

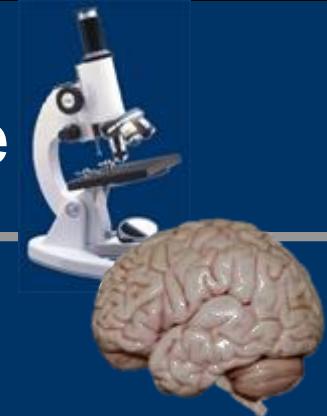
anonym anrufen

oder mitmachen



**Zuhörtelefon
von Studierenden für Studierende**

**0251 83 45400
So-Fr: 21-1 Uhr**



Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen

Tanja Kuhlmann
Institut für Neuropathologie

Outline

- I. Klinik, Ätiologie und Epidemiologie der MS**
- II. Pathologie der MS**
- III. Andere demyelinisierende Erkrankungen**

Outline

- I. **Klinik, Ätiologie und Epidemiologie der MS**
- II. Pathologie der MS
- III. Andere demyelinisierende Erkrankungen

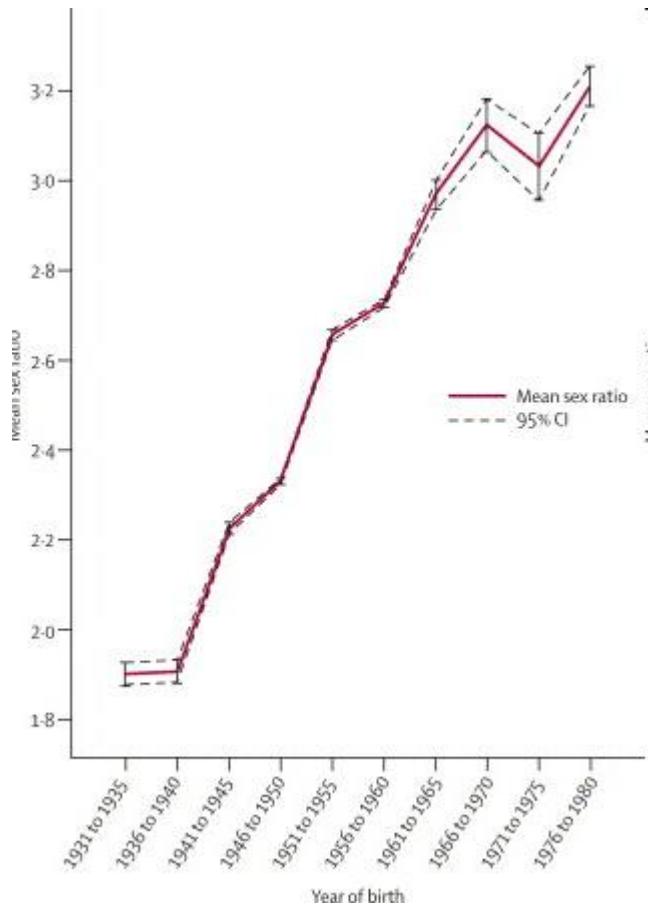
Klassifikation der demyelinisierenden Erkrankungen

- **Autoimmun**
 - **MS**
 - **Klassischer Charcot-Typ**
 - Varianten (z.B. Balos konzentrische Sklerose, akute MS Typ Marburg, Schilders diffuse Sklerose)
 - **Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen (NMOSD) (Anti-AQP4-AK)**
 - **MOG-AK-assoziierte Erkrankungen (MOGAD)**
 - **Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)**
- **metabolisch**
 - **CPM, Marchiafava-Bignami-Syndrom**
- **viral**
 - Z.B. **Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)**
- **hereditär**
 - Z.B. **Leukodystrophien**

Multiple Sklerose

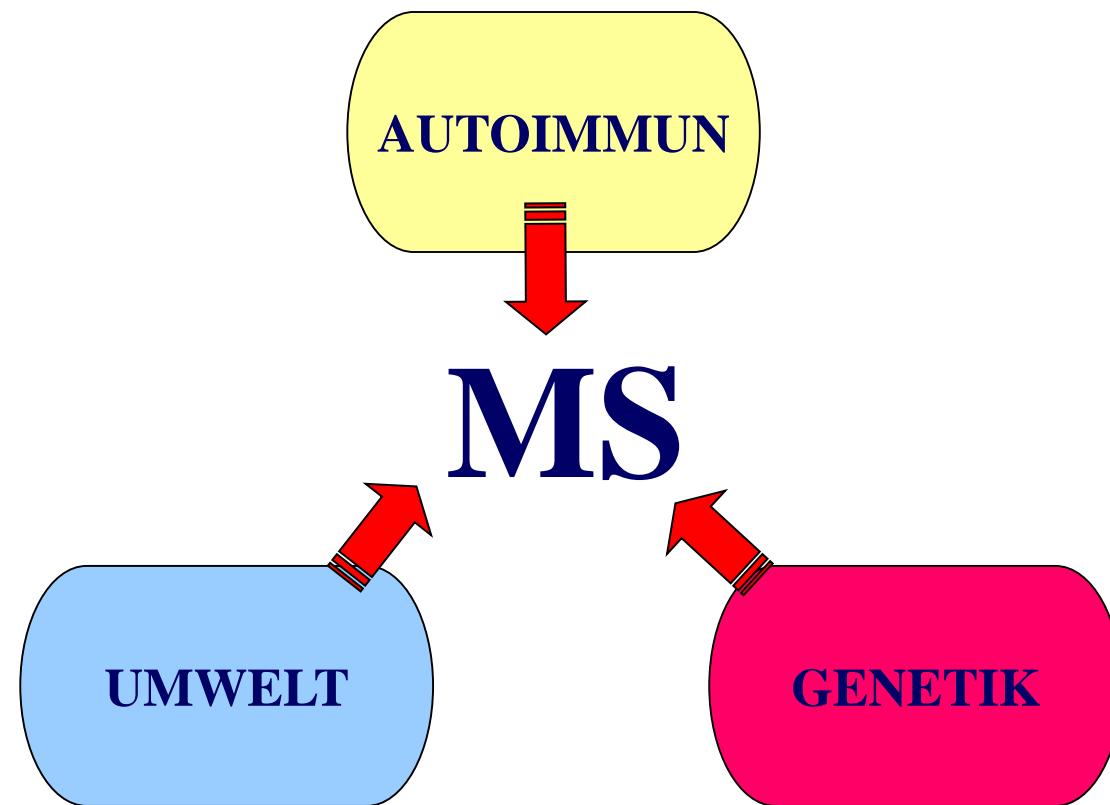
- **Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündlich demyelinisierende Erkrankung des ZNS**
- **MS ist die häufigste Ursache für eine Behinderung von jungen Erwachsenen**
- **Prävalenz 0,1 % (in Deutschland ca. 120.000 Betroffene)**
- **Geschlechtsverhältnis w : m = 3 : 1**

