beobachtung unterstreicht die protektive Eigenschaft der Treg-Zellen bzgl. Autoimmunreaktionen, die bei der MS eingeschränkt ist. Neben der bedeutenden immunologischen Rolle wurde kürzlich auch eine regenerative Funktion der Treg-Zellen im ZNS beschrieben. Demnach fördern sie im Mausmodell die Differenzierung von Oligodendrozyten und damit die Remyelinisierung von Axonen [Dombrowski et al. 2017]. Auch der Verlust dieser Reparatur-Funktion könnte einen Beitrag zur Pathogenese der MS leisten.

#### 4.2. Die Rolle der Breg-Zellen

Der Einfluss der Breg-Zellen auf die Entstehung der MS ist deutlich weniger untersucht als die Rolle der Treg-Zellen. Dennoch wurde eine Reduktion des Anteils an CD19+/IL-10+/TGF- $\beta$ + Breg-Zellen bei MS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen festgestellt [Piancone et al. 2016]. Darüber hinaus ist die Sekretion des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 von Breg-Zellen bei MS-Patienten vermindert, wie eine *Ex-vivo*-Analyse zeigte [Duddy et al. 2007].

#### 4.3. Die Rolle der NK-Zellen

Ergebnisse aus Studien mit EAE-Mäusen zur Beteiligung von NK-Zellen an der Pathogenese der MS sind heterogen. Einerseits führte die Depletion der Zellen zu einer Verschlechterung der Erkrankung, ein Indiz für eine protektive Rolle der NK-Zellen [Zhang et al. 1997]. Andererseits trugen in einer weiteren Untersuchung die NK-Zellen durch die Sekretion von IFN- $\gamma$  zur Aktivierung autoreaktiver TH1-Zellen bei. Eine Depletion der NK-Zellen unterdrückte in diesem Fall die Krankheitsentstehung [Shi et al. 2000]. Bei MS-Patienten wurde im Vergleich zu gesunden Probanden eine verringerte Anzahl an NK-Zellen im peripheren Blut festgestellt [Munschauer et al. 1995]. Eine Reihe an Studien zeigte zudem, dass die zytolytische Aktivität der NK-Zellen bei MS vermindert ist [Chanvillard et al. 2013]. In diesem Zusammenhang konnte auch eine Korrelation zwischen Phasen mit reduzierter zytolytischer Aktivität der NK-Zellen und der Entstehung neuer oder der Vergrößerung alter MS-Läsionen gezeigt werden [Kastrukoff et al. 2003]. Die funktionelle Beeinträchtigung der NK-Zellen wurde inzwischen genauer charakterisiert. So fand die Arbeitsgruppe um Gross und Kollegen eine reduzierte zytolytische Aktivität des CD56<sup>bright</sup> NK-Zelltyps gegenüber aktivierten CD4+ T-Zellen. Ursächlich hierfür ist eine eingeschränkte Interaktion beider Zelltypen über den aktivierenden NK-Zell-Rezeptor DNAM-1 und CD155 auf den CD4+ T-Zellen. Sowohl die Expression des Rezeptors als auch des Liganden ist bei MS-Patienten vermindert [Gross et al. 2016c].

Insgesamt wird die protektive Funktion immunregulatorischer Zelltypen bei der MS auch im Zusammenhang mit schwangeren Patientinnen deutlich. So nimmt die Krankheitsaktivität während des letzten Trimesters der Schwangerschaft ab, während es zu einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen kommt [Airas et al. 2008]. Daneben nimmt auch die Anzahl der Treg-Zellen zu, die ebenfalls eine wichtige Rolle beim Aufbau und Erhalt der Immuntoleranz gegenüber dem Fötus spielen [Ruocco et al. 2014].

## 5. Effekte von MS-Medikamenten zur Therapie der mild/moderaten Verlaufsform auf regulatorische Lymphozyten oder NK-Zellen

Die im Folgenden beschriebenen Wirkstoffe stellen Behandlungsoptionen der RRMS dar und sind in Deutschland für die Erstlinientherapie der mild/moderaten Verlaufsform zugelassen. Sie haben überwiegend ein unspezifisches und breites Wirkspektrum. Zusätzlich zu den Effekten auf T-Effektorzellen und B-Lymphozyten (s. vorhergehendes CME-Modul) treten dabei Auswirkungen auf die regulatorischen Lymphozyten und NK-Zellen auf, die zum Therapieerfolg beitragen können.

### Glatirameracetat

Der Wirkstoff, der im Jahr 2001 in Deutschland zugelassen wurde, besteht aus einer Mischung aus synthetischen Polypeptiden der vier Aminosäuren Glutamat, Lysin, Alanin und Tyrosin. Er wird subkutan injiziert [Klotz et al. 2016].

Glatirameracetat führt bei MS-Patienten unter anderem zur Expansion von CD4+/CD25+/FoxP3+ Treg-Zellen durch die Induktion des Transkriptionsfaktors FoxP3 [Hong et al. 2005]. Ebenso erfolgt eine Induktion von zytotoxischen CD8+ Treg-Zellen, die durch direkten Zell-Zell-Kontakt CD4+ T-Zellen lysieren [Tennakoon et al. 2006]. Nach einer Studie von Ireland und Kollegen resultiert eine Therapie mit Glatirameracetat zudem in einer Verschiebung des Zytokinprofils von peripheren B-Lymphozyten in Richtung des Profils von Breg-Zellen. So normalisiert sich beispielsweise die Produktion des antiinflammatorischen IL-10 [Ireland et al. 2014]. Schließlich wurde in einer *In-vitro*-Untersuchung eine Verstärkung der zytolytischen Aktivität von NK-Zellen gegenüber den von Monozyten abstammenden DC beobachtet. Diese DC sind in erster Linie an der Entstehung einer TH1-Immunreaktion beteiligt [Sand et al. 2009].

### Interferon-β

IFN-β ist in drei verschiedenen Formen zur Therapie der MS verfügbar: IFN-β-1a, IFN-β-1b und Polyethylenglykol (PEG) modifiziertes IFN-β-1a, das eine verlängerte Halbwertszeit aufweist. Je nach Produkt erfolgt die Applikation mittels intramuskulärer bzw. subkutaner Injektion [Klotz et al. 2016].

