



Die Rolle des Epstein-Barr-Virus bei der Multiplen Sklerose

***9. Heidelberger Multiple Sklerose Patiententag
20.1.2024***



CHARITÉ
KRANKENHAUS

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Prof. Dr. med. Klemens Ruprecht

**Klinik für Neurologie, Charité Campus Mitte
Leiter der Multiple Sklerose Ambulanz**

Überblick

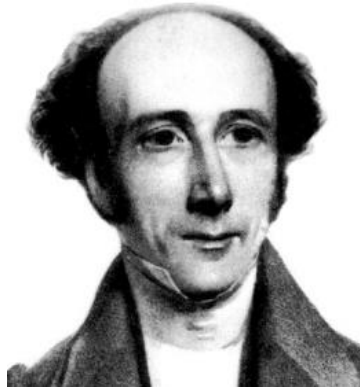
- **Einleitung**
- **Epstein-Barr Virus und Multiple Sklerose**
- **Fragen/Antworten**

1834

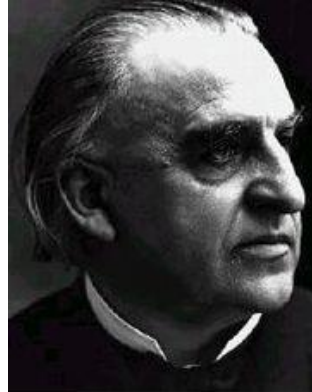
1868

1885

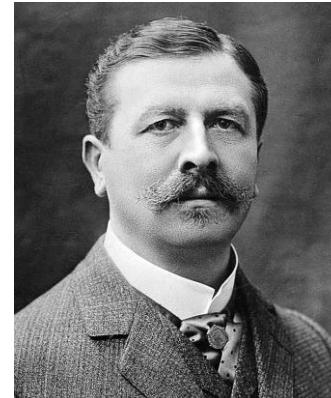
1972



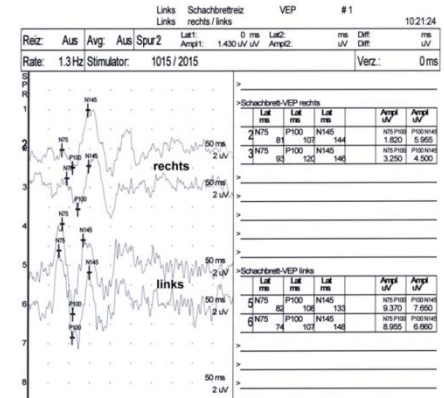
R. Carswell
1793–1857



J.M. Charcot
1825-1893



P. Babinski
1857-1932

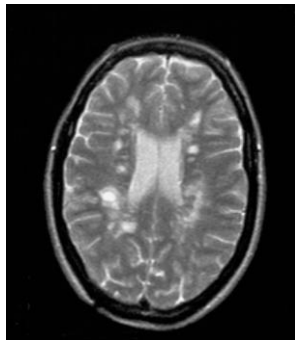


Visuell evozierte Potentiale

1981

1993

2024



Kernspintomographie

**Interferon-beta
zur Behandlung
der MS**

1. Therapie der MS

**ca. 20
zugelassene
Therapien**

Aktueller Stand

Multiple Sklerose: Sie sind nicht allein!



- Einleitung
- **Epstein-Barr Virus und Multiple Sklerose**
- Fragen/Antworten

***Nur ein besseres Verständnis der
Ursache der MS wird
ursächlich wirksame Therapieansätze
hervorbringen***

Die Berliner Klinische Wochenschrift erscheint jeden Montag in der Stärke von wenigstens 1½ Bogen gr. 4. Preis vierteljährlich 6 Mark. Bestellungen nehmen alle Buchhandlungen und Post-Anstalten an.

Einsendungen wolle man portofrei an die Redaction (W. Königgrätzerstrasse 125.) oder an die Verlagsbuchhandlung von August Hirschwald in Berlin (N.W. Unter den Linden 68.) adressiren.

BERLINER

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Organ für practische Aerzte.

Mit Berücksichtigung der preussischen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung
nach amtlichen Mittheilungen.

Redacteur: Professor Dr. C. A. Kwald.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Montag, den 10. April 1882.

N^o. 15.

Neunzehnter Jahrgang.

Inhalt: I. Koch: Die Aetiologie der Tuberculose. — II. Müller: Ueber einen Fall von Wanderleber. — III. Küster: Ueber antiseptische Pulververbände (Schluss). — IV. Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften (Berliner medicinische Gesellschaft). — V. Feuilleton (Maximaldosentabelle der Pharmacopoea Germanica, ed. II — Tagesgeschichtliche Notizen). — VI. Amtliche Mittheilungen. — Inserate.