Das Geschlechterverhältnis verändert sich zu Ungunsten der Frauen



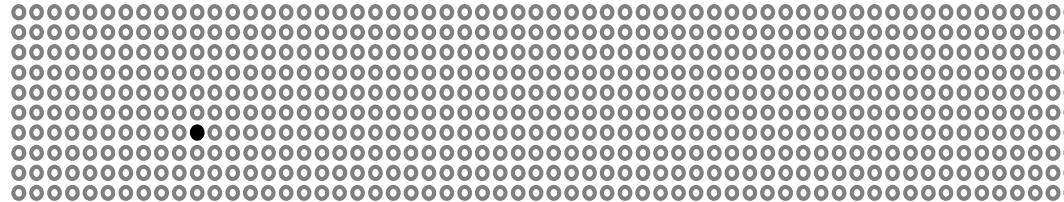
Orton et al., Lancet Neurol. 2006

Ursachen der Multiplen Sklerose



Erkrankungsrisiko bei der Multiplen Sklerose

Nordeuropäer 1:600



Kind (ein betroffener Elternteil) 1:200



Betroffenes Geschwister/zweieiiger Zwilling 1:40



Kind (beide Elternteile betroffen) 1:17

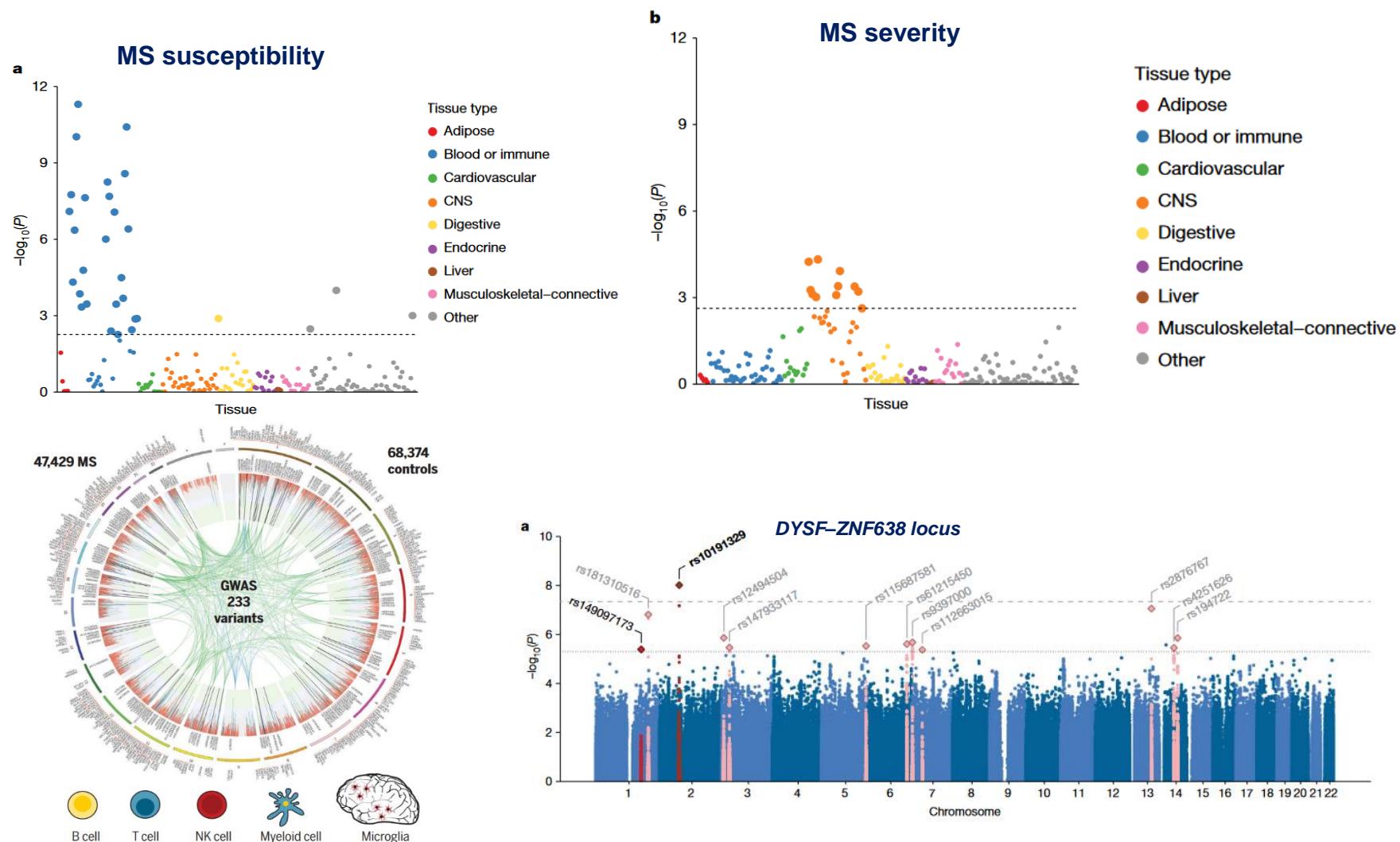


Betroffener eineiiger Zwilling 1:3

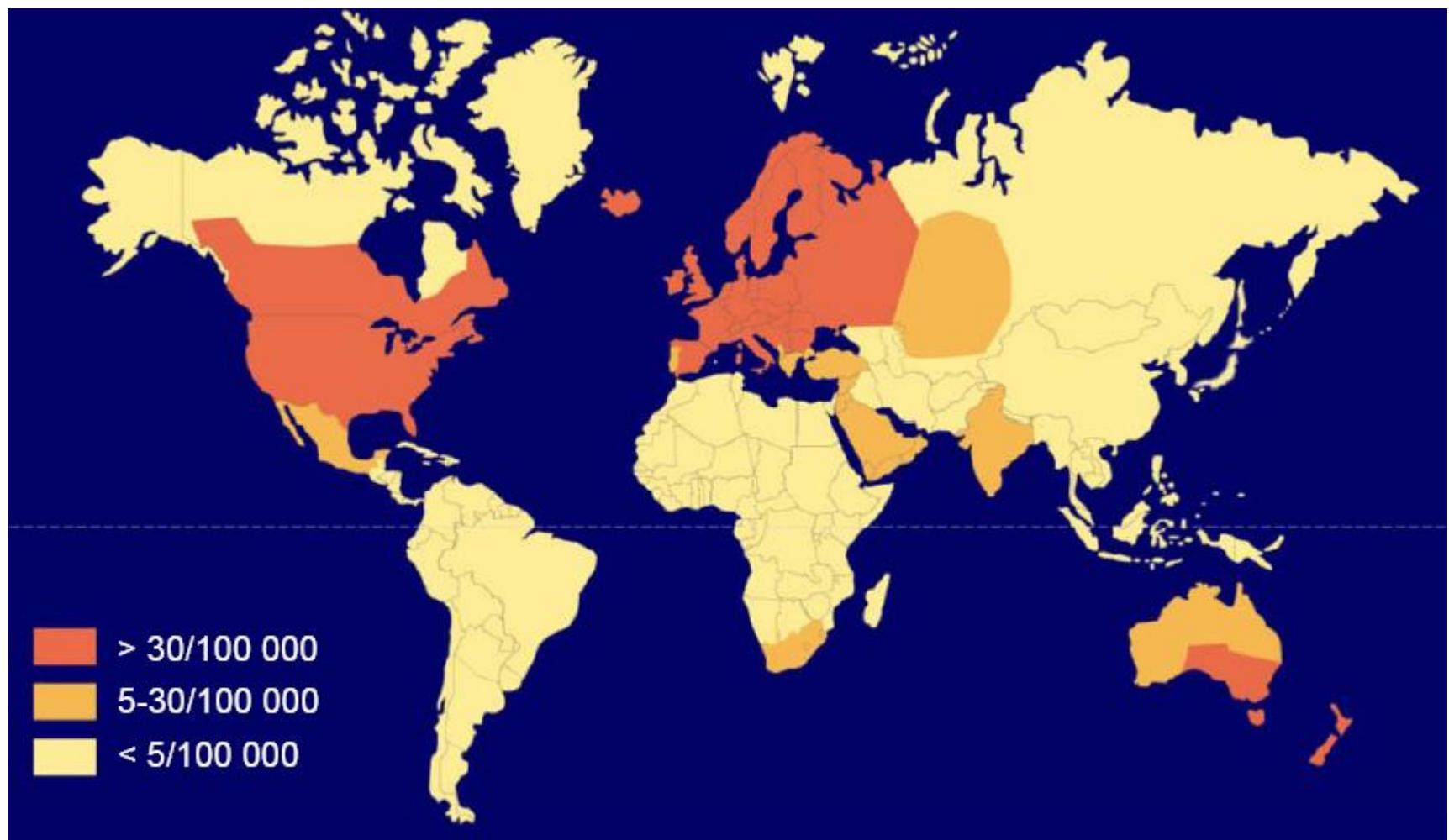


aus: Mc Alpine's
Multiple Sclerosis 1998

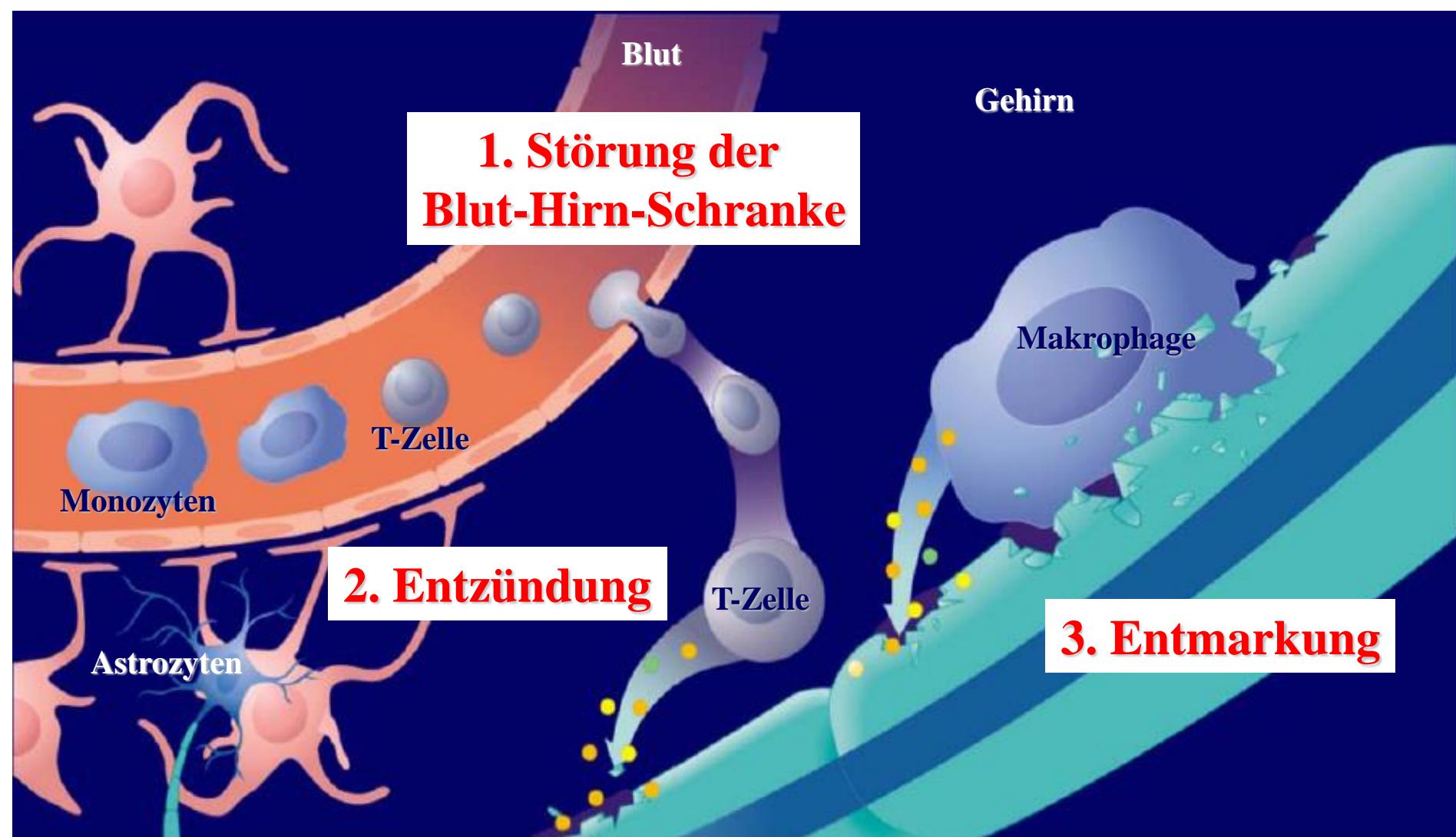
Sowohl das Risiko eine MS zu bekommen als auch der Krankheitsverlauf werden durch die Genetik beeinflusst



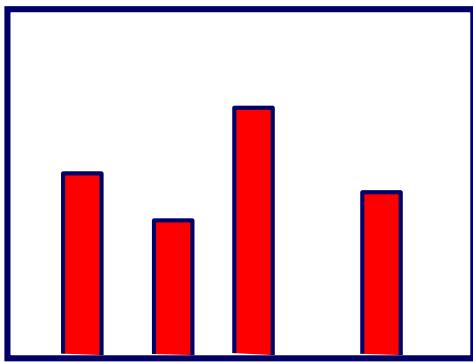
Weltweites Vorkommen der Multiplen Sklerose



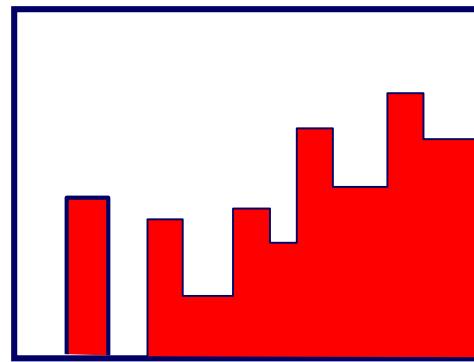
Pathogenese der MS



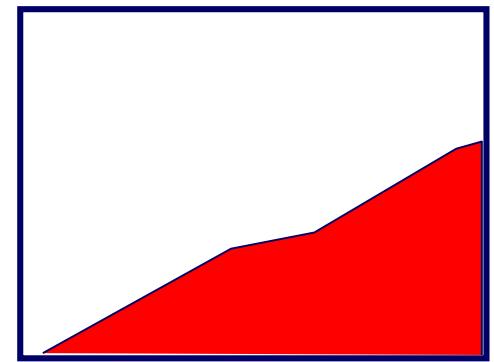
Krankheitsverläufe der MS



Schubhaft



Sekundär progredient



Primär progredient

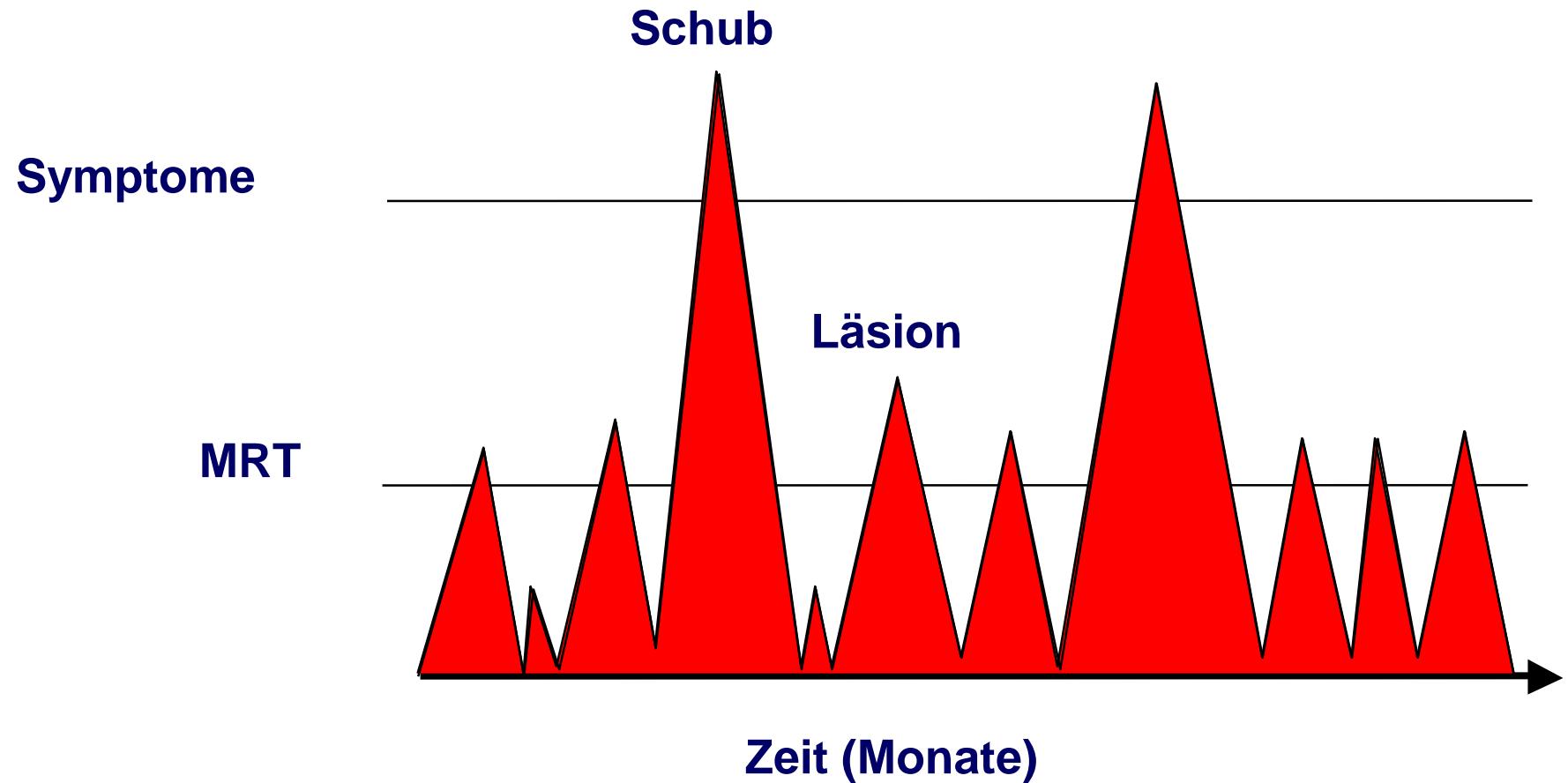
Kriterien, um einen Schub zu definieren:

- Entwicklung innerhalb von Stunden oder Tagen
- Dauer von mehr als 24 Stunden
- nicht von Fieber oder anderen Infekten begleitet

Akuter MS-Schub: die Spitze des Eisbergs



Akuter MS-Schub: die Spitze des Eisbergs



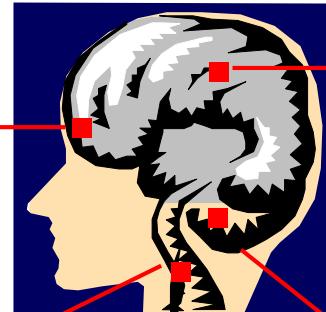
Klinik der MS

Sehnerv

- Sehstörung

Hirnstamm

- Dysarthrie
- Schluckstörung
- Doppelbilder



Großhirn

- Fatigue
- Konzentrationsstörung

Kleinhirn

- Dysarthrie
- Ataxie
- Tremor

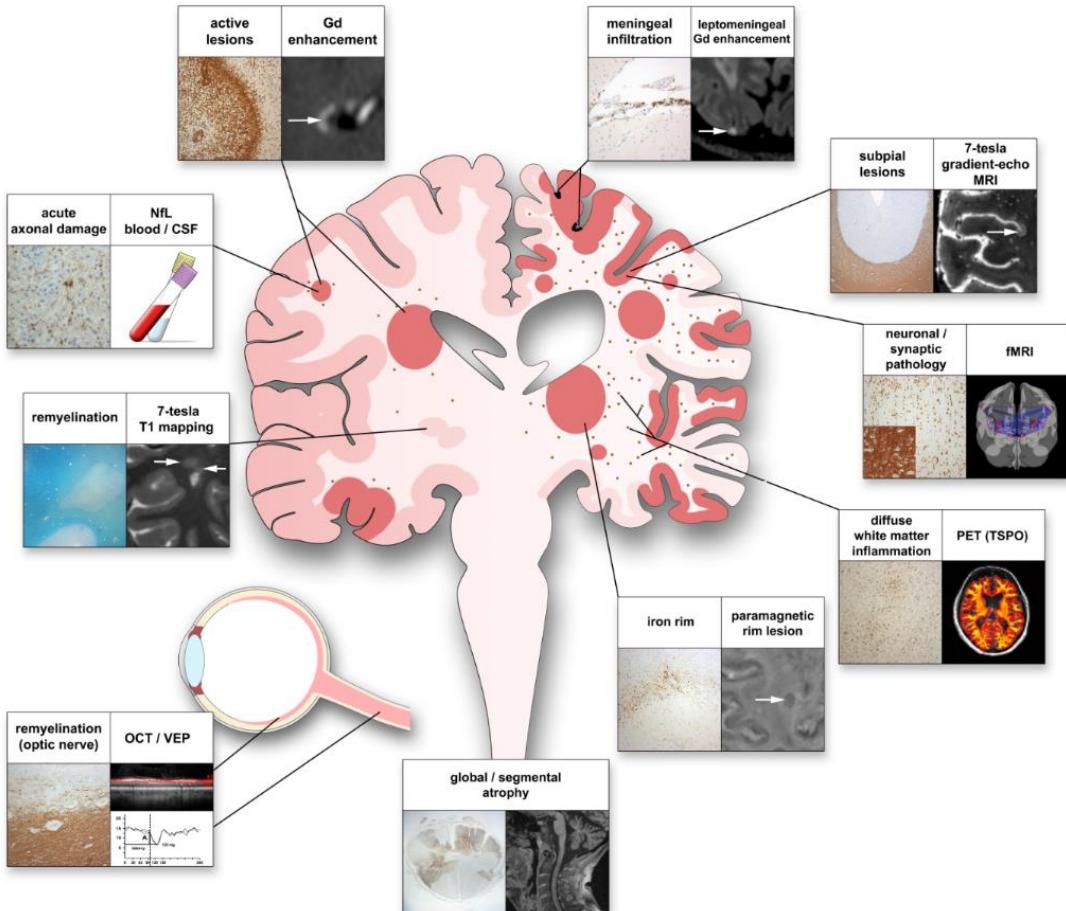
Rückenmark

- Gefühlstörung
- Spastik
- Blasenstörung
- Störungen Sexualleben

Outline

- I. Klinik der MS
- II. Pathologie der MS**
- III. Andere demyelinisierende Erkrankungen

MS-Krankheitsverlauf als Ausdruck verschiedener Pathomechanismen



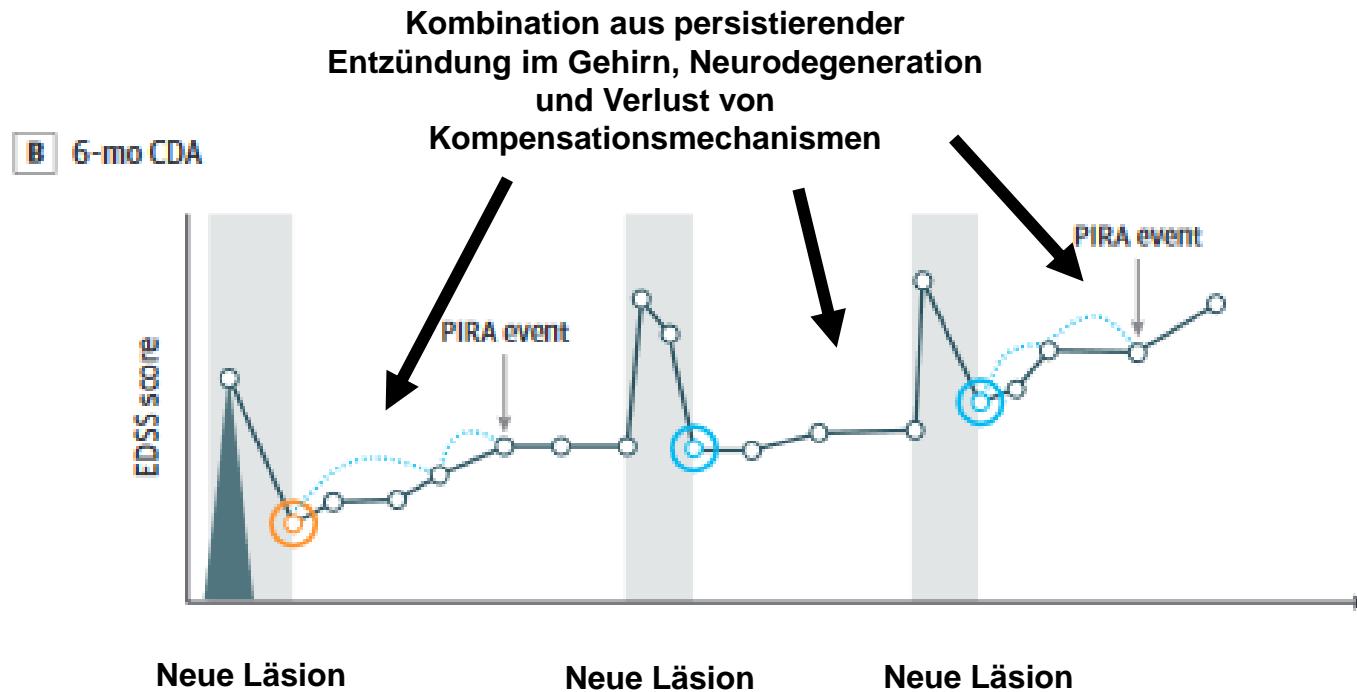
Schädigungsmechanismen

- Fokale Entzündung
- Diffuse Entzündung in den Meningen und der normal erscheinenden weißen Substanz
- Axonale und neuronale Schädigung

