

MS *in focus*

Ausgabe 17 • 2011

● **Forschung im Bereich MS**



multiple sclerosis
international federation

Redaktionsausschuss

Multiple Sclerosis International Federation (MSIF)

Ziel der MSIF ist es, die globale MS-Bewegung anzuführen, um die Lebensqualität aller Menschen, die an MS erkrankt sind, zu verbessern, die Ursachen der Krankheit zu erforschen und die Behandlung von MS zu erleichtern, indem sie die internationale Zusammenarbeit zwischen den einzelnen MS Gesellschaften, der internationalen Forschungsgemeinschaft und anderen Entscheidungsträgern fördert.

Unsere Ziele:

- Die Entwicklung effektiv arbeitender nationaler MS Gesellschaften zu unterstützen
 - Unser Wissen, unsere Erfahrung und Informationen über die MS-Erkrankung zu verbreiten
 - Global für die Rechte der internationalen Gemeinschaft der an MS Erkrankten einzustehen
 - Wir möchten die internationale Zusammenarbeit in der Untersuchung, der Behandlung und Heilung der MS-Erkrankung anregen und unterstützen.
- Weitere Informationen finden Sie auf unserer Webseite www.msif.org

Gestaltet und hergestellt von

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Straße
Cambridge
CB5 8JE
Großbritannien
+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN1478467x

© MSIF

Redakteurin und Projektleitung

Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Abteilung für Sozial- und Gesundheitsforschung, MS Gesellschaft Italien, Genua, Italien.

Herausgeber

Lucy Summers, BA, MRRP, Redaktionsleitung MSIF, Redaktionsassistentin

Redaktionsassistentin

Silvia Traversa, MA, Projektleiterin, Abteilung für Sozial- und Gesundheitswesen, Italienische MS Gesellschaft Genua, Italien.

Mitglieder des Redaktionsausschusses:

Francois Bethoux, MD, Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland, Ohio, USA.

Guy DE Vos, Vorstandsmitglied des 'Personen mit MS Internationalen Komitees', Mitglied des Redaktionsausschusses von MS Link, Belgische MS Gesellschaft.

Martha King, Stellvertretende Vizepräsidentin für Print-Veröffentlichungen, Nationale MS Gesellschaft, U.S.A.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Medizinische Leitung MS Australien.

Dorothea Pfohl, RN, Bs, MSCN, MS-Krankenschwester, Clinical Coordinator, MS-Zentrum der Abteilung für Neurologie an der Universität von Pennsylvania, U.S.A.

Pablo Villoslada, Neurologe, Multiple Sclerosis Center, Neurologie-Abteilung, Hospital Clinic de Barcelona, Spanien.

Nicki Ward-Abel, Fachreferentin für MS, Universität von Birmingham, Großbritannien.

Pavel Zlobin, Vizepräsident, Internationale Angelegenheiten, Gesamtrussische MS Gesellschaft, Russland.

Brief des Herausgebers



Viele Menschen mit MS, medizinisches Fachpersonal und Wissenschaftler können sich an eine Zeit erinnern, als die einzige Behandlungsmethode, die für MS zur Verfügung stand, eine symptomatische Behandlung war. In den vergangenen 20 - 25 Jahren sind in der MS-Forschung große Fortschritte gemacht worden. Heute stehen der MS-Gemeinschaft viel bessere Diagnosegeräte und Möglichkeiten für die Überwachung des

Krankheitsverlaufes zur Verfügung. Darüber hinaus haben wir ein genaueres Bild des Krankheitsverlaufs, bessere Möglichkeiten der Rehabilitation und, vermutlich der Faktor, der besonders Menschen mit MS am meisten ermutigt: Es stehen Medikamente zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf verlangsamen und die Häufigkeit der Schübe verringern können. All diese Fortschritte im Wissen über MS verdanken wir der wissenschaftlichen Forschung.

Im 21. Jahrhundert haben die Menschen mit MS in den meisten Ländern dieser Welt über das Internet, einer potenziell herausragenden Informationsquelle, Zugang zu einer Vielzahl von Informationen über die aktuellen Fortschritte in der Forschung. Gleichzeitig ist es nicht immer einfach zu unterscheiden, welche der verfügbaren Quellen vertrauenswürdig sind, und welche eher nicht. Um Untersuchungsergebnisse zu bewerten ist es ausgesprochen wichtig zu verstehen, wie die Forschung angelegt ist: Von der ersten Idee oder Hypothese bis hin zur praktischen Umsetzung bei Menschen mit MS.

In dieser Ausgabe von MS in focus ist es uns ein Anliegen, Sie umfassend darüber zu informieren, wie eine wissenschaftlich relevante Studie geplant und durchgeführt wird. Wir haben versucht, Fragen wie: „warum werden in einer quantitativen Studie so viele Teilnehmer benötigt?“, „Warum sind Studien ohne die Teilnahme von Menschen so wichtig für die Erforschung neuer Behandlungsformen?“ und „Wie helfen andere Forschungsmethoden, die auf einer quantitativen Erfassung basieren dabei, das Bild der MS weiter zu vervollständigen?“ zu beantworten. Diese und weitere Fragen konnten dank der Beiträge von Wissenschaftlern aus verschiedenen Teilen der Welt beantwortet werden. Wir hoffen sehr, dass Ihnen die hier enthaltenen Informationen nützlich sind und dass wir Ihre Fragen über Forschung im Bereich MS beantworten können.

Ich bin schon sehr gespannt auf Ihre Reaktionen.

Michele Messmer Uccelli, Herausgeberin

Inhaltsverzeichnis

Einführung in die MS-Forschung	4
Grundlegende wissenschaftliche Studien im Bereich MS; eine Darstellung der wichtigsten Forschungsgebiete	6
Qualitative Forschungsarbeit	11
Forschungsarbeiten zur Rehabilitation bei MS	13
Forschungen zu Diagnose und Verlauf der MS	16
Forschungsergebnisse verstehen lernen	18
Häufig gestellte Fragen	21
Umfrage: Forschung im Bereich MS	22
Gehirnbanken für die Wissenschaft	23
MSIF Forschungsprogramme	25
Interview mit Paola Zaratin	26
Rezensionen	27

Die nächste Ausgabe von *MS in focus* wird sich mit der medikamentösen Behandlung bei MS beschäftigen. Fragen und Anregungen senden Sie bitte an michele@aism.it oder als Brief an Michele Messmer Uccelli, Italian MS Society, Via Via Operai 40, Genoa, Italien 16149.

Anmerkung der Herausgeber

Der Inhalt von *MS in focus* basiert auf professionellem Wissen und entsprechender Erfahrung. Der Herausgeber und die einzelnen Autoren bemühen sich darum, sachbezogene und aktuelle Informationen zu veröffentlichen. Die in dieser Ausgabe veröffentlichten Meinungen und Ansichten entsprechen unter Umständen nicht den Meinungen und Ansichten der MSIF. Die Informationen, die wir Ihnen in *MS in focus* bereitstellen sollen kein Ersatz für Beratung, Medikation oder die Empfehlung durch einen Arzt oder anderen Vertreter der Medizin darstellen. Spezifische Informationen erhalten Sie von Ihrem behandelnden Arzt. Die MSIF bewertet, befürwortet oder empfiehlt keine speziellen Produkte oder Leistungen. Es ist uns ein Anliegen, Informationen bereit zu stellen, damit die betroffenen Personen eigene Entscheidungen treffen können.

Einführung in die MS-Forschung

Mark Freedman, leitender Direktor des MS-Zentrums, Universität Ottawa in Kanada

Die wissenschaftliche Methode gilt schon seit langer Zeit als der anerkannte Weg, um ein Forschungsprojekt durchzuführen. Sie beginnt mit einer Beobachtung oder einem Gedanken. Danach werden dann verschiedene plausible Erklärungen (richtige oder falsche) abgegeben. Der Untersuchende wählt dann eine oder die 3 Erfolg versprechendsten davon aus und legt das Rahmenwerk fest, wie jede dieser plausiblen Erklärungen zu bestätigen oder zu widerlegen sind. Das nennt man das Festlegen der Hypothese. Normalerweise wird die Frage negativ dargestellt, denn es ist im Allgemeinen einfacher festzustellen, dass etwas „nicht“ ist, als dass es „ist“. Wenn also jemand denkt, dass etwas größer, besser oder stärker als etwas anderes ist, dann wird hypothetisch erst einmal angenommen, dass beide gleich sind. Wenn dann bestätigt wird, dass sie es nicht sind, ist die Hypothese widerlegt. Deswegen enthalten wissenschaftliche Methoden Tests und entsprechende Auswertungen, um festzulegen, dass eine Hypothese, wenn sie denn widerlegt wird, aus den richtigen Gründen widerlegt wurde.

Forschung im Bereich MS

Wie also kann man das alles auf die Ursache oder die Behandlung von MS anwenden? Wie würde ein Wissenschaftler bei der Ursachenforschung vorgehen? Dabei muss er gleich mehrere große Schritte beachten, denn viele einzelne Aspekte könnten, rein zufällig, etwas mit MS zu tun haben, aber dennoch nichts mit deren Ursache.

Um ein Beispiel zu nennen: Was wäre, wenn mehr Menschen mit MS Sommersprossen haben? Man weiß heute, dass MS vorrangig bei hellhäutigen Menschen auftritt - und da Sommersprossen ebenfalls häufiger bei hellhäutigen

Menschen auftreten, bedeutet das dann automatisch, dass Sommersprossen MS auslösen? Erst, wenn eine Assoziation eindeutig wird und es eine plausible Erklärung dafür gibt, warum diese Assoziation evtl. den Schaden verursachen könnte, wäre es ethisch tragbar, eine Intervention in Betracht zu ziehen, die diese „Anomalität“ korrigieren könnte. Können Sie sich vorstellen, Ihre Sommersprossen entfernen zu lassen, weil ein Zusammenhang zur MS besteht? Dabei ist nicht einfach zu verstehen, warum Sommersprossen etwas mit MS zu tun haben sollten. Obwohl es an den Haaren herbeigezogen zu sein scheint, stehen die Pigmentzellen in der Haut mit den Gehirnzellen in Verbindung, und es ist gut möglich, dass irgendein Faktor, der die Pigmentzellen dazu anregt, Sommersprossen zu bilden, auch das Immunsystem dahingehend stimuliert, Myelin zu bilden.

Die Phasen einer klinischen Studie

Neue Therapien oder Medikamente für MS müssen verschiedene Testphasen durchlaufen. In Phase I wird die neue Behandlungsmethode oder das Medikament an Menschen ohne MS angewandt, um eine Dosierung zu finden, die verträglich und relativ frei von Nebenwirkungen ist. Dann wird sie an Menschen mit MS getestet, um sicherzustellen, dass bei ihnen keine anders gearteten Probleme auftreten. Sobald man sich auf eine verträgliche Dosis oder Methode geeinigt hat, muss bestätigt werden, dass das neue Medikament oder die Behandlungsmethode tatsächlich einen Nutzen für MS-Erkrankte bringt, bevor sie Tausenden von Menschen verschrieben wird. Das geschieht dann in Phase II. Zum Beispiel gibt es bisher keine Behandlungsmethode, mit der man Schübe reduzieren konnte, die nicht auch in der Lage war, die Aktivität der Erkrankung zu reduzieren, die auf einem MRT-Scan gemessen wird. Aus diesem Grund führen die Wissenschaftler oft kleinere Studien durch, bei denen das wichtigste Ergebnis nicht die Schubhäufigkeit ist, für die man viel Zeit und eine große Anzahl an MS-Patienten benötigen würde, um es zu bestätigen, sondern die Ergebnisse des MRT-Scans. Wenn bewiesen werden kann, dass die Behandlungsmethode oder das Medikament die MRT-Aktivität verringert, dann besteht eine realistische Chance, dass sie auch die Schübe reduziert.

In Phase III der klinischen Studie wird dann eine Gruppe mit dem neuen Medikament/der neuen Behandlungsmethode behandelt und die andere mit einem „Imitat“ oder einem Placebo. Wichtig dabei ist, dass keiner der Studienteilnehmer weiß, welcher Art die Behandlung ist, die sie gerade erhalten, also werden die Teilnehmer auf der Zufallsbasis in zwei Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen werden sorgfältig überwacht, damit sichergestellt werden kann, dass niemand erfährt, zu welcher Gruppe er gehört. Da die Wissenschaftler oft feststellen können, wer die Behandlung



erhält (wegen abnormaler Bluttests oder weil sie die auftretenden Nebenwirkungen erkennen) sollte die Person, die entscheidet, ob es zu einem Schub gekommen ist oder nicht, keine weiteren Informationen über den Teilnehmer erhalten. Die Studie wird dann fortgeführt, bis genügend Schübe aufgetreten sind um festzustellen, ob die neue Behandlungsmethode/das neue Medikament tatsächlich einen Unterschied ausmacht oder nicht.

Die Fähigkeit zu beweisen, ob eine Behandlung effektiv ist, wird als „Repräsentativität“ des Experimentes bezeichnet. Was wäre, wenn nicht genügend Personen untersucht würden oder wenn es zu viele Teilnehmer gäbe aber nur wenige Schübe? Solch eine Studie würde dann als „nicht repräsentativ“ bezeichnet, weil die Chancen der Ablehnung der Hypothese (dass es keinen Unterschied ausmacht) sehr gering sind, selbst wenn ein Behandlungserfolg wahrscheinlich wäre. Normalerweise bestimmen die Wissenschaftler die Anzahl basierend auf dem voraussichtlichen Behandlungseffekt, oder wie viel besser es der behandelten Gruppe im Gegensatz zur Placebo-Gruppe geht. Wenn man annimmt, dass die Behandlung zu einer 50%igen Verbesserung führt, dann sollte das Experiment einen solchen Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 80% zeigen. Oder anders ausgedrückt: Wenn es genügend Teilnehmer und Schübe gibt, dann lägen die Chancen, einen Unterschied von mindestens 50% zu finden, wenn er denn tatsächlich aufträte, bei über 80%.

Die letzte Phase der klinischen Studie (Phase IV) beschäftigt sich damit, was geschieht, wenn eine medikamentöse Behandlung zugelassen, abgegeben und von Ärzten angewandt wird. Diese Phase stellt sicher, dass bei der klinischen Praxis keine Überraschungen auftauchen. Einige Studien sammeln Sicherheitsdaten während andere Informationen darüber aufnehmen, welche Patienten besser auf ein bestimmtes Medikament ansprechen als andere.

Ethische Betrachtungen

Es ist absolut unumgänglich, dass während des gesamten Verlaufs dieser klinischen Studien die Würde der Teilnehmer gewahrt bleibt. Bei einer gut durchgeführten Studie besteht eine realistische Chance, etwas Wichtiges herauszufinden, ohne dass den Teilnehmern andere Behandlungsmethoden verweigert werden müssten und gleichzeitig die Nebenwirkungen oder Komplikationen zu minimieren. Ethikkomitees müssen die entsprechenden Protokolle bewerten und sie auch auf ihre Ausgewogenheit hin überprüfen, d.h., dass die Teilnehmer an der Studie nicht einem übermäßigen Risiko in Bezug auf einen geringen zu erwartenden Vorteil ausgesetzt werden. Sie überprüfen den Prozess der Einverständniserklärung und sorgen dafür, dass die Studie gut erklärt wird und alle evtl. positiven Ergebnisse nicht übermäßig angepriesen werden. Am Wichtigsten ist jedoch, dass jedwedes potenzielle Risiko genau aufgezeigt wird.

