

**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

---

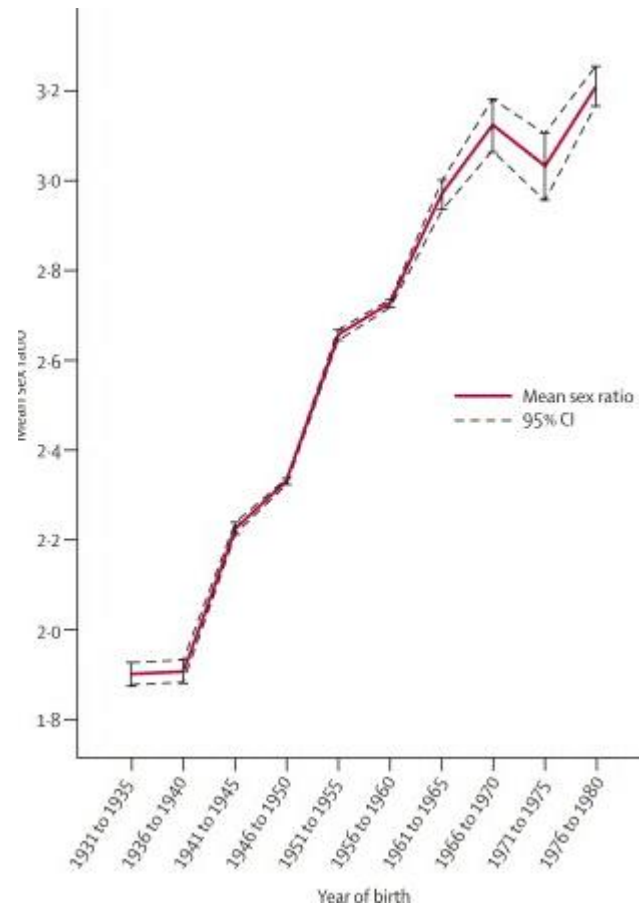
- **Autoimmun**
  - **MS**
    - Klassischer Charcot-Typ
    - Varianten (z.B. Balos konzentrische Sklerose, akute MS Typ Marburg, Schilders diffuse Sklerose)
  - **Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen (NMOSD) (Anti-AQP4-AK)**
  - **MOG-AK-assoziierte Erkrankungen (MOGAD)**
  - **Akute disseminierte 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**

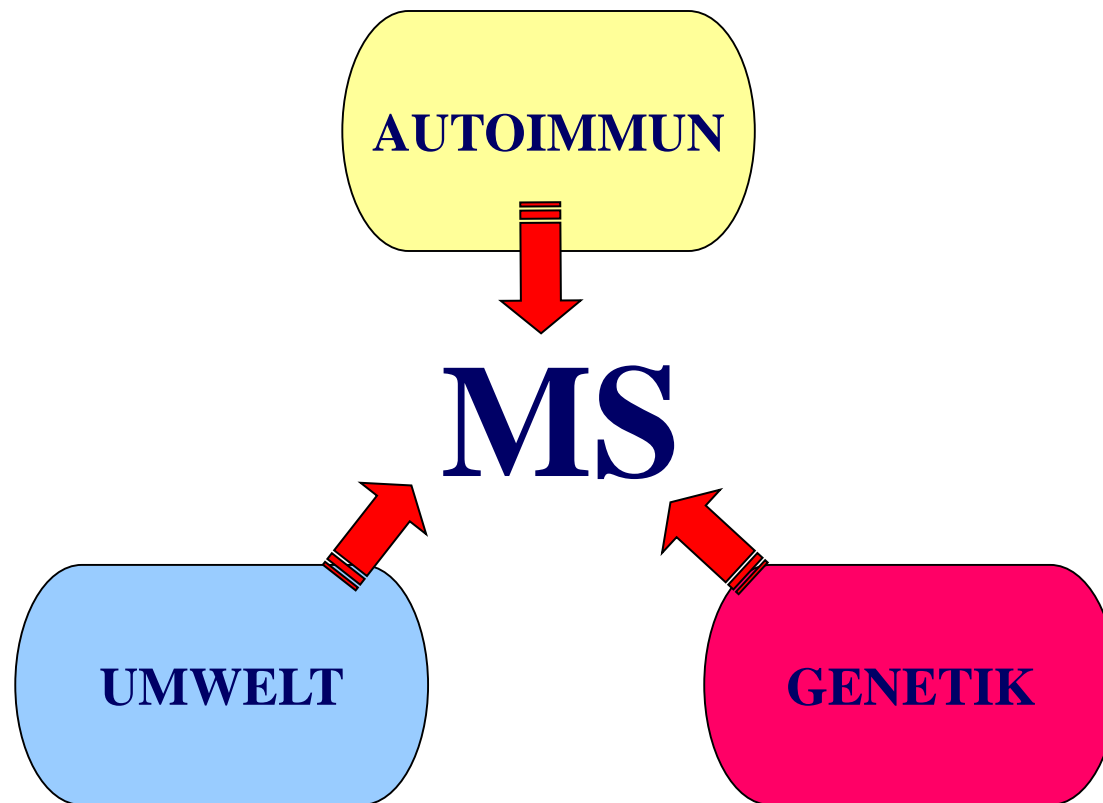
# Das Geschlechterverhältnis verändert sich zu Ungunsten der Frauen



*Orton et al., Lancet Neurol. 2006*

# Ursachen der Multiplen Sklerose

---

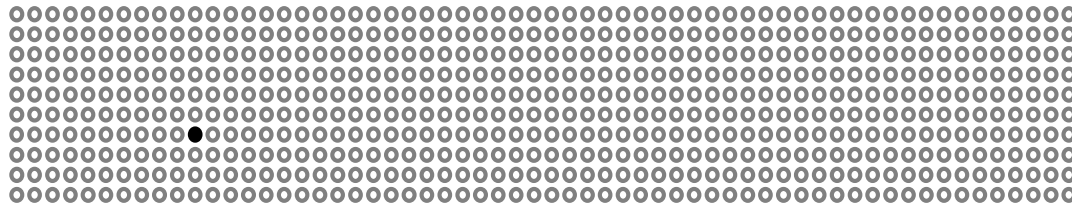




# Erkrankungsrisiko bei der Multiplen Sklerose

---

**Nordeuropäer 1:600**



**Kind (ein betroffener Elternteil) 1:200**



**Betroffenes Geschwister/zweieiiger Zwilling 1:40**



**Kind (beide Elternteile betroffen) 1:17**

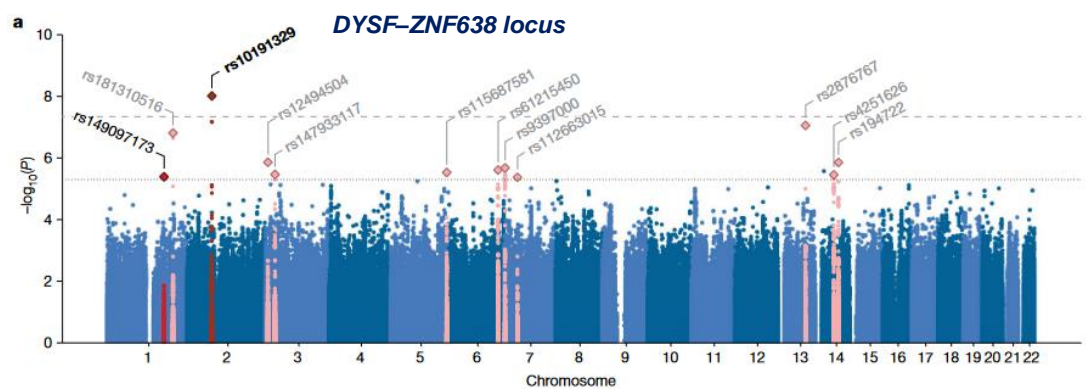
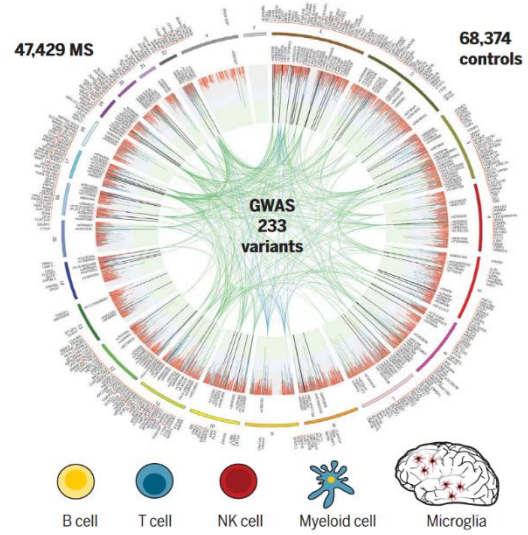
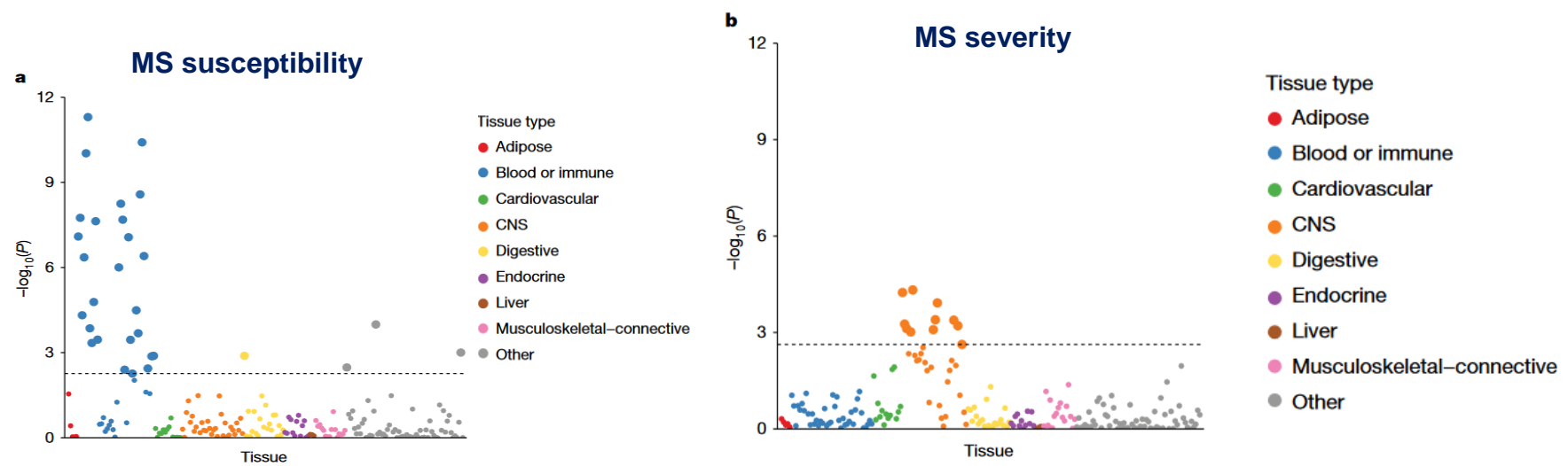


