

Das Multiple Myelom – Eine Einführung

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung. Obwohl die Diagnose häufig eine erdrückende Erfahrung ist, darf man nicht vergessen, dass es einige vielversprechende neue Therapien gibt, die zu einer oft deutlichen Lebensverlängerung und einer höheren Lebensqualität führen. Die geschätzte Rate von Neuerkrankungen liegt bei 4 bis 6 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr. Dementsprechend sind in Nordrhein-Westfalen pro Jahr 700 bis 1000 neudiagnostizierte Erkrankungsfälle zu erwarten. Dieser Artikel gibt einen ersten Überblick über die Erkrankung.

Definition des Myeloms

Das Multiple Myelom (oder einfach „Myelom“) ist eine fortschreitende hämatologische Erkrankung. Genauer gesagt ist es eine Krebserkrankung der Plasmazellen, die einen wichtigen Teil des Immunsystems darstellen. Sie produzieren Immunglobuline (Antikörper), durch die Infektionen bekämpft werden. Das Multiple Myelom ist gekennzeichnet durch eine exzessive Anzahl abnormer Plasmazellen im Knochenmark und eine Überproduktion von intakten monoklonalen Immunglobulinen (IgG, IgA, IgD, IgM oder IgE) oder Bence-Jones-Proteinen (freie monoklonale κ - und λ -Leichtketten). Hyperkalzämie, Anämie, Nierenschädigung, erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen und eingeschränkte Produktion normaler Immunglobuline sind übliche klinische Manifestationen. Eine diffuse Osteoporose – gewöhnlich im Beckenknochen, in der Wirbelsäule, den Rippen und dem Schädel – ist eine häufige Begleiterscheinung des Multiplen Myeloms.

Zellen des Immunsystems entstehen wie alle Blutzellen im Knochenmark aus Stammzellen (Abbildung 1). Einige Stammzellen entwickeln sich zu weißen Blutkörperchen (Lymphozyten). Die beiden Hauptklassen von Lymphozyten sind die B-Zellen (B-Lymphozyten) und die T-Zellen (T-Lymphozyten). Plasmazellen entstehen aus B-Zellen.

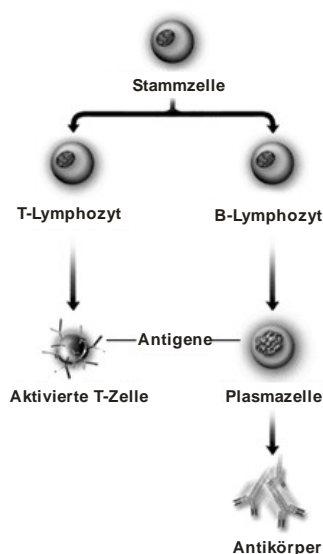


Abbildung 1: Wie die meisten Blutzellen entwickeln sich die Plasmazellen aus Stammzellen im Knochenmark. Stammzellen können zu B-Zellen (B-Lymphozyten) werden, die zu den Lymphknoten wandern, reifen und sich dann durch den gesamten Körper bewegen. Wenn körperfremde Substanzen (Antigene) in den Körper eindringen, entwickeln sich die B-Zellen zu Plasmazellen, die Immunglobuline (Antikörper) produzieren, um Infektionen zu bekämpfen.

Die normale Plasmazell-Funktion im Immunsystem

Plasmazellen entwickeln sich aus B-Zellen, wenn fremde Substanzen (Antigene) wie z. B. Bakterien in den Körper eindringen. Als Reaktion auf die Invasion produzieren bestimmte Plasmazellen Proteine, sogenannte Immunglobuline (Ig) - auch als Antikörper bezeichnet -, die zur Bekämpfung der Infektion beitragen. Jede Plasmazelle entwickelt sich als Antwort auf eine bestimmte fremde Substanz im Körper, und sie produziert Immunglobuline spezifisch gegen diese Substanz. Deshalb gibt es viele verschiedene Immunglobuline im Körper.

Immunglobuline bestehen aus Proteinketten, und zwar aus zwei langen Schwereketten und zwei kürzeren Leichtketten (Abbildung 2).

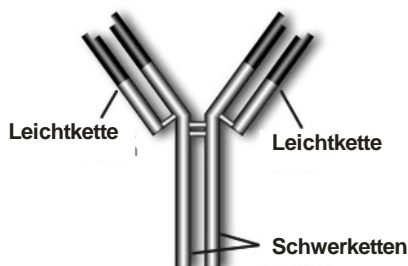


Abbildung 2: Immunglobuline bestehen aus zwei Schwereketten und zwei Leichtketten.