In vielen Teilen der Welt müssen neben der Bewertung durch

die Ethikkommission die Studienärzte und -wissenschaftler sowie die an der klinischen Studie mitwirkenden Mitarbeiter inzwischen auch eine Schulung über eine ordnungsgemäße Durchführung einer klinischen Studie absolvieren. Damit wird sichergestellt, dass alle Beteiligten genau wissen, was getan werden muss, um die Teilnehmer an der Studie zu schützen und wie sie mit evtl. Problemen, die im Verlauf der Studie auftreten könnten, umzugehen haben.

Fortschritte in der MS-Forschung

Der Bereich der MS-Forschung hat in den vergangenen beiden Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Neue Behandlungsmethoden werden inzwischen relativ schnell im Rahmen eines hervorragend definierten wissenschaftlichen Prozesses geprüft. Mit dem Verständnis der MRT-Scans konnten diese Untersuchungen von der Forschung in die tägliche Praxis bei der Diagnose überführt werden, was zu einer früheren Diagnose führt. Weitere Untersuchungsmethoden werden in klinischen Studien getestet und vermutlich auch bald schon in der klinischen Praxis eingesetzt. So zum Beispiel die Optische Kohärenztomographie, eine weniger invasive Methode, um den Grad der Zerstörung der Nerven im zentralen Nervensystem zu messen, indem man das Auge und die Fasern untersucht, die in den Sehnerv eindringen. Fortgeschrittene bildgebende Verfahren in Verbindung mit korrelativen pathologischen Studien haben bewiesen, dass unser Konzept von Entzündungen nicht richtig sein könnte. Statt dass sie einfach verschwinden oder bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf quasi ausbrennen, verändern sie sich nur und werden bei einem andersartigen Typus der Reaktion des Immunsystems diffuser. Das bedeutet, dass die Messungen, die danach suchen, ob Entzündungen in den frühen Phasen der Erkrankung gehemmt werden, im Verlauf der Erkrankung angepasst werden müssen.

Man geht heute auch nicht mehr davon aus, dass MS hauptsächlich eine Erkrankung der „weißen Substanz“ (myelinisierte Axone) ist, seitdem man herausgefunden hat, dass die „graue Substanz“ (neuronale Zellkörper und Gliazellen) viel stärker beteiligt und vielleicht sogar der wichtigste bestimmende Faktor für die Behinderung ist. Die nächste wichtige Entwicklung wird ein „Biomarker“ sein, mit dem wir dann einen einfachen Test entwickeln könnten, der uns aufzeigen kann, ob der Zustand des Erkrankten sich verbessert oder verschlimmert. Damit kann die direkte Behandlung maßgeblich verbessert werden.

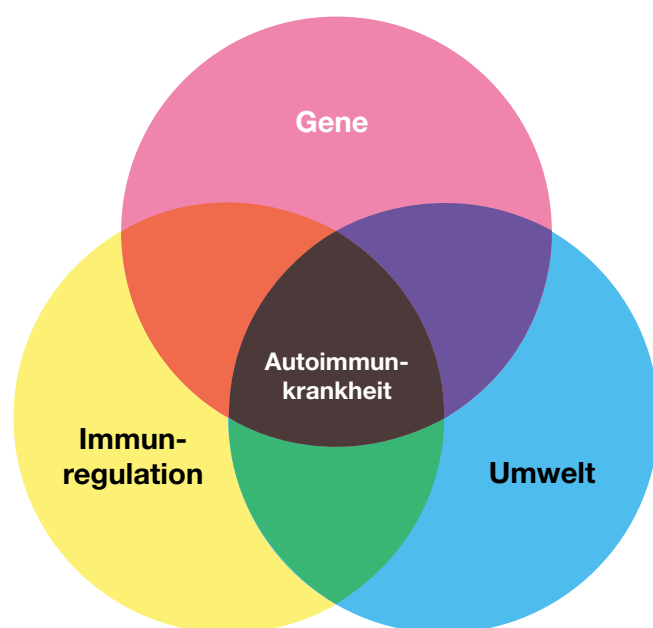
Die Artikel in dieser Ausgabe von MS in focus befassen sich mit den wichtigsten Bereichen der MS-Forschung, die derzeit durchgeführt werden: Mit der Bedeutung qualitativer Forschung, der Forschung im Bereich Diagnose und Überwachung, d. aktuellen Entwicklungen im Bereich Reha-Forschung, aber auch damit, wie Forschungsergebnisse zu verstehen sind.

Grundlegende wissenschaftliche Studien im Bereich MS; eine Darstellung der wichtigsten Forschungsgebiete

Amit Bar-Or, MD, FRCPC, Neurologisches Institut Montreal, Kanada

Die Grundlagenforschung der MS befasst sich mit mehreren großen Bereichen, darunter die Genetik, Umweltwissenschaften, Neuroimmunologie und Neurobiologie. Die ultimativen Ziele dieser Forschungsgebiete sind es, zu verstehen, wie man die Schädigungen bei Menschen mit MS verhindern oder rückgängig machen kann und bei denjenigen, die einem erhöhten Risiko, MS zu entwickeln, ausgesetzt sind, die Entwicklung der Krankheit von vornherein zu vermeiden.

Unsere Fähigkeit, diese wichtigen Ziele zu erreichen, darunter auch die Entwicklung neuer und effizienterer Behandlungsmethoden für alle Aspekte der MS, hängt davon ab, dass wir die verschiedenen Faktoren identifizieren können, die mit dem Risiko der Entwicklung einer MS zusammenhängen, den Prozess verstehen, der an der Schädigung des zentralen Nervensystems bei MS-Erkrankten beteiligt ist, aber auch, die Mechanismen begreifen, die für den Schutz und die Reparatur im zentralen Nervensystem zuständig sind.



Genetik und Umwelt tragen beide dazu bei, das Risiko, MS zu entwickeln, zu erhöhen.

Genetik

Obwohl wir bisher nur wenig über die Ursachen von MS wissen, gibt es hinreichend Beweise dafür, dass sowohl die Gene als auch die Umwelt eine entscheidende Rolle spielen. Eine der einfachsten Möglichkeiten sich zu fragen, ob eine Erkrankung genetischer Art ist oder nicht besteht darin, sich die Konkordanzrate (den Übereinstimmungsgrad) in Bezug auf diese Erkrankung bei Familienmitgliedern anzusehen. Der Übereinstimmungsgrad für jedwede Erkrankung repräsentiert im Wesentlichen die Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmtes Familienmitglied mit dieser Erkrankung diagnostiziert werden wird, wenn ein anderes Familienmitglied bereits an dieser Erkrankung leidet.

In einem rein genetischen Umfeld beträgt der Übereinstimmungsgrad 100 Prozent bei eineiigen Zwillingen, da sie über dasselbe Genmaterial verfügen. Bei MS beträgt der Übereinstimmungsgrad bei eineiigen Zwillingen etwa 30 Prozent. Das bedeutet, dass das Risiko, wenn einer der eineiigen Zwillinge MS hat, bei dem anderen, obwohl sie so gut wie dieselben Gene verfügen, nur bei 30 % liegt, dass er auch MS entwickelt. Dieser Übereinstimmungsgrad ist sehr viel höher als das Risiko von MS bei Geschwistern, die keine eineiigen Zwillinge sind (normalerweise 3%), was wiederum darauf hindeutet, dass die Genetik am Risiko, MS zu entwickeln, beteiligt ist. Die genetische Prädisposition ist jedoch nicht der einzige Grund. Es muss andere epigenetische (Prozesse, bei



denen erbliche Modifikationen der Genfunktion auftreten können ohne eine Veränderung in der Sequenz der DNA zu verursachen) und/oder umweltbedingte Faktoren auftreten, die ebenfalls das Risiko, MS zu entwickeln, erhöhen.

Lassen Sie uns zunächst einmal überlegen, was wir bereits über die genetische Prädisposition bei MS gelernt haben. Aktuelle Entwicklungen in der Genetik haben die Einrichtung einer vollständigen menschlichen „Genkarte“ mit einbezogen, was bedeutet, dass, zumindest in Bezug auf Sequenz oder Struktur des Genmaterials, die vollständige genetische Karte eines einzelnen Menschen definiert werden kann. Die Wissenschaftler wissen deswegen noch lange nicht, welche eigentlichen Funktionen all diese Gene haben. Zum Teil, weil jedes Gen mehr als eine Funktion haben könnte und weil die Funktion eines bestimmten Gens ganz unterschiedlich ausfallen kann, je nachdem, wann oder wie dieses Gen aktiviert wird. Auch ohne die Funktion genau zu kennen ist es möglich, bestimmte Gene einer Erkrankung zuzuordnen, indem man die Genkarte vieler Menschen mit derselben Erkrankung mit den Genkarten von vielen Menschen ohne diese Erkrankung vergleicht. Diese Studien nennt man auch Assoziationsstudien.

Dank der internationalen Zusammenarbeit haben verschiedene groß angelegte Studien zur Entdeckung einer Reihe von Genen geführt, die wahrscheinlich an der MS-Biologie beteiligt sind. Es gibt verschiedene interessante Aspekte, die wir durch die Entdeckung dieser MS-Gene herauskristallisieren können. Der erste besteht in der Annahme, dass jedes dieser Gene nur sehr wenig am allgemeinen Risiko der Entwicklung von MS beteiligt ist. Das heißt, dass vermutlich viele weitere Gene entdeckt werden könnten, vielleicht 100 - 200, die jeweils ein kleines bisschen zum Risiko beitragen könnten. Um die ganze Sache noch komplizierter zu machen gibt es vermutlich auch andere Gene, die ein kleines bisschen dazu beitragen, uns vor MS zu schützen. Es ist die Ausgewogenheit zwischen MS-Risikogenen und MS-Präventionsgenen, die am Ende die allgemeine genetische Prädisposition in einem bestimmten Menschen definiert. Es heißt aber nicht, dass das Vorhandensein verschiedener Risikogene bedeutet, dass dieser Mensch einem besonderen Risiko ausgesetzt ist, MS zu entwickeln, denn derselbe Mensch hat unter Umständen auch mehrere Schutzgene, die das Gleichgewicht wieder herstellen. Es bedeutet auch, dass die individuelle Kombination von Genen, die am Risiko und an der Prävention bei einem MS-Erkrankten nicht notwendigerweise dieselbe Kombination ist, die zum Risiko eines anderen MS-Erkrankten beiträgt. Ein

weiteres Problem setzt sich mit den subtilen, aber potenziell sehr wichtigen Vorgängen auseinander, in denen Gene reguliert werden, wodurch dieselben Gene sich bei einzelnen Menschen unterschiedlich ausprägen (ein Studienbereich, der manchmal als „Epigenetik“ bezeichnet wird). Diese Unterschiede zwischen den Menschen stellen einige der Gründe dar, warum es bisher nicht so leicht ist, ein einfaches Genmuster zu finden, das an allen genetischen Risiken für MS beteiligt ist. Sie helfen uns aber auch zu erklären, warum diese Erkrankung bei verschiedenen Menschen mit MS so einen unterschiedlichen Verlauf nehmen kann.

Die andere interessante Lehre aus diesen MS-Genstudien besteht darin, dass die große Mehrzahl der am Risiko, MS zu entwickeln, beteiligten Gene auch dafür bekannt sind, an der Immunreaktionen beteiligt zu sein. Eine Beobachtung, welche die Ansicht zu unterstützen scheint, dass anormale Immunreaktionen entscheidend an der Entwicklung von MS beteiligt sind. Verschiedene Gene, die man mit MS in Verbindung bringt, sind zum Beispiel auch an dem Prozess beteiligt, bei dem Immunzellen aktiviert werden, während andere Gene daran beteiligt sind, wie das Immunsystem versucht, sich selbst zu regulieren. Wie wir weiter unten noch sehen werden, sind sowohl eine zu hohe Immunaktivierung oder keine ausreichende Immunregulierung vermutlich beides ernstzunehmende Auslöser für die Entwicklung von MS und den Verlauf der MS-Aktivität.

Umweltwissenschaften

Was aber ist mit dem Umweltfaktoren, die zum Risiko, MS zu entwickeln, beitragen? Es ist sehr gut möglich, dass, wie bei der Genetik, gleich mehrere Umweltfaktoren zum Risiko, MS zu entwickeln und vor diesem zu schützen, beitragen, und dass diese bei verschiedenen Menschen, die MS entwickeln, auch sehr unterschiedliche Auswirkungen haben können. Obwohl wir bis dato nicht wissen, welche Umweltfaktoren dazu beitragen, das MS-Risiko zu erhöhen, wurden einige davon wiederholt aufgezeigt. Dazu gehören bestimmte Infektionen in der frühen Kindheit, Vitamin D-Mangel und Rauchen.

Epidemiologie-Studien haben so zum Beispiel darauf hingewiesen, dass Menschen mit MS mit höherer Wahrscheinlichkeit dem Epstein Barr Virus (EBV) ausgesetzt waren, als Menschen ohne MS. Vitamin D-Mangel scheint ebenfalls am Risiko, MS zu entwickeln, beteiligt zu sein. Darauf lässt die Beobachtung schließen, dass MS in bestimmten Teilen der Welt sehr viel häufiger vorkommt als in anderen. Es muss



Vitamin D-Mangel kann daraus resultieren, dass man nicht genügend Sonnenlicht an die Haut kommen lässt.

aber angemerkt werden, dass die Faktoren, die das Risiko, MS zu entwickeln, erhöhen, nicht unbedingt auch das Ausmaß der MS-Aktivität nach der MS-Diagnose beeinflussen. So kann es zum Beispiel sein, dass ein bestimmter Virus (wie z. B. EBV) am Risiko der Entwicklung von MS beteiligt ist. Wenn dann aber jemand MS hat, kann eine weitere Erkrankung mit dem EBV (oder eine Verhinderung der Erkrankung) unter Umständen keinerlei Auswirkungen auf die bereits bestehende MS-Biologie haben.

Bis heute hat die Forschung im Bereich der MS-Genetik und der Umweltwissenschaften einige, aber nicht alle Risikofaktoren identifiziert, die vermutlich am MS-Risiko beteiligt sind. Die Suche geht weiter. Es ist dabei interessant zu wissen, dass, wie die oben beschriebenen beteiligten Gene, alle bisher identifizierten Umweltrisikofaktoren für MS (EBV-Infektion, Vitamin D-Mangel und Rauchen) auch dafür bekannt sind, die Aktivierung und Regulierung von Immunsystemantworten und deren Interaktion mit dem zentralen Nervensystem beeinflussen. Das wiederum erklärt das Interesse an der Neuroimmunologischen Wissenschaft, die weiter unten beschrieben wird.