**Betroffener eineiiger Zwilling 1:3**

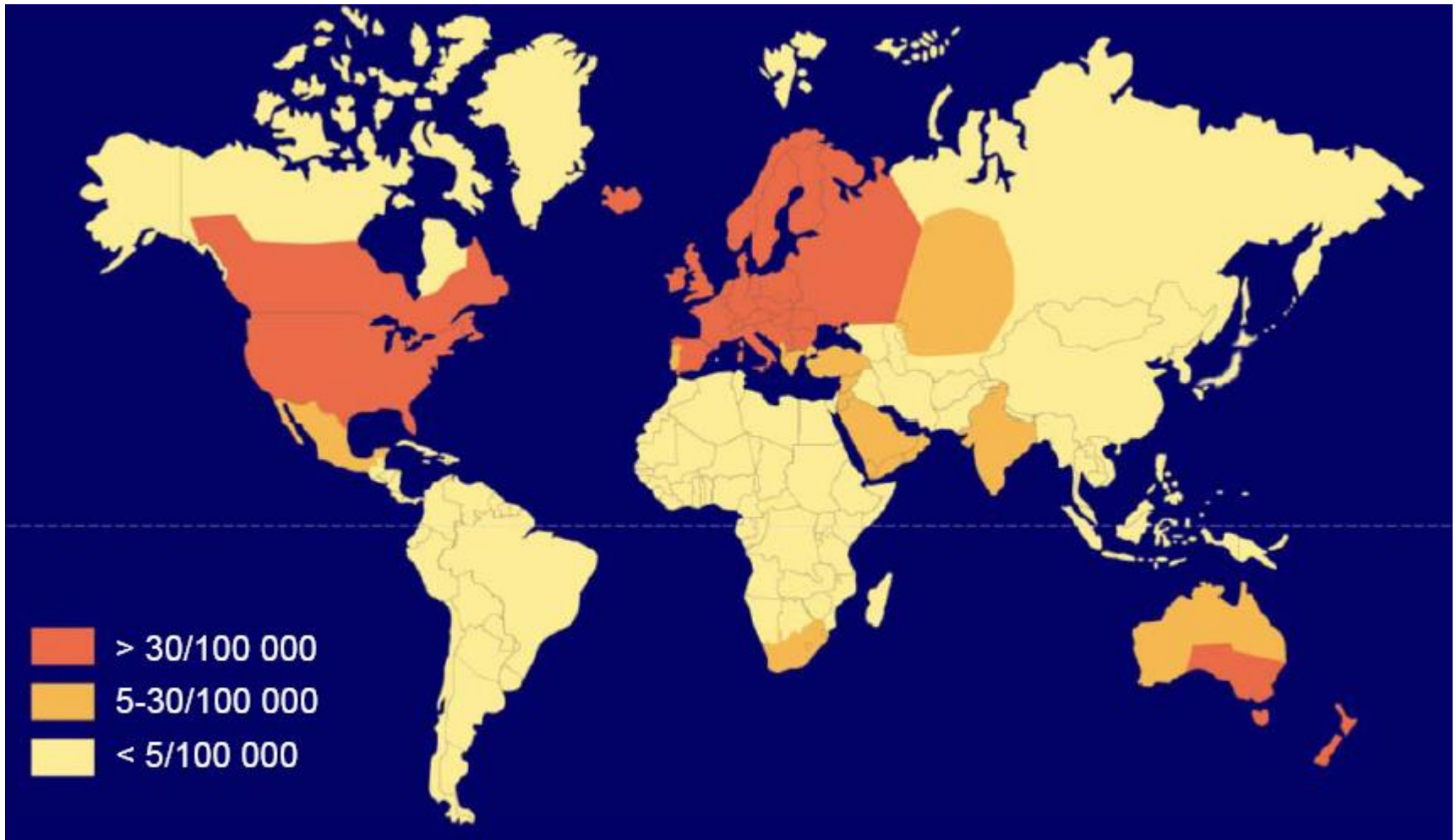


*aus: Mc Alpine's  
Multiple Sclerosis 1998*

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



# Weltweites Vorkommen der Multiplen Sklerose

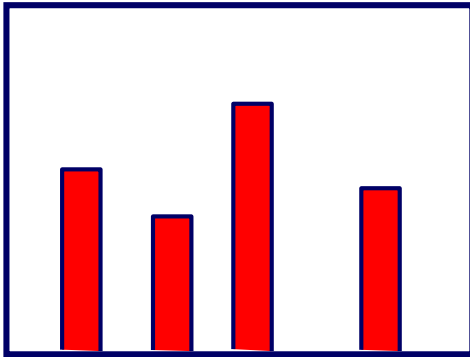


# Pathogenese der MS

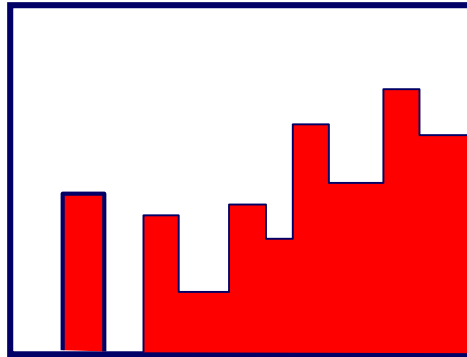


# Krankheitsverläufe der MS

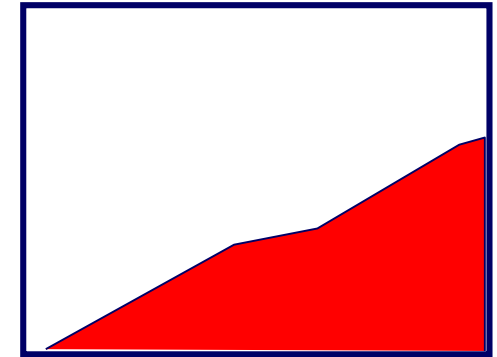
---



**Schubhaft**



**Sekundär progredient**



**Primär progredient**

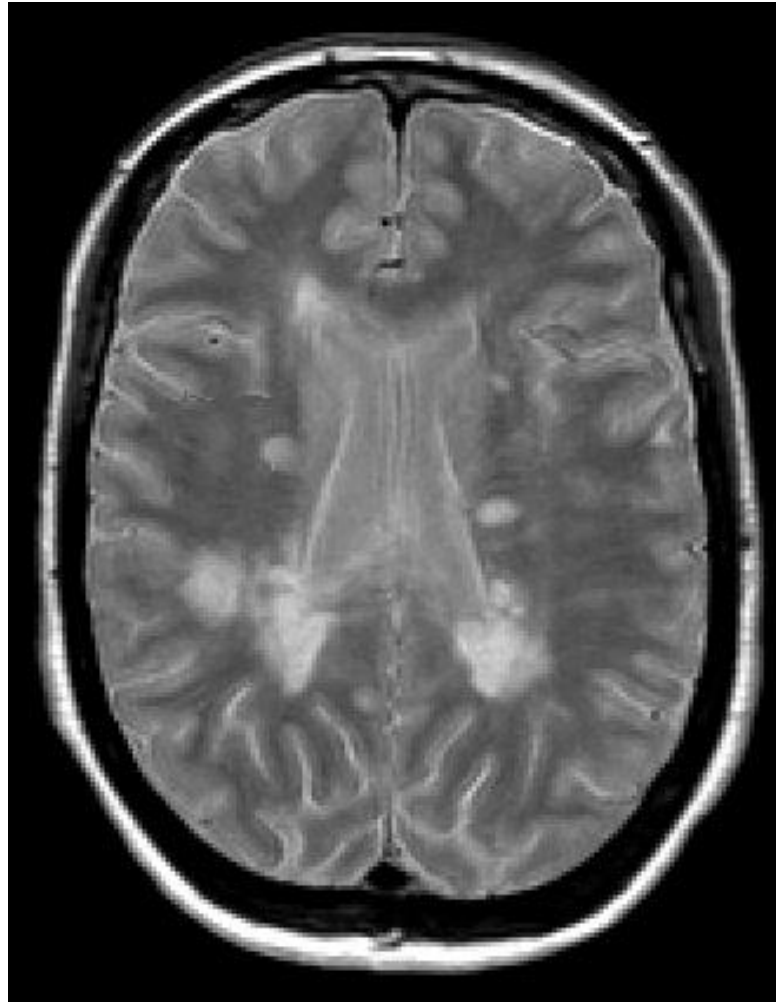
# Kriterien, um einen Schub zu definieren:

---

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

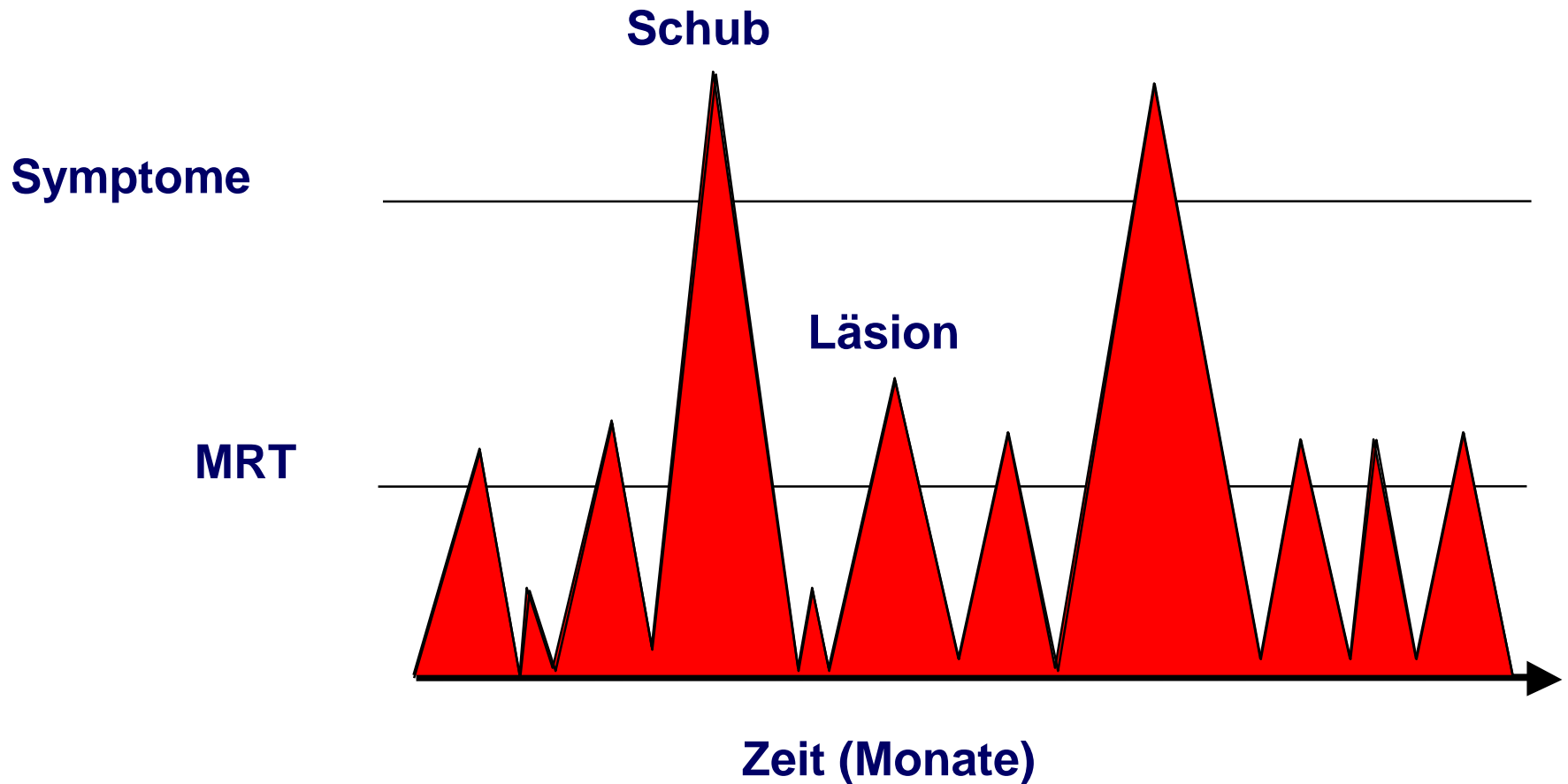
# Akuter MS-Schub: die Spitze des Eisbergs