Kompensationsmechanismen

- Neuronale Plastizität
- Remyelinisierung

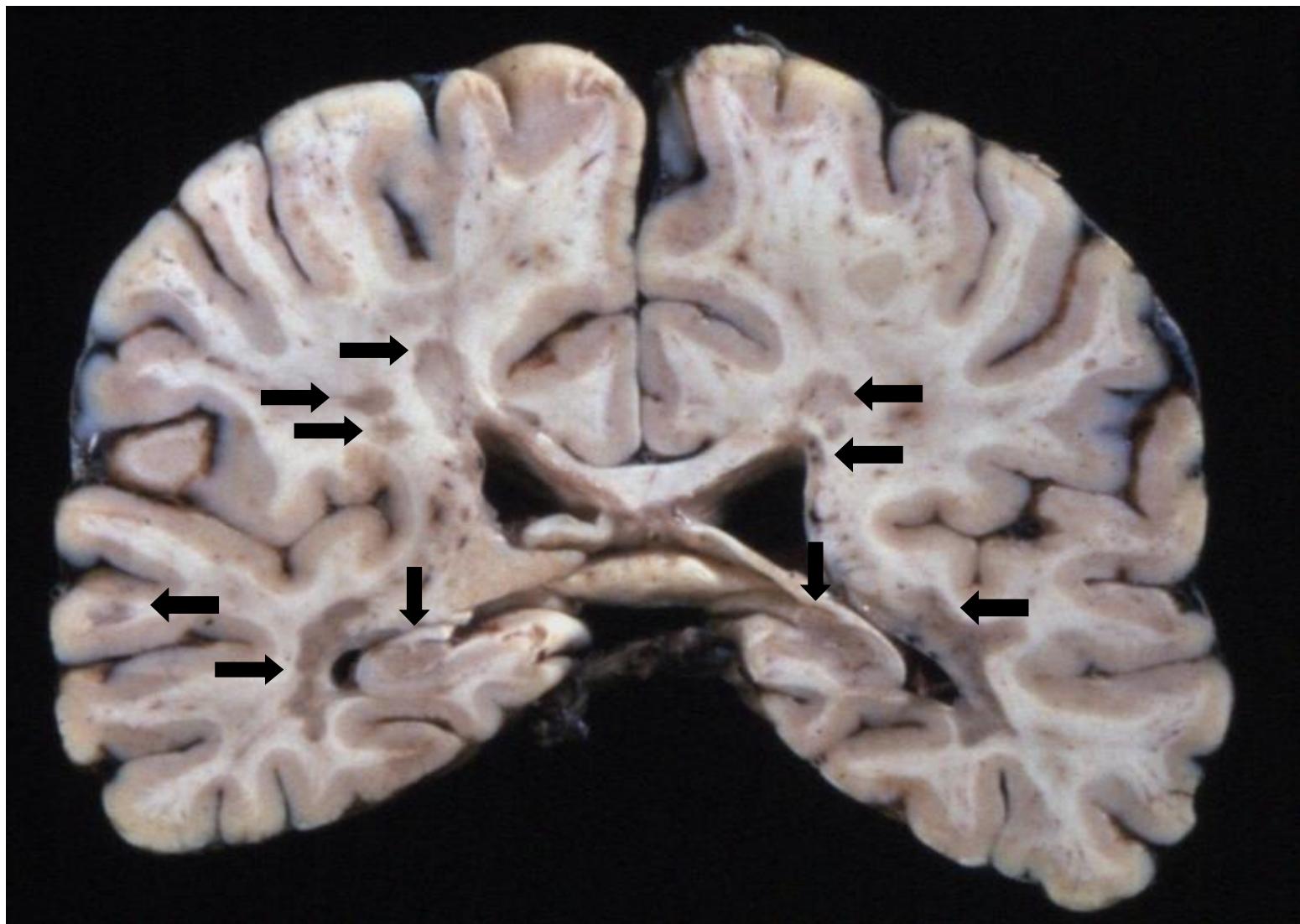
Pathomechanismen der Krankheitsprogression



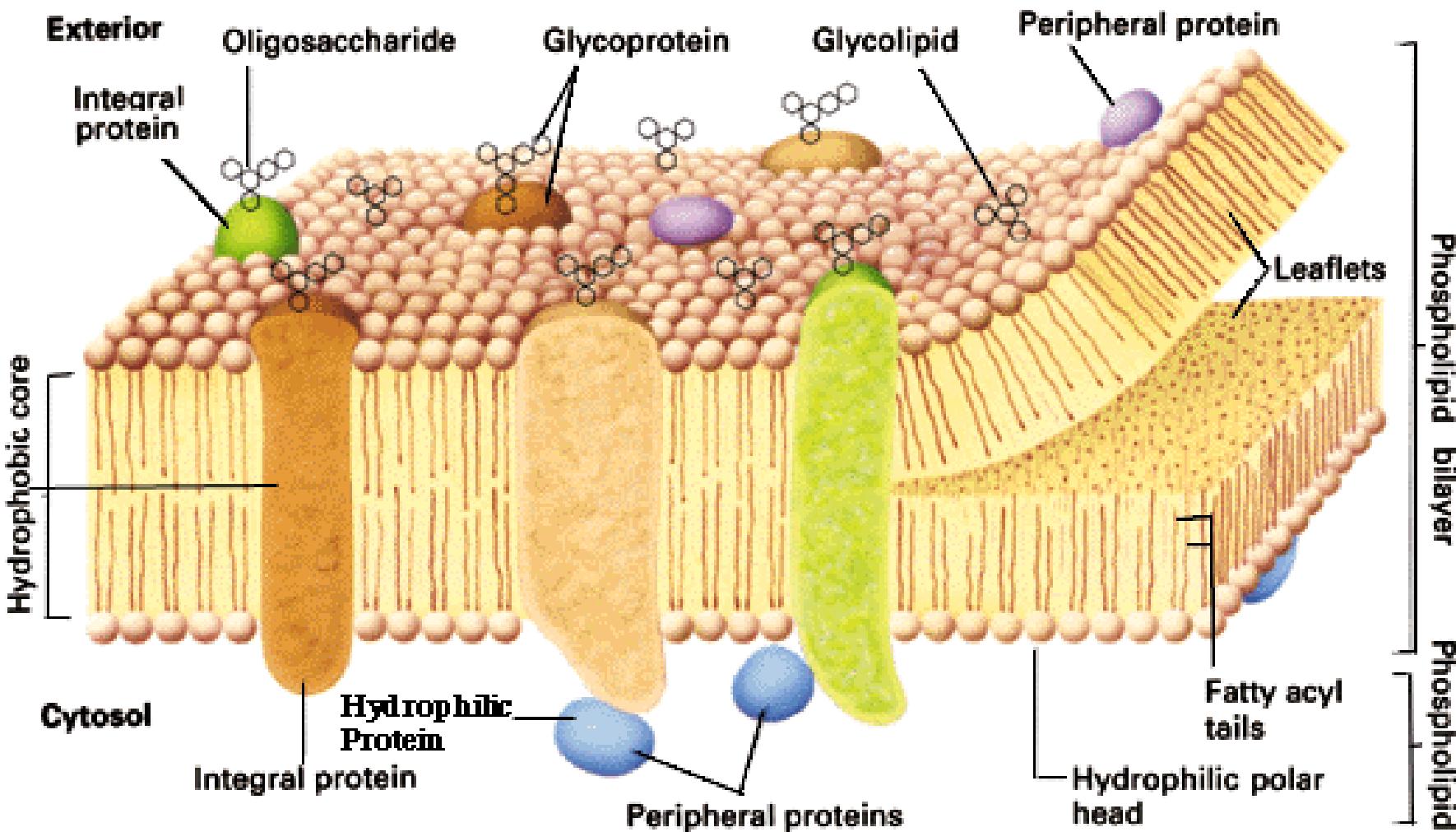
PIRA: Progression independent of relapses

Tur et al JAMA Neurology 2023, modifiziert

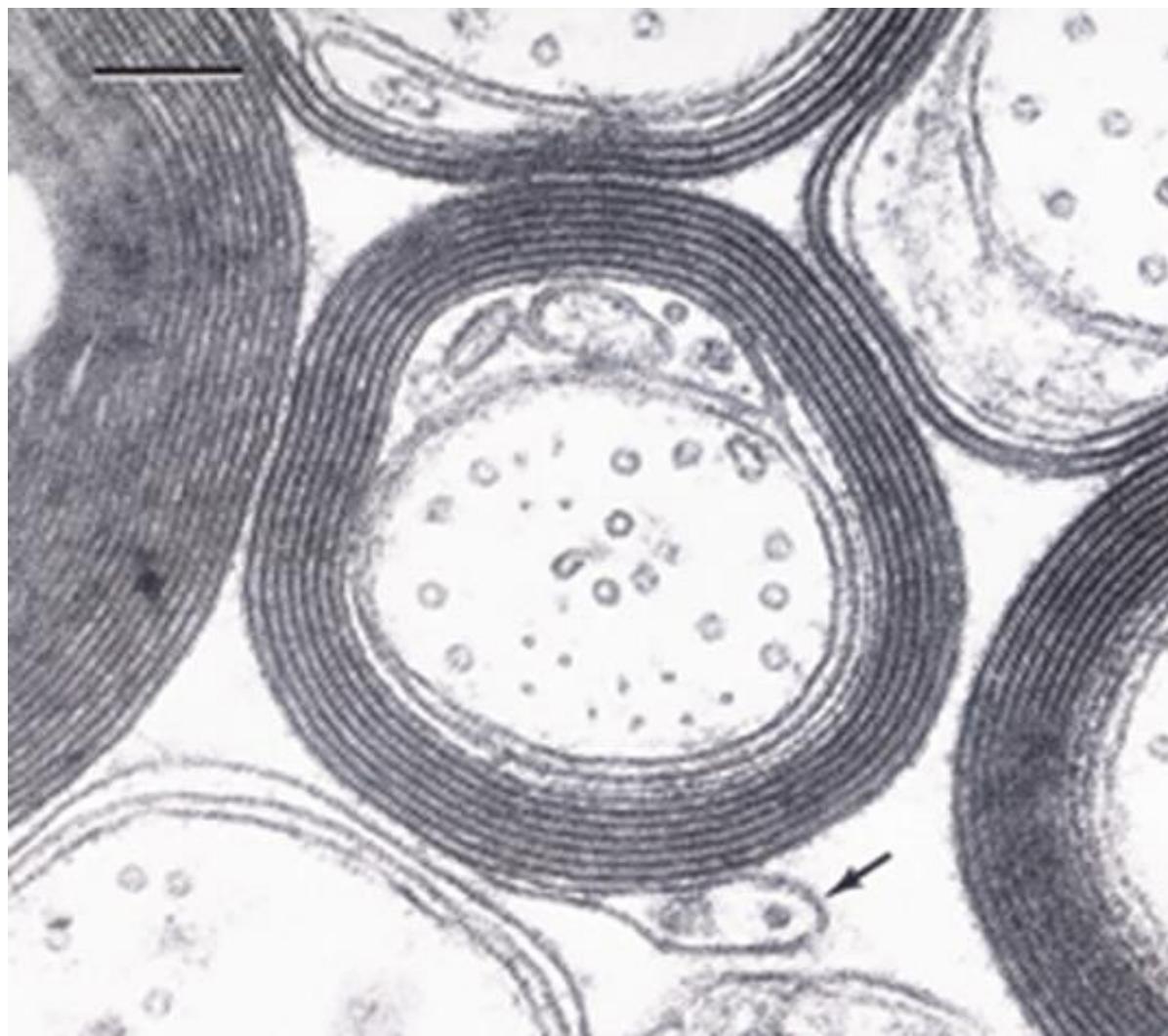
Makroskopie



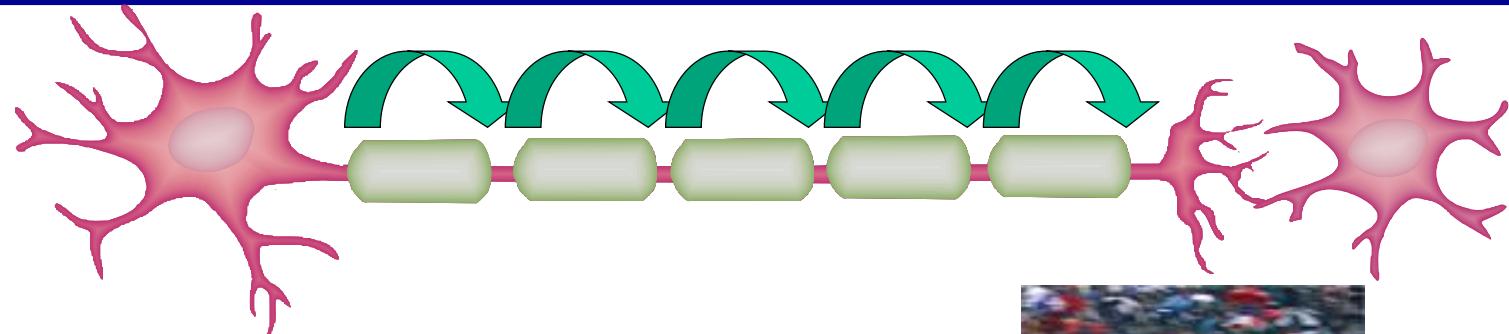
Myelin besteht aus Lipiden und Proteinen