Neuroimmunologie der MS

MS wird schon seit längerem als eine Erkrankung betrachtet, bei der fehlregulierte Immunantworten einen entscheidenden Beitrag zu den Schädigungen im zentralen Nervensystem (ZNS) leisten. Selbst ohne die auslösenden Trigger bei MS vollständig zu verstehen gibt es verschiedene Beweise, welche die Ansicht unterstützen, dass Immunanormalitäten bei einer bestehenden MS-Aktivität, insbesondere den Schüben, eine entscheidende Rolle spielen. Schon bei den

ersten Beschreibungen der Schädigungen, die man bei MS beobachten kann, haben Wissenschaftler die Präsenz anomaler Ansammlungen von Immunzellen im ZNS bestätigt. Diese eindringenden Immunzellen können um die Blutgefäße herum an der Stelle ausgemacht werden, an der eine Schädigung vorliegt. Diese Schädigung schließt den Verlust der schützenden Myelinschicht oder Demyelinisierung um die Nervenfasern und die Schädigung der Zellen, die Myelin produzieren, der Oligodendrozyten, mit ein. An den gleichen Schädigungsstellen, auch Läsionen genannt, können auch entscheidende Schäden an den Fasern der Nervenzellen oder Neuronen entstehen. Das Muster des Eindringens von Immunzellen um die Blutgefäße wird als perivaskuläre Inflammation bezeichnet und lässt vermuten, dass Immunzellen aus dem Blutkreislauf irgendwie über die Blutgefäße in das ZNS gelangen, wo sie wahrscheinlich die Oligodendrozyten, Axone und Neurone schädigen.

Der wichtigste Beweis für diese neuroimmune Sicht auf die MS-Biologie stammen aus klinischen Studien zugelassener MS-Behandlungsmethoden. Alle zugelassenen Therapien, darunter auch Beta-Interferon, Glatirameracetat, Mitoxantron und Natalizumab wurden basierend auf ihrer Fähigkeit entwickelt, Immunantworten zu modifizieren und erfolgreich eingesetzt, um MS-Schübe zu vermindern. Diese Behandlungsformen mindern entweder die Fähigkeit der Immunzellen, aus dem Kreislauf in das ZNS einzudringen oder verändern die Art und Weise, in der die Immunzellen reagieren, damit sie keine weiteren Schäden anrichten können, selbst, wenn sie in das ZNS eindringen. Während diese Behandlungsmethoden sicher nicht alle Antworten geben können, lässt der Erfolg bei der Reduzierung von MS-Schüben darauf schließen, dass die Fähigkeit der Immunzellen, aus der Peripherie über die Blutgefäße in das ZNS zu gelangen, eine wichtige Komponente der Biologie neuer MS-Schübe sein könnte.

Bemerkt werden sollte, dass die Fähigkeit der Immunzellen, über die Blutgefäße in das Gewebe einzudringen (ein Prozess, den man auch als Migration bezeichnet) an sich nicht unnormal ist. Immunologie-Wissenschaftler haben bewiesen, dass die Migration eine wichtige Funktion des normalen Immunsystems darstellt: Tatsächlich sind wir darauf angewiesen, dass Immunzellen durch verschiedene Gewebe migrieren, um alles, was nicht da sein sollte, zum Beispiel Viren oder Bakterien, zu entdecken und, falls erforderlich, entsprechend zu reagieren. Normalerweise ist dieser Prozess der Migration sehr gut

reguliert, damit die Zellen nur in der richtigen Menge und am richtigen Ort aktiviert werden, und diesen Ort verlassen, sobald sie nicht mehr benötigt werden. Bei MS geht man davon aus, dass die verschiedenen Schritte, die an der Immunaktivierung und Migration beteiligt sind, nicht ordnungsgemäß reguliert werden und dass überaktive Immunzellen in das ZNS gelangen, wo sie dann Schädigungen erzeugen können.

Man weiß inzwischen schon Einiges über die vielen Untertypen von Immunzellen, wie sie miteinander interagieren und einander beeinflussen und wie diese komplexen Interaktionen sowohl zu normalen als auch zu anormalen Immunantworten beitragen. Während die Komplexität des Immunsystems eine große Herausforderung darstellt hat sie die Wissenschaftler auch mit Möglichkeiten versehen, viele weitere Ziele für neue Behandlungsformen zu identifizieren, die aktiv in klinischen Studien über MS und andere immunbezogene Erkrankungen verfolgt werden. Dank der kontinuierlichen Forschung im Immunologiebereich lassen oral verabreichte Immunmedikamente für MS wie Fingolimod darauf hoffen, dass sie eine willkommene Ergänzung zu den aktuellen Spritzen darstellen, aber auch die Hoffnung auf neue Immuntherapien in der nahen Zukunft, von denen wir uns erhoffen, dass sie neue MS-Schübe komplett aufhalten können und dabei sicher und gut verträglich sind.

Neurobiologie der MS

Der Zweig der MS-Forschung, der als Neurobiologie bekannt ist, bringt einige der größten Herausforderungen mit sich, ist aber auch einer der größten Hoffnungsträger. Während die Verhütung von Schüben weiterhin ein wichtiges Ziel ist reicht dieses eindeutig nicht aus, da viele MS-Erkrankte eine kontinuierliche Verschlimmerung der neurologischen Probleme, auch ohne offensichtliche Schübe, erleiden. Studien über die Neurobiologie der MS sind dann besonders wichtig, wenn es darum geht zu verstehen, was das Fortschreiten der Erkrankung bei Menschen mit MS verursacht und wie wir in der Lage sein könnten, die verschiedenen Arten von Zellen und ihre Verbindung zum ZNS zu schützen und vielleicht sogar zu reparieren.

Die gegenwärtig zugelassenen Immuntherapien, die sich bei der Schubreduzierung als wirksam erwiesen haben, indem man Immunantworten außerhalb des ZNS beeinflusst hat, scheinen die weiterführende, progressive Verschlechterung, die viele MS-Erkrankte erleben, nicht dauerhaft verhindern können. Das bedeutet, dass es auch andere biologische Prozesse

geben muss, die zur Schädigung des ZNS bei Menschen mit einer bereits bestehenden MS beitragen (zusätzlich zu den Immunanomalitäten außerhalb des ZNS, die für die Schübe verantwortlich sind). Die MS-Neurobiologie konzentriert sich auf das, was innerhalb des ZNS vorgeht.

Ähnlich wie bei der MS-Neuroimmunologie sind die Wissenschaftler im Bereich MS-Neurobiologie daran interessiert, sowohl den normalen, als auch den anormalen Zustand des ZNS zu untersuchen. Wenn wir zum Beispiel herausfinden, wie verschiedene Zellen des ZNS sich normalerweise entwickeln, wie Neuronen und ihre Axone sich miteinander verbinden und interagieren, um eine normale Übertragung der Information im Nervensystem zu gewährleisten, wie die Oligodendrozyten Myelin herstellen, das die Axone umschließt und eine effizientere Übertragung gewährleistet - all das bietet das erforderliche Hintergrundwissen, damit wir besser verstehen können, wie diese grundlegenden Funktionen arbeiten, oder, im ZNS von Menschen mit MS, nicht ordnungsgemäß ihre Funktionen ausführen.

Neben den Oligodendrozyten helfen auch andere unterstützende Zellen, die Gliazellen, dabei, den normalen Zustand im ZNS beizubehalten. Dazu gehören auch die Astrozyten und Mikroglia. Astrozyten (Sternzellen) sorgen dafür, dass Neuronen und ihre Verbindungen genährt und geschützt werden. Mikrogliazellen haben die besondere



Die Nervenzellen des ZNS (grün) und Gliazellen (Orange)

Fähigkeit, den Zustand des ZNS-Milieus zu überwachen und weisen interessante Immuneigenschaften auf, die besonders relevant werden, wenn man Interaktionen zwischen ZNS-Zellen und eindringenden Immunzellen beobachtet. Neben der Untersuchung, wie die Neuronen und verschiedenen Gliazellen des ZNS sich im Normalzustand entwickeln und miteinander interagieren, beschäftigen sich die MS-Neurobiologen auch damit, wie diese Elemente auf verschiedene Arten von Schädigungen, darunter auch immunvermittelte Schädigungen, reagieren.

Eine wichtige Frage, mit der sich MS-Neurobiologen auseinandersetzen ist, ob eine zunächst immunvermittelte Schädigung der ZNS-Zellen zu einem nachfolgenden fortwährenden Prozess der Degeneration der ZNS-Zellen führt, auch ohne dass weitere Immunzellen eindringen. Wenn sich dies als wahr erweist, dann erfahren wir unter Umständen mehr über die Biologie progressiver Erkrankungen bei MS und können erklären, warum die zugelassenen Immuntherapien den progressiven Aspekt der MS bei Erkrankten, die bereits entsprechende Schädigungen im ZNS aufweisen, nicht aufzuhalten scheinen.

MS-Neurobiologen untersuchen sowohl die normalen ZNS-Prozesse, als auch die Reaktion auf Schädigungen auf unterschiedlichen Ebenen und mit verschiedenen Methoden. Dazu zählen auch Studien über einzelne Zellen und ihre internen Funktionen, indem zum Beispiel Techniken der Molekular- und Zellbiologie eingesetzt werden; Studien über die Interaktion zwischen verschiedenen Typen von ZNS-Zellen; Studien über die Übertragung von Nervensignalen (Neurophysiologie); Studien über intaktes Gewebe im ZNS in verschiedenen Tiermodellen; aber auch Studien über die allgemeinen Funktionen, darunter auch die motorischen, wie Gehen, Koordination und kognitive Funktionen, zum Beispiel Labyrinth-Tests über Lernfähigkeit in Tiermodellen oder neuropsychologische Studien, um höhere kognitive Funktionen bei Menschen mit MS zu bewerten.

Immer bessere bildgebende Verfahren, die Verwendung von Mikroskopen der neueren Generation und fortschrittliche Magnetresonanztomographen (MRT), machen es jetzt möglich, viele biologische Prozesse von der Ebene einzelner Zellen bis hin zu komplexen Gehirnfunktionen sowohl bei Tiermodellen, als auch an Menschen zu untersuchen. Mit diesen sich ergänzenden Ansätzen und neuen Untersuchungsgeräten arbeiten die MS-Neurobiologen daran, die biologischen Prozesse zu

identifizieren, die an den progressiven Verläufen der MS beteiligt sind. Wenn wir diese Prozesse verstehen lernen, dann können wir Ansätze entwickeln, die eine weitere Schädigung von Oligodendrozyten, Neuronen und Axonen verhindert oder auch aufhält.

Das ultimative Ziel sowohl der Neuroimmunologen als auch der Neurobiologen im MS-Bereich bleibt es, verstehen zu lernen, wie man bereits bestehende Schädigungen im ZNS heilen kann, um neurologische Behinderungen rückgängig zu machen und Funktionen wiederherzustellen. Das bringt natürlich eine Reihe von wichtigen Fragen mit sich: Wie kann man das Wachstum beschädigter Axone stimulieren? Wie kann man neues Myelin aus jungen (Progenitor-, Vorläufer-) Oligodendrozyten züchten, um eine Remyelinisierung zu erreichen? Wie können solcherlei Reparaturprozesse koordiniert werden, damit die Verbindungen wieder richtig zustande kommen? Während diese Fragen tatsächlich eine große Herausforderung darstellen gibt es aber auch gute Nachrichten: Erst kürzlich wurde eine Anzahl neuer Wachstumsfaktoren entdeckt, die das Überleben und die Funktion bestimmter Gehirnzellen und verschiedener Arten von Stamm- und Progenitorzellen unterstützen, die theoretisch in der Lage sind, beschädigte oder verloren gegangene Zellen zu ersetzen.

Die unterschiedlichen Zweige der Grundlagenforschung, die im Bereich MS aktuell verfolgt werden, bestätigen, wie wichtig es ist, MS aus verschiedenen Perspektiven anzugehen. Es gibt eine Reihe von echten Herausforderungen, aber auch eine Reihe von echten Möglichkeiten für Fortschritte, die irgendwann zu Behandlungsformen führen werden, mit denen Schädigungen bei Menschen mit MS aufgehoben und geheilt werden können. Und vielleicht kann man eines Tages auch der MS bei Menschen mit einem erhöhten Risiko vorbeugen. Es ist sinnvoll anzumerken, dass die MS-Forschung, wie oben auch beschrieben, zwar in verschiedene Bereiche aufgeteilt werden kann, die Wissenschaftler und Ärzte aber die Bedeutung einer koordinierten Zusammenarbeit immer mehr anerkennen. Wir sehen immer häufiger Meetings und Forschungssymposien, die darauf ausgerichtet sind, Experten und Trainees aus allen Disziplinen der MS-Genetik, Epidemiologie, Neuroimmunologie und Neurobiologie zusammenzubringen. Diese Zusammenarbeit und der Austausch von Wissen, Perspektiven und Techniken ist ohne Zweifel der richtige Weg, um einen größeren und schnelleren Erfolg bei der Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit MS und ihren Angehörigen zu erreichen.

Qualitative Forschungsarbeit

Deborah Payne, BA, MA, PhD, RN,
Direktorin, Centre for Midwifery and
Women's Health Research, Faculty of
Health and Environmental Sciences,
AUT University, Auckland, Neuseeland

Was ist qualitative Forschungsarbeit?

Unter qualitativer Forschungsarbeit versteht man Forschungen, bei der Meinungen, Interpretationen und Beschreibungen aufgenommen werden, die der Einzelne in Bezug auf ein bestimmtes Phänomen oder Event wie z. B. MS abgibt. Die qualitative Forschungsarbeit ermöglicht uns einen Einblick in die Erfahrungen mit MS und bietet damit wertvolle Informationen.

Die qualitative Forschungsarbeit kann besonders dann von Nutzen sein, wenn man bisher nur wenig über das Thema weiß. Die Wissenschaftler sammeln Informationen, die zu neuem Wissen führen, das dann wiederum in die Entwicklung neuer Theorien mit einfließt. Die qualitative Forschungsarbeit kann außerdem eingesetzt werden, um quantitative Erhebungen zu testen oder ein quantitatives Forschungsprojekt zu ergänzen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zu vertiefen. Damit können Themen und Probleme ans Tageslicht gebracht werden, die innerhalb des Gesundheitssystems für Menschen mit MS und ihre Angehörigen oft nicht zur Sprache kommen.

Qualitativ oder quantitativ

Wie viele wissenschaftliche Autoren hervorheben, basiert die Definition qualitativer Forschung oft auf ihrem Gegensatz zur quantitativen Forschung. Einer dieser Gegensätze besteht darin, dass die quantitative Forschung ihre Teilnehmer nach der Art der Daten unterscheidet, die aufgenommen werden und ihrer Datenanalyse; während die qualitative Forschung die Reichhaltigkeit und Vielfalt menschlicher Erfahrungen und Einsichten betrachtet. Deren Beschreibungen, Aufnahme oder Perspektiven sind ihre Daten. Ihre Wörter werden nicht in Zahlen oder Prozentsätze umgerechnet, sondern als Teil der Ergebnisse dargestellt.

Während die quantitative Forschung die zufällige Beziehung zwischen Variablen testen und festlegen möchte, damit dieses Wissen verwendet werden kann, um Phänomene vorherzusehen

und zu steuern beschäftigt sich die qualitative Forschung mehr mit dem Erstellen neuen Wissens über Phänomene. Sie möchte weder vorhersehen noch steuern, sondern eher verstehen. Quantitative Wissenschaftler entwickeln eine Theorie oder Meinung über ihre Teilnehmer. Die Wissenschaftler verwandeln dann eine Theorie, zum Beispiel über MS und Fatigue, in eine Reihe von Messungen und/oder strukturierte Umfragen mit vorgefertigten Antworten, die die Teilnehmer beantworten. Diese Messungen und Antworten werden dann statistisch ausgewertet, um die Theorie entweder zu bestätigen oder zu widerlegen.