---



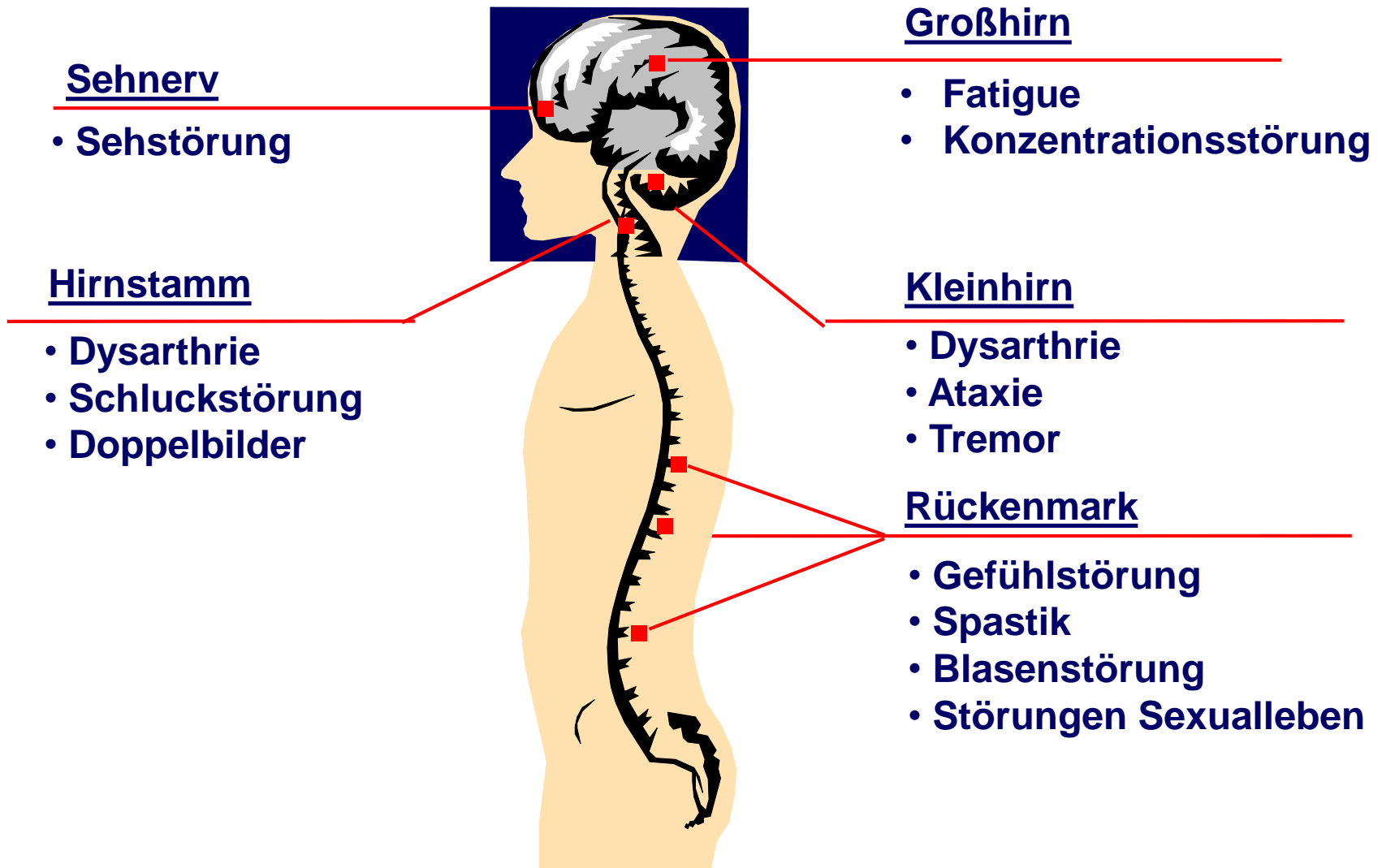


# Akuter MS-Schub: die Spitze des Eisbergs





# Klinik der MS

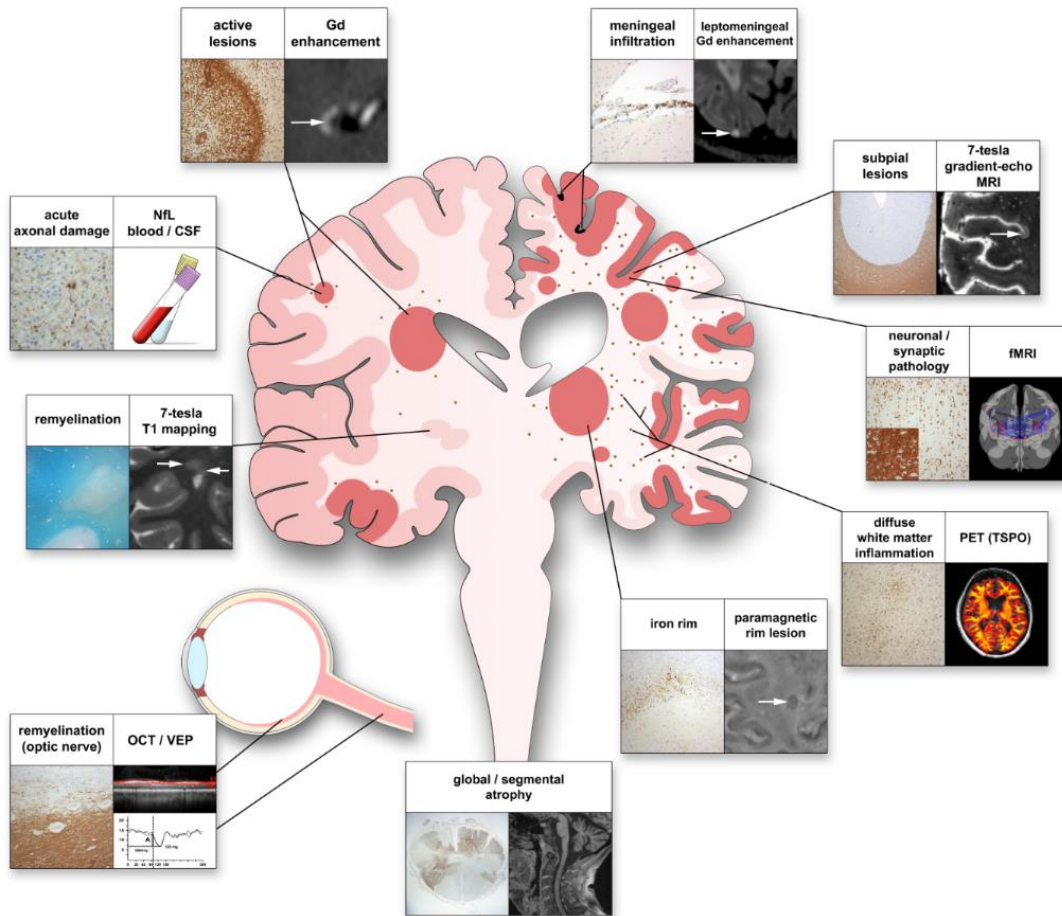


# Outline

---

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

# MS-Krankheitsverlauf als Ausdruck verschiedener Pathomechanismen



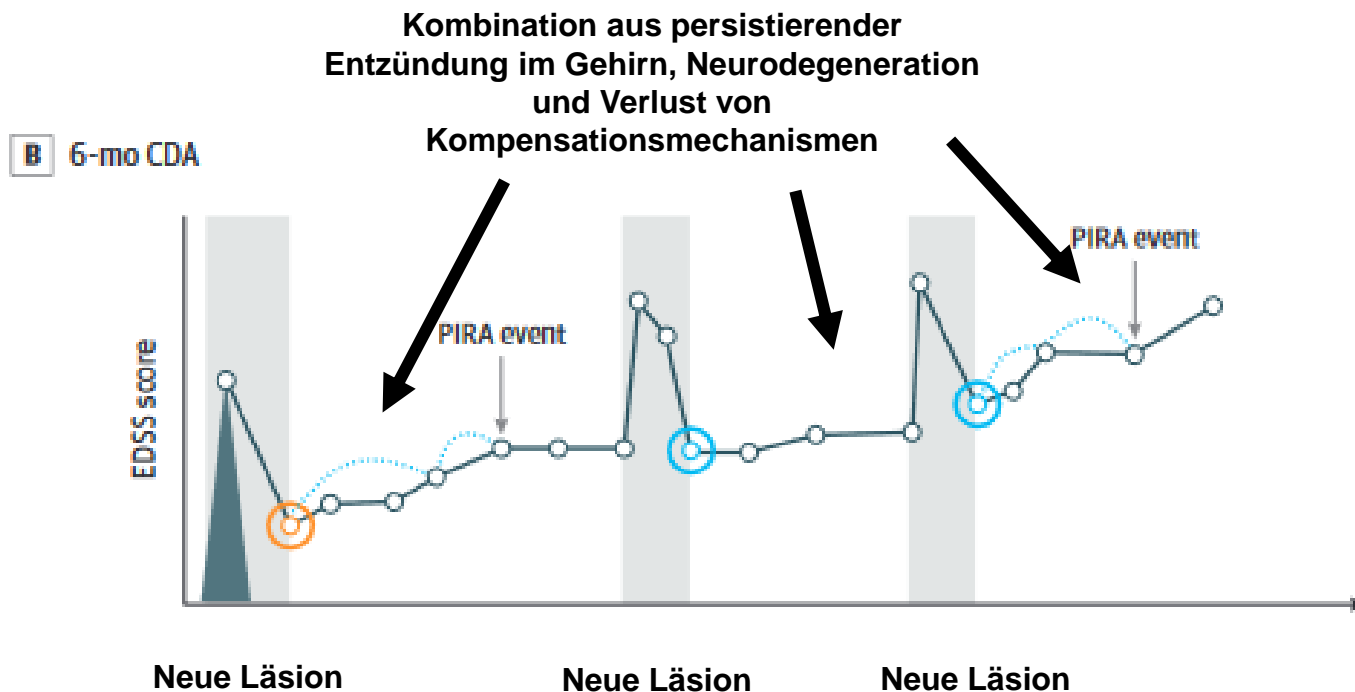
## Schädigungsmechanismen

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

## Kompensationsmechanismen

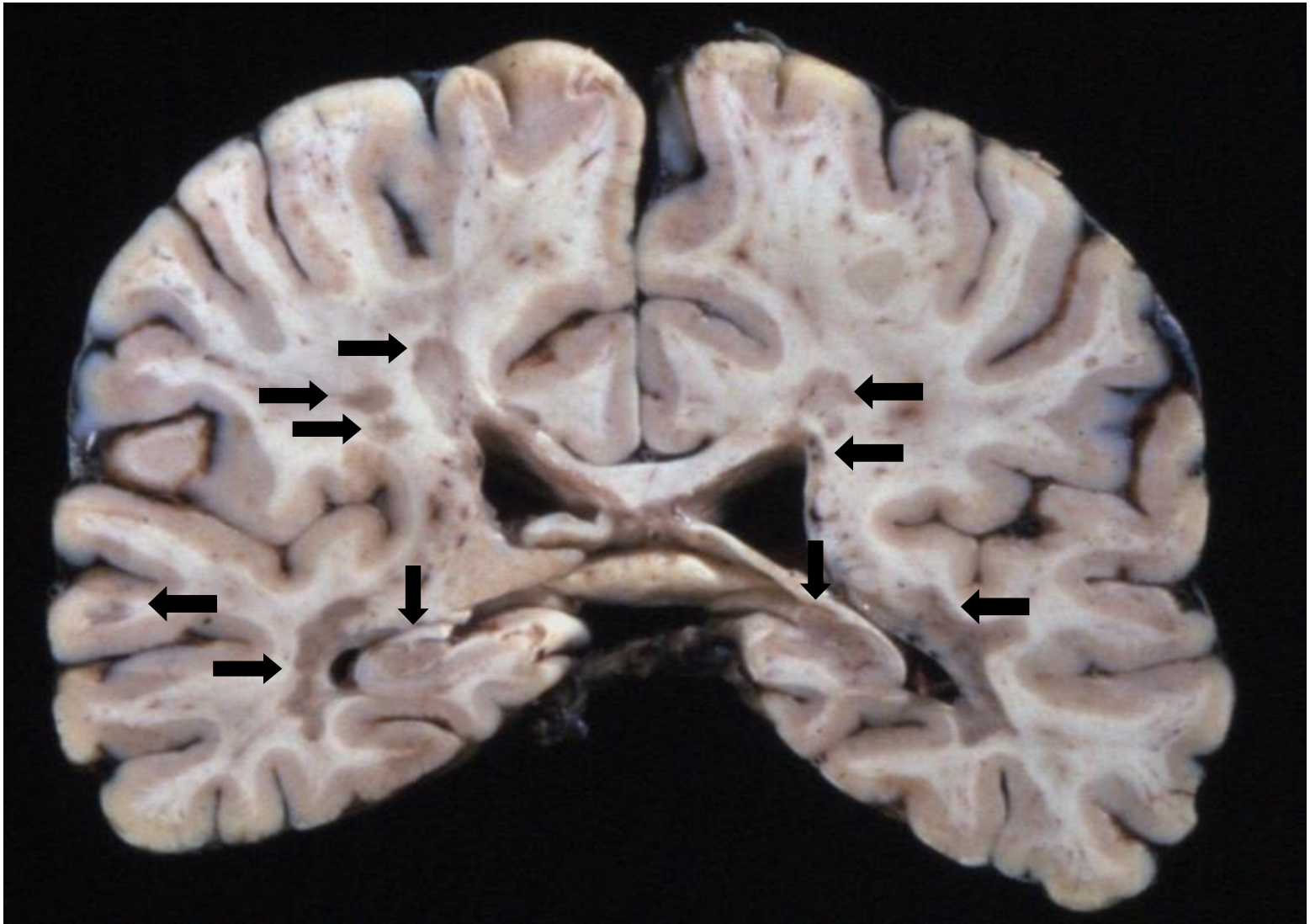
- Neuronale Plastizität
- Remyelinisierung