Es gibt fünf Hauptklassen von Immunglobulinen. Jede Klasse hat einen spezifischen Typ von Schwereketten, der durch einen griechischen Buchstaben gekennzeichnet wird: gamma (IgG), alpha (IgA), my (IgM), epsilon (IgE) oder delta (IgD). Jeder Typ hat eine etwas andere Funktion im Körper, und eine spezifische Plasmazelle produziert nur eine dieser fünf Immunglobulinklassen. Das Immunglobulin, das in der Regel am häufigsten im Blut vorhanden ist, ist IgG, gefolgt von IgA und IgM. IgD und IgE kommen nur in geringer Menge im Blut vor. Immunglobulin-Leichtketten werden mit den griechischen Buchstaben kappa (κ) und lambda (λ) gekennzeichnet.

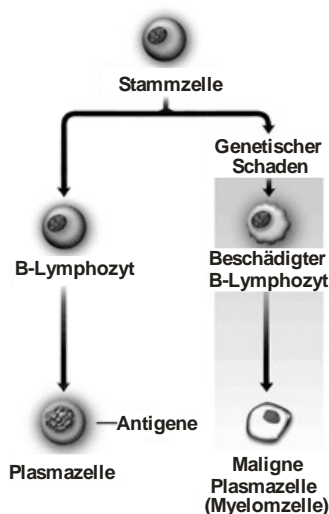


Abbildung 3: Beim Multiplen Myelom ist die B-Zelle beschädigt und erzeugt eine große Anzahl an Plasmazellen (Myelomzellen). Diese malignen Zellen funktionieren nicht richtig. Sie produzieren aufgrund ihrer wachsenden Anzahl einen Überschuss an Immunglobulinen eines einzigen Typs, den der Körper nicht benötigt. Gleichzeitig ist die Anzahl der normalen Immunglobuline reduziert.

Die Entwicklung maligner Plasmazellen (Myelomzellen)

Normalerweise entwickeln sich Plasmazellen aus B-Zellen in Lymphknoten als Immunantwort auf eine Infektion. Die Transformation einer normalen B-Zelle in eine maligne Plasmazelle verläuft über einen mehrstufigen Prozess, der mit multiplen genetischen Abnormitäten verbunden ist. Am Ende sind die entstandenen Plasmazellen bösartig, was bedeutet, dass sie sich unkontrolliert teilen und immer mehr maligne Plasmazellen erzeugen (Abbildung 3). Diese Myelomzellen wandern durch den Blutstrom und sammeln sich im Knochenmark an, wo sie das gesunde Gewebe permanent schädigen. Erst kürzlich hat sich herausgestellt, dass die Interaktion zwischen den Plasmazellen und der Mikroumgebung des Knochenmarks dafür ebenso wichtig ist wie die genetischen Veränderungen bei der Entwicklung dieser Zellen.

Normalerweise stellen die Plasmazellen nur einen kleinen Anteil (weniger als 5%) der Zellen im Knochenmark dar. Myelomzellen haben jedoch spezifische Adhäsionsmoleküle auf ihrer Oberfläche, die ihnen ermöglichen, das Knochenmark aufzusuchen und sich dort an den strukturellen Zellen - Stromazellen genannt - festzusetzen. Sobald das geschehen ist, führen dort mehrere Interaktionen zum Wachstum der Myelomzellen (Abbildung 4):

- Chemische Botenstoffe – Zytokine genannt – werden sowohl von den Myelomzellen als auch von den Stromazellen produziert. Diese Zytokine – wie z. B. Interleukin 6 (IL-6), RANK-Ligand und Tumornekrosefaktor (TNF) - stimulieren die Entwicklung der Myelomzellen und verhindern den natürlichen Zelltod (Apoptose genannt), was zur Vermehrung der Myelomzellen und schließlich zu Knochenabbau führt.
- Myelomzellen produzieren auch Wachstumsfaktoren, die die Angiogenese – das Entstehen neuer Blutgefäße – anregen. Diese neuen Blutgefäße liefern den Sauerstoff und die Nährstoffe, die die Entwicklung und Vermehrung der Tumorzellen fördern. Ein Wachstumsfaktor namens VEGF spielt bei der Angiogenese eine entscheidende Rolle. Die Angiogenese fördert die Reproduktion der Myelomzellen. Deren Anzahl steigt, und sie beginnen, das Knochenmark zu infiltrieren, bis sie dort schließlich einen großen Anteil der Zellen ausmachen.
- Reife Myelomzellen aktivieren das Immunsystem nicht und können Substanzen produzieren, die die normale Immunantwort des Körpers auf fremde Stoffe reduzieren. Auf diese Weise können die Zellen sich unkontrolliert vermehren.