I. Die Aetiologie der Tuberculose.

(Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März cr. gehaltenen Vortrage.)

Von

Dr. **Robert Koch,**

Regierungsrath im Kaiserl. Gesundheitsamt.

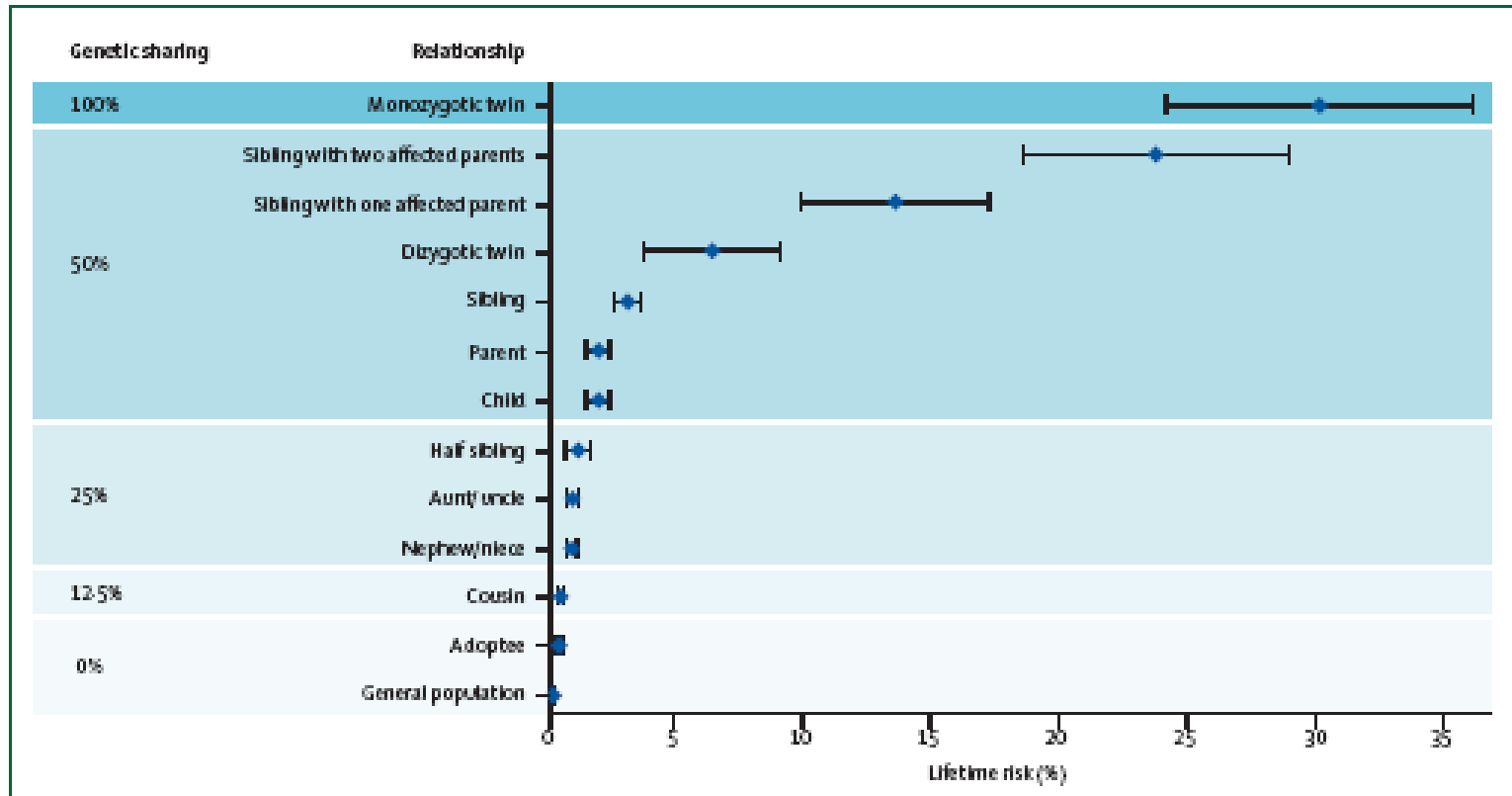
und die zum Zwecke der Isolirung und Züchtung des Tuberkel-Virus angestellten Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so dass Cohnheim in der soeben erschienenen neuesten Auflage seiner Vorlesungen über allgemeine Pathologie „den directen Nachweis des tuberculösen Virus als ein bis heute noch ungelöstes Problem“ bezeichnen musste.