# Pathomechanismen der Krankheitsprogression

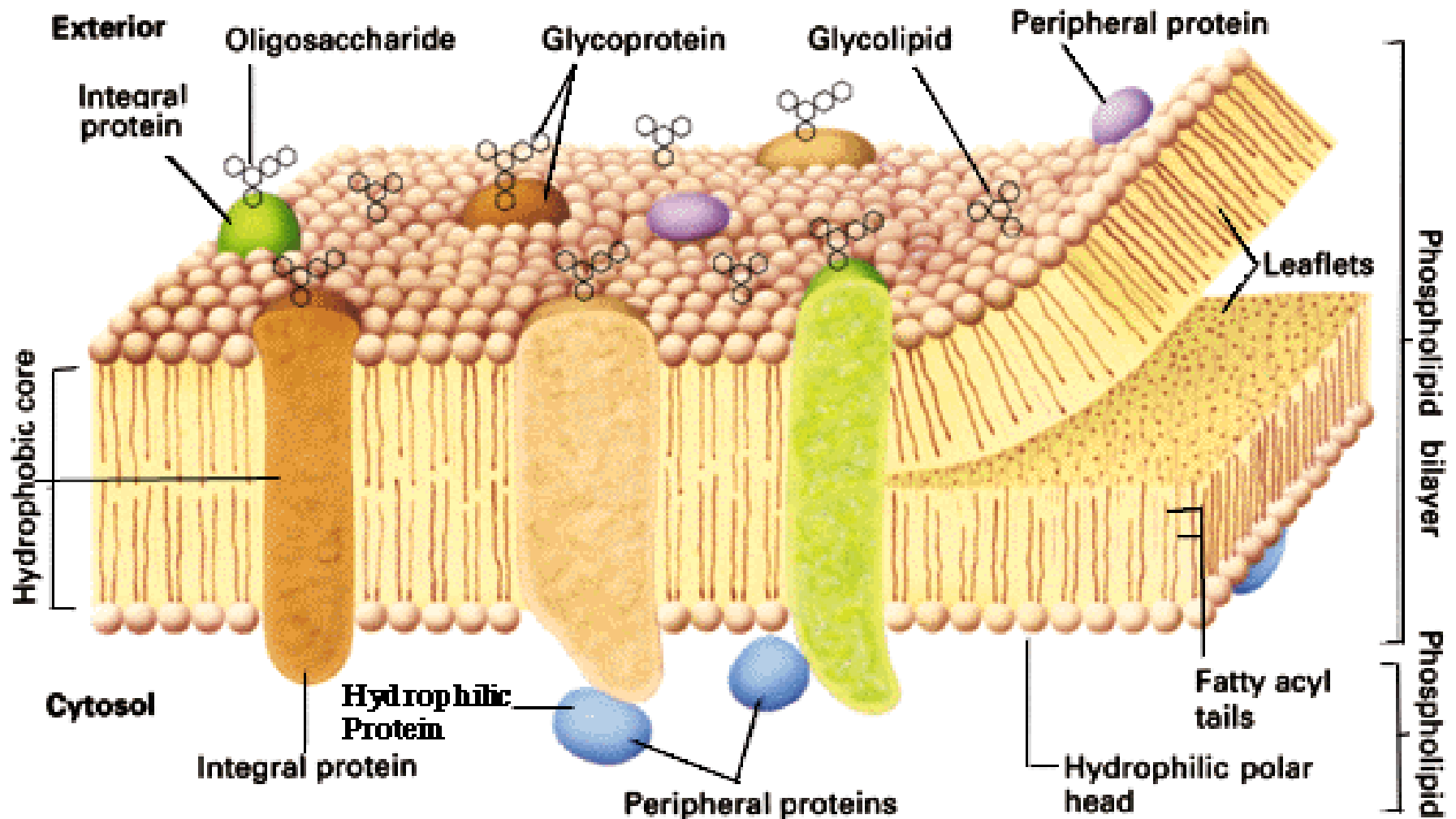


**PIRA: Progression independent of relapses**

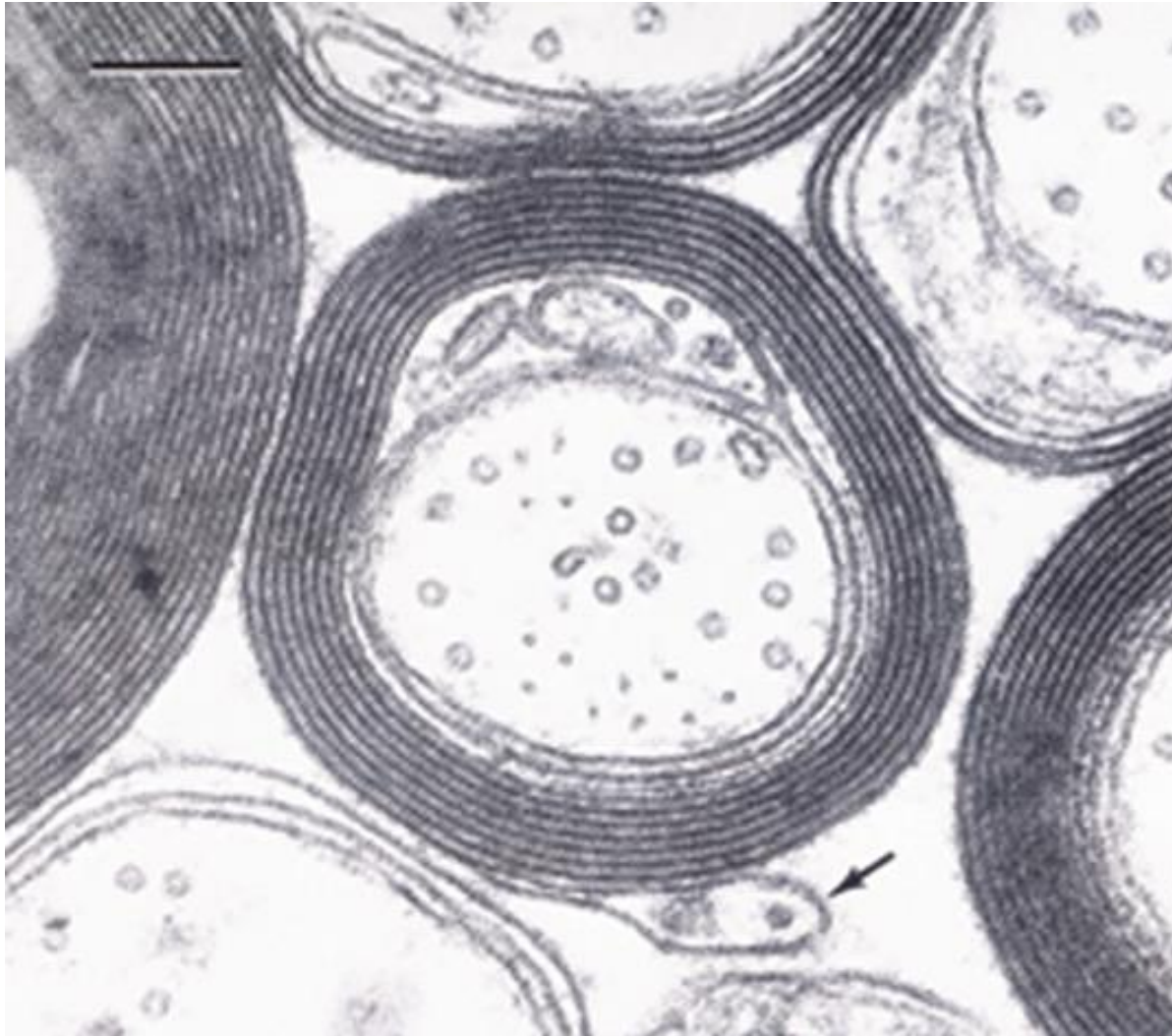
# Makroskopie



# Myelin besteht aus Lipiden und Proteinen

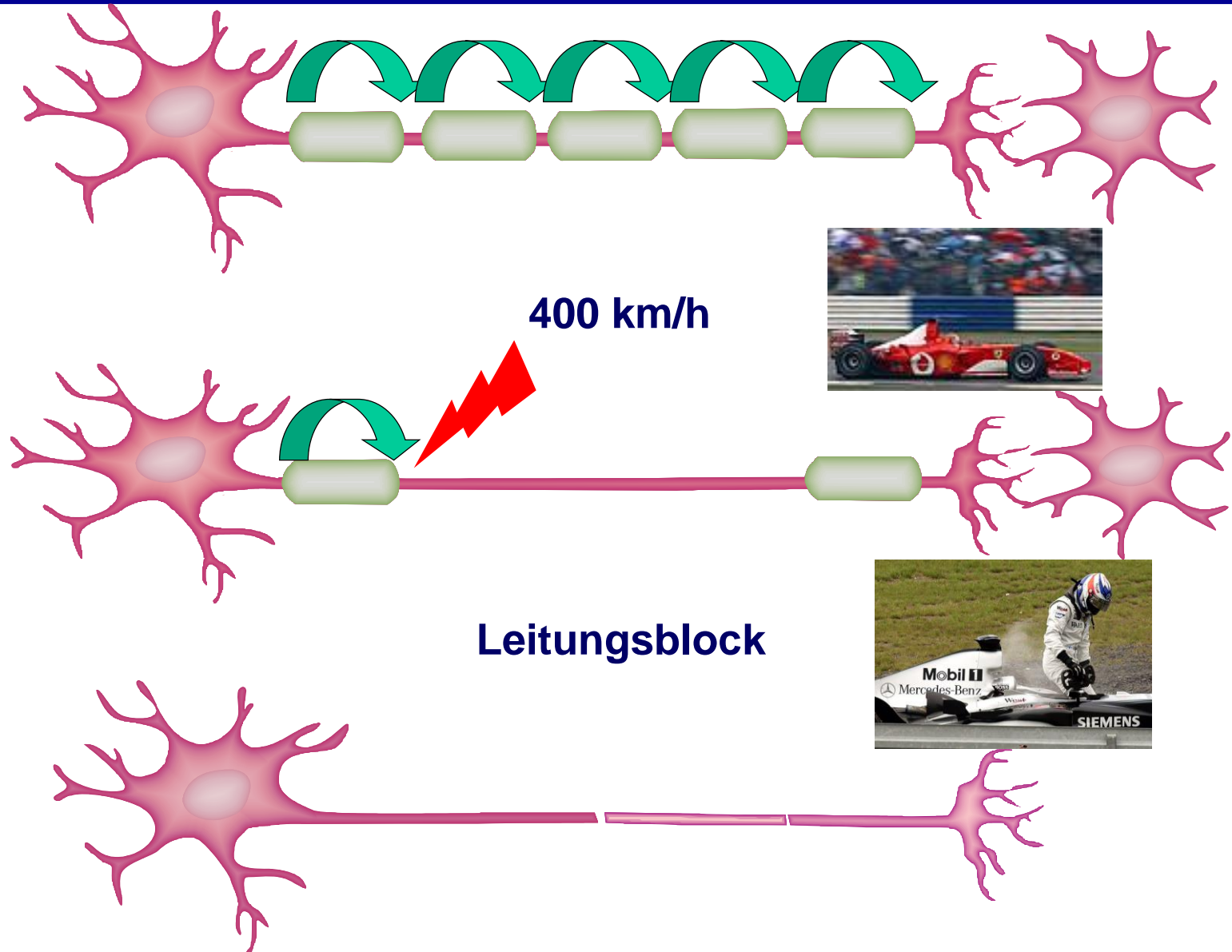


# Die Myelinscheide im EM





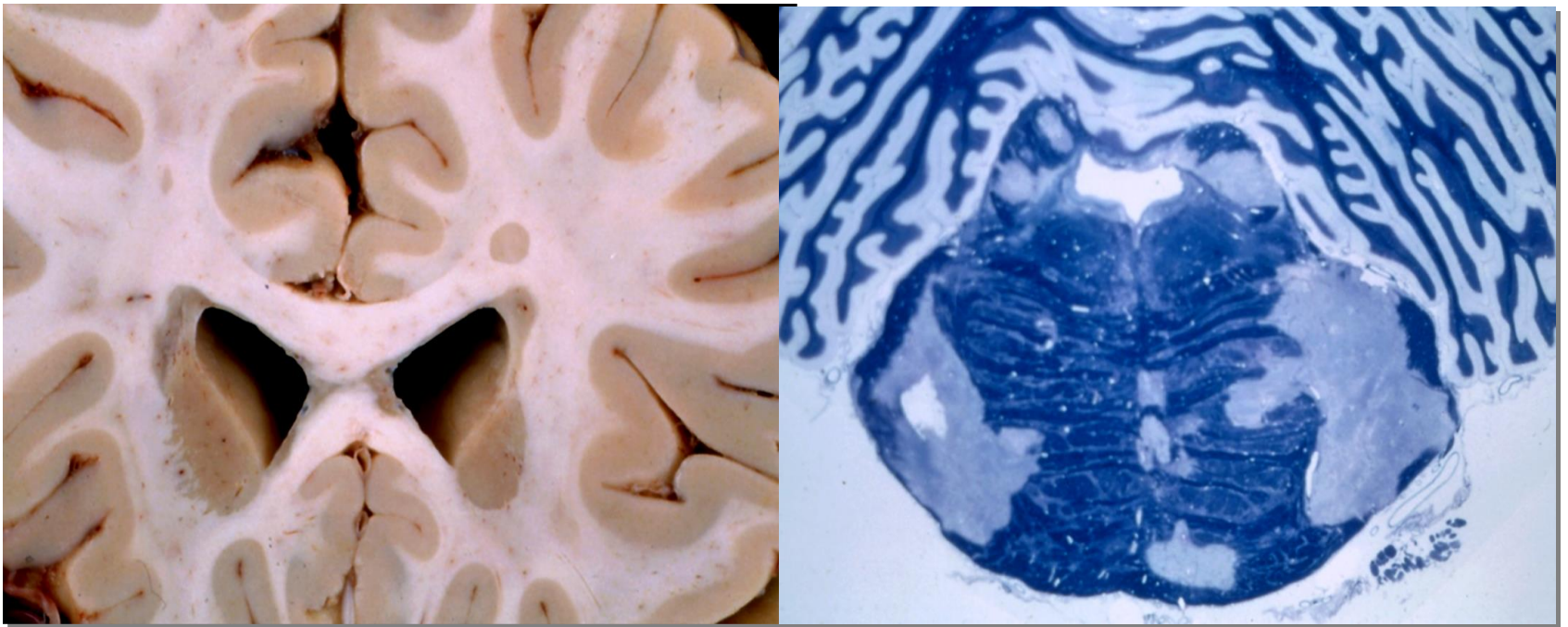