Im Vergleich dazu bemüht sich die qualitative Forschung darum, eine Frage, wie zum Beispiel: „Was bedeutet Fatigue für Menschen mit MS?“ zu beantworten. Obwohl in der qualitativen Forschungsarbeit verschiedene Arten der Datenaufnahme verwendet werden, wie zum Beispiel die Beobachtung der Teilnehmer oder das Sammeln verschiedener Arten von Dokumentationen, gehört das direkte Gespräch zu einem der am häufigsten verwendeten Mittel. Diese Interviews werden in einer teilweise strukturierten Art und Weise durchgeführt. Obwohl es offene Fragen und bestimmte Themen zu beantworten gilt, besteht auch eine gewisse Flexibilität, die es den Befragten ermöglicht, im Laufe des Gesprächs über ihre Erfahrungen zu berichten. Den Teilnehmern wird die Möglichkeit eröffnet, dem Forschenden ihre eigenen Meinungen, Werte und Erfahrungen in eigenen Worten mitzuteilen. So werden die Teilnehmer nicht so festgelegt wie in der quantitativen Forschung, wo sie nur ein Kästchen ankreuzen oder eine Zahl auf einer Skala von eins bis fünf einkreisen müssen.

Diese Interviews werden dann analysiert. Eine der üblichen Methoden, die Daten zu analysieren besteht daran, gemeinsame Themen, die von den Teilnehmern angesprochen wurden, herauszufinden. Die Forscher können aber auch auf eine bestimmte Methodologie zurückgreifen, zum Beispiel die Phänomenologie, die Gesprächsanalyse, die Erzähltheorie oder die gegenstandsbezogene Theoriebildung (Grounded Theory) (siehe Kasten auf Seite 12), um eine tiefergehende, philosophischere Interpretation ihrer Erkenntnisse zu ermöglichen. Für welche Theorie der Forschende sich dabei entscheidet hängt von den Fragen ab, die er/sie beantworten möchte. So wird ein Phänomenologe zum Beispiel fragen, was die Bedeutung von Fatigue ist oder wie diese bereits am eigenen



Gruppendiskussionen sind ein wichtiges Mittel, um qualitative Daten zu erfassen.

Leib empfunden wurde. Ein Gesprächsanalytiker fragt, welche Gespräche (Kommunikation der Gedanken über Wörter) es in Bezug auf Fatigue gibt.

Ein weiterer Gegensatz besteht darin, dass die qualitativen Forscher nicht davon ausgehen, dass ihre Erkenntnisse sich auf die Allgemeinheit anwenden lassen. Dieser Ansatz basiert auf der Annahme, dass Wissen und Verhalten immer kontextbezogen betrachtet werden müssen. Indem sie aber während des Forschungsverlaufs beschreibend und transparent bleiben und Ausschnitte aus den Gesprächen veröffentlichen bieten Mitarbeiter der qualitativen Forschungsarbeit ihrem Publikum die Möglichkeit, selber zu entscheiden, inwieweit ihre Ergebnisse anwendbar sind.

Prozess

Genauso, wie quantitative Forscher sicherstellen müssen, dass ihre Studien valide und verlässlich sind, müssen auch qualitative Forscher dafür sorgen, dass sie während der Forschungsarbeit eine Linie verfolgen. Sie folgen Richtlinien und Prinzipien, um sicher zu stellen, dass ihre Forschungsergebnisse auch glaubwürdig und verlässlich sind.

Die qualitative Forschungsarbeit ermöglicht es mit Hilfe breit gefächerter Methoden, die MS aus verschiedenen Blickwinkeln und Ebenen zu betrachten. Sie kann die sozialen Beziehungen zwischen dem medizinischen Personal oder dem medizinischen Personal und den Menschen mit MS untersuchen. Sie kann untersuchen, wie verschiedene Gespräche die Politik und Praxis

Qualitative Methoden:

Fallstudien basieren auf einer tiefgreifenden Untersuchung einer Einzelperson oder einer Gruppe.

Die Gesprächsanalyse untersucht Schriftstücke, Sprache und/oder Gebärdensprache.

Die gegenstandsbezogene Theoriebildung erstellt eine Theorie aus gesammelten Daten im Gegensatz zu dem Ansatz, bei dem erst eine Theorie aufgestellt wird, um dann Daten aufzunehmen, die diese Theorie unterstützen oder widerlegen.

Die interpretative, beschreibende thematische Analyse ist ein Ansatz, der Daten auswertet, welche die Erstellung und Anwendung von ‚Kodes‘, die auf die Daten angewandt werden, mit einbezieht.

Erzähltheorie ist eine Geschichte, die von einer Person erzählt wird, die ein Event oder eine Folge von Events schriftlich, erzählerisch oder in einer anderen kreativen Art und Weise wiedergibt.

Die Phänomenologie untersucht die bewusste Erfahrung, wie sie von der Person wahrgenommen wird oder einen personenbezogenen Standpunkt.

Erhebungsmethoden für qualitative Daten:

Teilstrukturierte Interviews haben ein Rahmenwerk von Themen, die behandelt werden, bleiben aber flexibel und ermöglichen es damit, neue Fragen zu behandeln, die während des Gesprächs aufkommen.

Offene Fragen werden entworfen, um eine vollständige und aussagekräftige Antwort basierend auf dem Wissen und/oder den Gefühlen des Befragten zu erhalten.

Bei Gruppendiskussionen wird eine Gruppe von Teilnehmern gebeten, ihre Gedanken, Gefühle, Einstellungen und Ideen zu einem bestimmten Thema preiszugeben.

in Bezug auf MS formen. Es ist gut möglich, dass die Forscher auch die Bedeutung der MS für die Kinder von Erwachsenen, die mit MS leben, untersuchen möchten.

Fazit

Die qualitative Forschungsarbeit bietet die Möglichkeit, unser Verständnis der MS zu erweitern: Für die Menschen, die mit MS leben, ihre Angehörigen, ihre Freunde, ihre Kollegen, das medizinische Personal und die Gruppen innerhalb der Gemeinde, die sie unterstützen. Sie kann dazu beitragen, dass die Öffentlichkeit und die Gesetzgeber mehr über MS erfahren, was wiederum die Qualität der Versorgung und der Hilfen, die für Menschen mit MS und ihre Angehörigen zur Verfügung stehen, verbessern kann.

Forschungsarbeiten zur Rehabilitation bei MS

Fary Khan, MD, Hauptansprechpartner,
Medizinische Abteilung an der Universität
von Melbourne und dem Royal Melbourne
Hospital in Australien

Herausforderungen bei der Rehabilitations-Forschung

Die Rehabilitation ist eine komplexe Intervention, die für die traditionelle Forschungsarbeit eine Reihe von Herausforderungen darstellt. Im Gegensatz zu einfachen, pharmakologischen Interventionen kann die Rehabilitation eine Reihe unterschiedlicher Komponenten enthalten, zum Beispiel verschiedene Therapieformen, die voneinander unabhängig sind, verschiedene Gruppen und Kontexte enthalten und die Auswirkungen sind deshalb weniger eindeutig. Rehabilitationsmaßnahmen sind facettenreich und oft auf mehrere Ebenen ausgelegt. Sie beinhalten eine organisatorische Umstrukturierung genauso wie eine individuelle Intervention. Es gibt aber auch ethische Bedenken.

Qualitative Daten können Beweise über die Reaktionen und Verhaltensweisen der Personen erfassen

Wo immer möglich werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT; von engl. randomised controlled trials) als die beweiskräftigste Ergebnisanalyse akzeptiert. Die Teilnehmer werden zufällig aufgeteilt, eine experimentelle, therapeutische, präventive oder diagnostische Behandlung zu erhalten oder nicht zu erhalten und werden dann beobachtet, um die Wirksamkeit festzustellen. Die methodologischen Voraussetzungen für beweiskräftige RCTs bei der Rehabilitation können jedoch schwierig sein. Zum Beispiel ist im Kontrollarm einer solchen Studie die Abbruchrate oder ein nicht korrektes Durchführen oft hoch und es können ethische Bedenken aufkommen, wenn die Behandlung nicht durchgeführt wird. Es ist außerdem sehr schwierig sicher zu stellen, dass nicht eindeutig ist, wer jetzt welche Behandlung erhält („Verblindung“), da die

Die Forschung im Bereich MS-Rehabilitation kann folgende Maßnahmen beinhalten:

Randomisierte, kontrollierte Studien:

Zum Beispiel die Effektivität einer multidisziplinären Rehabilitation für eine Gruppe von Personen mit MS im Vergleich zu einer Gruppe von Personen, die auf einer Warteliste für Rehabilitation stehen, testen.

Systematische Überprüfungen: Zum Beispiel überprüfen, ob eine multidisziplinäre Rehabilitation auch in unterschiedlichen Einrichtungen eingesetzt werden kann.

Qualitative Forschungstechniken, um die Intervention im Kontext nachzustellen: Zum Beispiel, indem man das Behinderungsprofil von Menschen mit MS bewertet oder welchen Einfluss MS auf das Pflegepersonal hat.

Ergebnisentwicklung, um die Perspektive einer Person zu erfassen: Zum Beispiel der Einsatz der International Classification of Functioning, Disability and Health, um Kernaussagen für MS zu entwickeln.

Kohortenstudien oder Studien für Probanden, um Interventionsprotokolle zu testen: Zum Beispiel der Einsatz von Goal Attainment Scaling, bei der MS-Erkrankte und ihr medizinisches Pflegepersonal sich auf Rehabilitationsziele einigen.

Die Bewertung der zu verwendenden Ergebnisse, um Daten zu generieren, die eine Effektgröße vorgeben: Zum Beispiel die Auswirkung von Blasenrehabilitation, um festzustellen, ob es eine Verbesserung bei einer Gruppe gibt, die diese Behandlung erhält im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Rehabilitation eine aktive Teilnahme des MS-Patienten erfordert. Oft kann dieser Vorgabe bei der Rehabilitation nicht entsprochen werden und man muss qualitative und quantitative Ansätze mit einbeziehen, um die umfangreichen Erfahrungen im Kontext des Alltags zu erfassen.

Die qualitative Forschungsarbeit (siehe auch Seiten 11 und 12) ist oft besser geeignet, um Fragen über menschliche Beziehungen oder wie die Menschen Beziehungen interpretieren, zu beantworten. Qualitative Daten können insbesondere darüber Aufschluss geben, wie die Personen

reagieren und was sie meinen, wenn sie von ihren Erfahrungen, Einstellungen und Verhaltensweisen berichten. Quantitative Methoden zielen auf Verlässlichkeit (Konsistenz bei wiederholten Tests) ab und setzen normalerweise standardisierte Tools ein.

MS-Erkrankte erfordern einen individualisierten Rehabilitationsansatz.

Alternative Ansätze für die Erfassung von Daten

Personen mit MS bilden eine vielschichtige Gruppe mit einer Vielzahl klinischer Krankheitsbilder und ganz unterschiedlichen Behinderungsgraden. Deshalb muss man auch in der Rehabilitation einen individualisierten Ansatz verfolgen. Trotz der Ansätze, die im Rahmenwerk des UK Medical Research Council für die Bewertung von komplexen Interventionen vorgesehen ist, können RCTs nicht alle Fragen beantworten. Ein alternativer Ansatz für die Beweisführung besteht im Einsatz von klinischen Praxisuntersuchungen, bei denen prospektive und retrospektive Daten erfasst werden, ohne die bereits etablierte Behandlung zu unterbrechen.

Diese routinemäßige Erfassung von Daten bietet zusätzliche Informationen über die Art der bereitgestellten Leistungen, die Auswirkungen der Reha-Maßnahmen und die

Konsequenzen für die klinische Praxis. Darüber hinaus kann sie Antworten auf die Fragen geben, welche Modelle der Pflege für welchen Typus der MS am besten anzuwenden sind, wie intensiv die Rehabilitation sein muss und welche Pflegeprozesse sinnvoll wären. In letzter Zeit wurde dieser Ansatz innerhalb der MS-Gemeinde eingesetzt, um die Intensität der Rehabilitation, wie sie bei stationären Reha-Programmen erforderlich wird zu quantifizieren und die Komplexität und den Bedarf für MS-Erkrankte zu bestimmen.

Da Menschen mit MS sehr unterschiedlich sind, sind auch die Ärzte nicht immer einer Meinung oder beziehen die Perspektive der betroffenen Person mit in die Betreuung ein. Der klinische Entscheidungsfindungsprozess kann sehr subjektiv und oft auch befangen sein. Darüber hinaus kann Befangenheit auch dann auftreten, wenn nur standardisierte Instrumente eingesetzt werden, um den funktionellen Status zu bewerten. Einer der Ansätze, um mit diesem Problem umzugehen, besteht darin, die Goal Attainment Scale als ein Messinstrument für die individuellen Ziele des Patienten einzusetzen. Diese Methode wurde eingesetzt, um Veränderungen nach Reha-Maßnahmen für MS-Patienten aufzuzeigen und wurde auch unterstützend zu standardisierten Messverfahren bei der Bewertung von Ergebnissen eingesetzt, die für Einzelpersonen und ihre Angehörigen besondere Bedeutung hatten.

Mögliche Lösungen für spezifische Probleme im Studienaufbau

Die Probleme beim Studienaufbau für komplexe Interventionen sind für alle RCTs standardisiert worden. Sie befassen sich sowohl mit der internen Validität (inwieweit sind die Unterschiede zwischen den Interventionen während der Studie und Kontrollinterventionen echt oder auf Befangenheit zurückzuführen), als auch mit der externen Validität (inwieweit sind die Ergebnisse einer Studie allgemein einzusetzen). Die Rehabilitationsforschung sollte diese beiden Probleme durch eine Reihe von wichtigen methodologischen Fragestellungen angehen:

- Eine zufällige Verteilung (Randomisierung) sollte verwendet werden, um Befangenheit bei der Auswahl der Teilnehmer zu vermeiden. Die Ergebnisse der Auswahl der Teilnehmer sollte geheim gehalten werden. Potenzielle Faktoren, die zwischen den Testgruppen ungleich verteilt sein und deshalb die Ergebnisse verfälschen könnten sollten vor der Durchführung der Studie identifiziert werden. Das



Italienische MS Gesellschaft

Fehlen von Unterschieden in den grundlegenden Daten bei den Studienzweigen sollte eine adäquate Randomisierung aufzeigen. Die Studienzweige sollten vergleichbar und die Charakteristika der Teilnehmer adäquat vergleichbar sein.

- Die Geheimhaltung des Therapeuten, der den Patienten behandelt und die Bewertung der Ergebnisse sollte Befangenheit eliminieren, die aus den Erwartungen der Einzelperson oder des Anbieters in Bezug auf die Ergebnisse entstehen könnte.

- Das Ergebnis sollte die wichtigsten Hypothesen der Studie testen, z. B. die Effektivität von Rehabilitation bei Menschen mit MS. Zweitrangige Ergebnisse und intermediäre Messungen sollten nur mit Bedacht eingesetzt werden.

- Die Datenanalyse sollte für alle Teilnehmer durchgeführt werden, wobei die vollständigen Daten für beide Zeitpunkte in einem RCT erfasst werden sollten.

Aus der Perspektive der organisierenden Gesundheitsdienste

Die Implementierung von Rehabilitation als

Interventionsmaßnahme im Kontext der Forschungsarbeit der Gesundheitsdienste muss ebenfalls im breiteren Kontext mit einbezogen werden. Ein Ansatz, wie er in der Tabelle unten aufgeführt wird, schlägt drei Ebenen für die Definition einer komplexen Intervention vor, um die Probleme der Gesundheitsdienste bei der optimalen Bereitstellung der Betreuungsmaßnahmen einzubeziehen. Obwohl dieser Ansatz kein eigentliches Modell darstellt, sind die drei Ebenen relevant, wenn man Forschung bei MS implementiert.