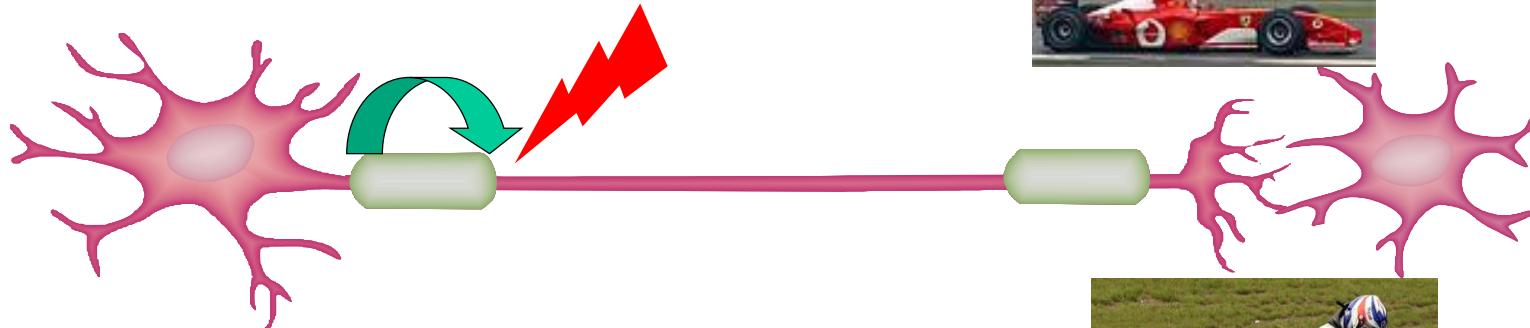
Die Myelinscheide im EM



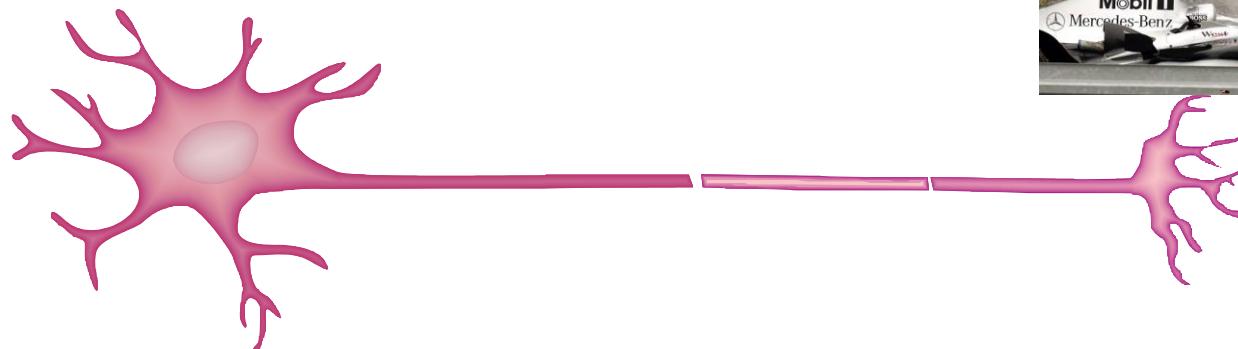
Funktion der Markscheide



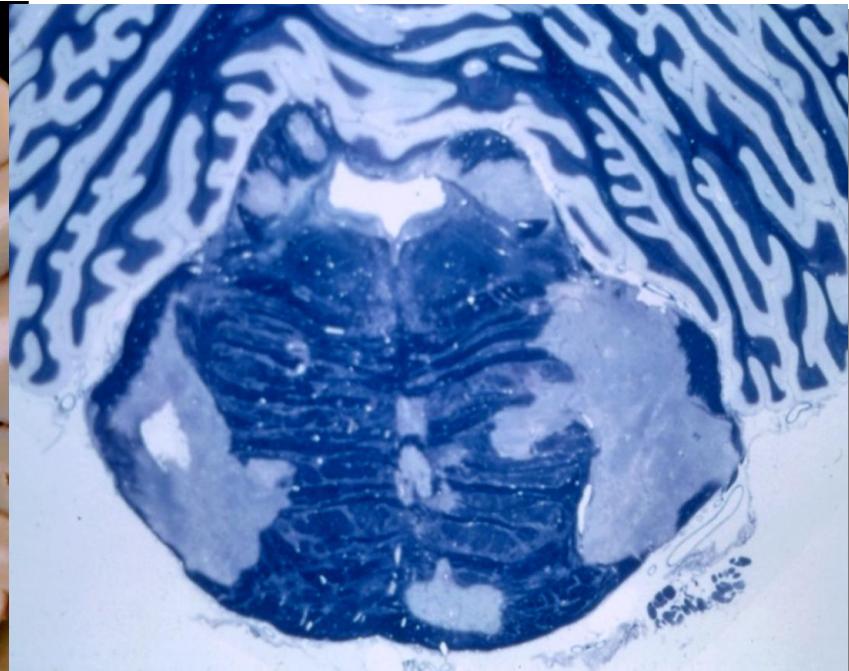
400 km/h



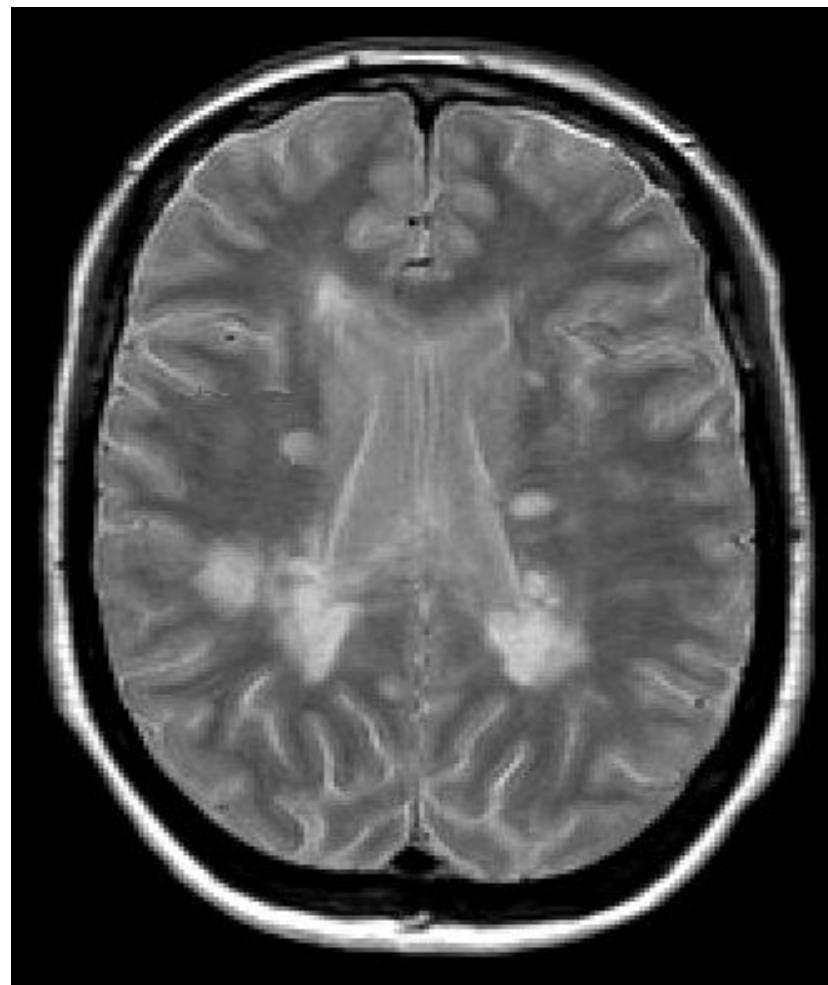
Leitungsblock



Der MS-Plaque

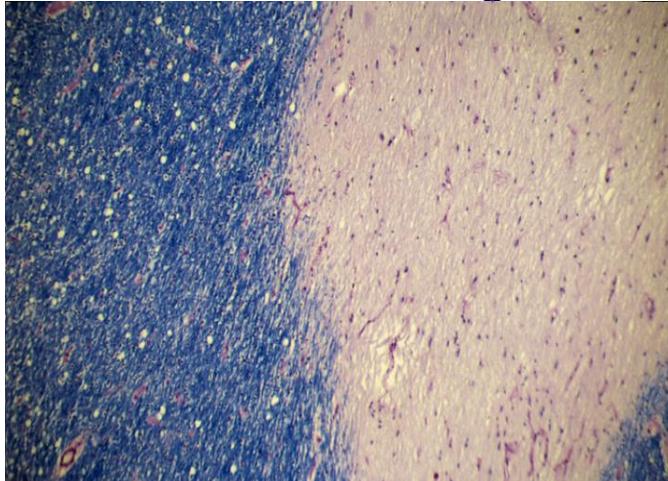


Der MS-Plaque

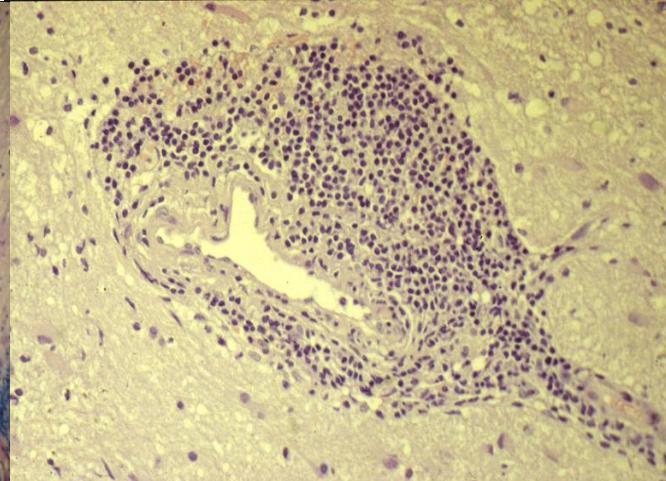


Histopathologie der MS

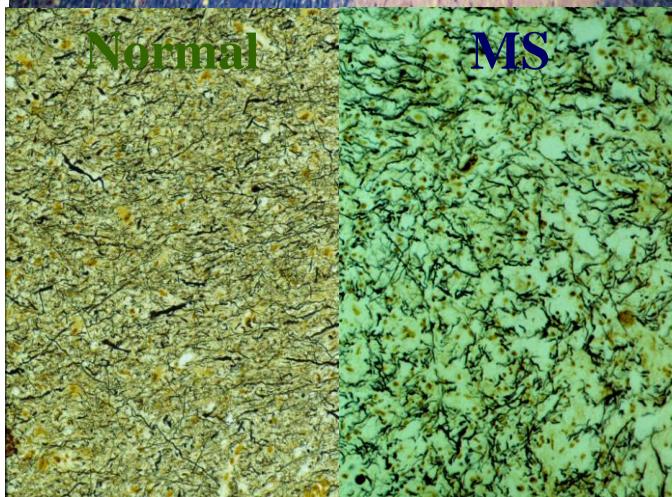
Entmarkung



Entzündung

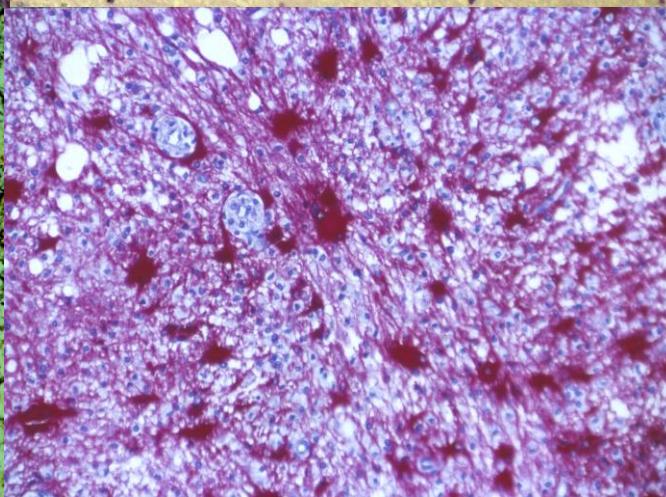


Normal



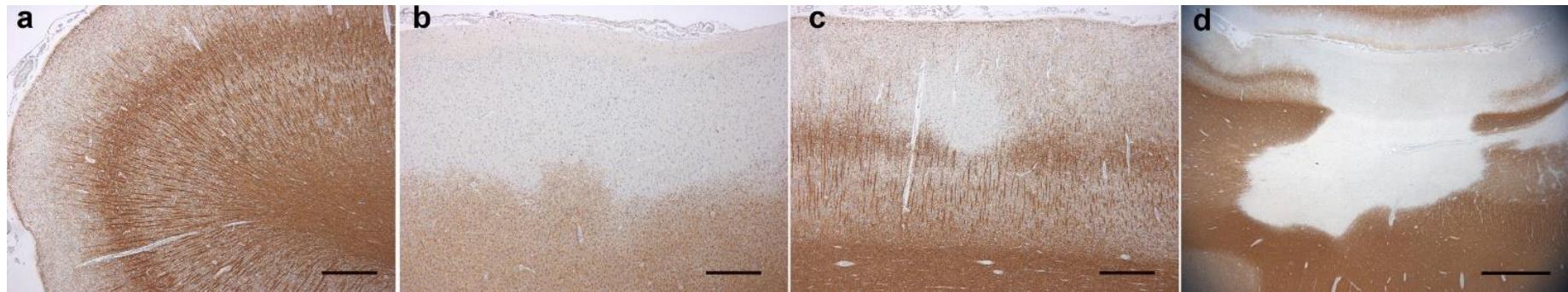
MS

Gliose



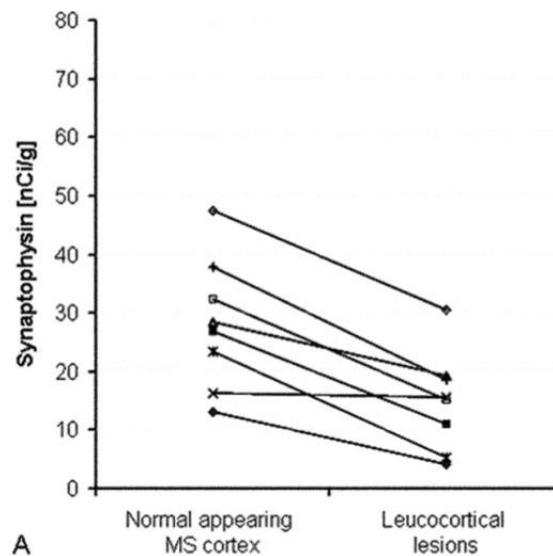
Axonverlust

Kortikale Läsionen bei MS



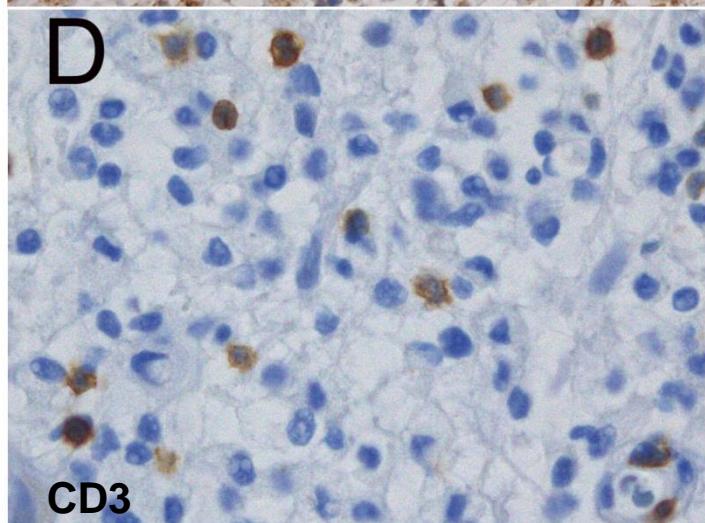
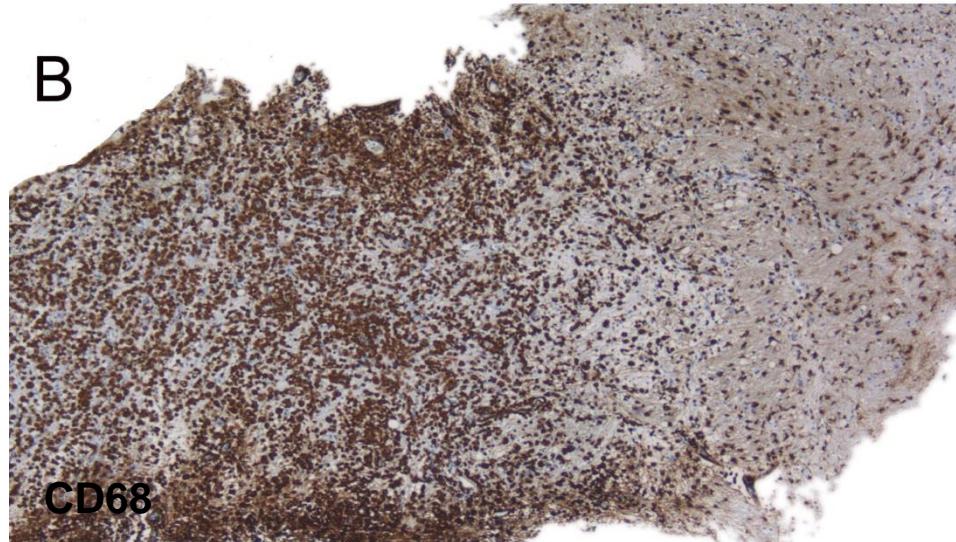
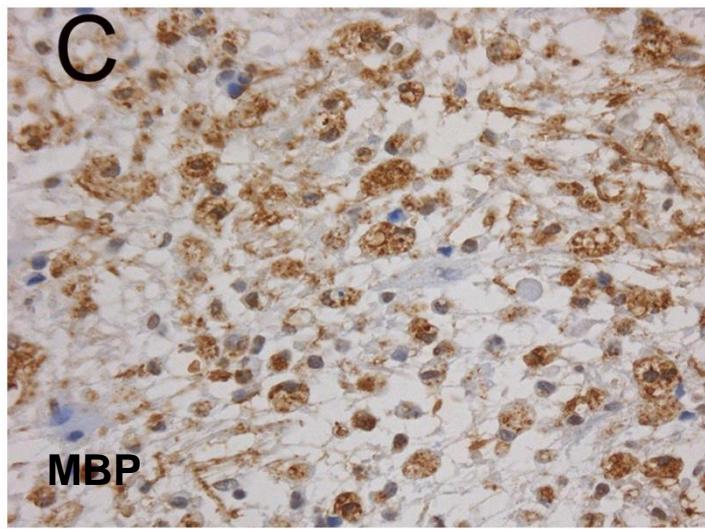
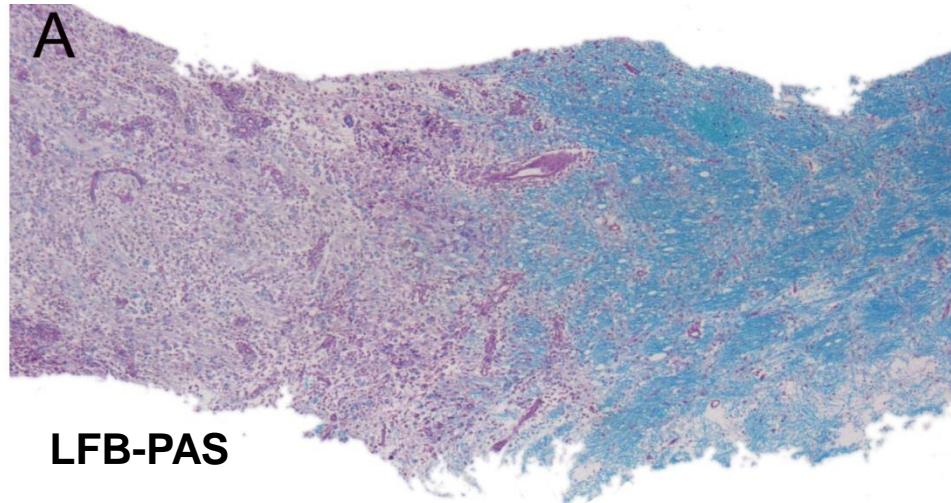
Kuhlmann et al, Acta Neuropathol 2017