Während die Tumorzellen sich vermehren, dringen sie in die harten äußeren Teile des Knochengewebes ein. In den meisten Fällen breiten sie sich in die Hohlräume aller großen Knochen des Körpers aus und erzeugen viele Läsionen. Das ist der Grund, warum die Erkrankung „Multiples“ Myelom genannt wird. In manchen Fällen entstehen Ansammlungen von Plasmazellen entweder im Knochen oder im Weichteilgewebe als einzelne Tumormasse. Diese Ansammlungen werden „Plasmozytome“ genannt und stellen manchmal eine sehr aggressive Form des Myeloms dar.

Myelomzellen sind identisch und produzieren dasselbe Immunglobulin – monoklonales (M-) Protein oder Paraprotein genannt – in großen Mengen. Obwohl das spezifische M-Protein von Patient zu Patient unterschiedlich ist, ist es bei einem bestimmten Patienten immer exakt gleich. Bei Laboruntersuchungen des Blutes oder des Urins mittels eines „Elektrophorese“ genannten Tests zeigt sich dieses M-Protein als seine Zacke in der Darstellung der Ergebnisse.

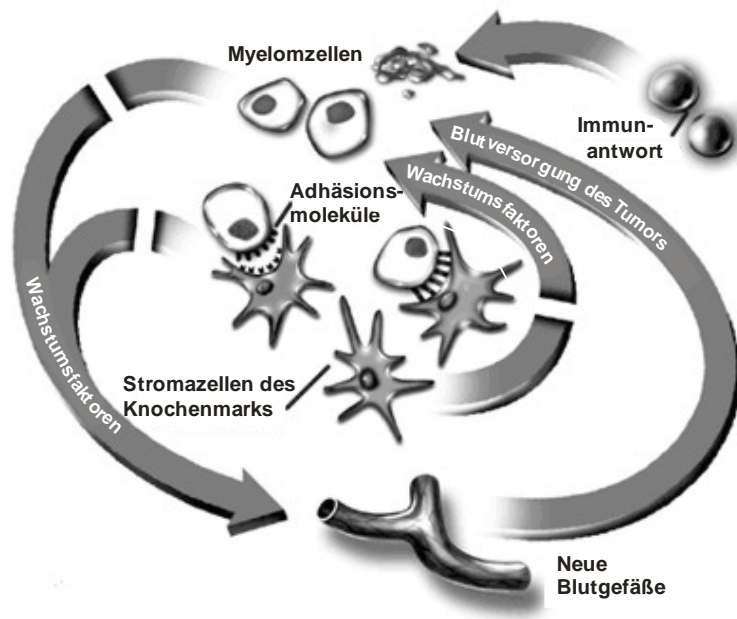


Abbildung 4: Knochenmarkstromazellen und Myelomzellen produzieren Zytokine, die Wachstum und Überleben der Myelomzellen fördern. Myelomzellen produzieren außerdem Wachstumsfaktoren, die die Entwicklung neuer Blutgefäße stimulieren - ein Prozess, den man Angiogenese nennt. Neue Blutgefäße versorgen die Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen, die ihnen zum Wachstum verhelfen. Die natürliche Immunreaktion, durch die Myelomzellen angegriffen werden, ist unterdrückt.

Im Gegensatz zu normalen Immunglobulinen nutzt das M-Protein dem Körper in keiner Weise. Es verdrängt normal funktionierende Immunglobuline und senkt deren Spiegel bei Myelompatienten ab. Obwohl der Prozess noch nicht vollständig verstanden wird, sieht es so aus, dass die funktionierenden Immunglobuline, die von den normalen Plasmazellen erzeugt werden, bei Myelompatienten schneller abgebaut werden als bei gesunden Menschen.

Typen des Myeloms

Das Myelom wird oft nach dem speziellen Typ des Immunglobulins oder der Leichtkette bezeichnet, die von den malignen Plasmazellen produziert wird. Die Häufigkeit der verschiedenen Immunglobulintypen beim Myelom entspricht deren normalen Serumkonzentrationen. Die häufigsten Myelomtypen sind IgG und IgA. IgG-Myelome machen etwa 60% bis 70% aller Fälle aus, und IgA etwa 20%. IgD- und IgE-Myelome sind deutlich seltener.

Obwohl ein hoher M-Proteinspiegel im Blut geradezu ein Kennzeichen des Myeloms ist, produzieren die Plasmazellen bei ungefähr 15% bis 20% der Myelompatienten unvollständige Immunglobuline, die nur aus deren Leichtketten-Teil bestehen (auch Bence-Jones-Proteine genannt). Von diesen Patienten sagt man, dass sie eine Leichtketten-Myelom oder Bence-Jones-Myelom haben. Bei diesen Patienten wird das M-Protein vorwiegend im Urin gefunden. Die Bence-Jones-Proteine können sich in den Nieren ablagern und deren Filtersystem verstopfen. Daraus können Nierenschädigungen und Nierenversagen entstehen.