Die Behandlung von MS-Patienten mit IFN-β führt unter anderem zu einer Expansion thymusstämmiger Treg-Zellen und zur Verstärkung ihrer immunsuppressiven Aktivität [de Andres et al. 2007, Korporal et al. 2008]. Zudem konnte sowohl eine Zunahme der absoluten Anzahl bestimmter zirkulierender Breg-Zellen als auch eine Induktion der IL-10-Sekretion von B-Zellen beobachtet werden [Ramgolam et al. 2011, Schubert et al. 2015]. In einer Studie zur Untersuchung der Effekte von IFN-β auf NK-Zellen zeigte sich weiterhin, dass die Expansion der CD56<sup>bright</sup> NK-Zell-Po-

pulation mit dem klinischen Ansprechen der MS-Patienten auf die IFN-β-Therapie korreliert [Martinez-Rodriguez et al. 2011].

### Dimethylfumarat

Der Wirkstoff Dimethylfumarat (DMF) ist seit 2014 in Deutschland zur Therapie der RRMS zugelassen und wird zweimal täglich oral eingenommen [Klotz et al. 2016].

Während gemäß einer Studie von Longbrake und Kollegen der Anteil an Treg-Zellen und CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen unter den zirkulierenden Immunzellen durch die Behandlung mit DMF nicht beeinflusst wird [Longbrake et al. 2016], wurde in einer anderen Studie eine Expansion der peripheren Treg-Zellen beobachtet. Hierdurch verbesserte sich das Verhältnis von TH1- und TH17- zu Treg-Zellen [Gross et al. 2016b]. Ebenso tritt bei MS-Patienten ohne Krankheitsaktivität nach der DMF-Therapie, nicht aber bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung, eine Zunahme der immunregulatorischen CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen auf. So ergibt sich nach der DMF-Behandlung eine negative Korrelation zwischen CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen und IFN-γ und TNF-α produzierenden CD8+ T-Zellen [Medina et al. 2017].

### Teriflunomid

Dieser selektive und reversible Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem mitochondrialen Schlüsselenzym der *De-novo*-Pyrimidin-Synthese, ist seit 2013 zur MS-Therapie in Europa zugelassen und wird oral verabreicht [Klotz et al. 2016].

Teriflunomid wirkt in erster Linie über eine Hemmung der Proliferation aktivierter Lymphozyten [Bar-Or et al. 2014]. Die Daten zu spezifischen Auswirkungen auf regulatorische Lymphozyten und NK-Zellen sind jedoch bislang unzureichend. Im EAE-Modell wurde ein Anstieg der relativen Häufigkeit von Treg-Zellen im darmassoziierten lymphatischen Gewebe beobachtet. Dass dies einen Beitrag zum Wirkmechanismus von Teriflunomid leisten könnte, lässt der protektive Effekt der Teriflunomid-induzierten Treg-Zellen nach adaptivem Zelltransfer in EAE-Empfänger-Mäuse vermuten [Ochoa-Repáraz et al. 2016]. Detaillierte Erkenntnisse über die Wirkung von Teriflunomid auf Immunzellsubtypen bei MS-Patienten werden von der Teri-DYNAMIC-Studie erwartet, deren erste Ergebnisse auf dem Jahrestreffen des *Consortium of Multiple Sclerosis Centers* 2016 vorgestellt wurden. Die Teriflunomid-Therapie resultiert demnach in einer Steigerung des Anteils induzierter CD4+ Treg-Zellen. Folglich verbessert sich das Verhältnis von induzierten Treg-Zellen zu TH1-Zellen. Die absolute Anzahl thymusstämmiger Treg-Zellen scheint hingegen nach der Behandlung verringert zu sein [Wiendl et al. 2016].

## 6. Effekte von MS-Medikamenten zur Therapie der (hoch)aktiven Verlaufsform auf regulatorische Lymphozyten oder NK-Zellen

---

Die im Folgenden beschriebenen Wirkstoffe sind in Deutschland zur Erst- oder Zweitlinientherapie der RRMS mit (hoch)aktivem Verlauf zugelassen. Mit Ausnahme von Mitoxantron zeichnen sie sich durch ihre spezifischen immunologischen Wirkmechanismen aus, wobei auch regulatorische Lymphozyten und NK-Zellen eine Rolle spielen.

### Fingolimod

Dieser funktionelle Antagonist des Sphingosin-1-phosphat(S1P)-Rezeptors ist seit dem Jahr 2011 in Deutschland zugelassen und wird oral verabreicht [Klotz et al. 2016].

Durch Bindung sowie Induktion der Internalisierung und Degradation des S1P1-Rezeptors unterbindet Fingolimod reversibel die Emigration von T- und B-Lymphozyten entlang eines S1P-Gradienten aus den peripheren Lymphorganen [Mehling et al. 2011]. Dies betrifft insbesondere naive T-Zellen und zentrale T-Gedächtniszellen, darunter die für die Pathologie der MS besonders bedeutsamen TH17-Zellen [Mehling et al. 2010]. Hingegen bleiben die peripheren T-Gedächtniszellen von einer Behandlung mit Fingolimod unbeeinflusst [Mehling et al. 2008]. Die Arbeitsgruppe um Haas und Kollegen zeigte zudem, dass bei Patienten mit einer Fingolimod-Therapie der Anteil an Treg-Zellen innerhalb der CD4+ T-Zell-Population ansteigt. Gleichzeitig wird die Funktionalität der Treg-Zellen durch Fingolimod erhöht [Haas et al. 2015].

MS-Patienten, die eine Fingolimod-Therapie erhalten, weisen darüber hinaus im Vergleich zu unbehandelten Patienten und gesunden Probanden einen Anstieg der Breg-Zellen innerhalb der peripheren B-Zell-Population auf. Außerdem nimmt der Anteil IL-10 produzierender Breg-Zellen zu. Die Erhöhung der Breg-Zellzahlen in der Peripherie korreliert dabei mit der klinischen Krankheitsstabilität [Grutzke et al. 2015]. In einem *In-vitro*-Modell wurde zudem eine gesteigerte Transmission von Breg-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke beobachtet [Grutzke et al. 2015]. Damit übereinstimmend kommt es zu einer Zunahme der Breg-Zellen im Liquor von Patienten mit Fingolimod-Therapie [Grutzke et al. 2015]. Bezüglich der Effekte von Fingolimod auf NK-Zellen wurde eine Reduktion der peripheren CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen beschrieben, da die Migration der NK-Zellen vom S1P5-Rezeptor abhängig ist [Johnson et al. 2011, Walzer et al. 2007]. Insgesamt gilt diese Thematik derzeit jedoch noch als unzureichend erforscht. Aktuell wird daher eine klinische Studie zur Untersuchung von NK-Zellen bei Fingolimod-behandelten MS-Patienten durchgeführt (NCT01790269).

### Natalizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper gegen die  $\alpha$ 4-Untereinheit des  $\alpha$ 4 $\beta$ 1-Integrins ist seit dem Jahr 2006 in Deutschland zur Therapie der RRMS zugelassen und wird als intravenöse Infusion appliziert [Klotz et al. 2016].

Durch die Bindung an das Integrin, das auf allen Leukozyten außer den Neutrophilen exprimiert wird, blockiert Natalizumab die Adhäsion der Zellen am Endothel der Blut-Hirn-Schranke und unterbindet damit deren Transmission ins ZNS [Rudick und Panzara 2008]. Dieser Wirkmechanismus führt zu einer Zunahme der absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut, bei gleichzeitig relativer Abnahme des Anteils an CD4+/CD25+ Treg-Zellen. Auch die suppressive Funktion der Treg-Zellen wird durch die Natalizumab-Therapie nicht wiederhergestellt [Putzki et al. 2010]. Im Gegensatz dazu konnte ein Anstieg des Anteils an Breg-Zellen nachgewiesen werden [Mellergård et al. 2013]. Bezüglich Veränderungen der CD56<sup>bright</sup> NK-Zell-Populationen liegen derzeit keine eindeutigen Daten vor. Während Mellergård und Kollegen eine relative Abnahme dieses Zelltyps ein Jahr nach Beginn der Natalizumab-Therapie feststellten, beschrieben Skarica und Kollegen eine Zunahme der CD56+ NK-Zellen [Mellergård et al. 2013, Skarica et al. 2011]. Insgesamt scheint noch nicht abschließend geklärt, inwiefern regulatorische Lymphozyten und NK-Zellen am Wirkmechanismus von Natalizumab beteiligt sind.

### Alemtuzumab

In Europa ist der humanisierte monoklonale Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD52 seit 2013 zugelassen. Die Anwendung erfolgt als intravenöse Intervall-Therapie mit Behandlungsphasen von fünf bzw. drei Tagen in einem Abstand von zwölf Monaten [Klotz et al. 2016].

Die Bindung von Alemtuzumab an CD52 auf der Oberfläche von Leukozyten, insbesondere T- und B-Lymphozyten, induziert die Depletion dieser Zellen. Durch die anschließende Repopulation kann eine Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichts erreicht werden [Freedman et al. 2013]. Dies setzt eine intakte und ausreichend starke immunsuppressive Aktivität der regulatorischen Immunzellen voraus. So wurde zum einen im EAE-Modell nachgewiesen, dass Treg-Zellen in der Milz bei einer Alemtuzumab-Gabe weniger stark depletiert werden als naive CD4+ und CD8+ T-Zellen [Turner et al. 2013]. Zum anderen erfolgt bei MS-Patienten eine relative Zunahme aktivierter Treg-Zellen während der ersten neun Monate der Behandlung mit Alemtuzumab [Cox et al. 2005, Jones et al. 2013]. Drei bis vier Jahre später ist eine normale suppressive Funktion der Treg-Zellen nachweisbar, die gegenüber unbehandelten MS-Patienten erhöht ist und der



Funktionalität von gesunden Probanden entspricht [Jones et al. 2013]. Zwar gibt es darüber hinaus einen Treg-Zelltyp, der *in vitro* durch Anti-CD52-Antikörper induziert wird, ob dieser jedoch auch bei MS-Patienten nach einer Alemtuzumab-Behandlung gebildet wird, ist bislang nicht untersucht [Ruck et al. 2015]. Schließlich erfolgt laut einer Studie von Gross und Kollegen ebenfalls eine Expansion der immunregulatorischen CD56<sup>bright</sup> NK-Zell-Population. Eine Veränderung der zytolytischen Aktivität dieser Zellen tritt hingegen nicht auf [Gross et al. 2016a]. Diese Daten heben bereits die Bedeutung der Treg- und NK-Zellen für den Wirkmechanismus von Alemtuzumab hervor. Weitere Details zu den Effekten auf die verschiedenen Immunzellsubtypen werden von der derzeit laufenden Phase-IV-Studie ALAIN01 erwartet (NCT02419378) [Ruck et al. 2016].

### Cladribin

Seit der Zulassung des Wirkstoffs im August 2017 steht Patienten mit (hoch)aktiver schubförmiger MS nun erstmals eine orale Kurzzeittherapie zur Verfügung. Dabei werden die 10 mg Tabletten in zwei jeweils mehrere Tage andauernden Behandlungsphasen zu Beginn des ersten und zweiten Behandlungsjahres verabreicht [EMA 2017].

Cladribin ist ein Analogon des Purin-Nukleotids Desoxyadenosin und sammelt sich insbesondere in T- und B-Lymphozyten an. Der Einbau von Cladribin in die DNA inhibiert die DNA-Synthese und -Reparatur und bewirkt letztendlich den Zelltod [Leist und Weissert 2011]. Zwar wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cladribin sowohl CD4+ und CD8+ T-Zellen als auch B-Zellen depletiert [Schmierer et al. 2017], eine detaillierte Analyse der Effekte auf Subtypen wie Treg- und Breg-Zellen fehlt jedoch bislang. Laut der Studie von Schmierer und Kollegen reduziert sich bei ein bzw. zwei jährlichen Behandlungszyklen auch die Anzahl der NK-Zellen auf 47 % bzw. 54 % des Ausgangswertes. Inwiefern sich die Anteile der regulatorischen CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen verändern, ist hingegen nicht bekannt.

### Daclizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper gegen eine Untereinheit (CD25) des IL-2-Rezeptors wurde Mitte 2016 als Therapie der (hoch)aktiven Verlaufsform in Europa zugelassen. Aufgrund eines fatalen Falls von fulminanter Leberinsuffizienz gilt seit Juli 2017 jedoch die einstweilige Empfehlung, den Wirkstoff ausschließlich als Zweitlinientherapie oder bei Patienten mit Kontraindikationen für andere verlaufsmodifizierende Therapien einzusetzen [Rote Hand Brief 17.07.2017]. Die Applikation von Daclizumab erfolgt mittels subkutaner Injektion [Then Bergh und Wildemann 2016].

