

# Stress – Ursache oder Folge von multipler Sklerose?

## 8<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Neurology

Diskussion: Does «stress» trigger MS attacks?  
Berlin, 9. Mai 2014

Stress ist ein wesentlicher Kofaktor der multiplen Sklerose (MS) – dies wurde von Experten auf dem 8. Weltkongress über Kontroversen in der Neurologie bestätigt. Die genauen pathogenetischen Mechanismen sind noch unbekannt. Sicher ist, dass MS-Patienten bei der Stressbewältigung unterstützt werden müssen und dass auf MS-Therapeutika nicht verzichtet werden darf.

### CLAUDIA BORCHARD-TUCH

Die multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems. Die

## ..... Merksätze .....

- ❖ Stress ist ein wesentlicher Kofaktor der MS; unklar ist, ob Stress MS-Attacken verursachen kann.
- ❖ Chronischer Stress führt zu einer Dysregulation des Immunsystems.
- ❖ Entzündliche Prozesse verstärken Stressreaktionen.
- ❖ Ein MS-Patient muss in der Stressbewältigung unterstützt werden.
- ❖ Auf MS-Therapeutika darf nicht verzichtet werden.

Prävalenz liegt bei etwa 100 pro 100 000 Einwohner in Nordeuropa. Die klinische Manifestation reicht von Sensibilitäts-, Seh- oder Gangstörungen über Paresen, Spastik, Schluck- oder Sphinkterstörungen bis hin zu Fatigue und psychischen Auffälligkeiten.

### Verschlimmert Stress MS?

Stress ist ein wichtiger Kofaktor der MS – darin waren sich Experten in einer Diskussion auf dem 8. Weltkongress über Kontroversen in der Neurologie einig. Dass Stress ein Auslöser für MS-Attacken ist, wurde jedoch von nahezu der Hälfte der Neurologen in Frage gestellt.

Eine von Dr. David C. Mohr, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, geleitete Studie an 121 Patienten mit schubförmig verlaufender MS hatte ergeben, dass Stressreduktion einen günstigen Effekt haben kann (1). Bei MS-Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von 24 Wochen in der Bewältigung von Stress geschult worden waren, traten während dieser Zeit signifikant weniger neue Läsionen auf als bei auf einer Warteliste stehenden Patienten. Bereits kurz nach Studienende war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant.

Bei Stress kommt es zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA-)Achse. Paraventriculäre Neurone des Hypothalamus setzen vermehrt «corticotropin-releasing hormone» (CRH) in die Portalvenen frei, welches die Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert. ACTH wird in die Zirkulation freigesetzt, mit der Folge einer vermehrten Kortisolsekretion aus der Nebennierenrinde. Stress führt zudem zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

Ein integraler Teil der Adaptation an Stress stellt die Absicherung des Organismus gegen eine Überreaktion beziehungsweise die Beendigung der Stressantwort nach Beendigung der Stressexposition dar. Wenn der Organismus die Stressantwort nicht beenden kann, wie zum Beispiel auch bei chronischer Stressexposition, kann dies zu pathologischen Veränderungen führen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit beeinflusst dies sowohl die Entstehung als auch den Verlauf der MS. MS beruht auf einer Dysregulation des Immunsystems, welches wiederum sowohl die Reaktion der HPA-Achse als auch jene des sympathischen Nervensystems auf Stress beeinflusst.

### Studienlage

Versuche an Tieren ergaben, dass mäßiger Stress den Ausbruch einer experimentellen allergischen Enzephalitis (EAE) eher abwehrt, während sich akuter und schwerer Stress nach Ausbruch der Krankheit verschlechtert. Dass Stress auch entzündliche Prozesse bei MS beeinflusst, wurde durch eine Metaanalyse bestätigt, welche 14 Studien mit MS-Patienten umfasste. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Exazerbationen nach belastenden Lebensereignissen (2).

### Mögliche pathogenetische Mechanismen

Einer der Erklärungsansätze ist die durch Stress bedingte Glukokortikoidresistenz. Normalerweise dienen die Aktivierung der HPA-Achse und die daraufhin folgende Freisetzung von Kortisol der Rückregulierung einer stressgetriggerten Immunantwort. Wird die HPA-Achse aber aufgrund von chronischem Stress ständig aktiviert, kommt es zu einer Reduktion von Kortisolrezeptoren auf Immunzellen und

damit zu einer verringerten Sensitivität von Immunzellen auf die hemmende Wirkung von Glukokortikoiden.

Laut einer anderen These aktiviert ein stressbedingter Anstieg des CRH Gewebemastzellen, was einen entzündlichen Prozess durch Freisetzung verschiedener Mediatoren verstärkt. Von besonderer Bedeutung ist Tryptase, welche die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöht.

#### Was die Zukunft bringen soll

Zurzeit ist die Studienlage noch unzureichend. Die Mediatoren der Stressantwort sind nicht genau bekannt. Die meisten Untersuchungen haben nur wenige Teilnehmer, sind nicht doppelblind und haben unterschiedliche Messmethoden. Studien mit klar definierten Endpunkten und Biomarkern fehlen.

Veränderungen in der weissen Substanz können oftmals bereits ein halbes Jahr vor einer Exazerbation nachgewiesen werden. Es ist nicht auszuschliessen, dass diese Veränderungen, die Zeichen einer beginnenden Entzündung sind, das Stressempfinden beeinflussen und damit selbst für eine pathologische Stressreaktion zumindest mitverantwortlich sind.

Die Experten halten eine rein kausale Beziehung zwischen Stress und Exazerbationen bei MS für eher unwahrscheinlich, gehen jedoch davon aus, dass Stress ein wichtiger Risikofaktor ist. Eines ist sicher: Es sollte alltägliche Praxis sein, einen MS-Patienten bei der Stressbewältigung zu unterstützen. Auf MS-Therapeutika kann und darf aber nicht verzichtet werden.

#### Zunehmende Komplexität der MS-Therapie

Die MS-Therapie wird vielschichtiger – auch in der Pharmakotherapie. Nachdem die «Basistherapeutika» Interferon-beta und Glatirameracetat breiten Einsatz in der MS-Therapie gefunden haben, ist inzwischen eine realistische Einschätzung von Nutzen und Grenzen dieser Therapien möglich. Von Vorteil ist zweifellos deren äusserst günstiges Sicherheitsprofil; ein Nachteil ist die lediglich moderate Wirksamkeit. Mit Natalizumab steht eine zwar wirksamere, im Vergleich jedoch deutlich risikoreichere Therapie zur Verfügung. Von besonderer Bedeutung sind die frühzeitige Erkennung und Therapie der natalizumabassozierten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie, die ein hohes Mass an Vigilanz

und sofortige Therapie erfordert. Fingolimod und Cladribin, zwei orale Immunmodulatoren, die beide positive Effekte auf Schubrate und Behinderungsprogression zeigten, weisen gegenüber den Basistherapeutika ebenfalls deutlich erhöhte Risiken auf. Mit der zu erwartenden Zulassung weiterer Immunsuppressiva und immunmodulierender Therapien wird die MS-Therapie zunehmend komplexer und zugleich differenzierter werden. ❖

#### Claudia Borchard-Tuch

Interessenlage: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

#### Literatur:

1. Mohr DC et al.: A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology* 2012; 79(5): 412–419.
2. Mohr DC et al.: Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004; 328(7442): 731.