Ätiologie = Krankheitsursache

Pathogenese = Krankheitsentwicklung

Was ist die Ursache (Ätiologie) der MS?

Zwillingsstudien bei MS

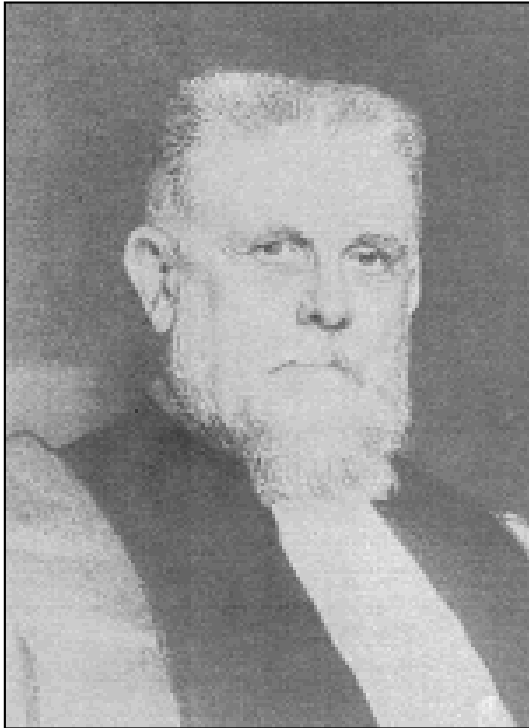


Konkordanzrate eineiiger Zwillinge: ca. 25 - 30%

Konkordanzrate zweieiiger Zwillinge: ca. 5%

***MS entsteht auf dem Boden eines
Zusammenspiels von genetischen und
Umweltfaktoren***

Umweltfaktoren bei der MS: Infektionen



Pierre Marie 1853 - 1940

PATHOLOGIE NERVEUSE

Sclérose en plaques et Maladies infectieuses;

par Pierre MARIE, chef de clinique de la Faculté.

Dans un précédent travail publié dans la *Revue de médecine*, j'avais été frappé de la coïncidence de la sclérose en plaques avec les maladies infectieuses, et des relations intimes qui, au point de vue théorique, unissaient ces deux affections, aussi m'étais-je efforcé de faire ressortir cette idée que souvent la sclérose en plaques prenait naissance dans un processus infectieux; cette opinion était analogue à celle que, dans sa thèse d'agrégation, M. Landouzy (1) avait si brillam-

(1) L. Landouzy. — *Des paralysies dans les maladies aiguës*. Thèse d'agrégation, 1880.

Infektiöse Umweltfaktoren: Viren

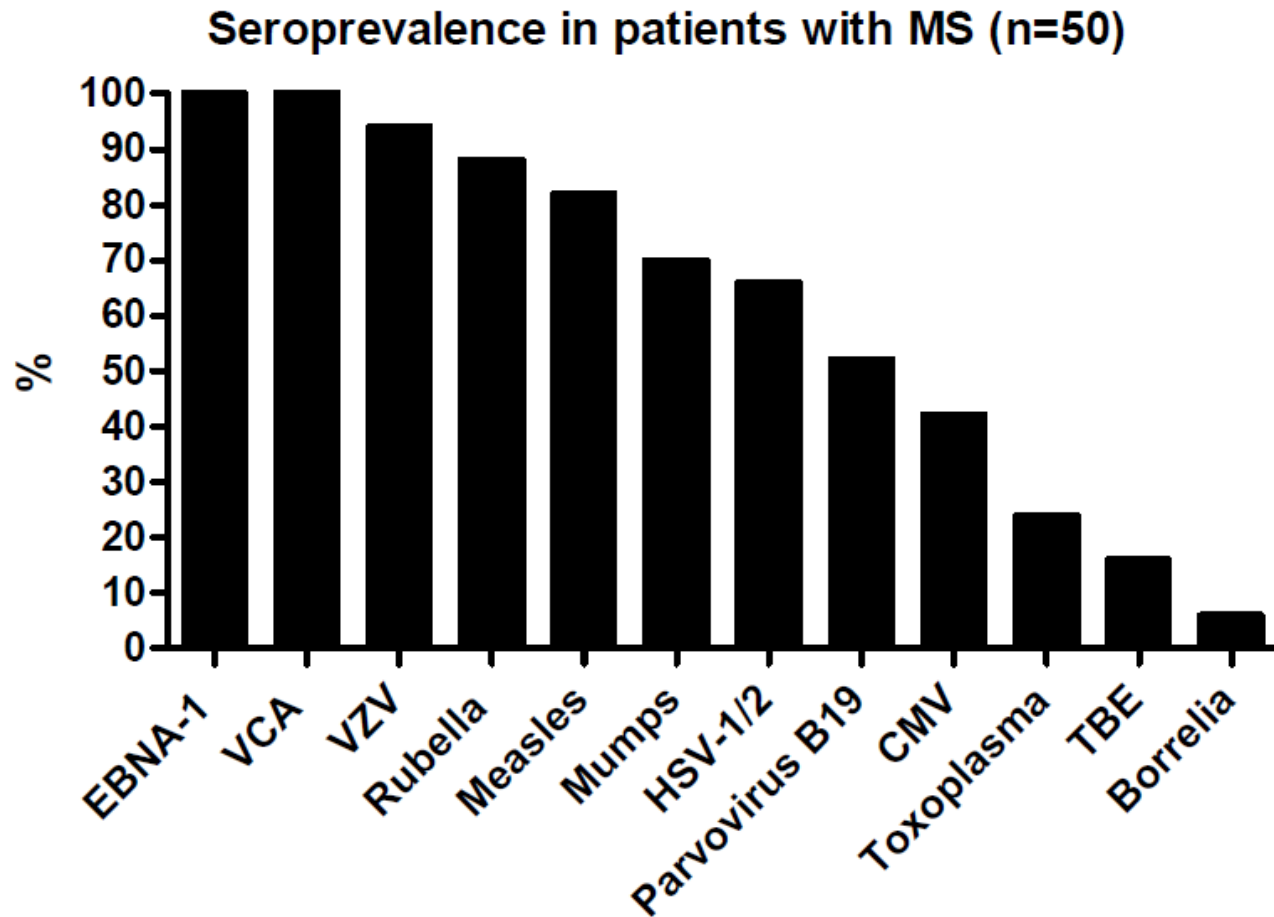
- Kaum ein Virus, das noch nicht (kausal) mit der MS in Zusammenhang gebracht wurde