Die initiale Hypothese zum Wirkmechanismus von Daclizumab ging davon aus, dass die Blockierung des IL-2-Rezeptors auf aktivierten T-Zellen die Bindung von IL-2 verhindert und den

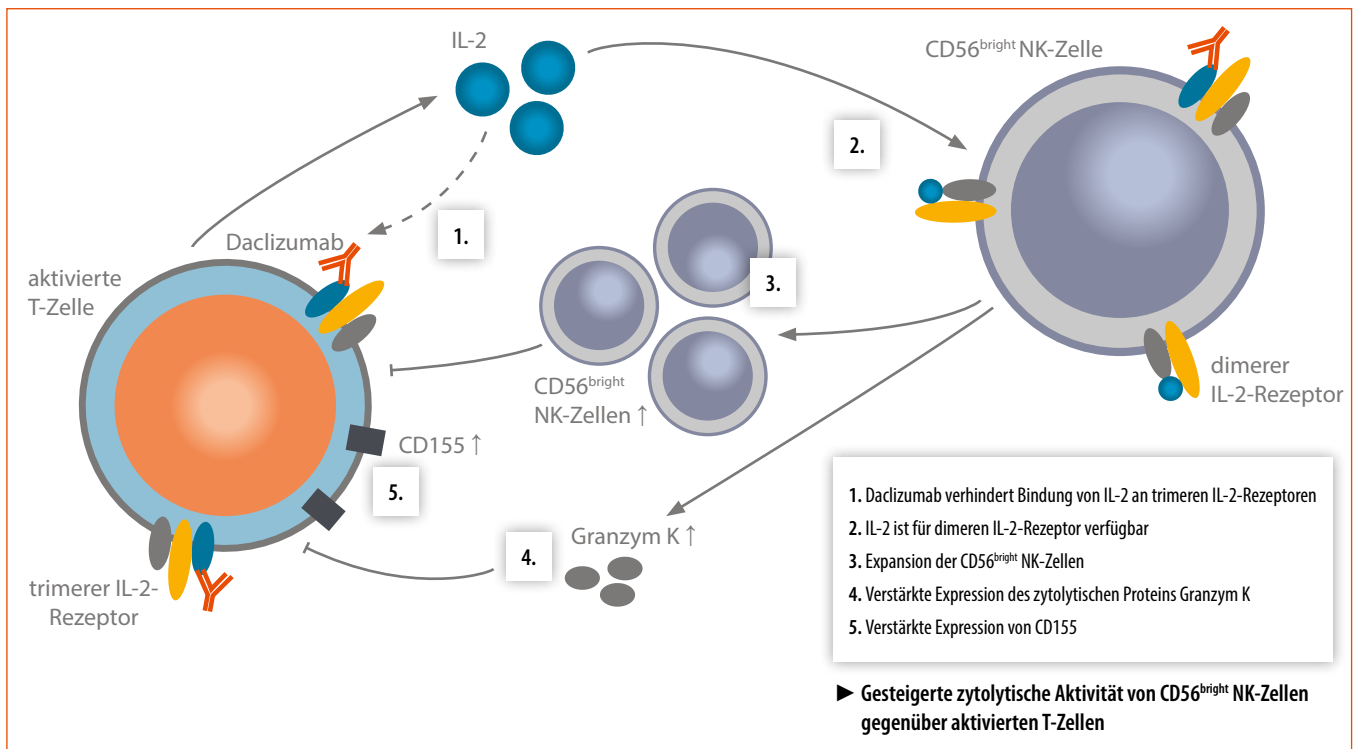
Zellen damit das notwendige Signal zur Proliferation fehlt. Dies schließt auch Treg-Zellen ein, deren Anzahl und Funktionalität durch Daclizumab reduziert wird. Daneben wurden mittlerweile Wirkmechanismen entdeckt, die indirekt die T-Zell-vermittelte Autoimmunität hemmen: Zum einen die Blockierung der Transpräsentation von IL-2 durch DC hin zu T-Zellen in der immunologischen Synapse (s. vorhergehendes CME-Modul), zum anderen die Verstärkung der immunregulatorischen Rolle von CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen [Bielekova 2013].

So führt die Daclizumab-Therapie zur Expansion dieses NK-Zell-Subtyps, sowohl verglichen mit den Zellzahlen vor Therapiebeginn als auch mit einer IFN- $\beta$ -Behandlung. Zudem ist die Zytotoxizität der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen bei Daclizumab-behandelten Patienten gegenüber Patienten, die mit IFN- $\beta$  therapiert wurden, erhöht [Gross et al. 2016c]. Die Expansion der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen ist möglich, da sie die höchste Expression an intermediären, CD25-unabhängigen IL-2-Rezeptoren unter den humanen Immunzellen aufweisen. Deshalb binden sie trotz der Blockade von CD25 durch Daclizumab ausreichend IL-2 (Abbildung 1). Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit des Zytokins durch die Blockade des CD25-abhängigen IL-2-Rezeptors auf anderen Immunzellen erhöht [Bielekova 2013]. Die verstärkte zytolytische Aktivität der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen ist auf eine erhöhte Expression des Granzyns K sowie die Hochregulation von CD155 auf CD4+ T-Zellen zurückzuführen (Abbildung 1, Seite 8) [Bielekova 2013, Gross et al. 2016c]. Letzteres sorgt für eine Wiederherstellung der Interaktion zwischen den CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen und ihren Zielzellen, die bei MS-Patienten durch eine verringerte Expression von CD155 und dem entsprechenden Rezeptor DNAM1 eingeschränkt ist [Gross et al. 2016c]. Die Bedeutung der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen für den Wirkmechanismus von Daclizumab wird durch die positive Korrelation der Expansion peripherer und intrathekaler CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen mit dem Therapieansprechen unterstrichen [Gross et al. 2016c]. Hervorzuheben ist auch die Tatsache, dass NK-Zellen des angeborenen Immunsystems offensichtlich an der Überwachung der adaptiven Immunantwort beteiligt sind.

### Mitoxantron

Mitoxantron ist ein zytostatisches Anthrazyklinderivat, das intravenös injiziert wird und seit 2003 in Deutschland für die Zweitlinientherapie der (hoch)aktiven Verlaufsform der RRMS zugelassen ist. Mittlerweile wird Mitoxantron jedoch überwiegend als Reservepräparat eingesetzt [Klotz et al. 2016].

Der Wirkstoff fungiert als DNA-Interkalator und Topoisomerase-II-Inhibitor und hemmt so die DNA-Replikation und -Reparatur, insbesondere bei schnell proliferierenden Zellen wie aktivierten Lymphozyten. Dadurch wird eine generelle Immunsuppression erzielt. Zugleich wurde eine verstärkte suppressive Funktion von Treg-Zellen beschrieben [Vollmer et al. 2010]. Die Behand-



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Wirkung von Daclizumab auf CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen und T-Zellen; modifiziert nach [Wiendl und Gross 2013].

lung mit Mitoxantron resultiert weiterhin in einer gesteigerten bzw. verringerten Produktion des antiinflammatorischen IL-10 bzw. der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und LT- $\alpha$  durch B-Lymphozyten. Das bei MS-Patienten veränderte Zytokinprofil

der B-Zellen kann somit reguliert werden [Duddy et al. 2007]. Schließlich wurde von einer Induktion der NK-Zell-Reifung durch Mitoxantron berichtet, die ausschließlich in der Patienten-Gruppe mit Therapieansprechen erfolgt [Chanvillard et al. 2012].