Fazit

MS Rehabilitationsforschung sollte die Wissenslücken schließen, indem die Einbeziehung wissenschaftlicher Beweise in die Praxis und so auch die Ergebnisse für Personen mit MS verbessert werden können. Die Untersuchungen wichtiger klinischer Fragen müssen bewertet werden, sie müssen sich lokal umsetzen lassen und sie sollten eine Synthese von Forschungsmaßnahmen, individuellen Studien und Berichten und theoretische und methodologische Innovationen mit einbeziehen.

Die Definition einer komplexen Intervention auf drei Ebenen für die Forschung im Gesundheitsdienst: Bereitstellung von Rehabilitation für MS-Erkrankte (aus Bradley et al., 1999)

Definitionsebenen Intervention			
Schlüsselproblem	Ebene 1 Theorie und Beweisführung	Ebene 2 Grundlegende Aufgaben und Prozesse	Ebene 3 Personen und Kontext
1. Zielbevölkerung	Fokus auf Personen mit definitiver MS	Behinderung in Personen mit definierter MS identifizieren Anwerben von Personen für Intervention	Teilnehmer bewertet in Tertiärbetreuung für MS-bezogene Behinderung
2. Servicebereitstellung	Das Fehlen einer koordinierten, multidisziplinären MS-Rehabilitation Lücken bei der Bereitstellung einer sekundären, präventiven Versorgung MS-Erkrankte	Bereitstellung organisierter Rehabilitationsprogramme für MS-Erkrankte	Begrenzte lokale Bereitstellung von Versorgung für MS-bezogene Behinderung
3. Verhalten ändern	Selbstwirksamkeit Leitfadenentwicklung	Bereitstellung individualisierter Selbstverwaltungspläne Ausbildung von Krankenschwestern und Allgemeinärzten mit der Einzelperson	Lokale Expertengruppe, die wichtige Bereiche der MS-Versorgung identifiziert

Forschungen zu Diagnosemöglichkeiten und Überwachungsmethoden bei MS

Georgina Arrambide, MD, und Xavier Montalban, MD, Abteilung für Klinische Neuroimmunologie, MS-Zentrum Katalonien, Universitätsklinikum Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien

MS ist eine chronische Erkrankung, die oft junge Menschen trifft und im Krankheitsverlauf zu unterschiedlichen Graden der Behinderung führt. Obwohl diese Vorgehensweise noch diskutiert wird beginnt man im Normalfall sehr früh mit einer krankheitsmodifizierenden Behandlung, denn klinische und radiologische Maßnahmen in den ersten Erkrankungsjahren haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung. Um frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen ist eine akkurate Diagnose absolut unumgänglich.

Aus diesem Grund haben sich die Studien bisher auf Menschen mit klinisch isolierten Syndromen (clinically isolated syndromes, im Folgenden CIS) konzentriert, also die ersten Episoden von Demyelinisierung des MS-relevanten Typs und suchen nach möglichen Biomarkern für die Diagnose und Prognose. Ein Biomarker ist ein Platzhalter, der objektiv als Indikator eines normalen biologischen Prozesses, eines pathologischen Prozesses oder der Wirkung einer Behandlung gemessen werden kann. Im Moment gilt die Magnetresonanztomographie (MRT) als verlässlichster Marker für die Diagnose und, in geringerem Ausmaß, auch für die Prognose über den Verlauf der MS. Ein weiteres Mittel für die Diagnose ist das Vorhandensein von oligoklonalen Banden (OCB) in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (CSF).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT hat sich in den vergangenen beiden Jahrzehnten zu einem der aktivsten Forschungsgebiete bei MS entwickelt und vermutlich auch unsere Einstellung zu dieser Erkrankung grundlegend geändert. Die entscheidende Veränderung bei der MS-Diagnose kam mit der Einführung der McDonald-Kriterien. Im Gegensatz zu vorherigen Kriterien war es jetzt nicht mehr erforderlich, auf einen

zweiten Schub zu warten, der oft erst nach vielen Jahren auftaucht, um MS zu diagnostizieren. Die MRT-Parameter wurden mit einbezogen und so eine frühere Diagnose möglich. Eine MS-Diagnose bei Personen mit CIS kann dann gestellt werden, wenn das MRT charakteristische Läsionen mit Ausbreitungen (Disseminierungen) im Raum (DIS) und in der Zeit (DIT) aufweist. Um DIS nachzuweisen, muss das Gehirn-MRT eine gewisse Anzahl von Läsionen an verschiedenen Orten des zentralen Nervensystems (ZNS) aufzeigen. DIT erfordern den Nachweis neuer Läsionen im Vergleich zur MRT-Basislinie oder eine asymptomatische, Gadolinium anreichernde Läsion (eine Läsion, die aktiv im MRT zu beobachten ist, aber keine spezifischen Symptome verursacht) bei einer zweiten MRT. Wenn eine Läsion angereichert ist, dann bedeutet das, dass die Barriere, die das ZNS vom restlichen Körper abschirmt, durchbrochen wurde und Immunkomponenten in das ZNS eindringen können. Das weist dann auf eine Entzündung und Krankheitsaktivität hin.



Image courtesy of Dr. Alex Rovira

Gehirn-MRT mit Disseminierung im Raum und in der Zeit. Die Basislinien-MRT (obere Zeile) zeigt Läsionen in den tieferen und oberflächlichen Bereichen des Gehirns, während der nachfolgende Scan (untere Zeile) die Präsenz neuer Läsionen (gelbe Pfeile) nachweist. Der rote Pfeil weist auf eine Gadolinium anreichernde Läsion hin.

Es wurden auch weitere MRT-Kriterien in Betracht gezogen. Da zwei unterschiedliche MRT-Scans erforderlich sind, um eine DIT nachzuweisen, hat eine Studiengruppe kürzlich vorgeschlagen, dass eine einzelne Gehirn-MRT, die DIS nachweist und gleichzeitig anreichernde und nicht-anreichernde Läsionen, die auf eine evtl. DIT hinweisen, sehr spezifisch auf eine vermutliche Verwandlung in MS bei Personen mit CIS hinweist. Es besteht natürlich in diesem Stadium und vor Allem in bestimmten Bevölkerungsgruppen, wie z. B. Kindern, die Möglichkeit der Fehldiagnose. Dieser neue Vorschlag für eine MS-Diagnose in Personen mit CIS über die MRT muss weiter untersucht werden.

Die MRT wird auch eingesetzt, um den Erfolg einer Behandlung zu bewerten. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigt auf, dass die Kombination klinischer Krankheitsaktivität und das Vorhandensein neuer, aktiver Läsionen im MRT sich als nützlich erweisen könnte, um die Personen zu identifizieren, die scheinbar nicht auf eine bestimmte Behandlung reagieren.

In Bezug auf die Behinderung ist es von Bedeutung, wo die Läsionen auftreten. Das Vorhandensein von Läsionen im Hirnstamm, dem Kleinhirn und dem Rückenmark als erste Beobachtungen im MRT ermöglicht es, Personen zu identifizieren, die einem höheren Risiko ausgesetzt sind, Behinderungen zu entwickeln.

Unkonventionelle MRT-Studien, die spezielle Techniken einsetzen, die nicht überall verfügbar sind, haben sich als nützlich erwiesen, um Atrophie in Verbindung mit der Krankheitsaktivität und dem Erfolg einer Behandlung zu messen. Solche Studien haben gezeigt, dass eine irreversible Gewebeschädigung bereits bei Personen mit CIS nachgewiesen werden kann. Außerdem scheint es, als ob Personen mit CIS und einer höheren Anzahl von Läsionen eher langfristige Behinderungen entwickeln.

Oligoklonale Banden

Einer der immunologischen Mechanismen der MS ist das Vorhandensein von Antikörpern, die von einigen Zelllinien während einer Entzündung gebildet werden. Jede Zelllinie produziert eine bestimmte Art von Immunglobulin und wenn diese gemessen werden, wird jedes davon als ein anderes Band angezeigt, daher der Name oligoklonale Banden (OCB). Sie repräsentieren die Produktion von Antikörpern innerhalb des ZNS und wurden auch in die McDonald-Kriterien mit aufgenommen. Die Präsenz von OCB ist ein unabhängiger Faktor für die Entwicklung von MS bei Personen mit CIS. Außerdem wird die Kombination von mindestens 2 MS-typischen Läsionen auf der MRT und

dem Vorhandensein von von OCB als alternative Methode eingesetzt, um in den aktuellen Diagnosekriterien DIS nachzuweisen.

Eine Forschungsgruppe hat auch einen Subtyp des Immunglobulins in OCB, IgM genannt, untersucht und beobachtet, dass die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung zur MS bei CIS-Patienten, die diesen Subtyp aufweisen, etwa ein Jahr nach dem ersten klinischen Schub sehr wahrscheinlich ist. Sie haben darüber hinaus beobachtet, dass solch ein Subtyp die Progression der Behinderung vorhersehen kann und diese mit der Anzahl der MRT-Läsionen in Verbindung gebracht werden kann. Diese Untersuchungen müssen in weiteren Studien bestätigt werden.

Andere Biomarker

Trotz dieser Erkenntnisse bleibt die MS weiterhin eine unvorhersehbare Erkrankung. Das ist der Grund dafür, warum man derzeit neue Biomarker für die Entwicklung einer klinisch definierten MS, Behinderungs-Progression und den Erfolg der Behandlung untersucht. Ziel dieser Studien ist es, einen verlässlicheren Marker zu finden, der weniger kostet und einfacher zu finden ist als die aktuellen Methoden. Mit der Entwicklung neuer Techniken können viele unterschiedliche Proteine, die im Serum oder in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit gemessen werden, untersucht werden. Man sollte jedoch unbedingt darauf hinweisen, dass keine von ihnen sich bisher als besser als die MRT und OCB-Diagnose erwiesen hat, und dass ihr Nutzen für den klinischen Einsatz noch bestätigt werden muss.

Schlussfolgerung

Die Suche nach neuen Biomarkern, um MS zu diagnostizieren und zu überwachen, ist ein sehr vielversprechendes Feld, das kontinuierlich weiterentwickelt wird. Bis heute sind die MRT und OCB die Hauptmarker, auf die die Neurologen ihre Diagnose stützen, wenn sie eine Person mit einer CIS untersuchen. Die MRT ist dabei auch nützlich, um den Erfolg einer Behandlung zu bewerten. Man sollte auch nicht vergessen, dass die pathologischen Prozesse, die hier involviert sind, nicht bei allen Personen mit CIS oder MS gleich sind und daher auch zur Verschiedenartigkeit der MS in Bezug auf ihren klinischen Verlauf und das Ansprechen auf verschiedene Behandlungsmethoden beitragen. Am Ende kann die Entscheidung nur gemeinsam von der Person mit MS und dem Neurologen getroffen werden und zwar basierend auf den vorliegenden Untersuchungsergebnissen und wie diese in jedem einzelnen Fall interpretiert werden können.

Forschungsergebnisse verstehen lernen

Maria Pia Sormani, Department von Health Sciences - DISSAL, Genua, Italien

Die moderne Medizin ist eine Medizin, die auf Beweisen basiert (evidenzbasiert): Das bedeutet, dass die Bewertung der Risiken und des Nutzens für Behandlungen und Diagnostiktests auf der Grundlage der besten wissenschaftlichen Beweisführung erfolgen muss. Die wissenschaftliche Methode bei der Entwicklung neuer Medikamente ist die klinische Studie, d. h. eine Forschungsstudie an Menschen, die einem vordefinierten Protokoll folgt.

Die randomisierte Kontrollstudie

Die Wissenschaftler entwickeln einen Plan für die klinische Studie, nachdem sich ein neues Medikament oder eine neue Behandlungsmethode im Labor als erfolgversprechend erwiesen hat. Die am besten vorbereitete Studie ist die Kontrollstudie, bei der eine Gruppe von Personen, die mit der neuen medizinischen Intervention behandelt wird (Versuchsgruppe) mit einer Kontrollgruppe verglichen wird (einer Gruppe, die mit der Standardbehandlungsmethode für diese Erkrankung behandelt wird). Die Entscheidung, ob eine Person in einer klinischen Studie der Versuchs- oder der Kontrollgruppe zugeteilt wird, geschieht zufällig

(randomisiert). Randomisierung ist ein Prozess, der die Teilnehmer an einer Studie zufällig entweder der versuchsgruppe oder der Kontrollgruppe zuteilt. Ziel der Randomisierung ist es, vergleichbare Gruppen in Bezug auf die allgemeinen Teilnehmercharakteristika zu erhalten und so eine Befangenheit bei der Auswahl oder eine systematische Differenzierung zwischen den beiden Gruppen zu vermeiden, die von der Prognose oder der Reaktionsfreudigkeit auf die Behandlung beeinflusst würde. Die verlässlichste und unparteiischste Methode, um festzustellen, wie medizinische Interventionen funktionieren, ist deshalb die randomisierte Kontrollstudie (RCT), das Herzstück der experimentellen Forschungsarbeit in der Medizin.

Das vorrangige Ziel

Das Ergebnis der klinischen Studie ist der Vergleich des Krankheitsverlaufs zwischen zwei randomisierten Gruppen (der Versuchs- und der Kontrollgruppe). Vorrangiges Ziel einer Studie, auch als primärer Endpunkt bezeichnet, ist die Variable, die am Ende der Studie gemessen werden kann, die den Krankheitsverlauf quantifiziert.

Bei der Planung einer Studie können verschiedene Ziele, je nach wissenschaftlichen und klinischen Vorgaben der Studie, definiert werden. Bei MS kann der primäre Endpunkt einer Studie zum Beispiel darin bestehen, die Gesamtzahl der Läsionen mittels MRT zu messen, die Menschen mit MS im Verlauf der Studie entwickelt haben. In diesem Fall wird das Hauptergebnis der Studie der Vergleich der durchschnittlichen Anzahl an MRT-Läsionen zwischen den beiden Gruppen sein, um zu bewerten, ob die experimentelle Behandlung in der Lage ist, deren Auftreten zu mindern. Primärer Endpunkt könnte aber auch die Anzahl der Schübe sein, die im Verlauf der Studie gemessen werden; auch hier wird das Ergebnis der Studie wieder der Vergleich der Schubanzahl zwischen den beiden Gruppen sein, um zu erfassen, ob diese in der Versuchsgruppe niedriger ist. Die Studie kann sich aber auch den Grad der Behinderung als



Maßstab setzen. Dabei würde dann zum Beispiel die Anzahl der Teilnehmer mit einer Zunahme der Behinderung in den beiden Gruppen miteinander verglichen.

Der Endpunkt ist eng mit der jeweiligen Phase der klinischen Forschung verbunden. Wie schon im einleitenden Artikel dieser Ausgabe von MS in focus beschrieben (siehe Seite 3), wird in Studien der Phase I die Sicherheit und Verträglichkeit des neuen Medikaments bewertet. Dabei kann es sich um unkontrollierte, offene Studien, aber auch um kleinere, kontrollierte Studien handeln. Normalerweise beginnt man mit einer kleinen Kohorte von Teilnehmern mit einer experimentellen Therapie bei einer niedrigen Dosierung. Die Teilnehmer können gesunde Freiwillige, Menschen mit der Erkrankung ohne andere oder nur mit geringen therapeutischen Optionen (bei MS könnten das zum Beispiel Menschen mit primär progrediente MS sein) oder Menschen mit ähnlichen Erkrankungen, z. B. anderen Autoimmunerkrankungen. Die Dosis wird dann nach und nach bei derselben oder einer unabhängigen Gruppe von Teilnehmern erhöht, bis ein bestimmter Zielpunkt erreicht ist oder nachteilige Auswirkungen beobachtet werden. Oft wird nach einer einzelnen oder auch nach mehreren Verabreichung(en) Pharmakokinetik (der Zweig der Pharmakologie, der sich um die Art und Weise kümmert, in der Medikamente vom Körper aufgenommen werden, dort regulieren und wieder ausgeschieden werden) eingesetzt, um zu verstehen, wie der Medikamentenmetabolismus funktioniert.