# Funktion der Markscheide





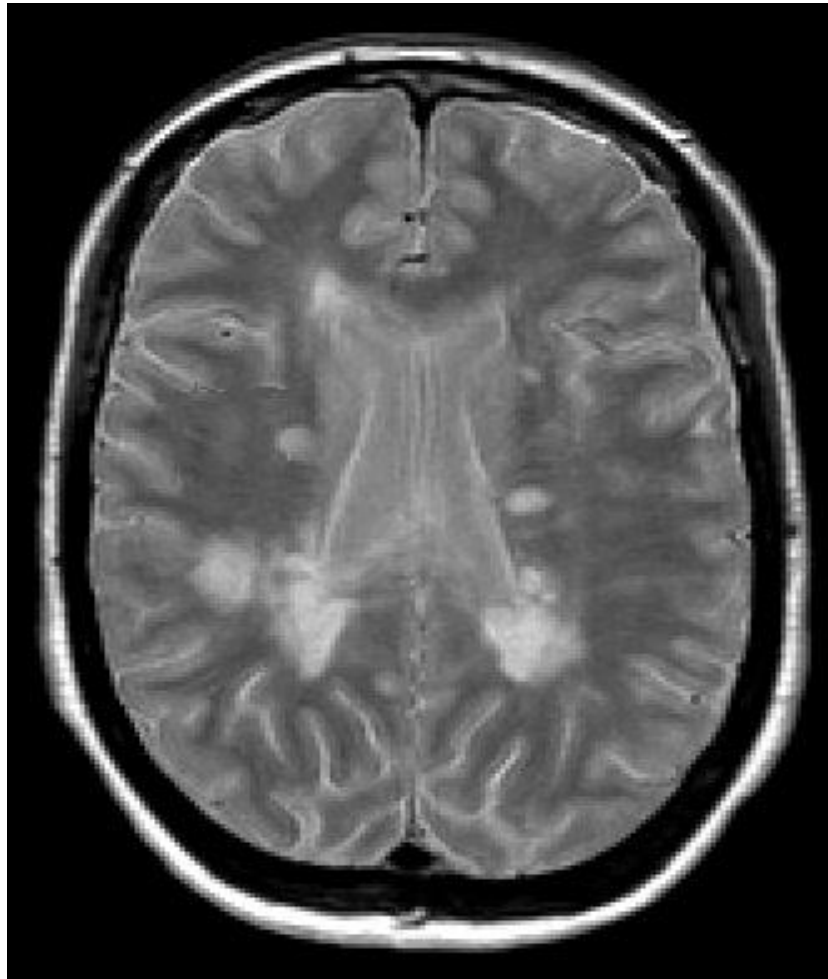
# Der MS-Plaque

---



# Der MS-Plaque

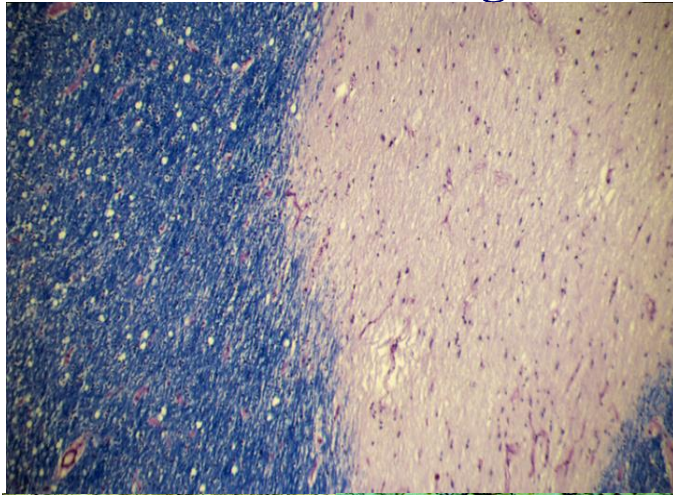
---



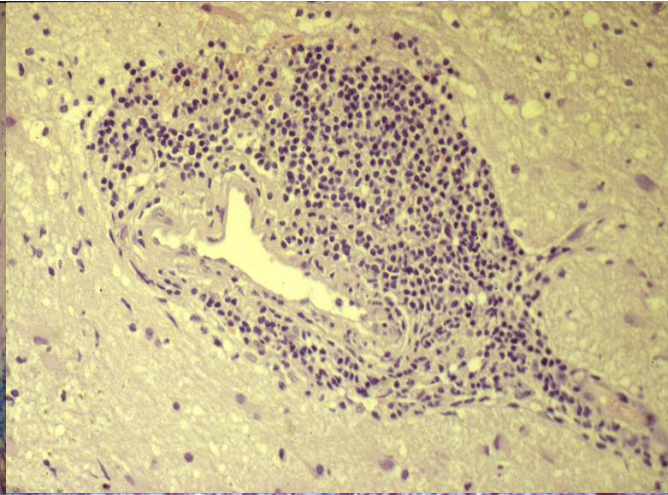


# Histopathologie der MS

**Entmarkung**

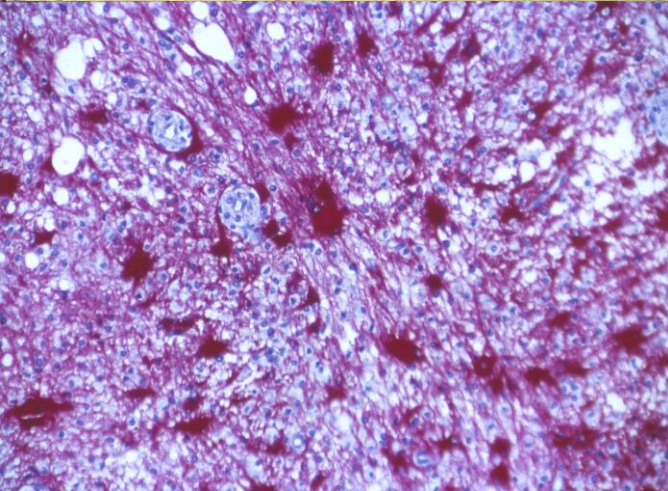
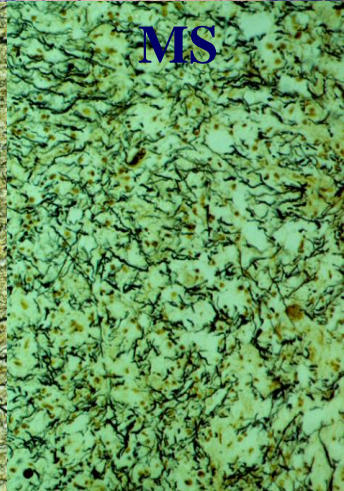
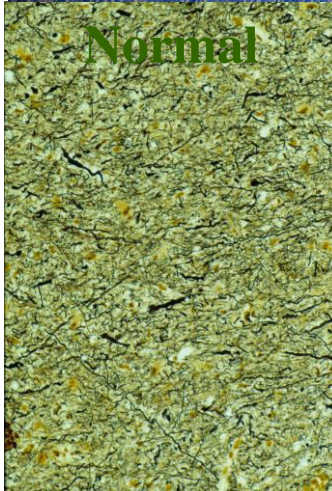