Infektiöse Umweltfaktoren (Stand 2024)

Epstein-Barr Virus (EBV)

Häufigkeit von antiviralen Antikörpern bei MS



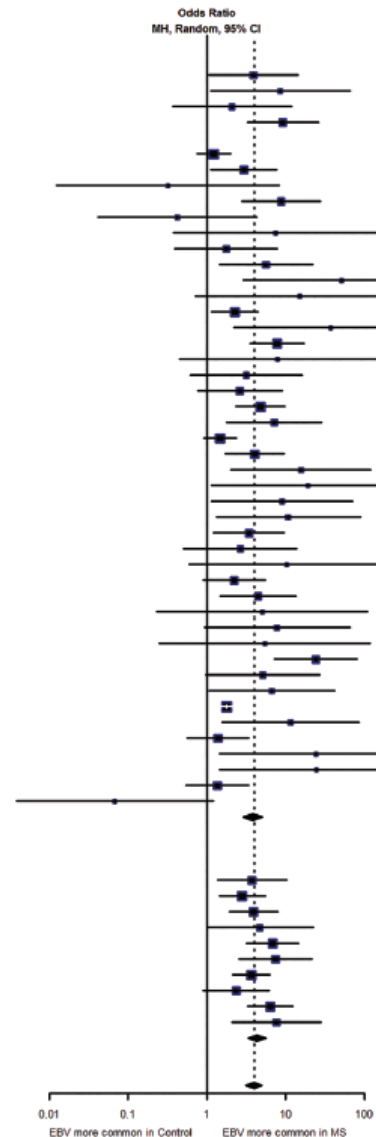
EBV und MS: Seroepidemiologie

Erwachsene



Kinder





Study or Subgroup	MS		Control		Weight	Odds Ratio MH, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Adult						
Agostini 2017	117	117	89	89	0.0%	
Al-Temami 2015	136	141	35	40	1.9%	3.89 [1.07, 14.17]
Ascherio 2001	141	142	266	282	1.0%	8.48 [1.11, 64.61]
Awad 2017	58	60	56	60	1.3%	2.07 [0.36, 11.76]
Bray 1983	309	313	363	406	2.3%	9.15 [3.25, 25.78]
Comabella 2010	25	25	46	46	0.0%	
Compston 1996	134	176	116	160	3.6%	1.21 [0.74, 1.98]
Csulka 2013	130	135	310	345	2.5%	2.94 [1.12, 7.66]
Decard 2012	24	25	25	25	0.5%	0.32 [0.01, 8.25]
Giess 2017	96	100	44	60	2.1%	8.73 [2.76, 27.63]
Gutierrez 2002	38	41	30	31	0.8%	0.42 [0.04, 4.27]
Heahr 2004	53	53	50	53	0.5%	7.42 [0.37, 147.18]
Honamand 2015	43	46	41	46	1.6%	1.75 [0.39, 7.79]
Ingram 2010	71	75	19	25	1.7%	5.61 [1.43, 21.90]
Karampoor 2015	110	110	41	50	0.6%	50.59 [2.88, 888.80]
Lalve 2011	22	22	10	13	0.5%	15.00 [0.71, 317.49]
Langer-Gould 2017	507	519	542	571	3.1%	2.26 [1.14, 4.48]
Larsen 1985	93	93	78	93	0.6%	36.92 [2.17, 627.00]
Lavery 2017	46	55	59	148	2.9%	7.71 [3.51, 16.93]
Levin 2005	83	83	159	166	0.6%	7.65 [0.44, 139.18]
Lindsey 2010	78	80	74	80	1.4%	3.16 [0.62, 16.17]
Lunemann 2010	141	147	45	50	2.0%	2.61 [0.76, 8.96]
Mameli 2013	114	125	96	140	3.1%	4.75 [2.33, 9.70]
Mameli 2016	26	43	3	17	1.7%	7.14 [1.78, 28.62]
Marty 1993	170	214	116	160	3.6%	1.47 [0.91, 2.37]
Mouhieddine 2015	242	249	206	230	2.7%	4.03 [1.70, 9.54]
Munch 1998	137	138	124	138	1.0%	15.47 [2.00, 119.34]
Munger 2011	161	161	296	313	0.6%	19.06 [1.14, 319.09]
Myhr 1998	143	144	160	170	1.0%	8.94 [1.13, 70.68]
Nejati 2016	83	84	62	70	1.0%	10.71 [1.31, 87.87]
Nochi 2010	261	267	128	138	2.3%	3.40 [1.21, 9.56]