Cell densities and morphometric analyses	Leukocortical lesions (MS)	Normal-appearing neocortex (MS)	p Value (two-tailed)*
Neuronal density, cells/mm ²	78 (10)	86 (13)	0.031
Neuronal size, μm ²	123.1 (19.1)	135.7 (17.0)	0.005

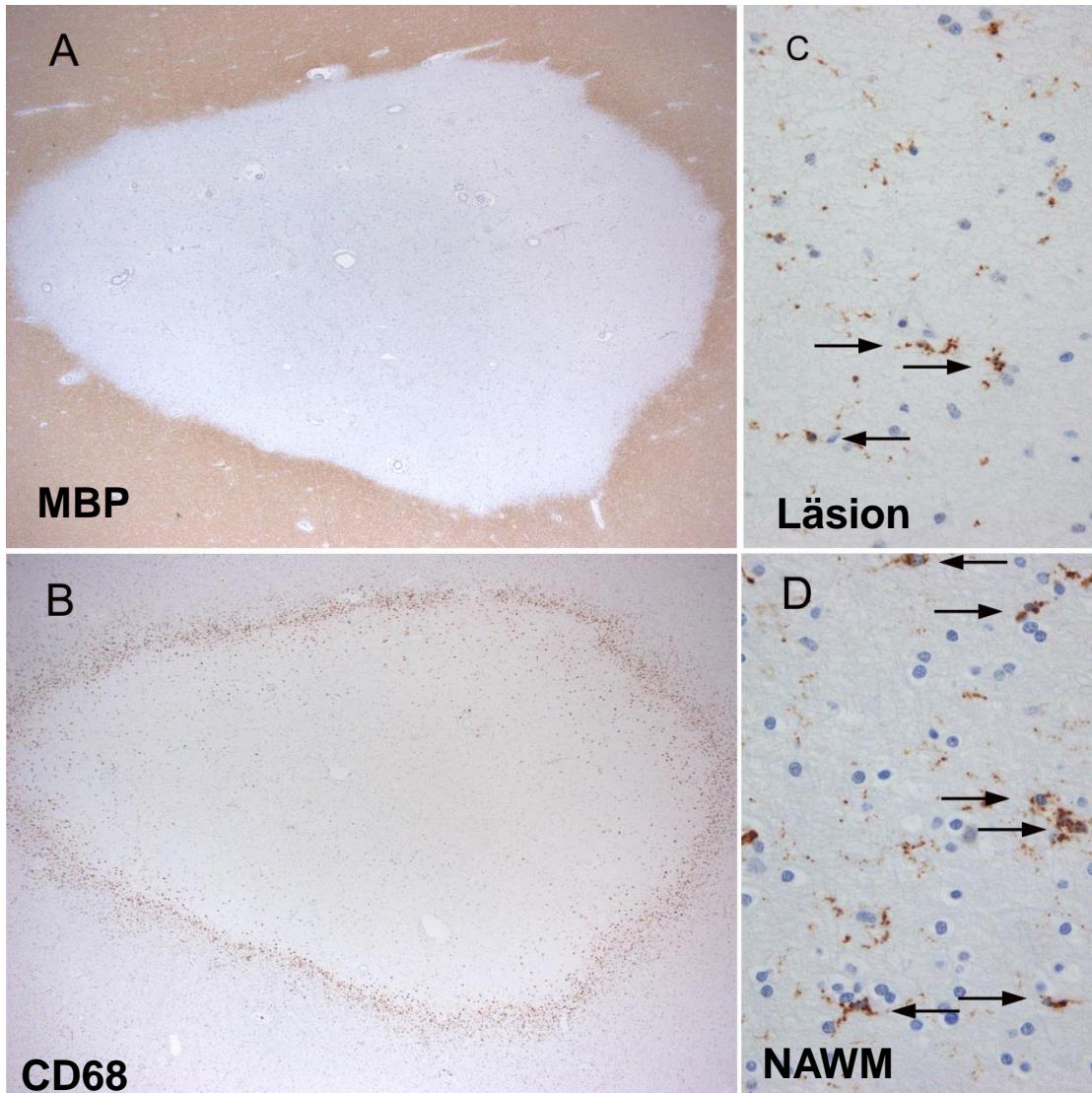


Wegner et al, Neurology 2006

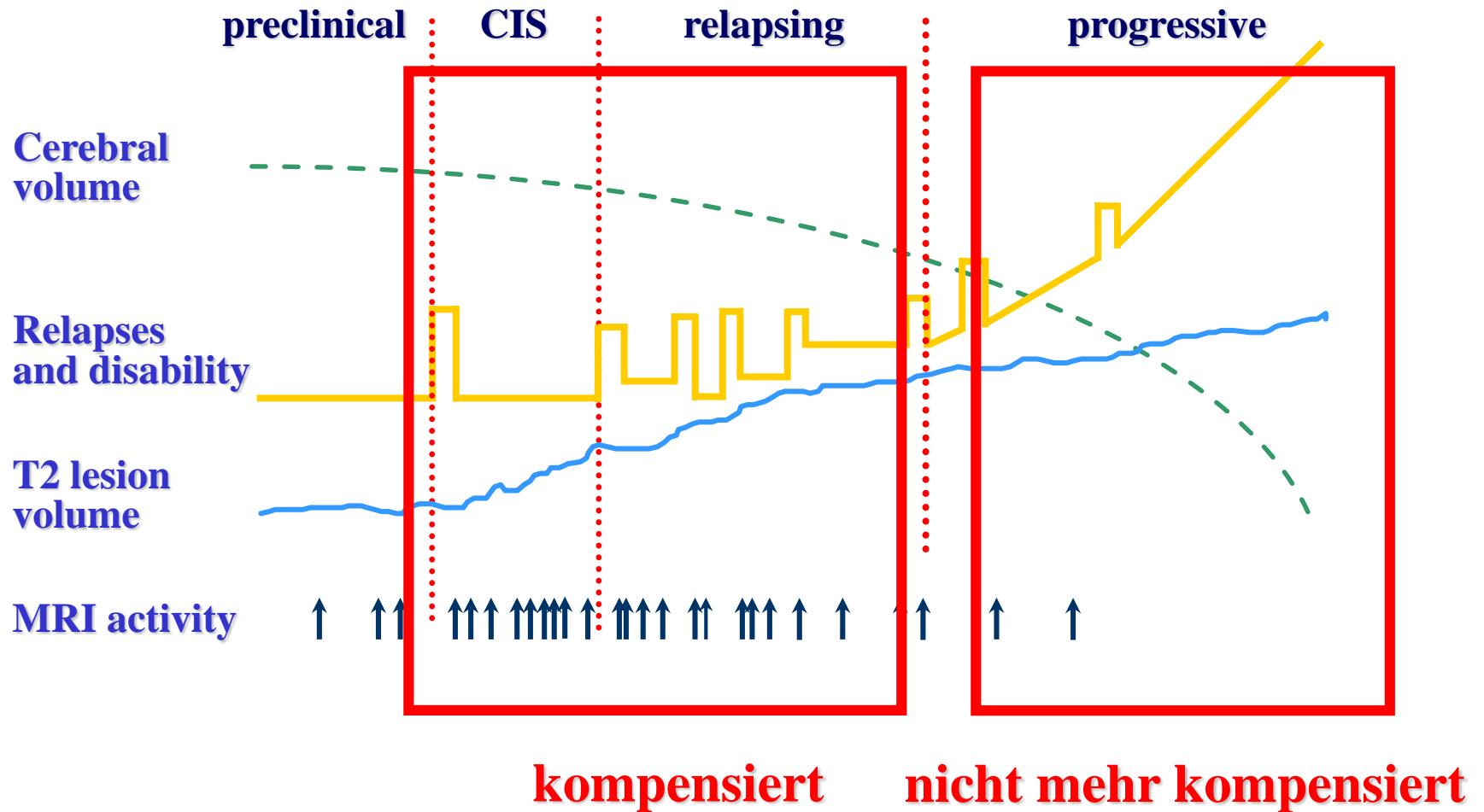
Entzündungszellen und Myelinphagozytose in MS-Läsionen



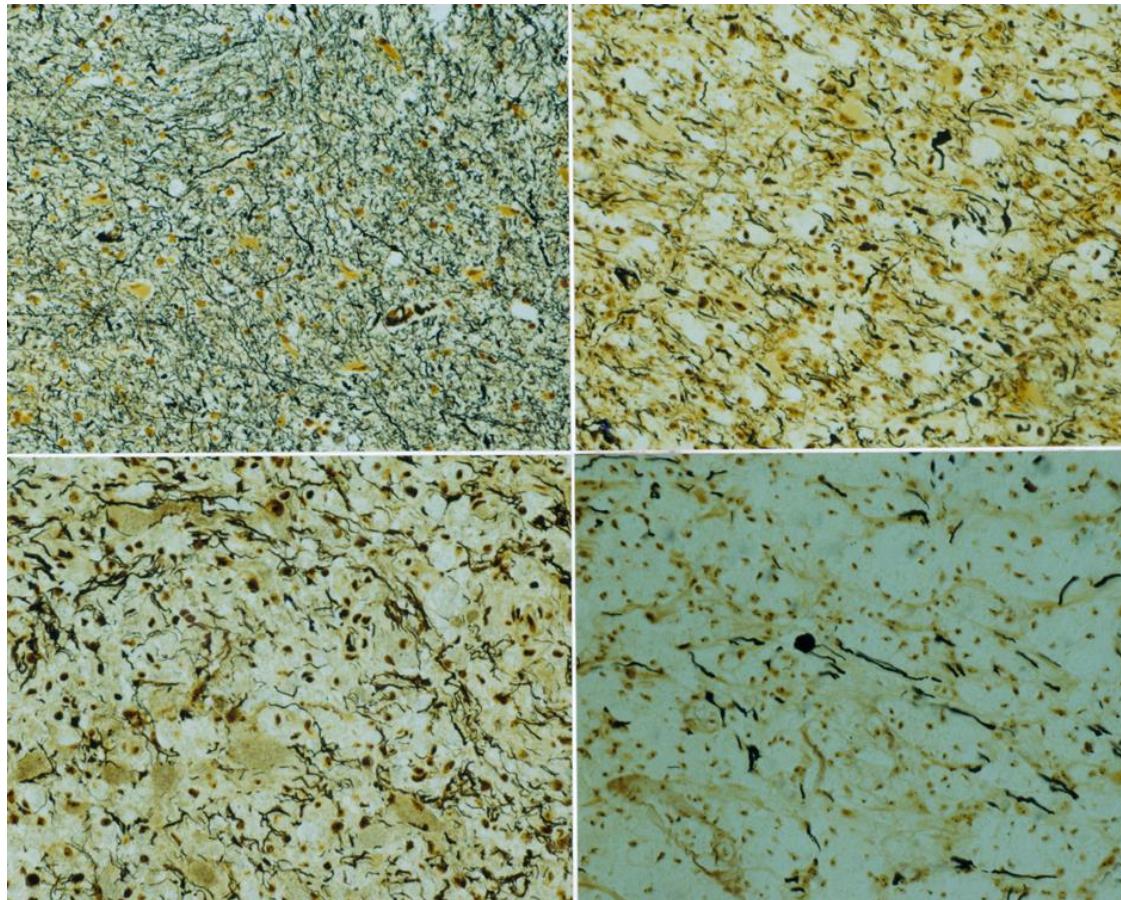
Persistierende Entzündung in chronischen MS-Läsionen



Klinischer Verlauf der Multiple Sklerose:

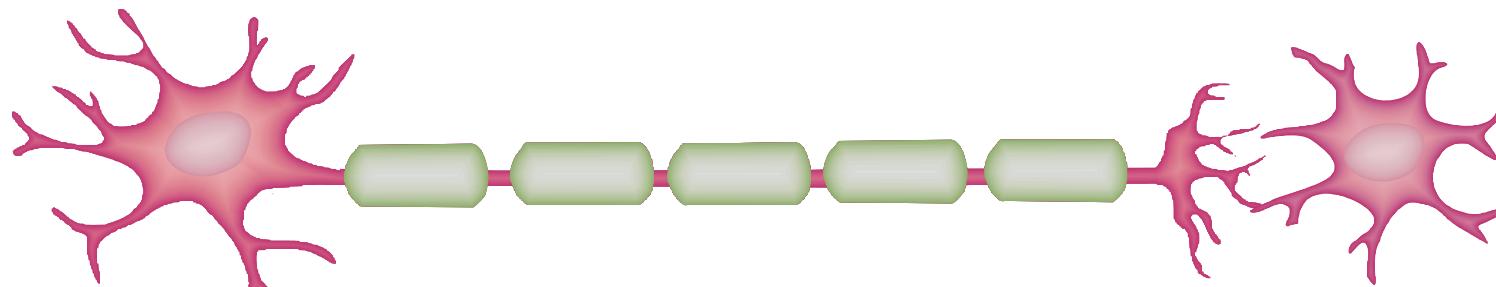


Axonaler Verlust als Ursache für das neurologische Defizit bei der MS

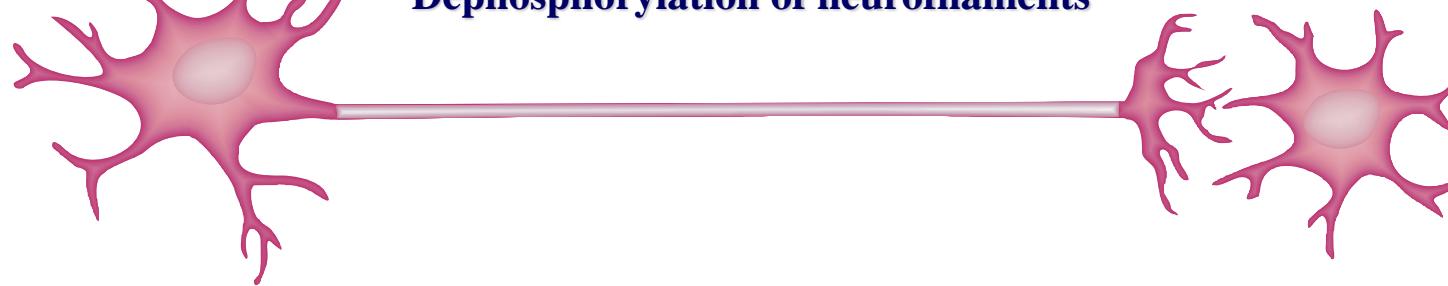


- In chronischen MS-Läsionen sind im Durchschnitt ca. 60 % der Axone zerstört (Mews et al., Mult. Scler., 1998; Lovas et al., Brain 2000)