**Entzündung**



**Normal**

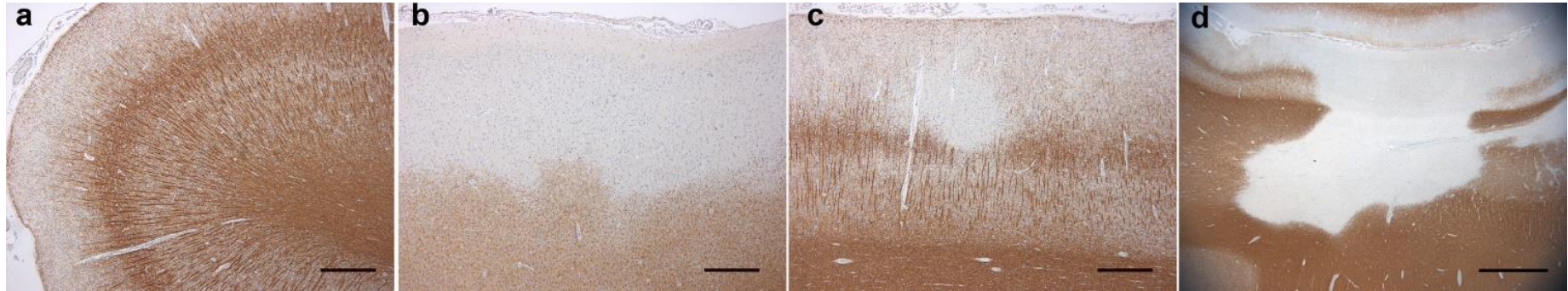
**MS**



**Axonverlust**

**Gliose**

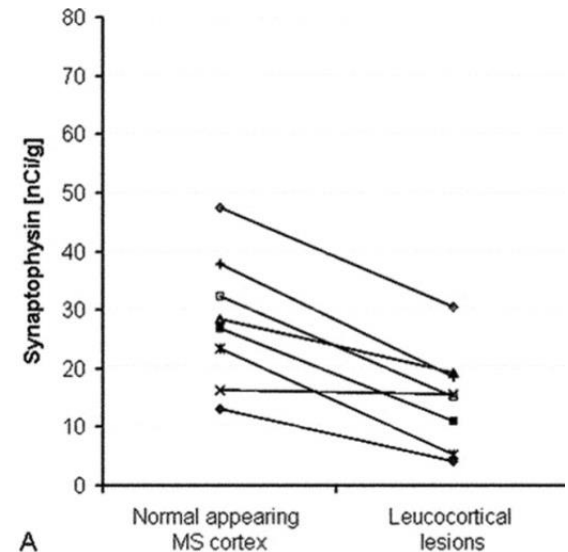
# Kortikale Läsionen bei MS



*Kuhlmann et al, Acta Neuropathol 2017*

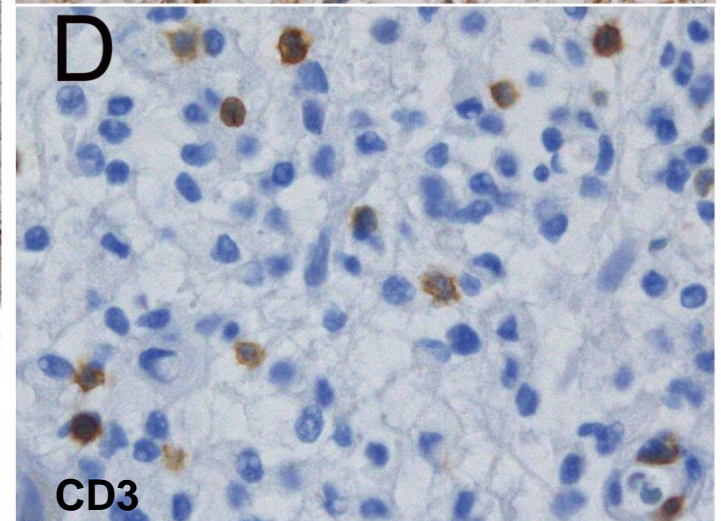
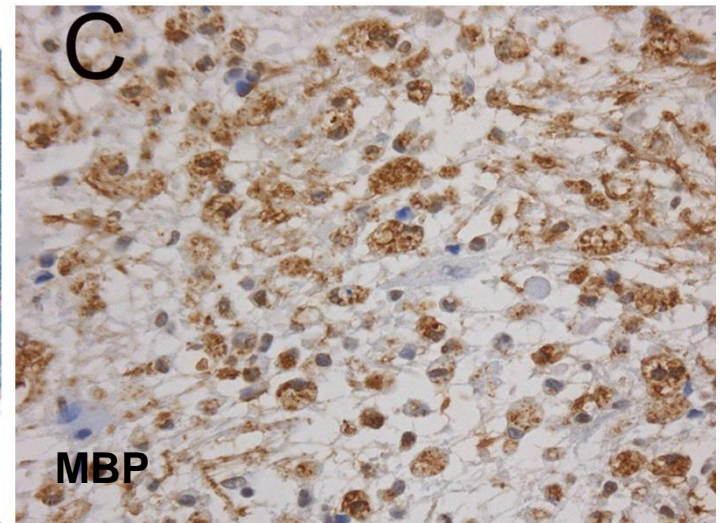
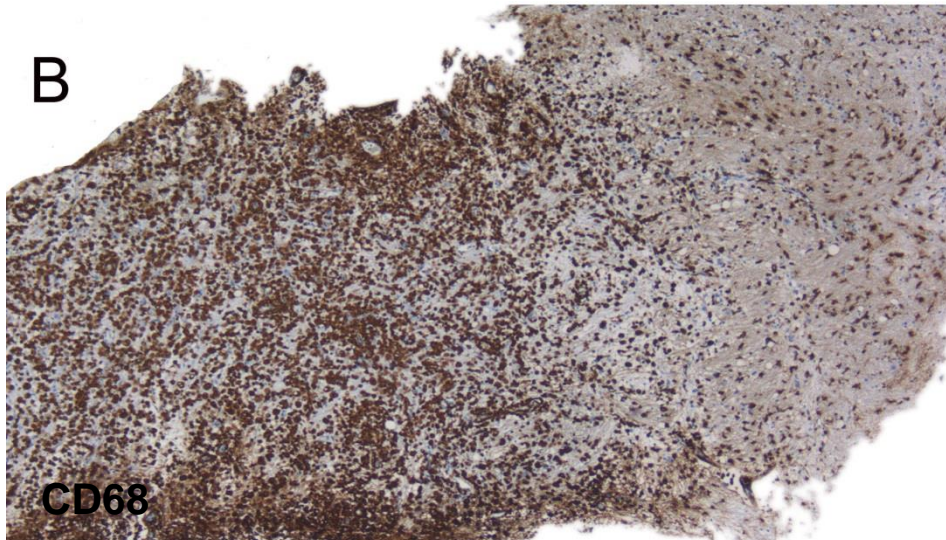
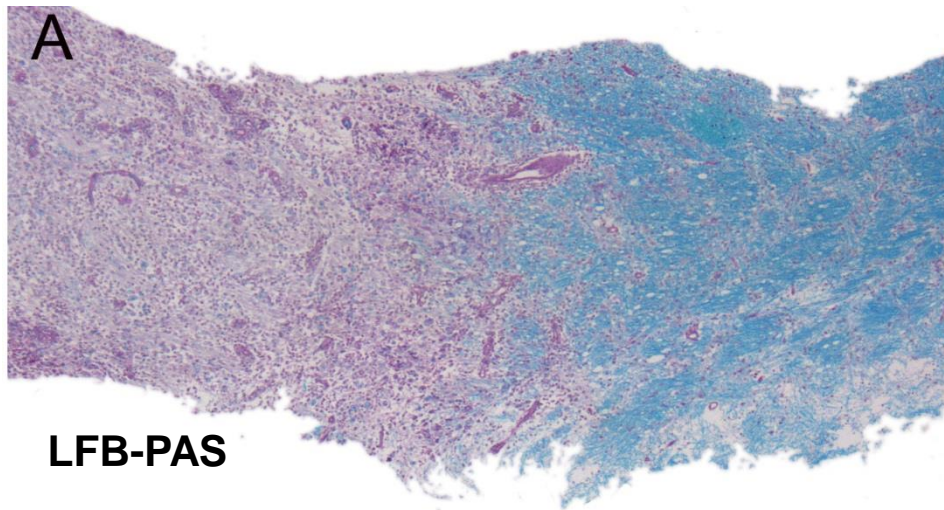
Cell densities and morphometric analyses	Leukocortical lesions (MS)	Normal-appearing neocortex (MS)	<i>p</i> Value (two-tailed)*
Neuronal density, cells/mm <sup>2</sup>	78 (10)	86 (13)	0.031
Neuronal size, μm <sup>2</sup>	123.1 (19.1)	135.7 (17.0)	0.005