## 7. Effekte von MS-Therapeutika auf Patienten mit Neuromyelitis optica Spektrum-Erkrankung

Aufgrund von Unterschieden in der Pathogenese der verschiedenen Verlaufsformen der MS beschränkt sich die Zulassung der meisten Therapeutika auf die Anwendung bei der RRMS. Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern eine Anwendung bei ähnlichen neurodegenerativen Autoimmunerkrankungen, wie NMOSD, sinnvoll ist.

Während die NMOSD früher noch als eine weitere Variante der MS angesehen wurde, wird es heute als eigenständige Erkrankung eingestuft. Dabei tritt die NMOSD 100-mal seltener auf als MS. Zu den wesentlichen Unterscheidungsmerkmalen gegenüber der RRMS zählen unter anderem folgende [Mitsdoerffer et al. 2013]:

- Nur wenige Patienten haben oligoklonale Banden im Liquor, bei der MS sind diese hingegen bei über 90% der Patienten nachweisbar.

- Die Schübe verursachen schwere Behinderungen, die oft nur unvollständig zurückgehen. Hingegen sind die typischen MS-Schübe eher mild und die Rückbildung gut.
- Läsionen treten überwiegend im Rückenmark und in den Sehnerven auf, wohingegen bei der MS insbesondere das Gehirn betroffen ist.

Die zugrunde liegenden immunologischen Veränderungen beruhen bei der NMOSD insbesondere auf einer humoralen Immunantwort. So treten bei der überwiegenden Anzahl der NMOSD-Patienten spezifische Autoantikörper gegen das von Astrozyten exprimierte Protein Aquaporin-4 auf. Dies ist ebenfalls ein Alleinstellungsmerkmal für die NMOSD, da bei MS-Patienten bislang keine Autoantikörper gegen dieses Molekül gefunden wurden [Mitsdoerffer et al. 2013]. Bei etwa 20% der Anti-Aquaporin-4 seronegativen NMOSD-Patienten sind wiederum Autoantikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) nachweisbar [Sato et al. 2014]. Die



Aktivierung des Komplementsystems durch die Autoantikörper sowie die Rekrutierung von Immunzellen führt schließlich zu den neuronalen Schädigungen bei der NMOSD. Neben dieser bedeutenden Rolle der Antikörper-produzierenden B-Lymphozyten tragen auch Effektor-T-Zellen zum Gesamtbild der Erkrankung bei. Hervorzuheben sind hierbei die TH17-Zellen, deren Anteil bei NMOSD-Patienten erhöht ist [Wang et al. 2011]. Es wird angenommen, dass die gegenseitige Beeinflussung von autoreaktiven B- und TH17-Zellen einen wesentlichen Aspekt des Pathomechanismus der NMOSD darstellt [Mitsdoerffer et al. 2013].

Die Therapie akuter Schübe bei der NMOSD erfolgt mit hoch dosierten, intravenös verabreichten Kortikosteroiden, Immun-

adsorption oder Plasmapherese [Kleiter und Gold 2016]. Für die Erstlinientherapie zur Prävention von Schüben sind der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab sowie der Purin-Synthese-Inhibitor Azathioprin zugelassen. Ersterer sorgt für eine spezifische Depletion von naiven B-Lymphozyten und B-Gedächtniszellen (Tabelle 3). Das klassische Immunsuppressivum Azathioprin hingegen hemmt durch die Blockade der *De-novo*-Synthese des DNA-Bausteins die Proliferation von T- und B-Lymphozyten [Kleiter und Gold 2016]. Weitere spezifische Wirkstoffe werden derzeit auf ihre Eignung zur Therapie der NMOSD geprüft. Dazu zählen Antikörper gegen IL-6 (Tocilizumab), gegen den IL-6-Rezeptor (SA237) sowie gegen den Komplementfaktor C5 (Eculizumab) (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Übersicht der zugelassenen Erstlinientherapien und vielversprechenden Neuentwicklungen zur Behandlung der NMOSD [Kleiter und Gold 2016].

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Applikation	Stand der Zulassung
<b>Rituximab</b>	Anti-CD20-Antikörper; Depletion von B-Lymphozyten	Intravenös	Erstlinientherapie
<b>Azathioprin</b>	Purin-Synthese-Inhibitor; Hemmung der Zellproliferation von T- und B-Zellen	Oral	Erstlinientherapie
<b>Tocilizumab</b>	Anti-IL-6-Antikörper; u. a. Hemmung der Proliferation von T- und B-Zellen sowie der Differenzierung von TH17-Zellen	Intravenös	Zugelassen für rheumatoide Arthritis. Phase-I/II-Studie zur NMOSD. Zur Drittlinientherapie der NMOSD empfohlen, jedoch off-label. [Trebst et al. 2014].
<b>SA237</b>	Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper, u. a. Hemmung der Proliferation von T- und B-Zellen sowie der Differenzierung von TH17-Zellen	Subkutan	Phase-III-Studien
<b>Eculizumab</b>	Anti-C5-Antikörper; Unterbrechung der Komplement-Kaskade	Intravenös	Phase-III-Studie

Die Medikamente zur NMOSD-Therapie unterscheiden sich demnach von den Medikamenten zur Behandlung der MS. Insbesondere ist zu beachten, dass MS-Medikamente bei NMOSD-Patienten nicht wirksam oder sogar schädlich sind. Beispielsweise wurde für IFN- $\beta$  eine Verschlechterung der Erkrankung mit einer erhöhten jährlichen Schubrate und einem gestiegenen durchschnittlichen EDSS-Wert im Vergleich zu Therapiebeginn retrospektiv beobachtet [Kim et al. 2012]. Ebenso führten Glatirameracetat und Mitoxantron nicht zu einer Risikoreduktion für Schübe gegenüber einer IFN- $\beta$ -Therapie [Stellmann et al. 2017].

Ein Fallbericht aus der TRANSFORMS-Studie beschrieb zudem die Entstehung ausgeprägter bilateraler Hirnläsionen bei einem NMOSD-Patienten nach der Behandlung mit Fingolimod [Min et al. 2012]. In retrospektiven Analysen erwiesen sich auch Natalizumab und Alemtuzumab bei NMOSD-Patienten als unwirksam, da die Krankheitsaktivität bestehen blieb bzw. weiter fortschritt [Azzopardi et al. 2016, Kleiter et al. 2012]. Medikamente, die eine gute Wirksamkeit bei MS aufweisen, eignen sich aufgrund der unterschiedlichen Pathomechanismen demnach nicht für eine Behandlung der eigenständigen Erkrankung NMOSD.