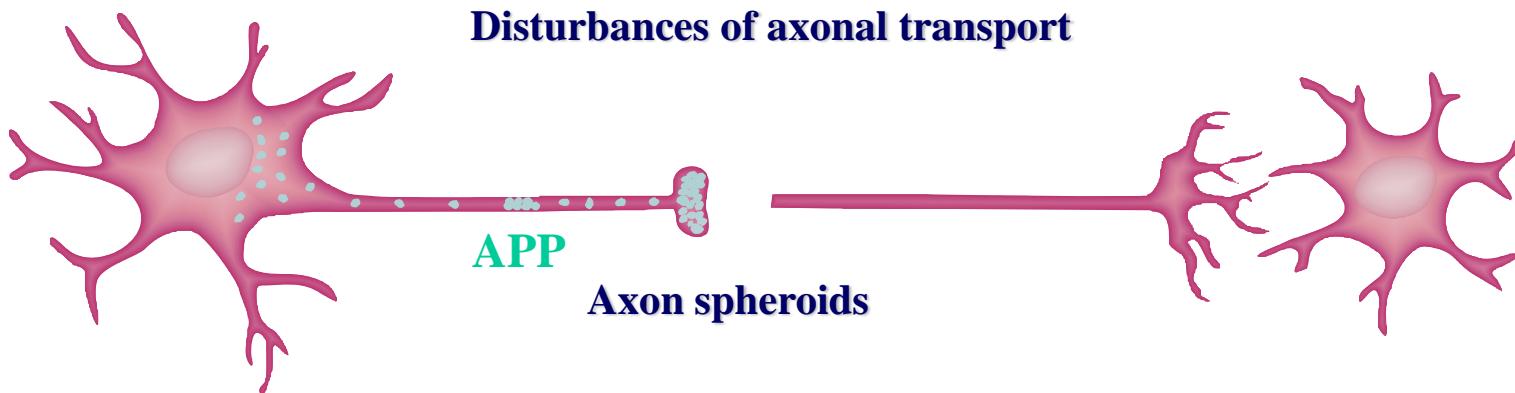
Nachweis der akuten axonalen Schädigung



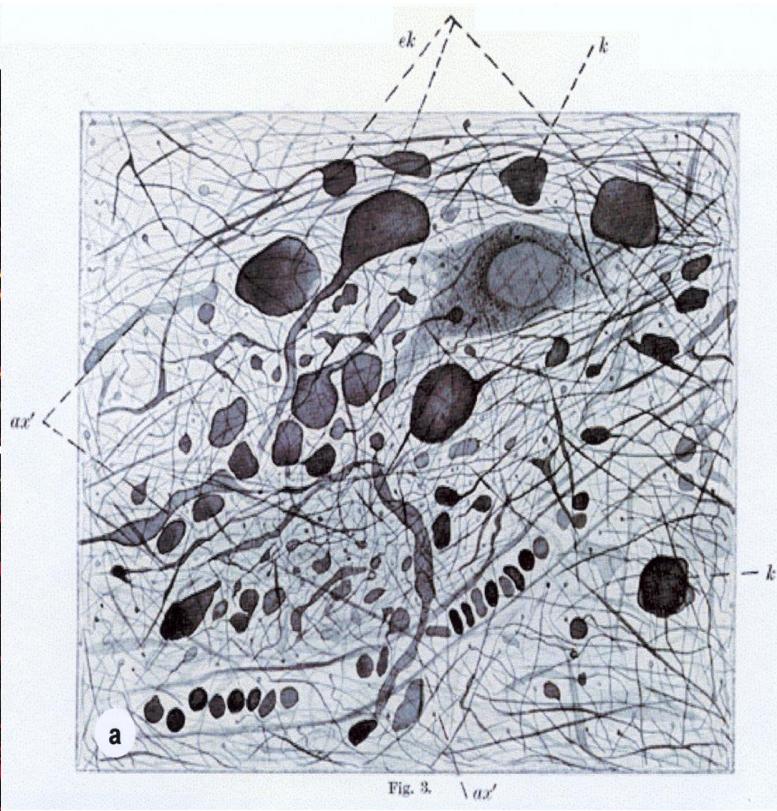
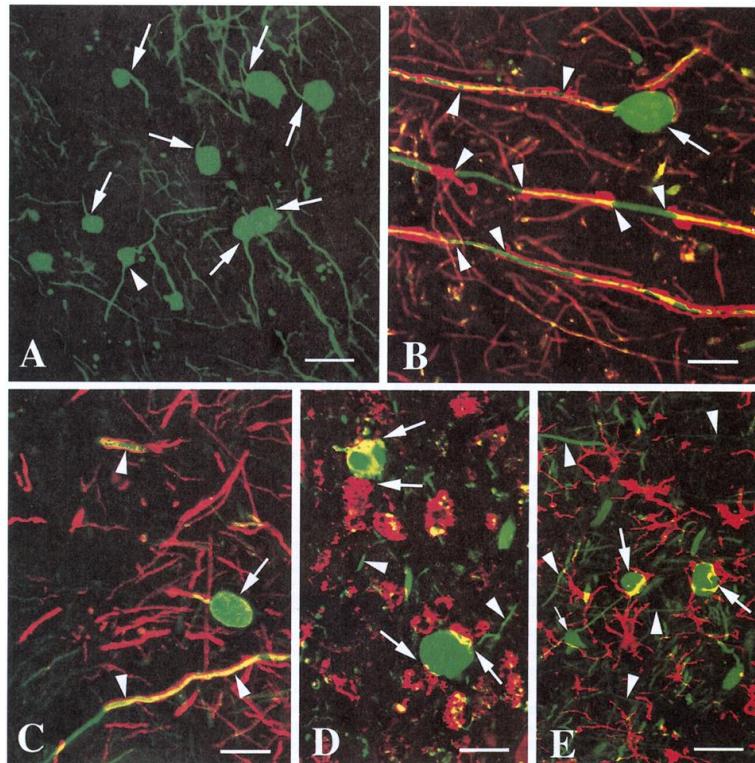
Dephosphorylation of neurofilaments



Disturbances of axonal transport

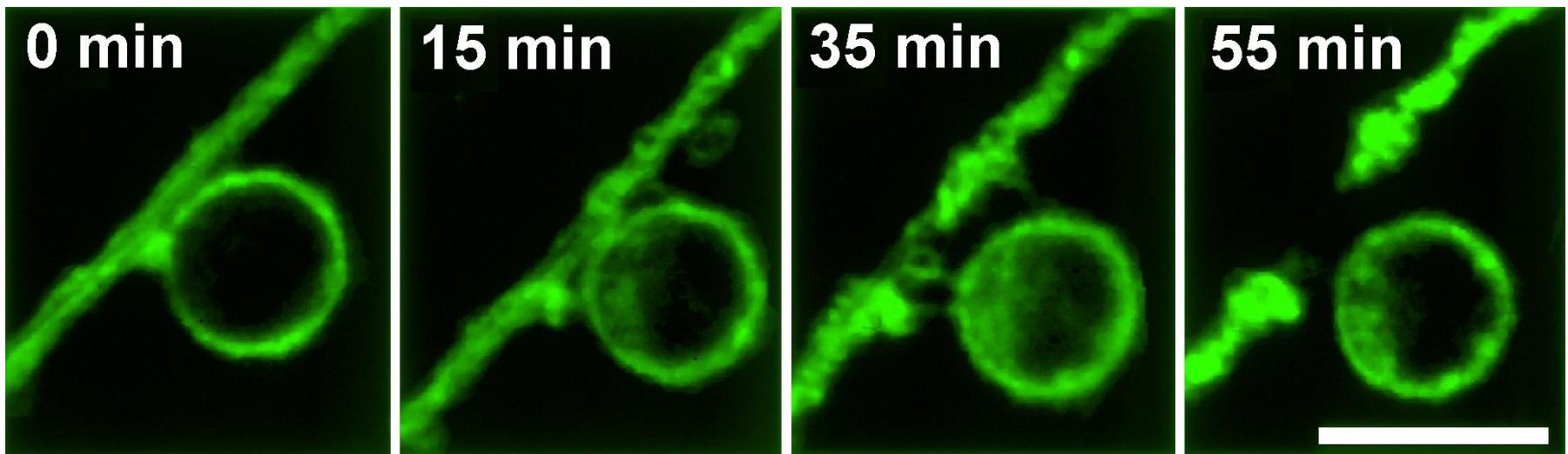


Akuter axonaler Schaden in MS-Läsionen



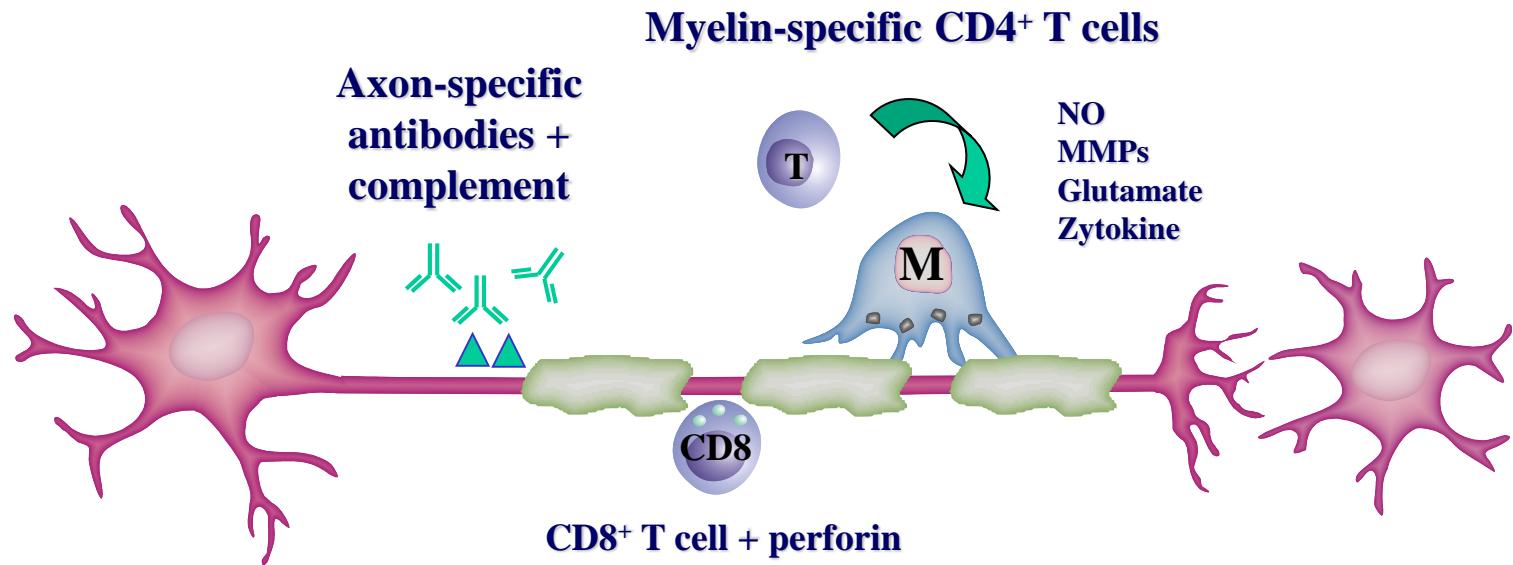
Doinikow, Z ges. Neurol. Psych,
Trapp, NEJM 1998
1915; 27:151-178