*Wegner et al, Neurology 2006*



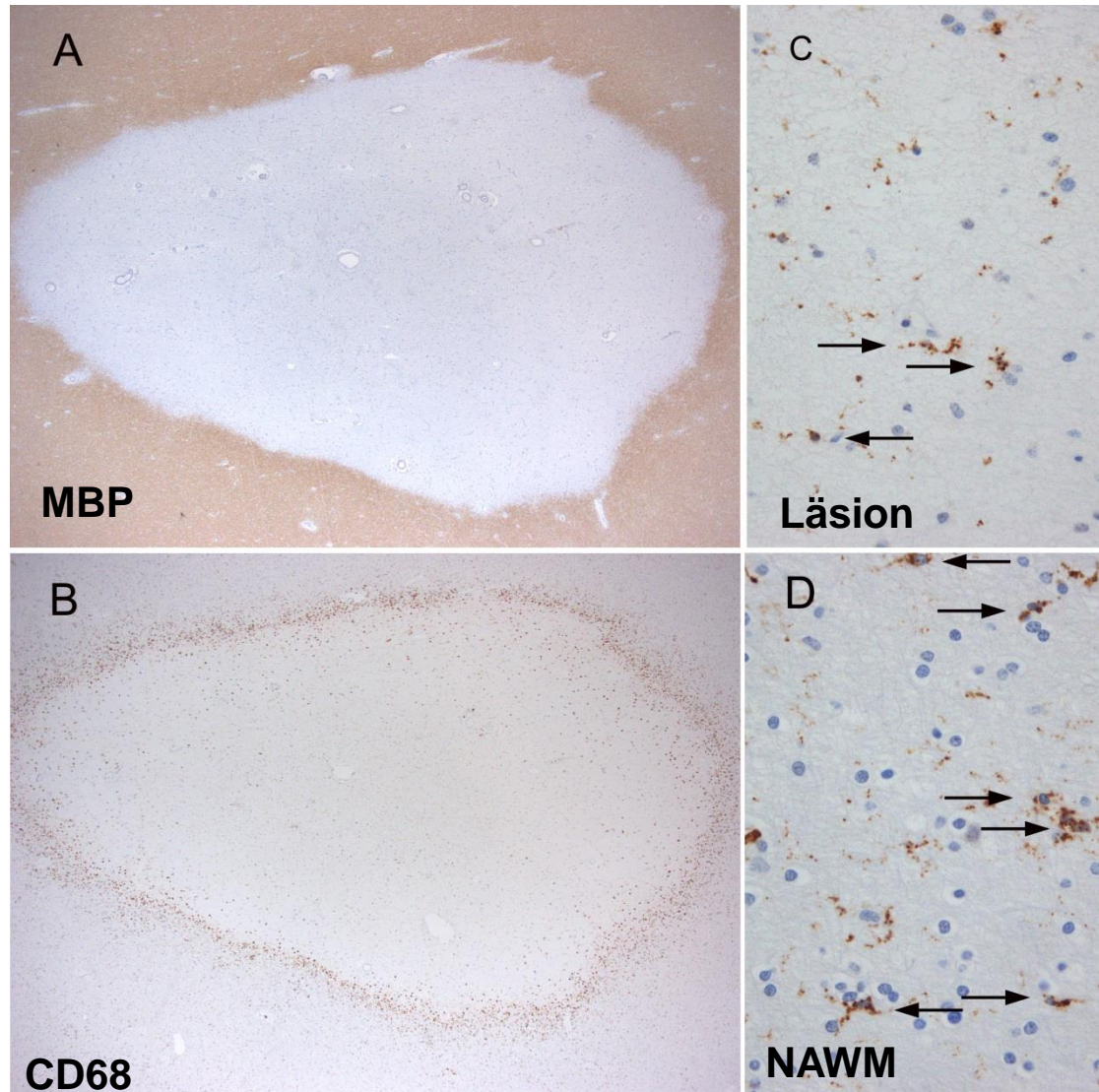


# Entzündungszellen und Myelinphagozytose in MS-Läsionen

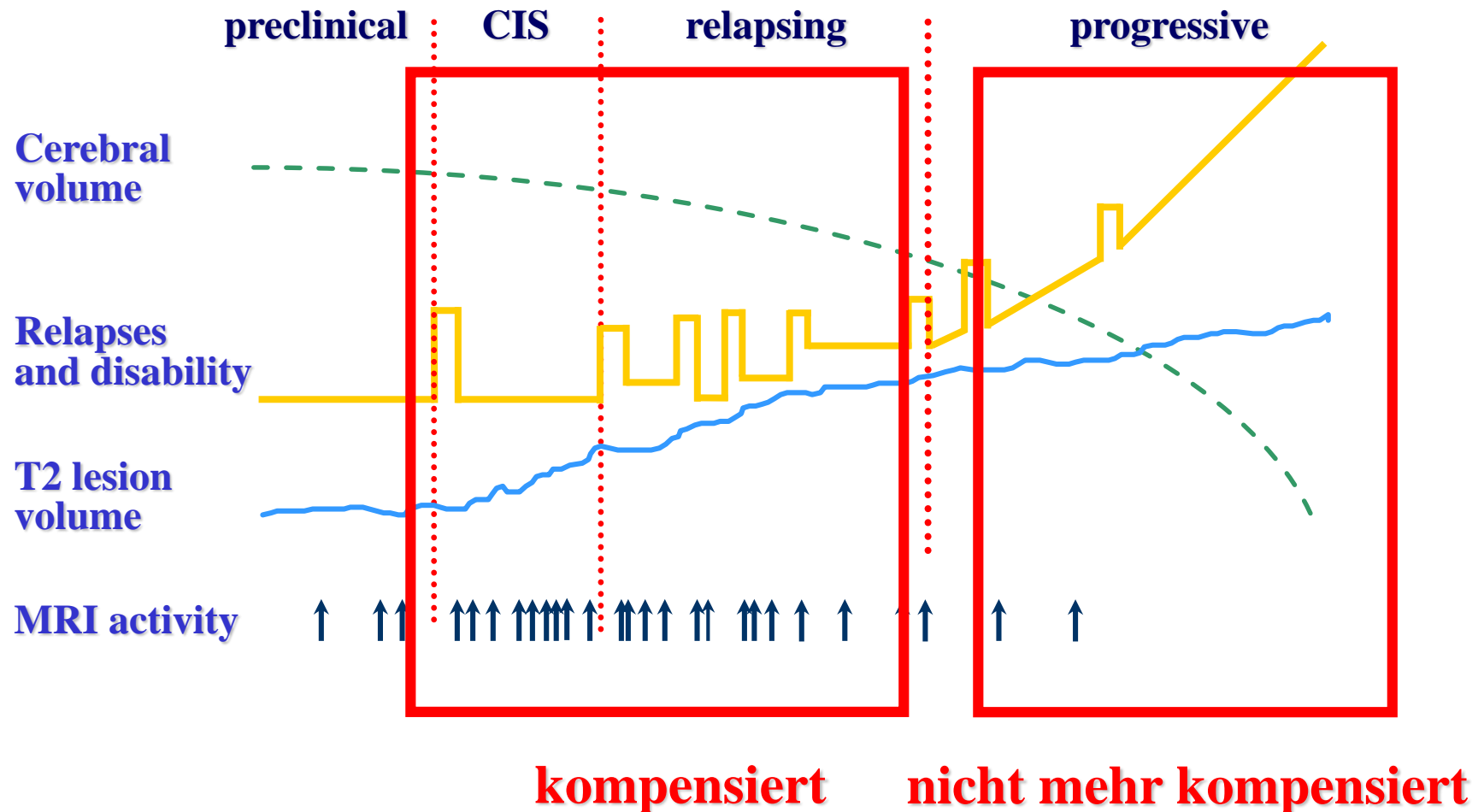




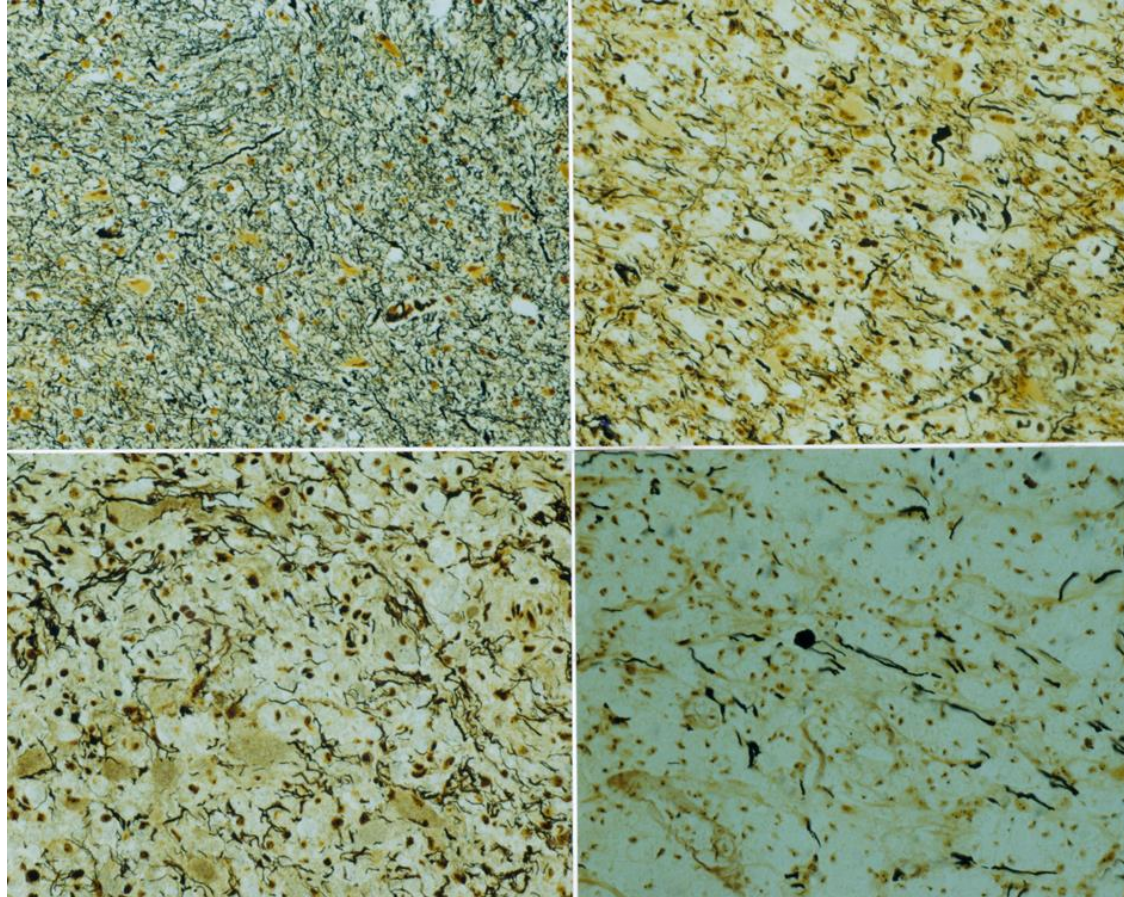
# Persistierende Entzündung in chronischen MS-Läsionen



# Klinischer Verlauf der Multiple Sklerose:



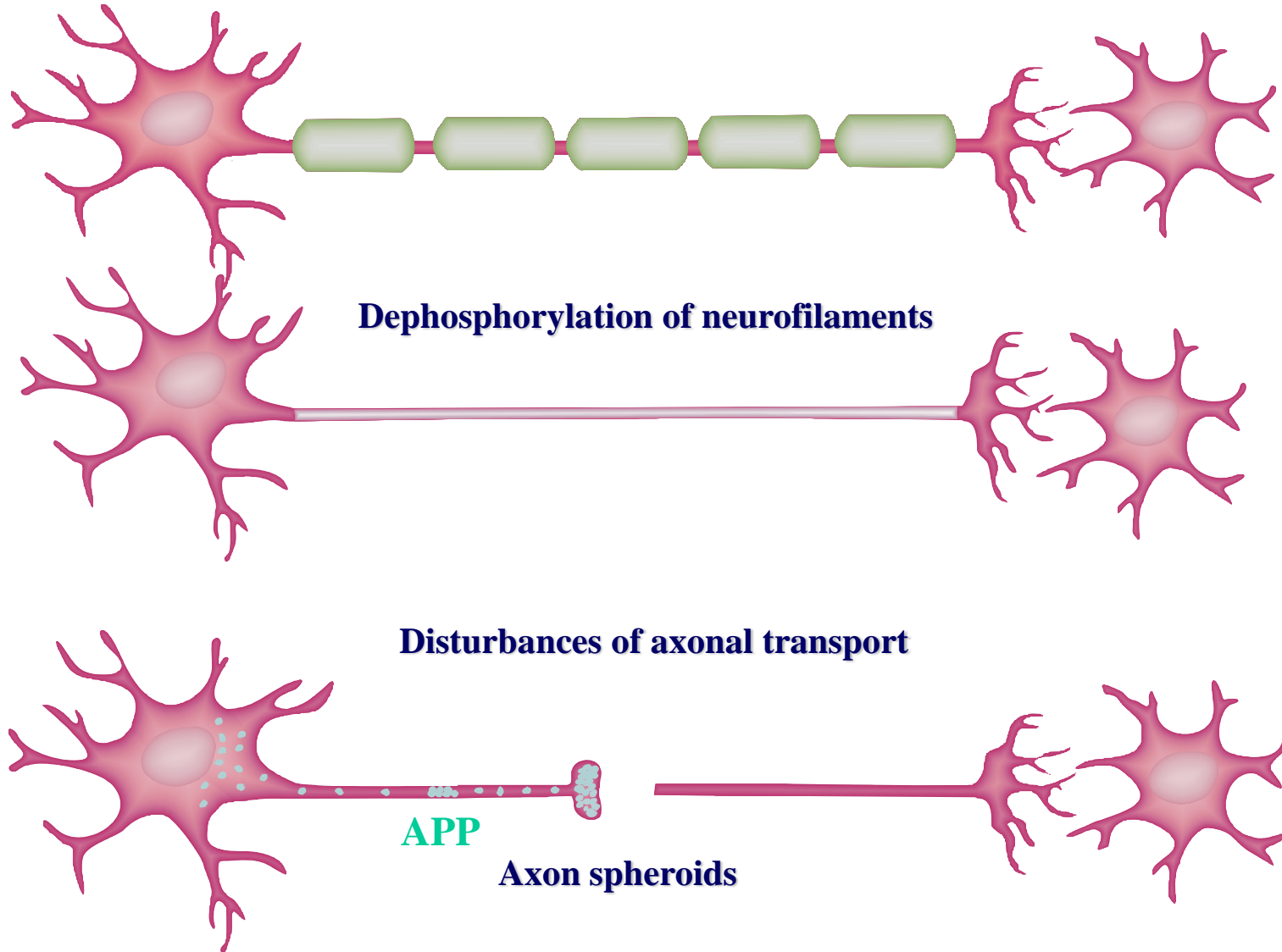
# Axonaler Verlust als Ursache für das neurologische Defizit bei der MS



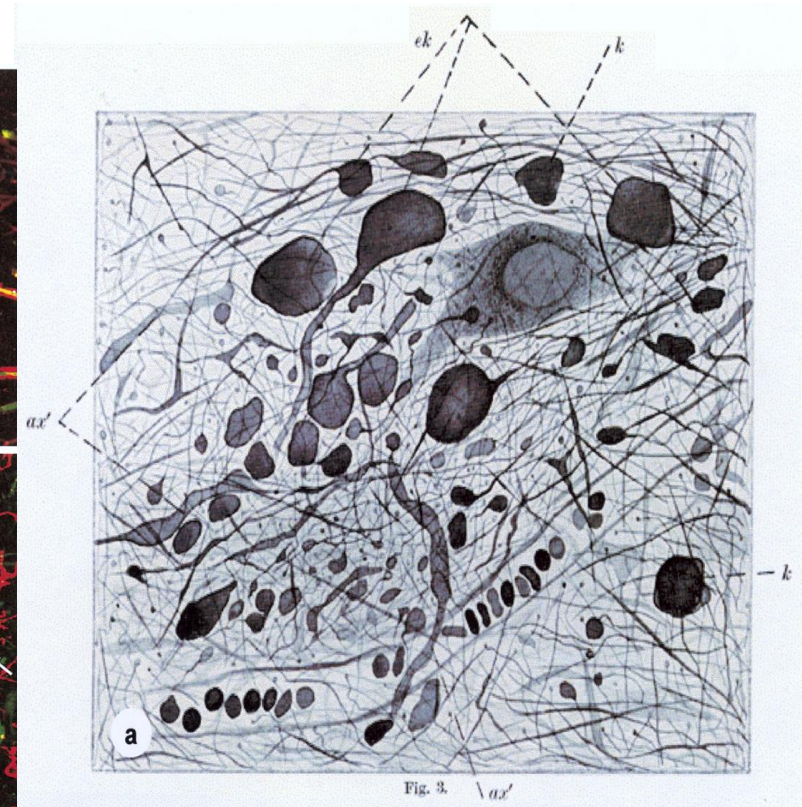
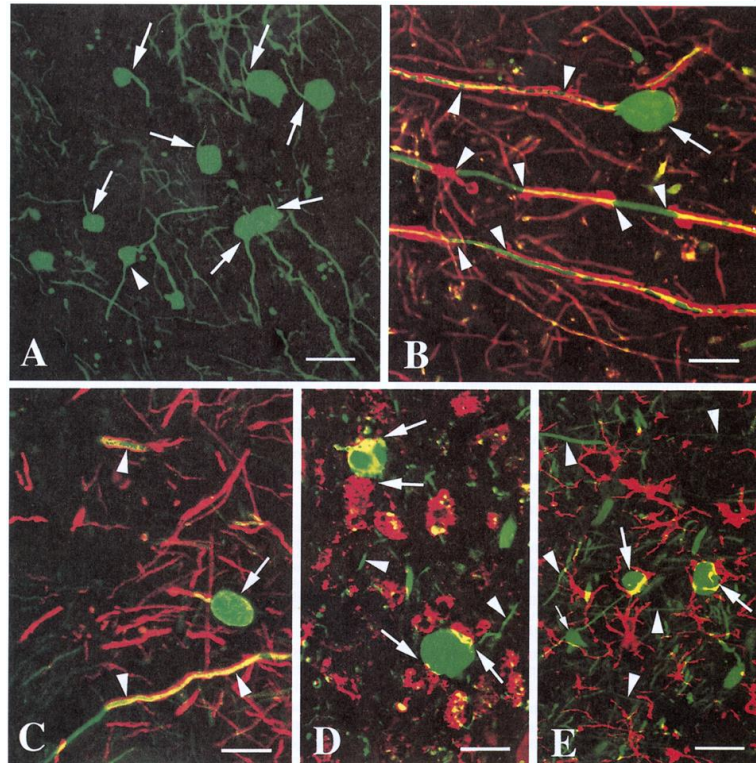
- In chronischen MS-Läsionen sind im Durchschnitt ca. 60 % der Axone zerstört (Mews et al., Mult. Scler., 1998; Lovas et al., Brain 2000)