Pandit 2013	138	140	131	136	1.4%	2.63 [0.50, 13.81]
Ponsonby 2005	136	136	252	261	0.6%	10.27 [0.59, 177.82]
Ramrudi 2013	71	78	101	123	2.6%	2.21 [0.90, 5.45]
Rivero 2007	167	172	75	85	2.2%	4.45 [1.47, 13.48]
Schlemm 2016	29	29	29	31	0.5%	5.00 [0.23, 108.69]
Selner 2010	54	55	49	56	0.9%	7.71 [0.92, 64.96]
Shirodaria 1987	26	26	24	26	0.5%	5.41 [0.25, 118.34]
Strautins 2014	423	426	159	160	2.0%	23.94 [7.16, 80.03]
Sumaya 1980	155	157	76	81	1.4%	5.10 [0.97, 26.89]
Sumaya 1985	102	104	23	26	1.2%	6.65 [1.05, 42.12]
Sundkvist 2012	349	552	307	625	4.1%	1.76 [1.41, 2.25]
Sundstrom 2004	233	234	669	702	1.0%	11.49 [1.56, 84.50]
Villegas 2011	66	76	62	75	2.6%	1.38 [0.57, 3.38]
Wagner 2000	107	107	147	163	0.6%	24.05 [1.43, 405.30]
Wandinger 2000	108	108	147	163	0.8%	24.27 [1.44, 409.04]
Yoshimura 2012	119	127	143	156	2.6%	1.35 [0.54, 3.37]
Zvadinov 2008	133	140	131	131	0.6%	0.07 [0.00, 1.20]
Total (95% CI)		6850	7241	73.7%		3.83 [2.87, 5.10]
Heterogeneity: Tau ² = 0.4882; Chi ² = 111.31, df = 46 (P < 0.01); I ² = 60%						
Paeds						
Aktaibi 2004	25	30	82	143	2.4%	3.72 [1.35, 10.27]
Banevel 2007	79	96	60	96	3.2%	2.79 [1.43, 5.43]
Banevel 2011	37	49	82	185	3.1%	3.87 [1.90, 7.90]
Lunemann 2006	20	23	10	17	1.5%	4.67 [0.99, 22.01]
Mekhani 2016	49	58	84	189	2.9%	6.81 [3.16, 14.65]
Mowry 2011	108	120	11	20	2.3%	7.36 [2.54, 21.34]
Pohl 2006	123	147	86	147	3.5%	3.64 [2.10, 6.28]
Selner 2010	16	25	25	58	2.5%	2.35 [0.69, 6.18]
Waubart 2011	167	189	36	66	3.2%	6.33 [3.28, 12.21]
Yea 2013	19	22	35	77	1.8%	7.60 [2.08, 27.82]
Total (95% CI)		759	988	26.3%		4.30 [3.33, 5.54]
Heterogeneity: Tau ² = 0; Chi ² = 0.68, df = 9 (P = 0.53); I ² = 0%						
Total (95% CI)		7409	8239	100.0%		3.82 [3.10, 4.96]
Heterogeneity: Tau ² = 0.3356; Chi ² = 131.63, df = 55 (P < 0.01); I ² = 59%						
Residual heterogeneity: Tau ² = NA; Chi ² = 119.40, df = 54 (P < 0.01); I ² = 55%						