Studien der Phase II werden auch ‚Konzeptprüfungsstudien‘ genannt, da ihr Ziel ist zu bewerten, ob das neue Medikament überhaupt wirksam ist; das vorrangige Ziel dieser Studien ist also ein instrumenteller oder Labormarker, der einen ersten Hinweis auf die Wirkung des Medikamentes gibt. Eine Studie der Phase III bewertet die Wirksamkeit des neuen Medikamentes, d. h., ob die Behandlung die Lebensqualität der Menschen oder (bei tödlich verlaufenden Krankheiten) die Lebensdauer erhöht. Bei MS zielen Studien der Phase III auf die Lebensqualität der Teilnehmer ab, in der Regel auf die Anzahl der Schübe und das Risiko des Fortschreitens der Behinderung.

Messungen der Wirksamkeit der Behandlung

Sobald der Endpunkt klar definiert wurde, muss entschieden werden, welche Messung für die Wirksamkeit der Behandlung passend ist, um zu quantifizieren, inwieweit

die Behandlung wirklich angeschlagen hat. Abschätzungen des Behandlungseffekts können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden: Absolute und relative Messungen. Um deren Bedeutung zu verstehen ist es hilfreich, die Ergebnisse der fünf ausschlaggebenden Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei MS als Beispiel zu nehmen, die zur Zulassung von Natalizumab, Interferon Beta-1a (intramuskulär und subkutan), Glatirameracetat und Interferon Beta-1b führten, wie in der Tabelle (siehe Seite 20) aufgeführt.

Die Absolute Risikominderung (ARR von engl. Absolute Risk Reduction) ist eine absolute Messung der Behandlungswirksamkeit: Sie repräsentiert einfach den Unterschied zwischen der Häufigkeit der Schübe bei der Kontrollgruppe und der Häufigkeit der Schübe in der behandelten Gruppe. Der Vorteil bei einem ARR-gemessenen Behandlungseffekt besteht darin, dass er einfach zu erfassen und zu interpretieren ist und eine eindeutige Reflektion sowohl des zu Grunde liegenden Risikos der Nicht-Behandlung und der Risikominderung, die mit der medikamentösen Behandlung einhergeht, bietet. Die größte Einschränkung dieser Methode, einen Behandlungseffekt zu messen besteht darin, dass sie stark abhängig ist vom Wert der Referenzgruppe: Falls die Häufigkeit der Schübe oder die Progressionshäufigkeit in der Referenzgruppe niedrig ist muss die ARR zwangsläufig auch niedrig ausfallen.

Die Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT von engl. Number Needed to Treat) ist eine zweite absolute Messung der Behandlungswirksamkeit: Sie wird numerisch als der Kehrwert der ARR definiert und kann als Anzahl der Personen, die mit einem Medikament behandelt werden müssen, um 1 negatives Event (z. B. einen Schub oder eine Progression) im Gegensatz zur Kontrollgruppe zu verhindern, ausgedrückt werden. Ein Beispiel: In der Natalizumab-Studie (erste Spalte) betrug die auf das Jahr umgerechnete Risikoreduktion nach 2 Jahren Behandlung mit Natalizumab 0,50 Schübe/Person/Jahr; die NNT betrug demnach $1/0,50 = 2$. Das zeigt auf, dass im Durchschnitt bei jedem zweiten Teilnehmer, der zwei Jahre lang mit Natalizumab behandelt wurde, ein Schub unterbunden wurde.

Die relativen Messungen - das relative Risiko und die relative Risikoreduktion - sind die am Häufigsten

verwendeten Messungen für die Quantifizierung eines Behandlungseffekts. Das relative Risiko der Schübe wird als Verhältnis der Häufigkeit der Schübe in der behandelten und der Kontrollgruppe ausgedrückt. Auf ähnliche Weise wird die relative Risikoreduktion berechnet, indem man das relative Risiko von 1 abzieht. Das relative Risiko und die relative Risikoreduktion sind einfach zu erfassen und zu interpretieren und sind in jeder standardisierten Statistiksoftware enthalten. Diese relativen Messungen sind auch weniger abhängig von der Rate der Events für einen gemessenen Zielwert in der Placebo-Gruppe und, im Gegensatz zur ARR, bieten eine einfache Abschätzung des Behandlungseffekts, der in der MS-Gemeinde mit variierenden Ausgangsrisiko stabil bleibt.

Man sollte dabei immer beachten, dass es sehr schwierig ist, die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien miteinander zu vergleichen und dass diese Vergleichswerte zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, je nachdem, wie sie präsentiert werden. So weicht

die Natalizumab-Wirksamkeit nicht sehr von der von Interferon Beta-1 a (hochdosiert) ab, wenn die absolute Differenz der Häufigkeit der Schübe mit einbezogen wird: Die absolute Minderung der Häufigkeit der Schübe (ARR) beträgt 0,50 und 0,43 für die mit Natalizumab, bzw. die mit Interferon Beta-1 a behandelten Teilnehmer. Wenn man auf der anderen Seite die relative Reduktion einbezieht, dann ist die Natalizumab-Wirksamkeit doppelt so hoch wie der von Interferon Beta-1 a (Schub-Reduktionshäufigkeit 68 Prozent im Gegensatz zu 34 Prozent).

Fazit

Um ein umfassendes Bild der Ergebnisse einer klinischen Studie zu erhalten ist es unumgänglich, die Unterschiede zwischen relativen und absoluten Messungen zu verstehen; der Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien kann gefährlich sein und muss immer so ausgeführt werden, dass man alle Möglichkeiten mit einbezieht, wie man die Behandlungswirksamkeit ausdrücken könnte.

Die jährliche Schubhäufigkeit, gemessen über zwei Jahre in fünf ausschlaggebenden Placebo-kontrollierten klinischen Studien und mit verschiedenen Messungen der Behandlungseffekte.

Studie	Natalizumab	Interferon Beta-1 a (30 Mikrogramm)	Glatiramer Acetate	Interferon Beta-1 a (22 Mikrogramm)	Interferon Beta-1 a (44 Mikrogramm)	Interferon Beta-1 b (250 Mikrogramm)
Häufigkeit	n/a	Einmal wöchentlich	Einmal täglich	3 Mal wöchentlich	3 Mal wöchentlich	Einmal täglich
Auf das Jahr gerechnete Häufigkeit der Schübe über zwei Jahre - Placebo	0,73	0,90	0,84	1,28	1,28	1,27
Auf das Jahr gerechnete Häufigkeit der Schübe über zwei Jahre - krankheitsmodifizierendes Medikament	0,23	0,61	0,59	0,91	0,87	0,84
Absolute Risikoreduktion	0,50	0,29	0,25	0,37	0,41	0,43
Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT)	2	4	4	3	3	3
Risikoreduktion	0,32	0,68	0,70	0,71	0,68	0,66
Relative Risikoreduktion	0,68	0,32	0,30	0,29	0,32	0,34
Referenz	Polman, O'Connor et al. 2006	Jacobs, Cookfair et al. 1996	Johnson, Brooks et al. 1995	"The PRISMS Study Group" 1998	"The PRISMS Study Group" 1998	"The IFNB Multiple Sclerosis Study Group" 1993

Häufig gestellte Fragen

Von Pablo Villoslada, Neurologe, Hospital Clinic Barcelona, Spanien

F. Ich möchte an einer klinischen Studie für neue Medikamente teilnehmen. Wie kann ich eine qualitativ hochwertige Studie finden, an der ich teilnehmen kann?

A. Wenn Sie Ihre MS von einem Neurologen behandeln lassen, der in einer spezialisierten MS-Klinik oder einem MS-Zentrum tätig ist, dann wäre Ihr Arzt oder der klinische Koordinator Ihr erster Ansprechpartner im MS-Zentrum. Viele MS-Zentren sind an der Durchführung von Studien für neue Behandlungsmethoden für MS beteiligt und können Sie über die beste Option informieren.

Wenn Sie keinem MS-Zentrum/Klinik angeschlossen sind, dann kann Ihr Arzt Ihnen eventuell Informationen über MS-Studien in Ihrer Umgebung vermitteln. Ihre MS-Gesellschaft verfügt eventuell ebenfalls über entsprechende Informationen.

Auf den Webseiten anderer MS-Organisationen, darunter auch der MSIF (<http://www.msif.org/en/research/index.html>) oder der Nationalen US MS-Gesellschaft (<http://www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx>) finden Sie Informationen über neue Behandlungsformen, die derzeit getestet werden. Letztere bietet auch eine aktualisierte Liste aller neuen Behandlungsformen, die aktuell entwickelt werden.

Die offizielle Webseite für klinische Studien aller Art ist <http://www.clinicaltrials.gov/>. Dies ist eine Quelle der US-Regierung und alle klinischen Studien müssen auf dieser Webseite veröffentlicht werden. Dort finden Sie entsprechende Studien, indem Sie nach einem bestimmten Medikament, einem Zentrum, usw. suchen. Setzen Sie sich mit dem Koordinator in Verbindung und bitten Sie ihn darum, Ihnen mitzuteilen, welches Zentrum in Ihrem Land an der Studie, die Sie interessiert, teilnimmt. Eine Rezension dieser Webseite finden Sie auf Seite 27.

F. Ich lese sehr viel über aktuelle Forschungsarbeiten, aber ich finde sehr wenig über primär progrediente MS, an der ich leide. Warum ist das so?

A. In den vergangenen Jahren ist das Wissen über die entzündlichen Aspekte der MS entscheidend gewachsen und es sind viele neue Behandlungsmethoden/Medikamente entwickelt worden, die darauf abzielen, der Entzündung

Einhalt zu gebieten. Über die biologische Grundlage der progredienten Phase der MS weiß man bisher jedoch noch wenig und deshalb gibt es auch noch wenig Möglichkeiten, neue Behandlungsformen/Medikamente für diese Patientengruppe zu entwickeln, darunter auch Personen mit primär progredienter MS. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, dass es sehr schwierig, aber möglich ist, die Wirksamkeit eines Medikamentes bei schubförmiger MS nachzuweisen, indem man Hunderte von Patienten über 2 Jahre beobachtet und MRT für die Überwachung der Medikamentenwirkung einsetzt. Die progrediente Phase der MS ist jedoch sehr langsam und heterogen und es gibt keine guten MRT-Marker, um festzustellen, wie sie sich im Laufe der Zeit entwickelt. Selbst eine zweijährige Beobachtungsphase ist dann nur ein kurzer Zeitraum. Diese Einschränkung behindert auch das Testen neuer Medikamente für primär progrediente MS. Dieser letzte Punkt wird über die potenzielle Entwicklung von Biomarkern untersucht, zum Beispiel Bluttests oder neue MRT-Techniken, die es den Ärzten ermöglichen, den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit der Behandlung zu überwachen. Trotz dieser Schwierigkeiten besteht ein Interesse daran, neue Behandlungsformen für primär progrediente MS zu entwickeln und hoffentlich können wir in der Zukunft von neuen Fortschritten berichten.

F. Ist es realistisch an ein Heilmittel für MS zu glauben?

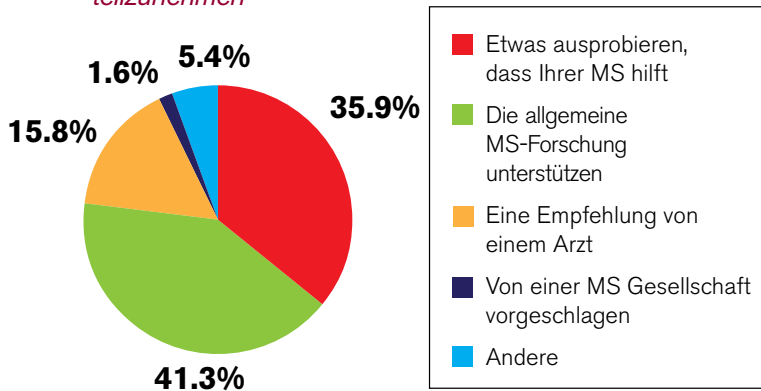
A. Die Heilung der MS wird ein umfassendes Verständnis der biologischen Grundlagen dieser Erkrankung erfordern und danach die Identifikation eines oder mehrerer prädisponierender Faktoren, die geändert werden könnten. Das wird eine Weile dauern, aber die Forschung geht immer mehr in diese Richtung. Realistischer ist es wohl anzunehmen, dass wir die MS aufhalten können. Bei vielen komplexen Erkrankungen, wie Krebs, AIDS und Gelenkrheumatismus kann die Krankheit noch nicht geheilt, dafür aber effizient kontrolliert werden und der Grad der damit eingehenden Behinderung gemindert werden. Mit der Entwicklung neuer MS-Medikamente wird ein hoher Prozentsatz von Personen für einen längeren Zeitraum stabil bleiben. Darüber hinaus wird es einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität der MS-Erkrankten haben, der Unsicherheit, ob die Erkrankung fortschreiten wird oder nicht, Einhalt gebieten zu können.

Umfrage: Forschung im Bereich MS

Über 1.180 Personen haben an der Online-Umfrage der MSIF über die MS-Forschung teilgenommen. Als sie gefragt wurden, ob sie an einer klinischen Studie teilgenommen haben, hat die Mehrheit (82%) mit ‚Nein‘ geantwortet, 14% haben bereits an einer klinischen Studie und 4% hat an einer Rehabilitationsstudie teilgenommen.

Unter denjenigen, die an einer Studie teilgenommen haben, gaben 41% an, dass ihre Hauptmotivation dabei war, der MS-Forschung im Allgemeinen zu helfen. Etwa ein Drittel nahm daran teil, weil sie etwas ausprobieren wollten, was ihrer MS helfen könnte.

Graphik 1: Hauptmotivation, an einer klinischen Studie teilzunehmen



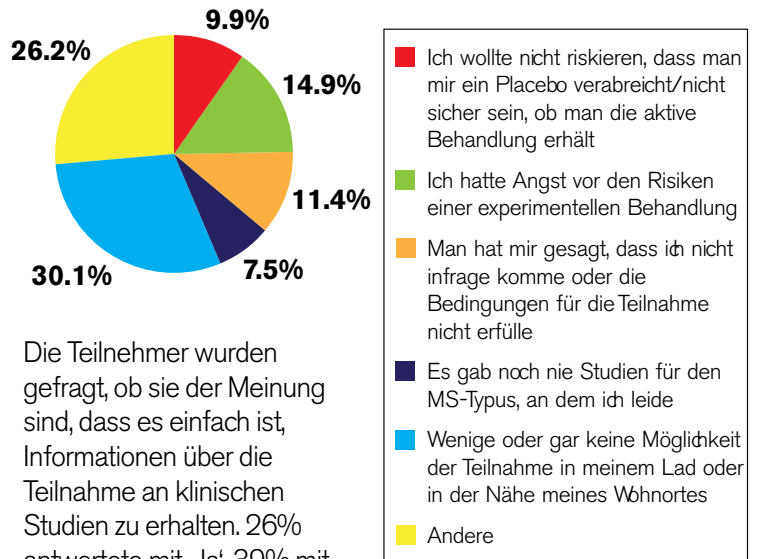
Die Mehrheit (85%) gab an, dass sie angemessen über die Studie informiert wurde, bevor sie ihre Einverständniserklärung unterschrieben haben, aber mehr als die Hälfte (52%) derjenigen, die an einer Studie teilgenommen haben gaben an, dass ihnen der Forschende die Ergebnisse der Studie nicht bekannt gegeben hat.