## 8. Fazit

Das Immunsystem ist mit hochspezialisierten Zellen ausgestattet, die es erlauben, effizient auf die unterschiedlichsten Pathogene zu reagieren und diese wirksam zu bekämpfen. Gleichzeitig haben bestimmte Subtypen der T- und B-Lymphozyten sowie der NK-Zellen immunsuppressive Eigenschaften und sorgen so für eine Limitierung der Immunreaktionen und den Erhalt der peripheren Toleranz. Veränderungen der Zellzahlen und Funktionen dieser regulatorischen T- und B-Lymphozyten und NK-Zellen können das immunologische Gleichgewicht stören und zur Pathogenese der MS beitragen. Die unterschiedlichen

MS-Therapeutika beeinflussen häufig auch diese Zelltypen positiv, sodass sie den jeweiligen Wirkmechanismus unterstützen. Trotz der guten Wirksamkeit der zugelassenen Medikamente für die Behandlung der RRMS ist zu beachten, dass Patienten mit *Neuromyelitis optica* Spektrum-Erkrankung aufgrund unterschiedlicher immunologischer Pathomechanismen nicht von denselben Therapien profitieren. Im Gegenteil, MS-Medikamente können bei Patienten mit *Neuromyelitis optica* Spektrum-Erkrankung die Erkrankung sogar verschlechtern und sollten daher nicht eingesetzt werden.

## 9. Literatur

- Airas L, Saraste M, Rinta S, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 151(2):235–43
- Azzopardi L, Cox AL, McCarthy CL, et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol* 2016;263(1):25–9
- Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74(6):659–74
- Bielekova B. Daclizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10(1):55–67
- Boyman O und Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2012;12(3):180–90
- Chanvillard C, Jacolik RF, Infante-Duarte C, et al. The role of natural killer cells in multiple sclerosis and their therapeutic implications. *Front Immunol* 2013;4(63)
- Chanvillard C, Millward JM, Lozano M, et al. Mitoxantrone induces natural killer cell maturation in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7(6):e39625
- Coico R und Sunshine G. *Immunology: A short course*. John Wiley & Sons, 2015
- Comabella M und Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2012;142(1):2–8
- Cox AL, Thompson SA, Jones JL, et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005;35(11):3332–42
- de Andres C, Aristimuno C, de Las Heras V, et al. Interferon beta-1a therapy enhances CD4+ regulatory T-cell function: an ex vivo and in vitro longitudinal study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007;182(1–2):204–11
- Doerck S, Gobel K, Weise G, et al. Temporal pattern of ICAM-1 mediated regulatory T cell recruitment to sites of inflammation in adoptive transfer model of multiple sclerosis. *PLoS One* 2010;5(11):e15478
- Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. *Nat Neurosci* 2017;20(5):674–80
- Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 2007;178(10):6092–9
- EMA. EPAR summary for the public: Mavenclad Cladribine 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004230/WC500234564.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004230/WC500234564.pdf), abgerufen am: 07.12.2017
- Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 2010;162(1):1–11
- Freedman MS, Kaplan JM und Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol* 2013;4(4)
- Godfrey DI, Hammond KJL, Poulton LD, et al. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunology Today* 2000;21(11):573–83
- Gross CC, Ahmetspahic D, Ruck T, et al. Alemtuzumab treatment alters circulating innate immune cells in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016a;3(6):e289
- Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Klinsing S, et al. Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016b;3(1):e183
- Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Rünzi A, et al. Impaired NK-mediated regulation of T-cell activity in multiple sclerosis is reconstituted by IL-2 receptor modulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016c;113(21):E2973–E82
- Grutze B, Hücke S, Gross CC, et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(2):119–30
- Haas J, Schwarz A, Korporal-Kunke M, et al. Fingolimod does not impair T-cell release from the thymus and beneficially affects Treg function in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(12):1521–32
- Hong J, Li N, Zhang X, et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(18):6449–54
- Ireland SJ, Guzman AA, O'Brien DE, et al. The effect of glatiramer acetate therapy on functional properties of B cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014;71(11):1421–8
- Jadidi-Niaragh F und Mirshafiey A. Regulatory T-cell as orchestra leader in immunosuppression process of multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011;33(3):545–67
- Johnson TA, Evans BL, Durafourt BA, et al. Reduction of the peripheral blood CD56<sup>bright</sup> NK lymphocyte subset in FTY720-treated multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2011;187(1):570–9
- Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(50):20200–5
- Kastrukoff LF, Lau A, Wee R, et al. Clinical relapses of multiple sclerosis are associated with 'novel' valleys in natural killer cell functional activity. *J Neuroimmunol* 2003;145(1–2):103–14
- Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 2012;18(10):1480–3
- Kleiter I und Gold R. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurotherapeutics* 2016;13(1):70–83
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012;69(2):239–45
- Klotz L, Berthele A, Bruck W, et al. Monitoring von Blutparametern unter verlaufsmodifizierender MS-Therapie: Substanzspezifische Relevanz und aktuelle Handlungsempfehlungen. *Nervenarzt* 2016;87(6):645–59
- Korporal M, Haas J, Balint B, et al. Interferon beta-induced restoration of regulatory T-cell function in multiple sclerosis is prompted by an increase in newly generated naive regulatory T cells. *Arch Neurol* 2008;65(11):1434–9
- Leist TP und Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(1):28–35
- Li R, Rezk A, Healy LM, et al. Cytokine-defined B cell responses as therapeutic targets in multiple sclerosis. *Front Immunol* 2015;6:626
- Long EO, Kim HS, Liu D, et al. Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. *Annu Rev Immunol* 2013;31:227–58
- Longbrake EE, Ramsbottom MJ, Cantoni C, et al. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2016;22(8):1061–70
- Martinez-Rodriguez JE, Lopez-Botet M, Munteis E, et al. Natural killer cell phenotype and clinical response to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2011;141(3):348–56
- Medina S, Villarrubia N, Sainz de la Maza S, et al. Optimal response to dimethyl fumarate associates in MS with a shift from an inflammatory to a tolerogenic blood cell profile. *Mult Scler* 2017;0(0):1352458517717088
- Mehling M, Brinkmann V, Antel J, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71(16):1261–7
- Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(8 Suppl 3):S20-7
- Mehling M, Lindberg R, Raulf F, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75(5):403-10
- Mellergård J, Edström M, Jenmalm MC, et al. Increased B cell and cytotoxic NK cell proportions and increased T cell responsiveness in blood of natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2013;8(12)
- Michel T, Poli A, Cuapio A, et al. Human CD56<sup>bright</sup> NK cells: An update. *J Immunol* 2016;196(7):2923-31
- Min JH, Kim BJ und Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2012;18(1):113-5
- Mitsdoerffer M, Kuchroo V und Korn T. Immunology of neuromyelitis optica: a T cell-B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1283:57-66
- Munschauer FE, Hartrich LA, Stewart CC, et al. Circulating natural killer cells but not cytotoxic T lymphocytes are reduced in patients with active relapsing multiple sclerosis and little clinical disability as compared to controls. *J Neuroimmunol* 1995;62(2):177-81
- Murphy KM. *Janeway's immunobiology*, 8. Auflage. Taylor & Francis Group, 2011
- Ochoa-Repáraz J, Colpitts SL, Kircher C, et al. Induction of gut regulatory CD39(+) T cells by teriflunomide protects against EAE. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3(6):e291