ORIGINAL RESEARCH

Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis

Sargis Abrahamyan,^{1,2} Bettina Eberspächer,³ Muna-Miriam Hoshi,⁴ Lilian Aly,⁴ Felix Luessi,⁵ Sergiu Groppa,⁵ Luisa Klotz,⁶ Sven G Meuth,⁶ Christoph Schroeder,⁷ Thomas Grüter ,⁷ Björn Tackenberg,⁸ Friedemann Paul,^{1,9} Florian Then-Bergh,¹⁰ Tania Kümpfel,¹¹ Frank Weber,¹² Martin Stangel,¹³ Antonios Bayas,¹⁴ Brigitte Wildemann,¹⁵ Christoph Heesen ,¹⁶ Uwe Zettl,¹⁷ Clemens Warnke,^{18,19} Gisela Antony,²⁰ Nicole Hessler,²¹ Heinz Wiendl,⁶ Stefan Bittner,⁵ Bernhard Hemmer,⁴ Ralf Gold,⁷ Anke Salmen ,²² Klemens Ruprecht ,¹ on behalf of the German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS)

- **901/901 (100%) von Patientinnen und Patienten mit früher MS EBV-seropositiv**
- **EBV-Seroprävalenz bei Kontrollen 20-40 Jahre: 95.2%**

...von Assoziation zu Kausalität

EBV \rightarrow MS (Kausalität)

MS \rightarrow EBV (reverse Kausalität)

X \rightarrow MS, X \rightarrow EBV (unabhängiger Faktor)

REPORT

MULTIPLE SCLEROSIS

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Kjetil Bjornevik^{1†}, Marianna Cortese^{1†}, Brian C. Healy^{2,3,4}, Jens Kuhle⁵, Michael J. Mina^{6,7,8}, Yumei Leng⁶, Stephen J. Elledge⁶, David W. Niebuhr⁹, Ann I. Scher⁹,
Kassandra L. Munger^{1†}, Alberto Ascherio^{1,10,11*†}

Department of Defense Serum Repository

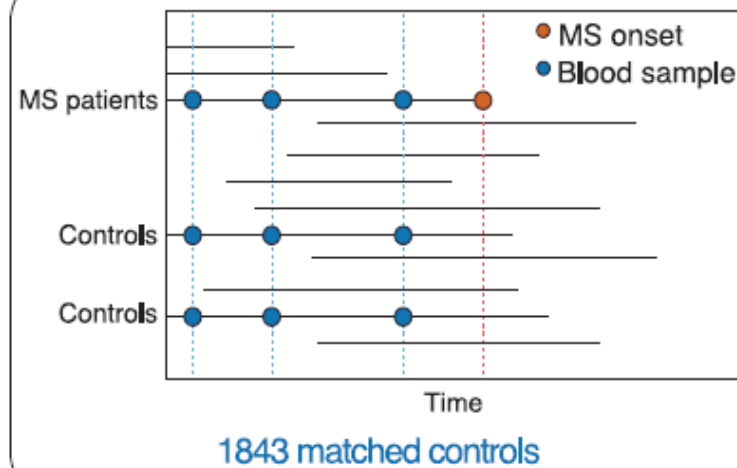
62 million serum specimens
10 million individuals