Als sie gefragt wurden, ob sie das Gefühl hätten, dass die Teilnahme ihrer MS geholfen hätte antworteten 53% mit ‚Ja‘ und 47% mit ‚Nein‘. Alle, die mit Ja geantwortet haben, wurden gefragt, wie ihnen die Teilnahme geholfen hat. Einige gaben an, dass sie durch die Teilnahme an der Studie eine Verbesserung bei den Symptomen feststellten oder der Schweregrad der Schübe reduziert wurde. Weitere interessante Antworten waren unter Anderem diese:
 „Ich habe mehr Informationen über meinen Krankheitsverlauf erhalten und Wege erlernt, mit dem Stress umzugehen.“
 „Ich habe begriffen, wie wichtig Sport für mich ist.“
 „Ich hatte das Gefühl, nicht mehr allein zu sein.“
 „Ich verstehe jetzt die Auswirkungen von MS auf die Wahrnehmung sehr viel besser.“

Der Hauptgrund derjenigen, die nicht an einer klinischen oder Rehabilitationsstudie teilgenommen haben war „wenig

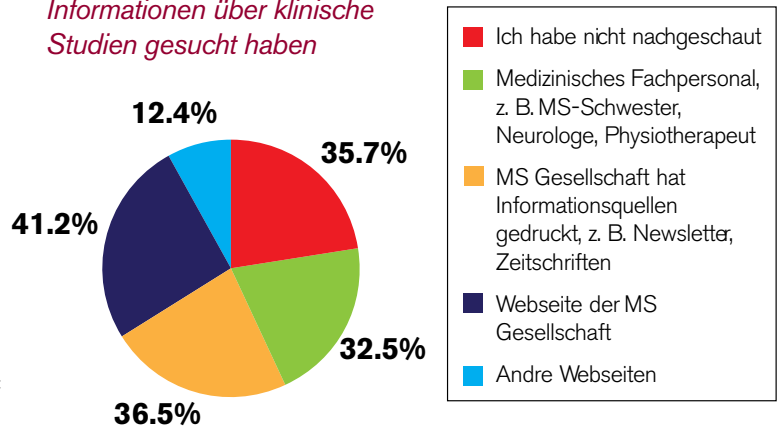
oder keine Möglichkeiten für die Teilnahme in meinem Land oder in der Nähe meines Wohnortes.“ (30%) Weitere Gründe werden in Graphik 2 dargestellt.

Graphik 2: Gründe, warum Teilnehmer nicht an einer klinischen Studie teilgenommen haben.



Die Teilnehmer wurden gefragt, ob sie der Meinung sind, dass es einfach ist, Informationen über die Teilnahme an klinischen Studien zu erhalten. 26% antwortete mit ‚Ja‘, 39% mit ‚Nein‘ und 35%, dass sie sich noch nicht darüber informiert hatten. Als sie gefragt wurden, wo sie nach Information gesucht haben gaben 41% an, dass sie auf der Webseite ihrer MS Gesellschaft geguckt hatten, aber andere Quellen ebenfalls nützlich waren (wie in Graphik 3 unten angegeben).

Graphik 3: Wo Teilnehmer nach Informationen über klinische Studien gesucht haben



Prioritäten bei der Forschung

Die Teilnehmer wurden darum gebeten, anzugeben, wo sie die 3 Prioritäten bei der MS-Forschung sehen. Die drei, die am Häufigsten genannt wurden waren: Eine Heilung finden (72%), neue Medikamente oder Behandlungsformen (60%) und Forschung über die Ursachen der MS (58%).

Gehirnbanken für die Wissenschaft

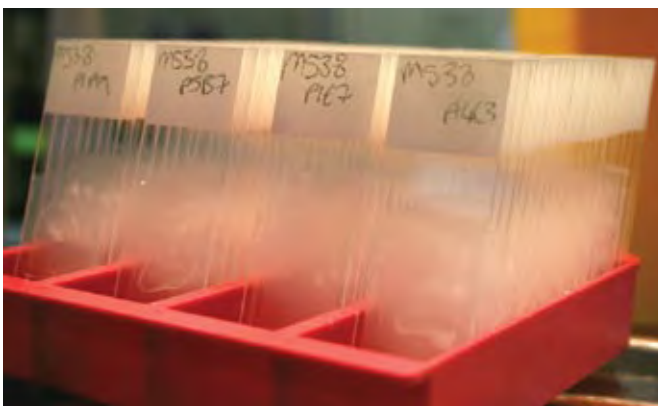
Djordje Gveric, PhD und Richard Reynolds, PhD, MS Society Tissue Bank, Centre for Neuroscience, Imperial College London, Großbritannien

Warum brauchen wir Gehirnbanken?

Das Gehirn ist das komplexeste Organ unseres Körpers und jedes seiner Teile ist unerlässlich für das normale Funktionieren unseres Körpers und unser Wohlbefinden. Obwohl ein lebendes Gehirn mit einer Reihe von bildgebenden Verfahren, wie z. B. der Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht werden kann, erhalten Wissenschaftler nur selten die Gelegenheit, Gehirngewebe tatsächlich auch zu untersuchen. Chirurgische Eingriffe und Gehirnbioskopien erbringen nur sehr kleine Mengen Gewebe, das hauptsächlich zu Diagnosezwecken eingesetzt wird.

In den letzten beiden Jahrzehnten ist uns bewusst geworden, wie wichtig es ist, dass wir Zugriff auf eine Reihe von Bereichen im Gehirn erhalten, damit wir verschiedene Mechanismen neurologischer Erkrankungen verstehen lernen. Das wiederum führte zu einer systematischen Sammlung und Konservierung von menschlichen post-mortem Gehirnen und die moderne Gehirnbank war geboren. Die Verwendung von menschlichem post-mortem Gehirngewebe ist absolut entscheidend gewesen, um die Pathologie neurodegenerativer Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson zu erkunden und neue Behandlungsformen zu entwickeln.

Bei MS hat dieser Ansatz zur Entwicklung einiger der



Gehirnbanken sammeln und präparieren systematisch menschliche post-mortem Gehirne zu Forschungszwecken.

neuesten Medikamente geführt, z. B. Natalizumab und es hilft uns dabei, Fragen zu beantworten, wie z. B. warum MS-Läsionen zufällig auftreten oder wo die Verbindung zwischen dem Ort der MS-Läsionen im Gehirn und dem Behinderungsgrad, den MS-Erkrankte haben, bestehen.

Ressourcen für die Wissenschaft

Im Laufe der Jahre hat sich das Wissen um MS in der Forschung durch den Einsatz unterschiedlicher experimenteller Ansätze vervielfacht. Dazu gehörte die Untersuchung isolierter Proteine und Zellen bis hin zu Tiermodellen der MS. Wie immer sie aber auch ihre Ergebnisse erzielen: An einem bestimmten Punkt müssen die Wissenschaftler das, was sie herausgefunden haben, wieder auf das menschliche Gewebe anwenden, um sicher zu stellen, dass sie auf dem richtigen Weg sind. Dieser Ansatz, der auch Validierung und Übertragung genannt wird, ist der wichtigste Prozess der modernen Wissenschaft und ermöglicht es, wissenschaftliche Lösungen aus einem Labor viel schneller auf die einzelne Person zu übertragen.

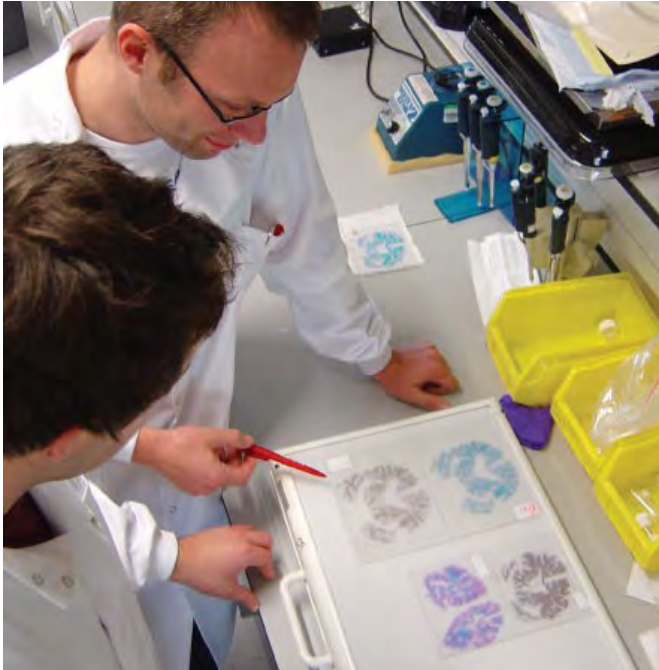
Gewebebank der MS Gesellschaft

Diese weltweite Ressource für Gehirn- und Rückenmarksgewebe ist eine der wenigen Gehirnbanken, die speziell die wissenschaftlichen Bemühungen unterstützen, eine Heilung oder bessere Behandlungsmethoden für MS zu finden. Die Gewebebank ist seit 1998 Teil des Imperial College London. Eines der Hauptziele der Gewebebank ist es, qualitativ hochwertiges Gehirn- und Rückenmarksgewebe für Forschungsgruppen verfügbar zu machen, die die verschiedenen Aspekte der MS untersuchen.

Die Gewebebank agiert dabei als eine Art Vermittler zwischen den Gewebespendern, der wissenschaftlichen Gemeinschaft, medizinischem Fachpersonal und gemeinnützigen Organisationen, die die MS-Forschung unterstützen. Alle Aktivitäten der Gewebebank werden von sehr exakten ethischen Prinzipien und Vorgaben, wie z. B. den Human Tissue Act geleitet. Bisher wurden mehr als 500 menschliche Gehirne und Rückenmarksgewebe präpariert, jedes davon ergibt etwa 250 Einzelproben. Ein hoher Prozentsatz dieser Proben wurde bereits in über 200 Forschungsstudien eingesetzt, deren experimentelle Arbeit die Art und Weise, wie wir über MS denken, verändert und neue Wege für die Behandlung eröffnet hat.

Die Gewebespende ist unerlässlich für die MS-Forschung

Die Spende von Gewebe für die Forschung ist ein Erbe,



auf das wir bauen und Gewebebanken gibt es nur dank der Voraussicht und der Großzügigkeit von Menschen, die sich damit einverstanden erklärt haben, ihre Organe zu spenden. Die Gewebebank der MS Gesellschaft basiert auf einem Großbritannien-weiten Spendermodell - und bisher haben sich über 5.000 potenzielle Spender mit und ohne MS diesem Modell angeschlossen. Das gesamte Modell ist gemeindebasiert und reflektiert deshalb genau, was im echten Leben vor sich geht. Dadurch kann die Gewebebank ausreichende Spenden von verschiedenen MS-Fällen aufnehmen.

Um das Gewebe in der kürzest möglichen Zeit nach dem Tod eines Spenders zu erhalten und vorzubereiten, idealerweise zwischen 12 und 24 Stunden nach Eintritt des Todes, ist die Gewebebank ähnlich wie die Organtransplantationsstätten organisiert. Koordinatoren stehen rund um die Uhr 365 Tage im Jahr zur Verfügung, um die entsprechenden Maßnahmen zu ergreifen. Die Qualität des gesammelten Gewebes wird durch eine gründliche neuropathologische Untersuchung des Gewebes und einer Studie der klinischen Vorgeschichte des Verstorbenen, sowie der nachfolgenden Erstellung eines umfassenden Berichtes über jeden Fall gewährleistet. Der Bericht und die gesammelten klinischen Daten stehen den Forschern dann zur Verfügung und liegen jeder Gewebeprobe bei, die einem Forschungsprojekt zur Verfügung gestellt wird.

Es wird immer mehr Gehirngewebe benötigt, weil die Wissenschaftler neue Techniken entwickeln, mit denen immer besser bestimmt werden kann, welche Fehlfunktionen bei MS auftreten. Dabei ist es nicht nur so, dass die wissenschaftlichen Experimente höhere Mengen

von Gehirngewebe benötigen, sondern mit den aktuellen Fortschritten im Bereich Genetik kommt es auch zu einer Nachfrage nach einer großen Anzahl unterschiedlicher Proben.

Das Gehirn ist eine große Struktur, die pathologischen Veränderungen finden jedoch oft nur in einem bestimmten Teil des Gehirns statt, der dann auch noch sehr klein sein kann. Darüber hinaus hat jedes Gehirn, das ein Spender mit MS zur Verfügung gestellt hat, nur eine begrenzte Anzahl von Läsionen, die sich in Größe und Verteilung von einem Fall zum nächsten unterscheiden. Dieses sind nur einige der Gründe, warum wir darauf angewiesen sind, kontinuierlich neues Gehirngewebe in der Gewebebank aufzunehmen.

Die Vorgabe des offenen Zugriffs auf die Gewebebank sorgt dafür, dass keiner Forschungsgruppe der Zugriff auf das Gewebe verwehrt wird. Die ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Werte der Gewebeanfragen werden von einer unabhängigen Körperschaft von MS-Wissenschaftlern, Neuropathologen und MS-Patienten eingehend geprüft. Alle Anfragen werden gleich behandelt, unabhängig davon, ob sie von akademischen Mitarbeitern oder Fachleuten aus der Industrie kommen oder ob sie Teil eines bereits etablierten Forschungsprogramms oder einer kleinen Pilotstudie sind.

Gehirnbanken sind ein wichtiger Bestandteil der wissenschaftlichen Infrastruktur und etablieren sich schnell zu einer wissenschaftlichen Disziplin, die neue Wege finden möchte, menschliches Gehirngewebe aufzubewahren und neue Anwendungsbereiche für ihre Gewebeproben zu finden. Eine archivierte Sammlung von Gewebe und Daten wird es den Wissenschaftlern in Zukunft ermöglichen, retrospektive Studien über den Einfluss der Umwelt, des Lebensstils oder der wachsenden Anzahl von Medikamenten sowohl der klinischen, als auch der pathologischen Aspekte von MS durchzuführen. Am Wichtigsten ist aber, dass die Gehirnbank den Wissenschaftlern eine gewisse Qualität garantieren kann und den Einsatz von menschlichem Gewebe in der Forschung über die Ursachen und die Behandlung von Gehirnerkrankungen vorantreibt. Mit solcherlei konzentrierten Bemühungen sollte das MS-Puzzle letztendlich auch gelöst werden.

Jeder, der an Gehirnbanken und ihrer Arbeit interessiert ist kann sich an die nationale MS Gesellschaft, seinen Neurologen oder die MS-Schwester wenden, um herauszufinden, ob es im eigenen Land oder in der eigenen Region eine Gehirnbank gibt.

MSIF Forschungsprogramme

Internationale Studiengruppe MS bei Kindern

Die MSIF stimuliert und ermöglicht die internationale Zusammenarbeit und Kooperation in der Forschung über eine Reihe von wichtigen internationalen Programmen.