Bence-Jones-Proteine werden nicht durch Routine-Urinalysen entdeckt. Durch einen komplexeren Test namens "Immunelektrophorese" kann die Menge an Bence-Jones-Protein im Urin gemessen werden.

Eine seltene Form ist das nichtsekretorische Myelom. Es betrifft ungefähr 1% der Myelompatienten. Bei dieser Form der Erkrankung produzieren die Plasmazellen weder ein M-Protein noch Leichtketten.

Ursachen und Häufigkeit

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste Blutkrebsart nach dem Non-Hodgkin-Lymphom. Es macht etwa 1% bis 2% aller Krebsfälle aus. Neuere Statistiken weisen auf eine steigende Häufigkeit und einen früheren Beginn der Erkrankung hin. Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt bei 62 Jahren für Männer und 61 Jahren bei Frauen. Nur 4% der Fälle werden bei Menschen in einem Alter unter 45 Jahren diagnostiziert. Das Multiple Myelom tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf.

Obwohl ein enormer Aufwand bei der Suche nach den Ursachen des Multiplen Myeloms getrieben wurde, ist bis heute noch keine spezifische Ursache identifiziert worden. Jedoch wurden bei dieser Suche Verbindungen zwischen dem Myelom und einer Abschwächung des Immunsystems, genetischen Faktoren, bestimmten Berufen, bestimmten Viren, Kontakt mit bestimmten Chemikalien und Strahlenbelastung festgestellt.

Alter ist der signifikanteste Risikofaktor für die Entstehung des Multiplen Myeloms, da 96% aller Fälle bei Patienten im Alter von über 45 Jahren und 75% über 70 Jahren diagnostiziert werden. Da das Myelom gehäuft bei älteren Menschen auftritt, vermutet man, dass die Anfälligkeit mit dem Alterungsprozess und der dabei schwächer werdenden Immunüberwachung entstehender Krebsprozesse steigt, oder dass das Myelom aus einer lebenslangen Akkumulation toxischer oder antigener Einwirkungen entsteht. Auch genetische Faktoren spielen vermutlich eine Rolle. Obwohl es selten ist, dass sich ein Myelom bei mehr als einem Familienmitglied entwickelt, besteht ein leicht erhöhtes Risiko für Kinder und Angehörige von Menschen mit einem Myelom.

Menschen in landwirtschaftlichen Berufen, Arbeiter in der Ölindustrie und in der Lederindustrie und Kosmetiker scheinen alle eine überdurchschnittliche Wahrscheinlichkeit aufzuweisen, ein Myelom zu bekommen. Kontakt mit Herbiziden, Insektiziden, Ölprodukten, Schwermetallen, Kunststoffen und verschiedenen Stäuben einschließlich Asbest scheinen ebenfalls Risikofaktoren für die Erkrankung zu sein. Darüber hinaus haben Menschen, die einer hohen Strahlungsmenge ausgesetzt waren (wie z. B. die Überlebenden der Atombombenexplosionen in Japan) anscheinend ein erhöhtes Risiko, ein Myelom zu entwickeln, obwohl es in diesem Zusammenhang nur wenige Fälle gibt.

Genetische Veränderungen einschließlich chromosomaler Translokationen (im Allgemeinen ist das Gen für die Ig-Schwerkette involviert) und chromosomaler Additionen und Verluste sind beim Myelom sehr häufig. Diese Abnormitäten haben einen großen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung.

Es ist wichtig festzustellen, dass in den meisten Fällen die Menschen, die ein Myelom bekommen, keine deutlichen Risikofaktoren aufweisen. Das Myelom könnte das Resultat mehrerer zusammenwirkender Faktoren sein.



Übersetzung: pmm SHG NRW mit freundlicher Genehmigung der Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF).

www.multiplemyeloma.org

Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe Nordrhein-Westfalen e.V.
Büropark Dornap, Haus 1
Dornaper Straße 18
42327 Wuppertal
Tel 02058 8953278, Fax 02058 7821997
E-Mail: gs@plasmozytom.net
Website: www.plasmozytom.net

Antrag auf kostenlose Mitgliedschaft

(Bitte in Druckbuchstaben schreiben)

Name

Vorname

Straße

PLZ + Ort

Telefon

Fax

E-Mail

Geburtsjahr

Erklärung: Hiermit beantrage ich die ordentliche Mitgliedschaft

Ort	Datum	Unterschrift des Antragstellers
-----	-------	---------------------------------

Den Antrag auf Mitgliedschaft bitte an die oben genannte Anschrift senden oder faxen.

Spendenkonto:
Sparkasse Hamm
Plasmozytom / MM SHG NRW e.V.
BLZ: 410 500 95
Kto.-Nr.: 212 227 16