Documentation, MS patients

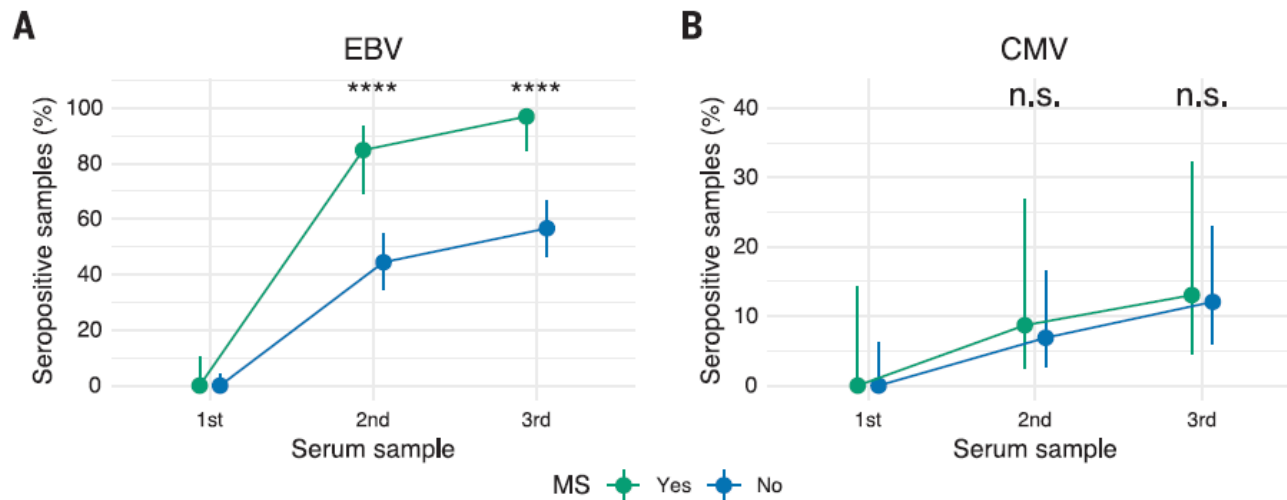
Physical disability agencies
Medical record review

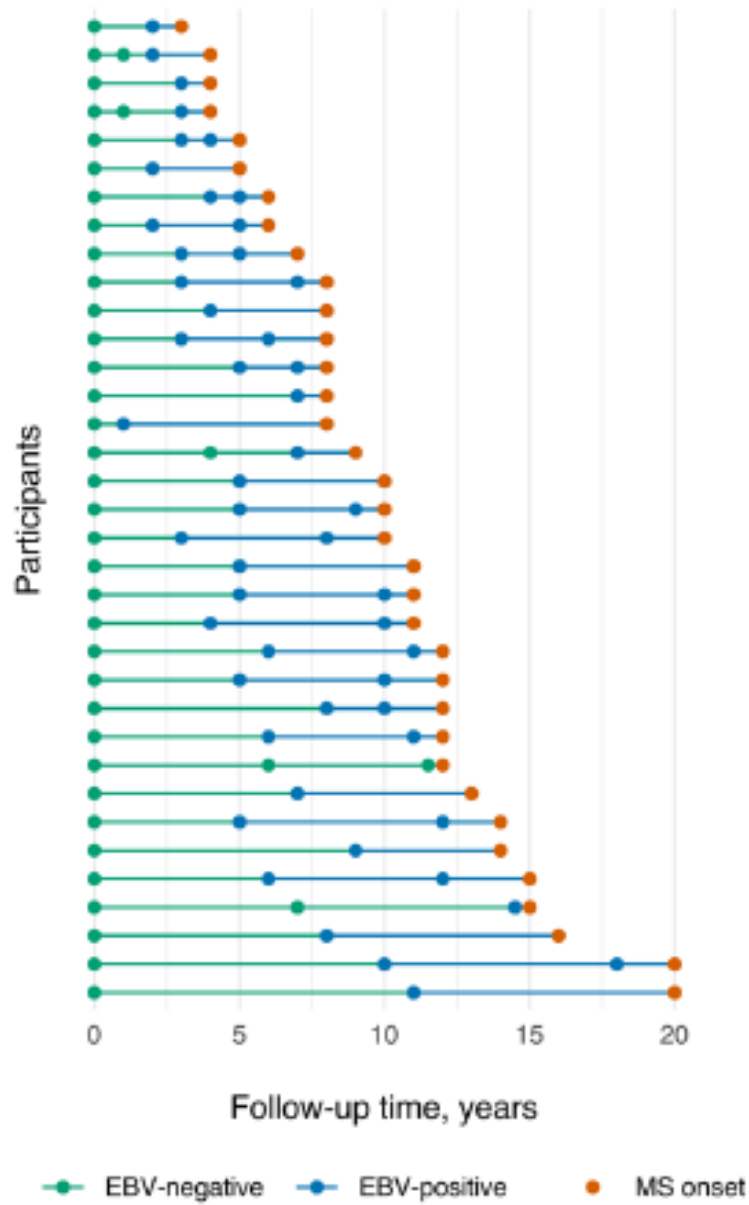
955 MS patients

Risk set sampling



- Nur einer von 801 Patienten mit MS EBV seronegativ im letzten sample vor Krankheitsausbruch
- 35 Patientinnen im ersten sample EBV-seronegativ
- 34 von 35 im letzten sample vor Krankheitsausbruch EBV-seropositiv