CD8⁺ zytotoxische T-Zellen und akuter axonaler Schaden

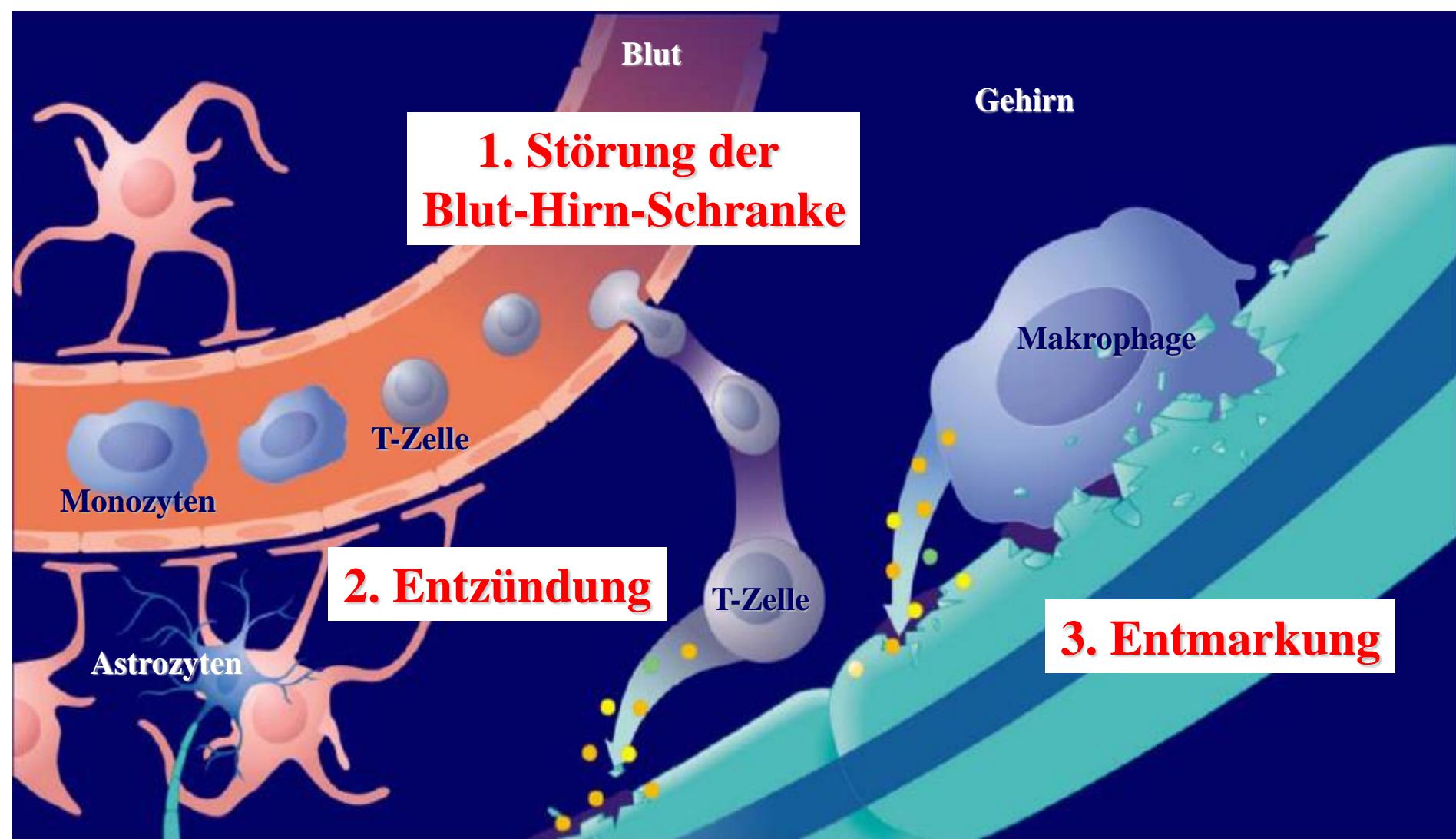


Neumann et al., Trends Neurosci. 2002

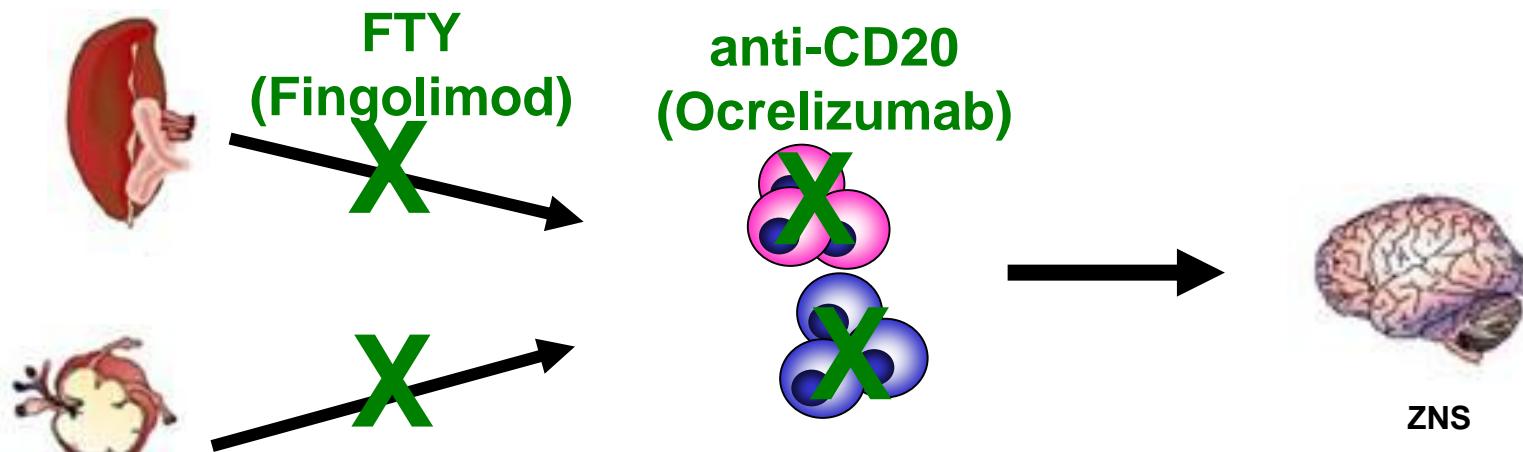
Mechanismus des akuten axonalen Schadens



Pathogenese der MS



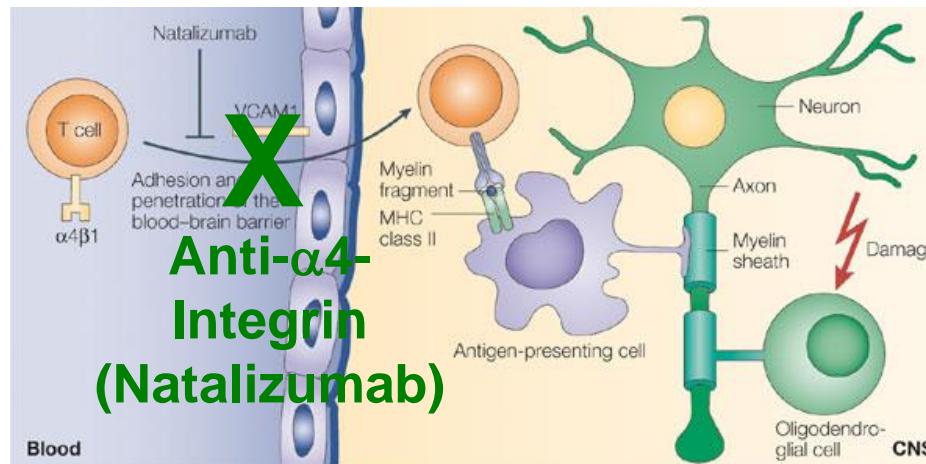
Aktuelle Therapiekonzepte der MS



Lymphatische
Organe

anti-CD52
(Alemtuzumab)
T- und B-Lymphozyten

Anti- α 4-
Integrin
(Natalizumab)



Outline

- I. Klinik der MS
- II. Pathologie der MS
- III. Andere demyelinisierende Erkrankungen**

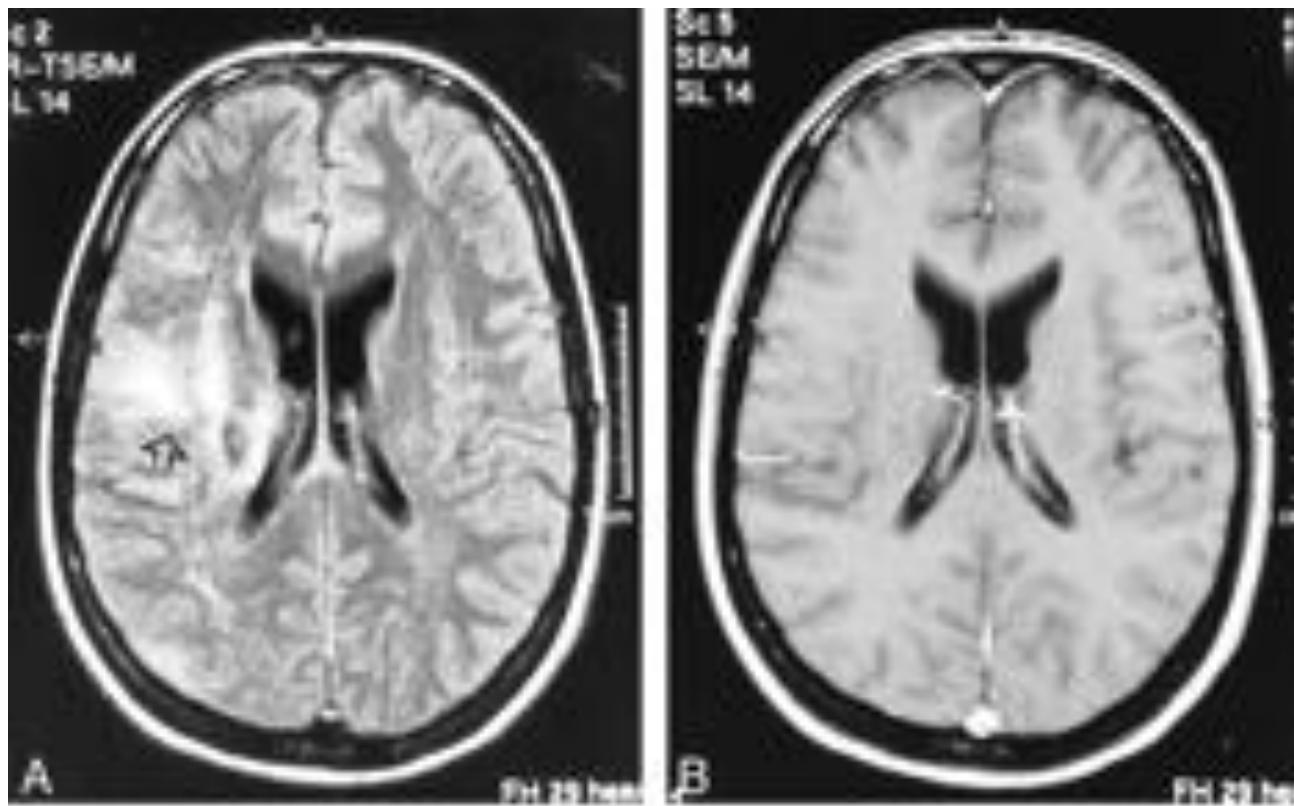
Klassifikation der demyelinisierenden Erkrankungen

- Autoimmun
 - MS
 - Klassischer Charcot-Typ
 - Varianten (z.B. Balos konzentrische Sklerose, akute MS Typ Marburg, Schilders diffuse Sklerose)
 - Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen (Anti-AQP4-AK)
 - MOG-AK-assoziierte Erkrankungen (MOGAD)
 - Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)
- metabolisch
 - CPM, Marchiafava-Bignami-Syndrom
- viral
 - Z.B. Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)
- hereditär
 - Z.B. Leukodystrophien

Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)

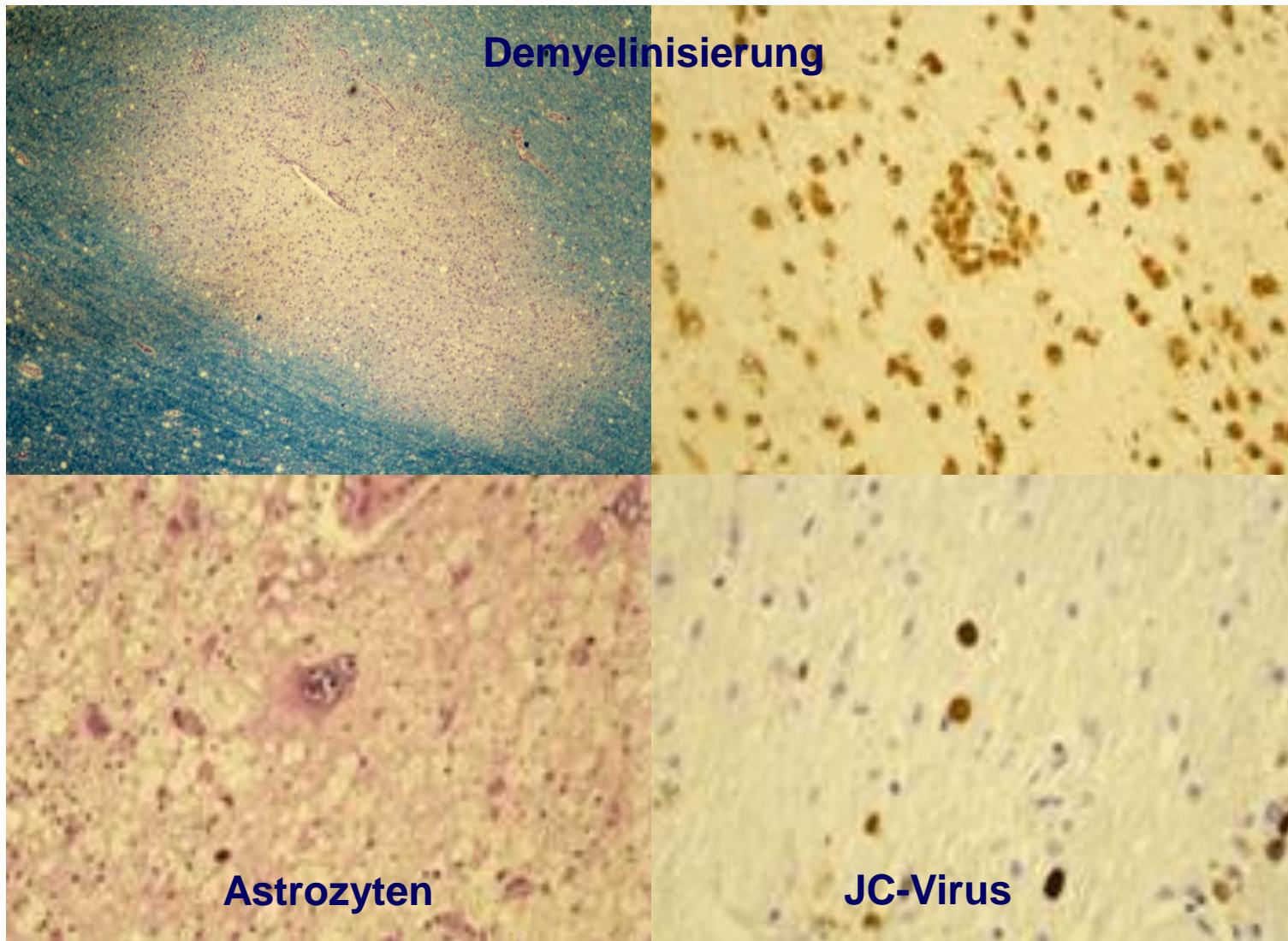
- **ZNS Virusinfektion mit dem JC-Virus (Polyomavirus-Virus)**
- **Immunsupprimierte Patienten (HIV, TBC, Lymphom, Medikamente)**
- **Oligodendrozyten (und Astrozyten) werden vom Virus infiziert**
- **Pathologie: diffuse, konfluierende demyelinisierende Läsionen,
bizar geformte Astrozyten, abnorme oligodendrogliale Zellkerne**

MRT-Befund bei PML



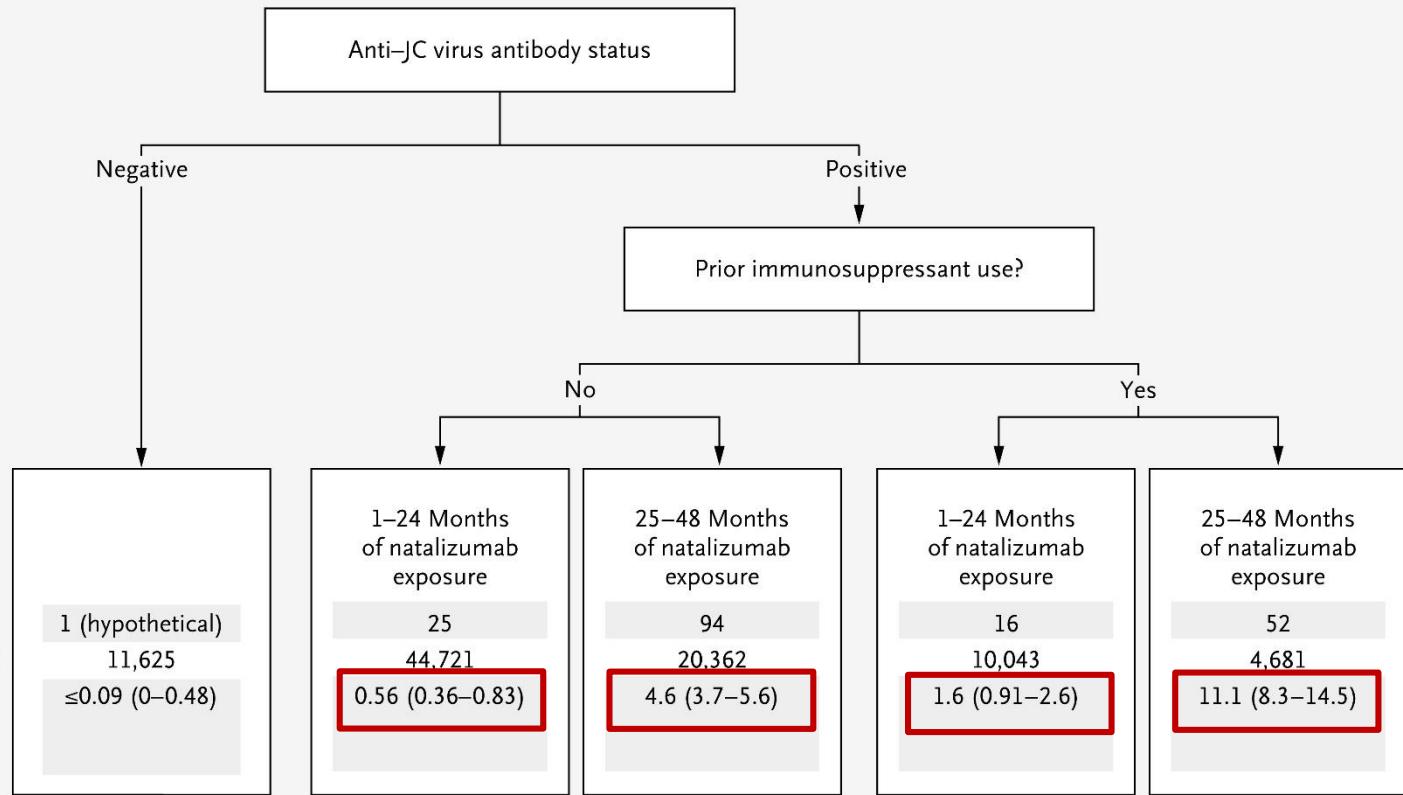
Aus: Thurnher et al. 2001, AJNR 22: 977-984