Kinder mit MS machen nur etwa 2-5% der MS-Bevölkerung aus. Wegen dieser geringen Zahlen gibt es bisher kaum Forschungsstudien und die Behandlungen wurden noch nicht systematisch für Kinder getestet oder zugelassen. Die MSIF spielt eine entscheidende Rolle bei der Unterstützung der Arbeit der International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG www.ipmssg.org), einer Gruppe von 150 Kinderneurologen, Wissenschaftlern und medizinischen Fachleuten, deren Ziel es ist, weltweit die Betreuung, Bildung und Forschungsarbeit im Bereich MS im Kindesalter zu optimieren.

Zwei führende Forschungsprojekte wurden von IPMSSG identifiziert: Die Entwicklung einer klinischen Datenbank basierend auf einem definierten, minimalen Datensatz, und eine multinationale Studie über Umwelteinflüsse und MS bei Kindern. Diese Studie wird über zwei Jahre in mehreren Ländern ausgeführt. Dabei werden 800 Kinder mit ersten Demyelinisierungssymptomen beobachtet, um die Beziehung zwischen Umweltrisikofaktoren (wie z. B. Vitamin D-Mangel, Folgen von mikrobiellen Infektionen und Schadstoffen) und das Risiko, MS zu entwickeln zu untersuchen.

Mit der der Problematik um die Entwicklung und Zulassung mehrerer neuer Medikamente für MS und dem Fehlen einer ausreichend großen MS-Gruppe von Kindern, um in allen Studien teilzunehmen, ist die sorgfältige Planung ein kritischer Faktor, um die Sicherheit und Effizienz der Studien zu gewährleisten und gleichzeitig die Zulassung neuer Medikamente, die Kindern und Jugendlichen mit MS helfen könnten, nicht unnötig zu verzögern. Im September 2010 hat die MSIF ein Meeting einberufen, um eine globale Konsensus-Erklärung vom IPMSSG in Bezug auf das aktuelle Wissen über die Behandlung von Kindern mit MS zu entwickeln und Empfehlungen für zukünftige klinische Studien vorzugeben. Diese Erklärung wird an Ärzte, Pharmakonzerne und regulierende Behörden, wie z. B. die Food and Drug Administration der USA und die Europäische Arzneimittelagentur weitergeleitet.

Die Koordination der Forschungsarbeiten

Im Jahr 2009 hat die MSIF ein Research Coordination Meeting (Meeting für die bessere Koordination der Forschungsarbeiten) einberufen und dabei wichtige Entscheidungsträger der medizinischen und wissenschaftlichen MS-Gemeinde eingeladen, um über globale Ausgaben für die MS-Forschung zu beraten, globale Prioritäten bei der Forschung zu vereinbaren und sich auf zukünftige Herausforderungen, Trends und Möglichkeiten vorzubereiten. Von der Gruppe wurden neun aktuelle Prioritäten identifiziert, weitere sechs für die Zukunft vereinbart.

Aktuelle:

- Neuroprotektion und Reparatur
- Stammzellentherapie
- Genetik
- Immunpathologie der MS
- Umwelteinflüsse
- Patientenregister
- Klinische Studien
- MS bei Kindern
- Behandlung von Symptomen, Rehabilitation und Palliativversorgung

Zukunft:

- Umwelteinflüsse (inkl. Vitamin D)
- Pathologie - Gliose (Reparatur), axonale Schäden/ Einfluss der grauen Masse
- Biomarker - MRT, CSF (Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit) und Blut
- neue Behandlungsmethoden (darunter auch Stammzellentherapie)
- Longitudinalstudien von potenziellen Risikogruppen für die Entwicklung von MS - Risikofaktoren und Umwelteinflüsse identifizieren
- Progression - Risikofaktoren und Mechanismen

Forschungsbeihilfen und Stipendien

Die MSIF McDonald Fellowships (www.msif.org/mcdonald) ermöglichen es jungen und talentierten Forschern aus noch unterentwickelten Ländern, an einem zweijährigen Forschungsprojekt an einem anerkannten MS-Zentrum teilzunehmen. Wir bieten auch Du Pré Grants (www.msif.org/dupre), um den Forschern kurze Besuche in etablierten MS-Forschungszentren zu ermöglichen.

Interview mit Paola Zarin, PhD

Leiterin der wissenschaftlichen Forschungsabteilung, Italienische MS Gesellschaft, Genua, Italien

Welche Prioritäten hat sich die Italienische MS Gesellschaft in Bezug auf die Forschungsarbeiten gesetzt?



Wir haben zwei Ziele vor Augen: Morgen eine Welt ohne MS und heute eine Welt ohne die Angst vor MS. Der Erfolg, um diese wichtigen Zielvorgaben zu erreichen, liegt in den Händen der MS-Wissenschaftler. Personen, deren MS schon fortgeschritten ist und diejenigen, die an Symptomen leiden, die ihre Lebensqualität

einschränken, hoffen auf die wissenschaftliche Arbeit heute, um das Leben richtig auszuschöpfen.

Wie weist die MS Gesellschaft den einzelnen Bereichen die entsprechenden Fördermittel zu?

Im Moment werden außerhäusige Gelder, also Gelder, die den Forschern zur Verfügung gestellt werden, die nicht Mitglieder der MS Gesellschaft sind, direkt über eine jährliche Ausschreibung verteilt. Diese Ausschreibungen werden sorgfältig erst von Experten und dann auch noch vom Wissenschaftlichen Komitee der MS Gesellschaft überprüft. In den vergangenen drei Jahren hat dieser Prozess dazu geführt, dass prioritäre Forschungsprojekte im Bereich Genetik, Neuroimmunologie und Stammzellenforschung finanziert wurden. Obwohl das außerhäusige Forschungsportfolio der MS Gesellschaft heute wichtige Bereiche der Forschung abdeckt, zielen wir mit unserem Strategieplan 2011 - 2013 darauf ab, unsere Bemühungen in die Grundlagenforschung zu stecken, um über spezielle Projekte und themenspezifische Ausschreibungen eine Verbesserung der medizinischen und umfassenden Versorgung zu gewährleisten.

In welche Forschungsphasen investiert die MS Gesellschaft?

Die MS Gesellschaft fördert und finanziert außerhäusige Forschungsprojekte über ihre jährlichen Ausschreibungen. Um die Übertragung fundamentaler Forschungsprojekte in echte Vorteile für MS-Erkrankte zu übertragen, schreibt die MS Gesellschaft speziell Projekte in folgenden Bereichen aus:

- vorklinische Forschungsprojekte, um neue Kandidaten

für neurostärkende Moleküle (z. B. Fast Forward Programme) zu bewerten

- Übertragungsforschung, um die Krankheitsdiagnose (z. B. MRT-Forschungszentren) zu verbessern
- klinische Forschungsprojekte, um die Behandlungsformen für krankheitsmodifizierende und symptomatische Therapien zu bewerten (z. B. Stammzellenforschung, Neurological Centre of Experimental Therapies - CENTERS-Programm)
- klinische Forschung, um neu auftretende therapeutische Hypothesen zu bewerten

Darüber hinaus führen wir in unserer Rehabilitation Research Unit, einem herausragenden Zentrum für MS-Rehabilitation und Sozio-Gesundheitsforschung, die Teil unserer Abteilung für Soziales und Gesundheit ist, interne Forschungen durch.

In den vergangenen 20 Jahren hat die MS Gesellschaft 27 Millionen Euro in die MS-Forschung investiert. 2009 wurden 36 Forschungsprojekte, 8 Stipendien und 5 spezielle Projekte finanziert. In den vergangenen 3 Jahren führten die Forschungsprojekte, die von der MS Gesellschaft unterstützt wurden, zur Veröffentlichung von 233 Originalarbeiten in internationalen Fachzeitschriften.

Welche Highlights hat die MS Gesellschaft im Moment im Bereich Forschung aufzuweisen?

- Spezielle Projekte zum Thema Stammzellenforschung in Zusammenarbeit mit anderen Organisationen.
- Die möglichst schnelle und kosteneffiziente Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten durch gemeinnützige klinische Studien oder Behandlungen, die für andere Erkrankungen eingesetzt werden.
- Die Bewertung der Hypothese über die chronische cerebrospinale venöse Insuffizienz (CCSVI) bei MS durch die Finanzierung kontrollierter klinischer Studien und einer epidemiologischen Studie, um die Prävalenz bei MS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu bewerten.
- Teilnahme am Fast Forward Programm, das von der Nationalen MS Gesellschaft der USA finanziert wird und sich darum bemüht, den Vorgang der Medikamentenentwicklung zu beschleunigen und so die Lücke zwischen vielversprechenden Entdeckungen und kommerzieller Erfahrung und Finanzierung zu schließen, um eine schnellere Markteinführung zu erzielen.

Rezension



Stammzelltherapien bei MS

Kostenlos herunter zu laden unter

www.msif.org/stemcells

Diese Broschüre wurde in gemeinsamer internationaler Zusammenarbeit von Stammzellenexperten, MS-Erkrankten und MS-Organisationen erarbeitet.

Die Stammzellenwissenschaft lässt viele MS-Erkrankte hoffen und wir werden regelmäßig von Medienberichten und wissenschaftlichen Hypothesen überflutet, während wir uns gleichzeitig mit den gefühlsgeladenen ethischen Argumenten auseinandersetzen müssen. Während auf diesem Gebiet sehr viel geforscht wird gibt es immer noch sehr viele Mythen um die Behandlung. Eine umfassende, eindeutige Information ist also für Menschen mit MS ausgesprochen wichtig, um das Verständnis für diese Wissenschaft zu erhöhen. Der Stammzellentourismus wird zu einem irritierenden Thema weltweit und deshalb kommt diese Broschüre auch genau rechtzeitig.

Die Broschüre „Stammzelltherapien bei MS“ bietet grundlegende Informationen und erklärt sehr genau, wo die Wissenschaft bei welcher Art der Behandlung heute steht. Die Broschüre vermittelt eine realistische Bewertung der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und Forschungsbemühungen und stellt die Stammzelltherapie nicht als ein Allheilmittel für diese Erkrankung dar.

Indem die verschiedenen Typen von Stammzellen von den embryonalen Stammzellen bis hin zu technisch erzeugten pluripotenten Stammzellen beschrieben werden stellt die Broschüre die Wissenschaft in den Kontext und ermöglicht es den Lesern, die Stammzellendebatte informierter zu verfolgen.

Als Mensch, der mit MS lebt und einem echten Interesse an der Stammzellenwissenschaft finde ich, dass mit dieser Broschüre komplexe Wissenschaft verständlich erklärt wird. Besonders das Kapitel über Fragen und Antworten ist sehr nützlich.

Die Stammzellendebatte wird hitzig und zum Teil auch nicht ganz korrekt geführt, aber wir müssen dafür sorgen, dass weltweit weitere Forschungsprojekte finanziert und durchgeführt werden. Bessere Informationen sind ein wichtiger Bestandteil des Fortschritts und diese

Broschüre mit ihren umfassenden Perspektiven aus Sicht der Wissenschaftler und der Anwender, bietet einen gelungenen Beitrag dazu.

Rezension von Robert Pask, Australien

Rezension www.clinicaltrials.gov

Die wissenschaftliche Forschung ist für Krankheiten wie MS besonders wichtig, weil wir die Ursachen noch nicht kennen und die Krankheit bisher nicht geheilt werden kann. Wenn Sie an MS erkrankt sind, dann hoffen Sie, dass die Forscher diese Heilung finden. Ein Weg, diese Forschungsarbeit zu unterstützen ist es, an klinischen Studien teilzunehmen. Sie können warten, bis Ihr Krankenhaus Sie dazu einlädt, an solch einer Studie teilzunehmen oder Sie suchen sich selber eine. Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov (in englischer Sprache) finden Sie eine Datenbank in der viele klinische Studien weltweit detailliert aufgeführt sind und auch, ob noch Teilnehmer für diese Studien gesucht werden. Sie bietet Patienten, ihren Angehörigen, dem medizinischen Fachpersonal und Mitgliedern der Öffentlichkeit einfachen Zugriff auf Informationen über klinische Studien für eine Vielzahl von Krankheiten.

Die Seite wurde zunächst in den USA veröffentlicht, es werden aber Studien aus der ganzen Welt vorgestellt. Derzeit sind in der Datenbank etwa 96.000 klinische Studien erfasst.

Für jede klinische Studie bietet die Webseite eine Zusammenfassung der Zielvorgabe, den Rekrutierungsstatus, die Teilnahmebedingungen, den Standort und spezifische Kontaktinformationen. Zu weiteren nützlichen Informationen, die einer Person dabei helfen könnten zu entscheiden, ob sie an einer Studie teilnehmen möchte, gehört der Aufbau der Forschungsstudie, die Phase, in der sich die Studie derzeit befindet, die Krankheit und das Medikament oder die Behandlungsmethode, die hier untersucht werden soll.

Die Webseite ist ausgesprochen benutzerfreundlich und bietet umfassende Informationen über die einzelnen Studien. Es gibt sogar Hintergrundinformationen darüber, was klinische Studien und die einzelnen Phasen der Forschungsarbeit eigentlich sind. Als Person mit MS könnten Sie sich selbst zum Mediziner ernennen, nachdem Sie diese Seite besucht haben!

Die Webseite konzentriert sich auf Informationen, weniger auf das Layout oder visuelle Beispiele. Es gibt zum Beispiel keinerlei Bilder. Es handelt sich dabei um eine Webseite, die nicht vorgibt, etwas zu sein, was sie nicht ist. Sie ist eine Datenbank für klinische Studien. Sie ist nicht sehr sexy, dafür aber ausgesprochen informativ.

Rezension von Reni de Boer, Niederlande

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

MSIF is a charity and company limited
by guarantee, registered in England
and Wales. Company No: 5088553.
Registered Charity No: 1105321.

Abonnement

Die Multiple Sclerosis international Föderation veröffentlicht **MS in focus** zweimal jährlich. **MS in focus** mit seinem internationalen, Kultur übergreifenden Vorstand, verschiedenen Sprachversionen und kostenlosem Abonnement steht allen an MS Erkrankten weltweit zur Verfügung. Melden Sie sich unter www.msif.org/subscribe an.

Bereits veröffentlichte Ausgaben stehen als Druckausgabe oder als Download auf unserer Webseite zur Verfügung:

- Thema 1 Erschöpfung
- Thema 2 Blasenprobleme
- Thema 3 Familie
- Thema 4 Gefühle und Wahrnehmung
- Thema 5 Gesund leben
- Thema 6 Intimität und Sexualität
- Thema 7 Rehabilitation
- Thema 8 Genetische und ererbte Aspekte von MS
- Thema 9 Pflege und MS
- Thema 10 Schmerz und MS
- Thema 11 Stammzellen und Regeneration in MS
- Thema 12 Spastizität in MS
- Thema 13 Tremor und Ataxie bei MS-Erkrankten
- Thema 14 Unterschiedliche Krankheitsverläufe bei MS
- Thema 15 Alternative und ergänzende Behandlungsmethoden bei MS
- Thema 16 Beschäftigung und MS

Vielen Dank

MSIF möchte Merck Serono ganz herzlich für die großzügige und uneingeschränkte Spende danken, die die Produktion von **MS in focus** ermöglicht.

Bitte helfen Sie uns, den Kampf gegen MS auch weiterhin zu führen. Spenden Sie noch heute unter <https://www.msif.org/msif17donate>