- Pankratz S, Ruck T, Meuth SG, et al. CD4(+)-HLA-G(+) regulatory T cells: Molecular signature and pathophysiological relevance. *Hum Immunol* 2016;77(9):727-33
- Petersen G, Wittmann R, Arndt V, et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland: Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt* 2014;85(8):990-8
- Piancone F, Saresella M, Marventano I, et al. B lymphocytes in multiple sclerosis: Bregs and BTLA/CD272 expressing-CD19+ lymphocytes modulate disease severity. *Sci Rep* 2016;6:29699
- Putzki N, Baranwal MK, Tettenborn B, et al. Effects of natalizumab on circulating B cells, T regulatory cells and natural killer cells. *Eur Neurol* 2010;63(5):311-7
- Ramgolam VS, Sha Y, Marcus KL, et al. B cells as a therapeutic target for IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol* 2011;186(7):4518-26
- Rosser EC und Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity* 2015;42(4):607-12
- Rote Hand Brief. Einschränkungen für die Anwendung von Zinbryta (Daclizumab) angesichts von fulminanter Leberinsuffizienz mit tödlichem Verlauf. 17.07.2017. [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20170717.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20170717.pdf), abgerufen am: 30.08.2017
- Ruck T, Afzali AM, Lukat KF, et al. ALAIN01-Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. *BMC Neurol* 2016;16:34
- Ruck T, Bittner S, Wiendl H, et al. Alemtuzumab in multiple sclerosis: Mechanism of action and beyond. *Int J Mol Sci* 2015;16(7):16414–39
- Rudick RA und Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2008;2(2):189–99
- Ruocco MG, Chaouat G, Florez L, et al. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol* 2014;5:389
- Sand KL, Knudsen E, Rolin J, et al. Modulation of natural killer cell cytotoxicity and cytokine release by the drug glatiramer acetate. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(8):1446–56
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82(6):474–81
- Schmierer K, Herrod S, Alvarez-Gonzalez C, et al. Cladribine versus Alemtuzumab: efficacy and autoimmunity in multiple sclerosis induction treatment (P6.383). *Neurology* 2017;88(16 Supplement)
- Schneider-Hohendorf T, Stenner MP, Weidenfeller C, et al. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2010;40(12):3581–90
- Schubert RD, Hu Y, Kumar G, et al. IFN-beta treatment requires B cells for efficacy in neuroautoimmunity. *J Immunol* 2015;194(5):2110–6
- Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature* 2014;507(7492):366–70
- Shi FD, Takeda K, Akira S, et al. IL-18 directs autoreactive T cells and promotes auto-destruction in the central nervous system via induction of IFN-gamma by NK cells. *J Immunol* 2000;165(6):3099–104
- Skarica M, Eckstein C, Whartenby KA, et al. Novel mechanisms of immune modulation of natalizumab in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2011;235(1–2):70–6
- Sospedra M und Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016;36(2):115–27
- Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(8):639–47
- Tennakoon DK, Mehta RS, Ortega SB, et al. Therapeutic induction of regulatory, cytotoxic CD8+ T cells in multiple sclerosis. *J Immunol* 2006;176(11):7119–29
- Then Bergh F und Wildemann B. Praktische Aspekte der Therapie mit Daclizumab. 2016. [http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2016/11/KNMS\\_Handbuch\\_Daclizumab\\_2016\\_webfrei.pdf](http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2016/11/KNMS_Handbuch_Daclizumab_2016_webfrei.pdf), abgerufen am: 29.06.2017
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1–16
- Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol* 2013;261(1–2):29–36
- Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, et al. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199(7):971–9
- Vignali DA, Collison LW und Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;8(7):523–32
- Vollmer T, Stewart T und Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S41–6
- Walzer T, Chiosso L, Chaix J, et al. Natural killer cell trafficking in vivo requires a dedicated sphingosine 1-phosphate receptor. *Nat Immunol* 2007;8(12):1337–44
- Wang HH, Dai YQ, Qiu W, et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci* 2011;18(10):1313–7
- Wiendl H und Gross CC. Modulation of IL-2R[alpha] with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9(7):394–404
- Wiendl H, Gross CC, Lindner M, et al. T- and B-lymphocyte modulation associated with teriflunomide treatment in patients with relapsing-remitting MS: Analysis of the Phase 3b Teri-DYNAMIC Study. Annual Meeting of the CMSC, National Harbor, MD, USA, 2016. [www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=14&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewil34P2kYnVAHL5xoKHdEzCN04ChAWCD8wAw&url=http%3A%2F%2Fcmsc.confex.com%2Fcmsc%2F2016%2Fwebprogram%2FHandout%2FPaper4243%2FTeri%2520CMSC%25202016%2520SC03%2520Teri-DYNAMIC%2520Wiendl%2520Poster\\_HR.pdf&usq=AFQjCNGCaiWSU\\_wVeleBPvj\\_pHI55ZkNzA](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=14&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewil34P2kYnVAHL5xoKHdEzCN04ChAWCD8wAw&url=http%3A%2F%2Fcmsc.confex.com%2Fcmsc%2F2016%2Fwebprogram%2FHandout%2FPaper4243%2FTeri%2520CMSC%25202016%2520SC03%2520Teri-DYNAMIC%2520Wiendl%2520Poster_HR.pdf&usq=AFQjCNGCaiWSU_wVeleBPvj_pHI55ZkNzA)
- Wu GF und Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011;29(2):257–78
- Zhang B, Yamamura T, Kondo T, et al. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer (NK) cells. *J Exp Med* 1997;186(10):1677–87
- Zozulya AL und Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(7):384–98