Histologie der PML



Risiko einer PML bei Natalizumabgabe

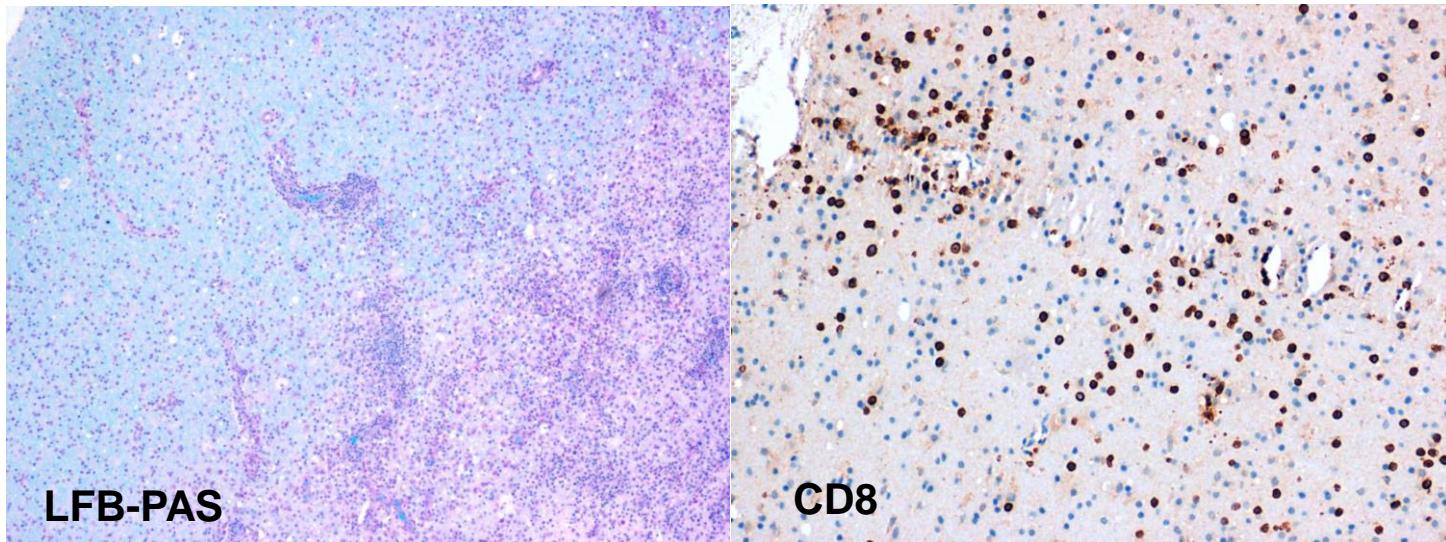
B



Immunsuppressiva: Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid etc.

IRIS

- = immune reconstitution inflammatory syndrom
- tritt bei Wiederherstellung des Immunsystems auf (typ. AIDS)
- überschießende Reaktion auf opportunistische Infektion
- massive Entzündung mit CD8-positiven T-Zellen



Zusammenfassung

- Die MS ist die häufigste entzündlich demyelinisierende Erkrankung des ZNS (Prävalenz 0.1 %)
- Frauen sind häufiger als Männer betroffen
- Läsionen in grauer und weißer Substanz, die Symptome hängen von der Lokalisation der Läsion ab
- Histologisch: Demyelinisierung, Entzündung, relativer Verlust der Axone
- Kumulierender axonaler Schaden und Verlust als morphologisches Korrelat für das permanente neurologische Defizit

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

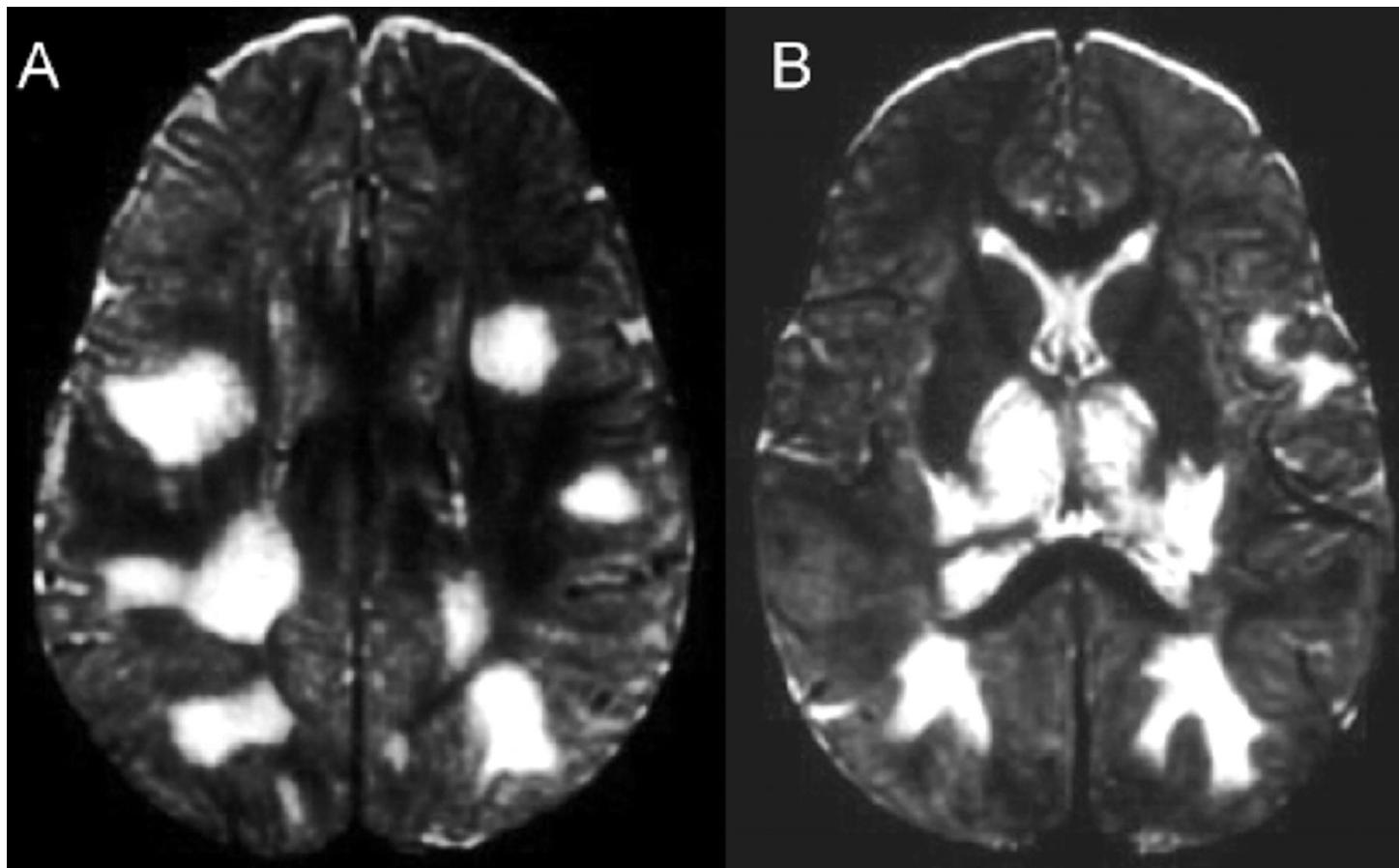
Klassifikation der demyelinisierenden Erkrankungen

- **Autoimmun**
 - MS
 - Klassischer Charcot-Typ
 - Varianten (z.B. Balos konzentrische Sklerose, akute MS Typ Marburg, Schilders diffuse Sklerose)
 - Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen (Anti-AQP4-AK)
 - MOG-AK-assoziierte Erkrankungen (MOGAD)
 - **Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)**
- **metabolisch**
 - CPM, Marchiafava-Bignami-Syndrom
- **viral**
 - Z.B. Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)
- **hereditär**
 - Z.B. Leukodystrophien

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

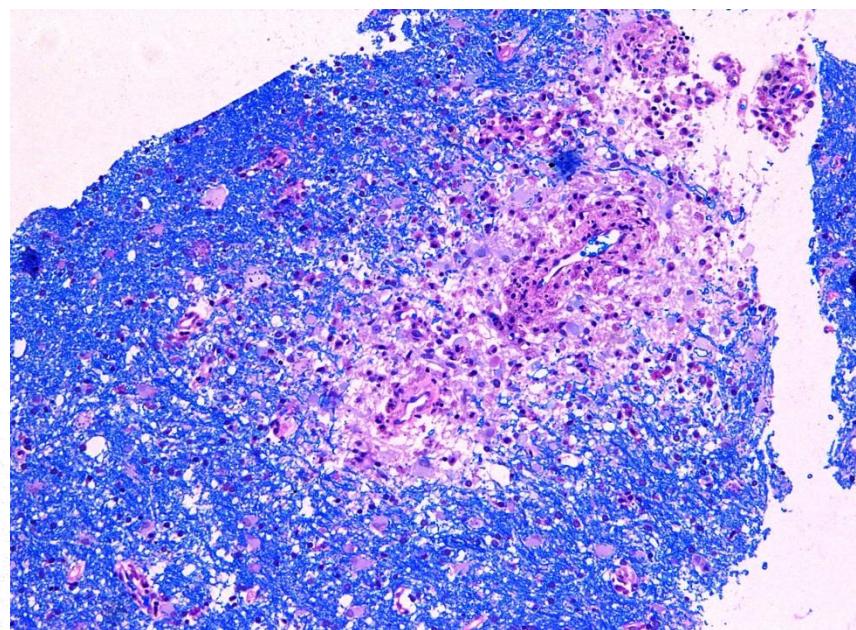
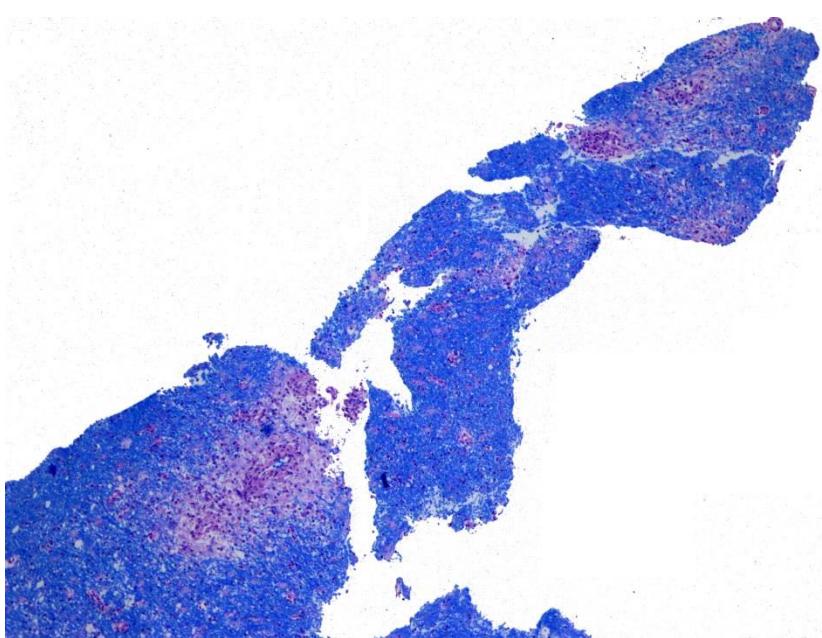
- Entzündlich demyelinisierender Prozeß, der 6 Tage bis 6 Wochen nach einem Infekt oder einer Impfung erfolgt
- Häufig sind Kinder betroffen
- Häufig Nachweis von MOG-AK
- Monophasischer Verlauf
- Plötzlicher Beginn, multifokale neurologische Symptomatik, Maximum wird innerhalb weniger Tage erreicht, schnelle Remission
- MRT: multifokale hyperintense T2 Läsionen mit einer gleichzeitigen Kontrastmittelanreicherung
- Liquor: Pleozytose, selten oligoklonale Banden

MRT-Befunde bei ADEM

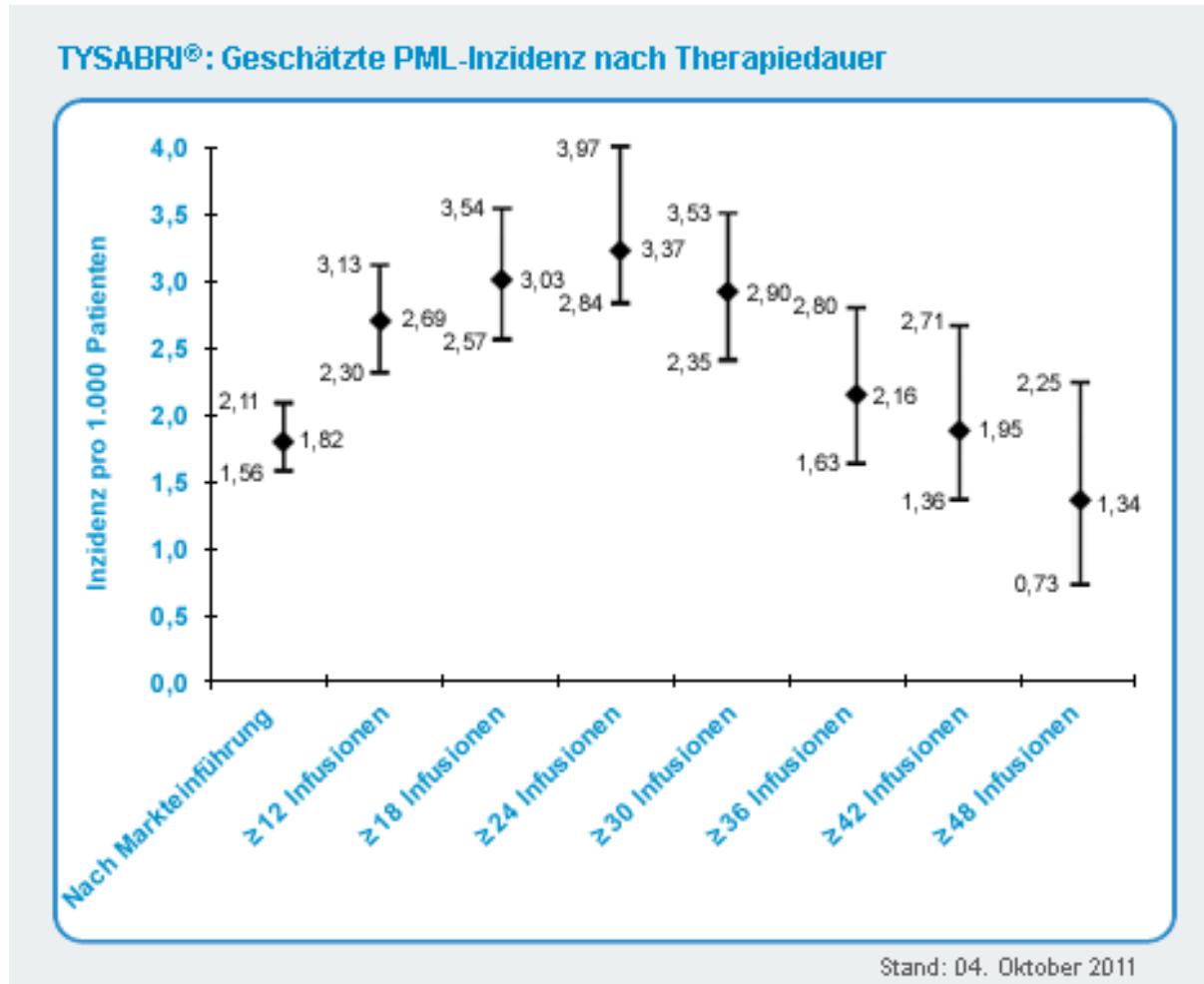


Aus: Tenebaum et al, Neurology 2007; 68: 23-36

Histologie der ADEM



Natalizumab: PML-Inzidenz nach Behandlungsdauer



181 Fälle