„Ohne EBV-Infektion keine MS“

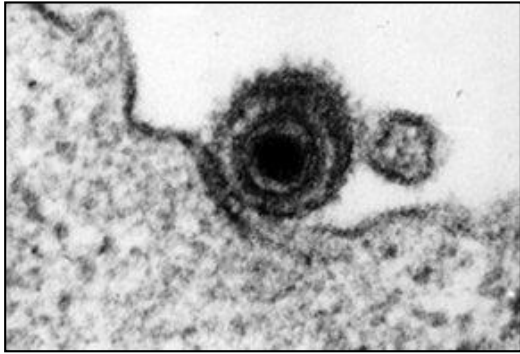
***Die MS ist eine seltene Spätkomplikation
einer EBV-Infektion***

Multiple Sklerose 2024

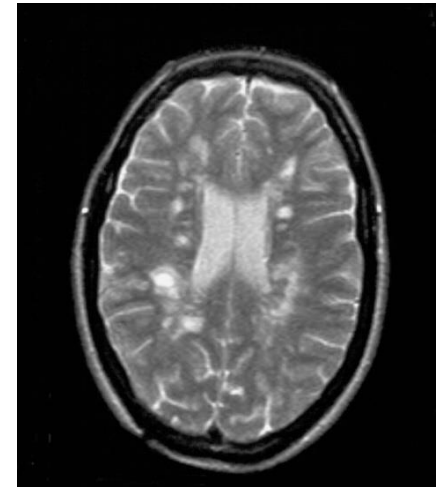
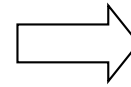
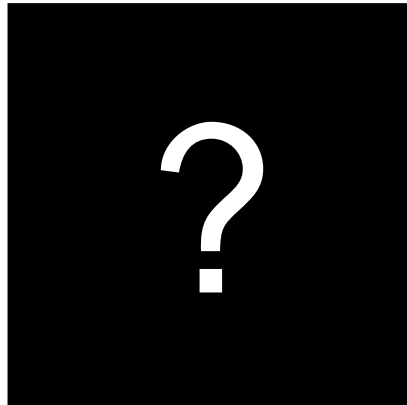
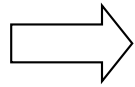
Ätiologie: ✓

Pathogenese: ?

Was ist der Mechanismus?



EBV



MS

Epstein-Barr Virus (EBV)

- Herpesvirus, doppelsträngiges DNA Virus, 172.000 bp, *1964
- Lebenslange Infektion
- Ort der EBV-Infektion: Memory B-Zellen
- Normalerweise asymptomatische Primärinfektion im Kleinkindesalter
- Primärinfektion im jüngeren Erwachsenenalter: Infektiöse Mononukleose (IM)

Immuntherapien der MS: Wirkmechanismen

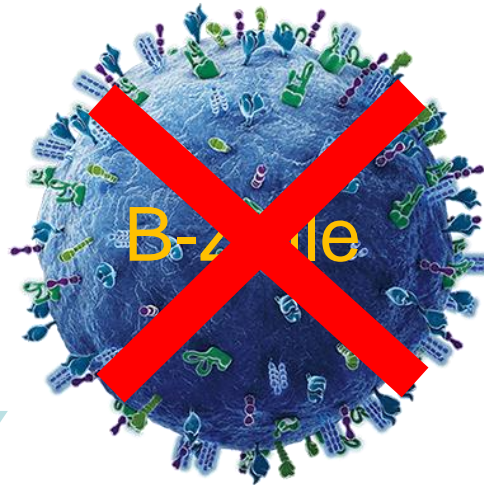
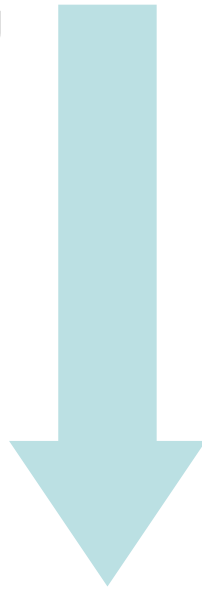


Retention von B-Zellen
in Lymphknoten:

- Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod

Reduktion/Hemmung
von B-Zellen:

- Interferone
- Glatirameracetat
- Dimethylfumarat
- Teriflunomid
- Azathioprin
- Kortison



Blockade des Übertritts
von B-Zellen in das ZNS:
- Natalizumab

Depletion von B-Zellen:

- Rituximab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- *Alemtuzumab*
- *Cladribin*

Zusammenfassung

- Sie sind nicht allein!
- „Ohne EBV keine MS“
- Die MS ist eine seltene Spätkomplikation einer EBV-Infektion
- Wirksamkeit von Therapien der MS durch Effekte auf B-Zellen (Ort der EBV-Infektion) erklärbar
- Zukunft: Anti-EBV Therapien, EBV-Impfung