## Impressum

---

### Autoren

#### **Prof. Dr. Dr. Sven Meuth**

Universität Münster,  
Klinik für Neurologie mit  
Institut für Translationale Neurologie,  
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster

#### **Prof. Dr. Tobias Bopp**

Universitätsmedizin Mainz,  
Institut für Immunologie,  
Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz

### Redaktion

Dr. Christina Engel  
KW medipoint, Bonn

### Satz

Susanna Mokroß  
KW medipoint, Bonn

### Veranstalter

CME medipoint, München

**Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.  
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.**

## Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welches sind die wichtigsten **entzündungshemmenden** Zytokine der Treg- und Breg-Zellen?
  - a. IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$
  - b. IL-6, TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$
  - c. IFN- $\gamma$ , IL-2
  - d. TGF- $\beta$ , IL-10, IL-35
  - e. IL-6, IL-17
  
2. Welche Aussage über NK-Zellen ist **falsch**?
  - a. Sie sind Teil des angeborenen Immunsystems.
  - b. Sie besitzen variable Antigen-spezifische Rezeptoren.
  - c. Ihre zytoplasmatischen Granula enthalten zytotoxische Granzyme und Perforin.
  - d. Zu den Effektormolekülen der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen gehören IFN- $\gamma$  und Adenosin.
  - e. CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen können die Proliferation von CD4+ T-Zellen hemmen.
  
3. Welche **Veränderung** bzgl. regulatorischer Lymphozyten und NK-Zellen kann bei **MS-Patienten** gegenüber Gesunden beobachtet werden?
  - a. Eingeschränkte Funktion der Treg-Zellen.
  - b. Verstärkte Transmigration der Treg-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke.
  - c. Erhöhter Anteil an Breg-Zellen.
  - d. Erhöhte Sekretion von IL-10 durch Breg-Zellen.
  - e. Gesteigerte zytolytische Funktion der NK-Zellen.
  
4. Welche Aussage zur MS-Therapie mit Glatirameracetat oder IFN- $\beta$  ist **falsch**?
  - a. Glatirameracetat induziert sowohl CD4+ als auch CD8+ Treg-Zellen.
  - b. Bei einer Therapie mit Glatirameracetat normalisiert sich die Produktion von IL-10 durch Breg-Zellen.
  - c. IFN- $\beta$  führt zu einer Verstärkung der immunsuppressiven Aktivität von Treg-Zellen.
  - d. Die IFN- $\beta$ -Therapie wirkt sich nicht auf die Anzahl von Breg-Zellen aus.
  - e. Das Ansprechen der Patienten auf eine IFN- $\beta$ -Therapie korreliert mit einer Expansion der CD56<sup>bright</sup> NK-Zell-Population.
  
5. Welche Aussage zum Wirkmechanismus von Dimethylfumarat (DMF) oder Teriflunomid ist **richtig**?
  - a. Bei einer Therapie mit DMF wurde in keinem Fall eine Expansion der Treg-Zellen festgestellt.
  - b. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Erfolg einer DMF-Therapie und einer Zunahme der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen beobachtet.
  - c. Eine Zunahme der Treg-Zellen im darmassoziierten lymphatischen Gewebe könnte zur Wirkung von Teriflunomid beitragen.
  - d. Die Teriflunomid-Therapie induziert CD4+ TH1-Zellen.
  - e. Das Verhältnis von TH1-Zellen zu induzierten Treg-Zellen bleibt bei einer Behandlung mit Teriflunomid unverändert.

6. Welche Aussage zum Wirkmechanismus der RRMS-Therapien der (hoch)aktiven Verlaufsform ist **falsch**?
- Fingolimod steigert den Anteil der Treg-Zellen innerhalb der CD4+ T-Zell-Population und verbessert deren Funktionalität.
  - Bei einer Fingolimod-Therapie korreliert die Zunahme der Breg-Zellen mit der Krankheitsstabilität.
  - Aufgrund der Ansammlung von Immunzellen im peripheren Blut kommt es bei einer Behandlung mit Natalizumab zu einer relativen Abnahme des Anteils an CD4+/CD25+ Treg-Zellen.
  - Während der ersten neun Monate einer Alemtuzumab-Therapie erfolgt eine relative Zunahme aktivierter Treg-Zellen.
  - Alemtuzumab beeinflusst zwar nicht die Größe der CD56<sup>bright</sup> NK-Zell-Population, steigert aber die zytolytische Aktivität dieser Zellen.
7. Bei welcher Therapie der (hoch)aktiven RRMS spielen **CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen** eine herausragende Rolle?
- Fingolimod
  - Natalizumab
  - Alemtuzumab
  - Cladribin
  - Daclizumab
8. Wie kann eine Expansion der CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen bei einer Therapie mit Anti-CD25-Antikörper erfolgen?
- Die Expansion von CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen erfolgt unabhängig von IL-2.
  - Diese Zellen haben besonders viele trimere IL-2-Rezeptoren, die nicht alle vom Antikörper blockiert werden können.
  - CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen haben einen IL-2-Rezeptor, der unabhängig von CD25 ist.
  - Wenn der IL-2-Rezeptor blockiert ist, wird die Expansion durch andere Zytokine stimuliert.
  - Die Bindung des Antikörpers an CD56<sup>bright</sup> NK-Zellen führt zur Steigerung der Expansion dieser Zellen.
9. Was zählt **nicht** zu den Unterscheidungsmerkmalen von *Neuromyelitis Optica* Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und MS?
- Der Nachweis autoreaktiver TH17-Zellen.
  - Das Auftreten von oligoklonalen Banden im Liquor.
  - Schweregrad und Qualität der Rückbildung von Krankheitsschüben.
  - Lokalisation der Läsionen im ZNS.
  - Der Nachweis von Anti-Aquaporin-4-Antikörpern.
10. Welche Aussage zur Therapie der NMOSD ist **richtig**?
- Es gibt kein zugelassenes Medikament zur Erstlinientherapie.
  - Aufgrund des unterschiedlichen Pathomechanismus werden andere Wirkstoffe zur Therapie der NMOSD als der MS verwendet.
  - Es werden dieselben Therapien wie bei der Behandlung der MS eingesetzt.
  - MS-Therapeutika wirken zwar nicht bei NMOSD-Patienten, sind jedoch auch nicht schädlich.
  - Für die Behandlung der NMOSD stehen keine Antikörper-basierten Wirkstoffe zur Verfügung.