# Nachweis der akuten axonalen Schädigung



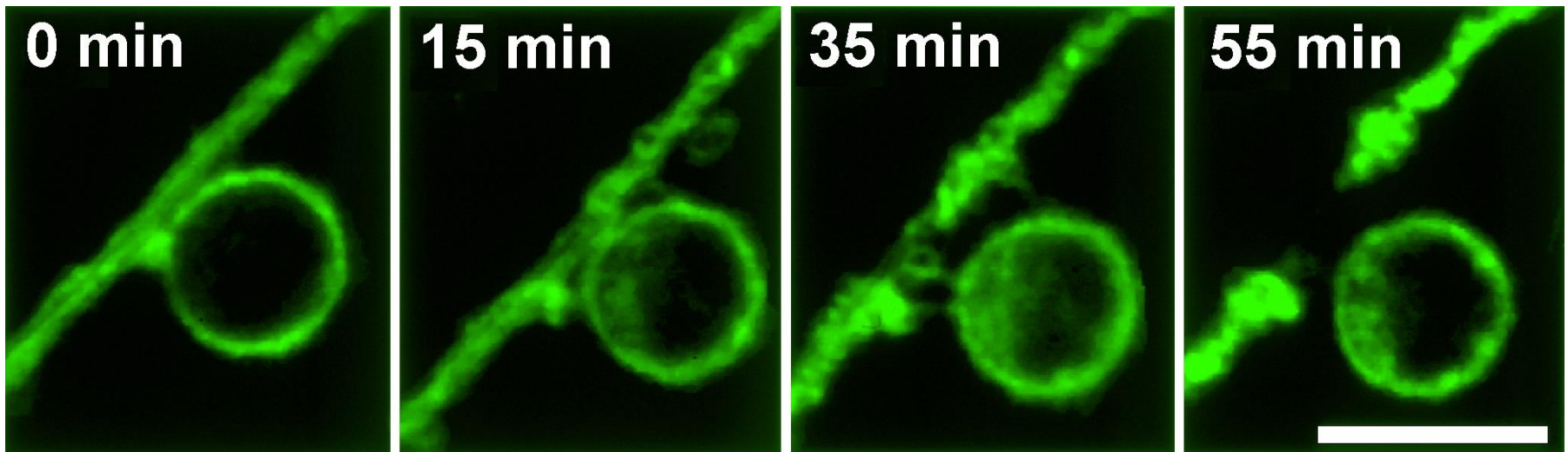
# Akuter axonaler Schaden in MS-Läsionen



*Trapp, NEJM 1998*

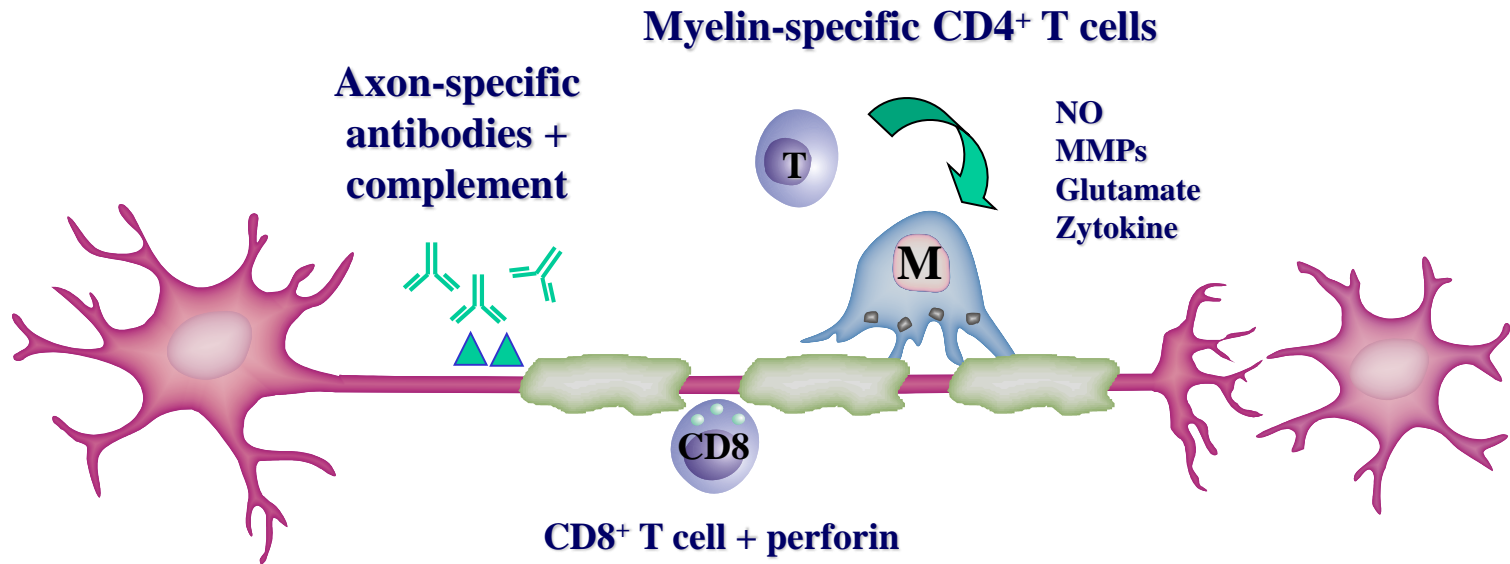
*Doinikow, Z ges. Neurol. Psych,  
1915; 27:151-178*

# CD8<sup>+</sup> zytotoxische T-Zellen und akuter axonaler Schaden



*Neumann et al., Trends Neurosci. 2002*

# Mechanismus des akuten axonalen Schadens

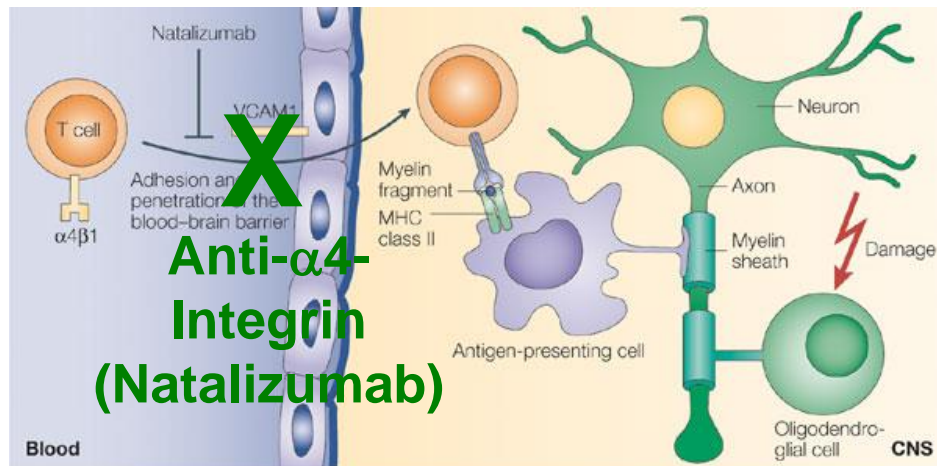
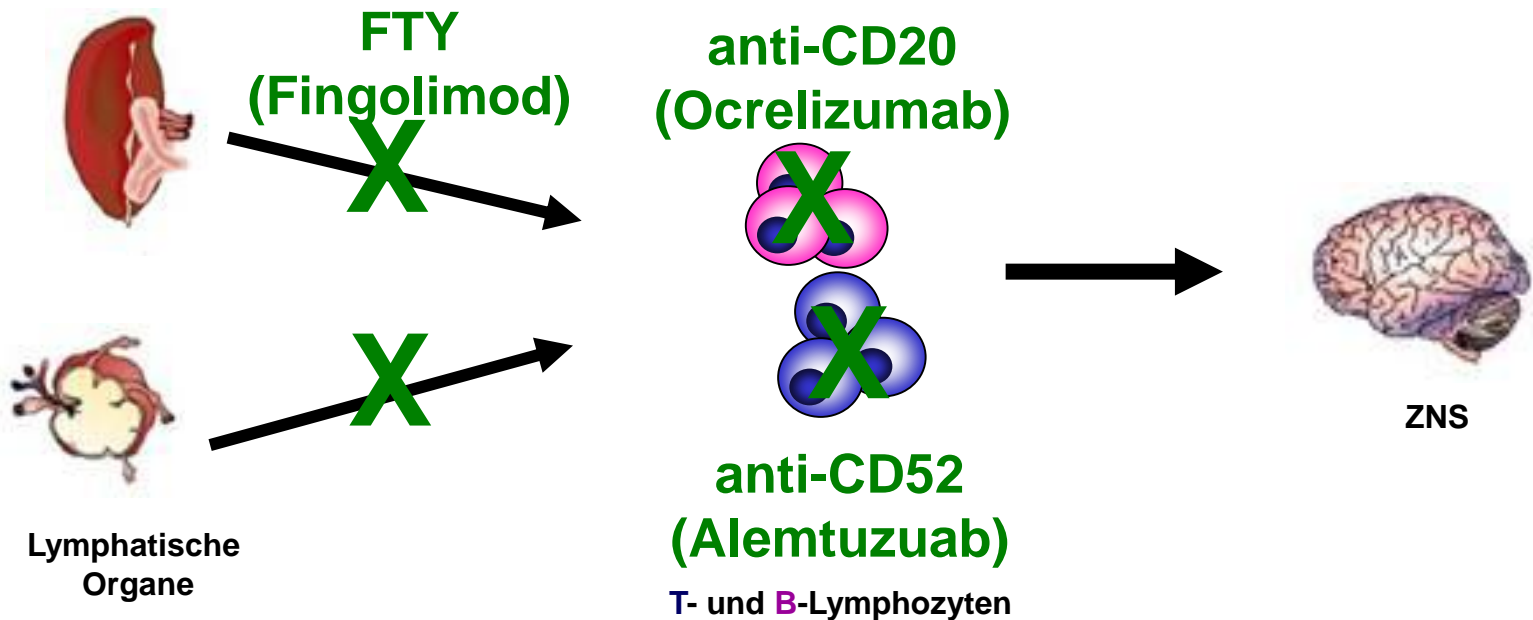




# Pathogenese der MS



# Aktuelle Therapiekonzepte der MS



# 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

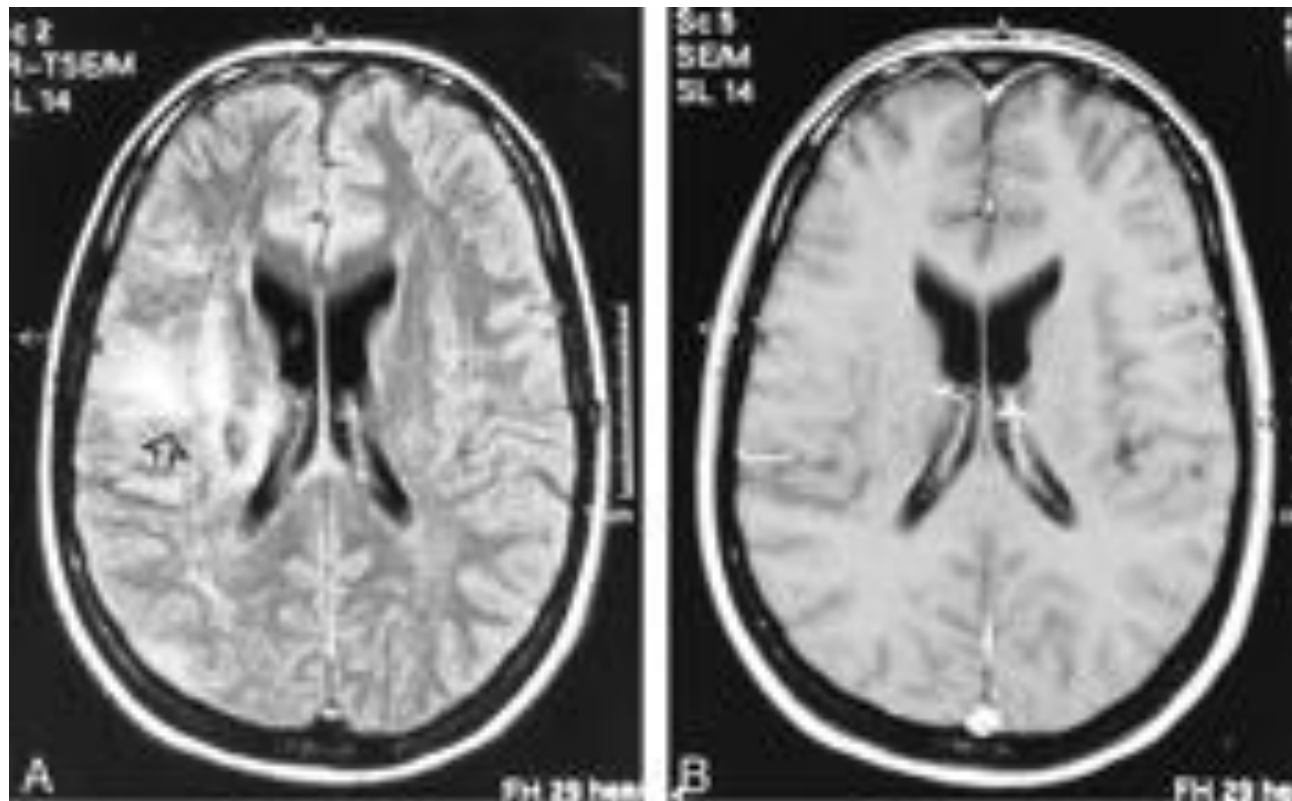


# **Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)**

---

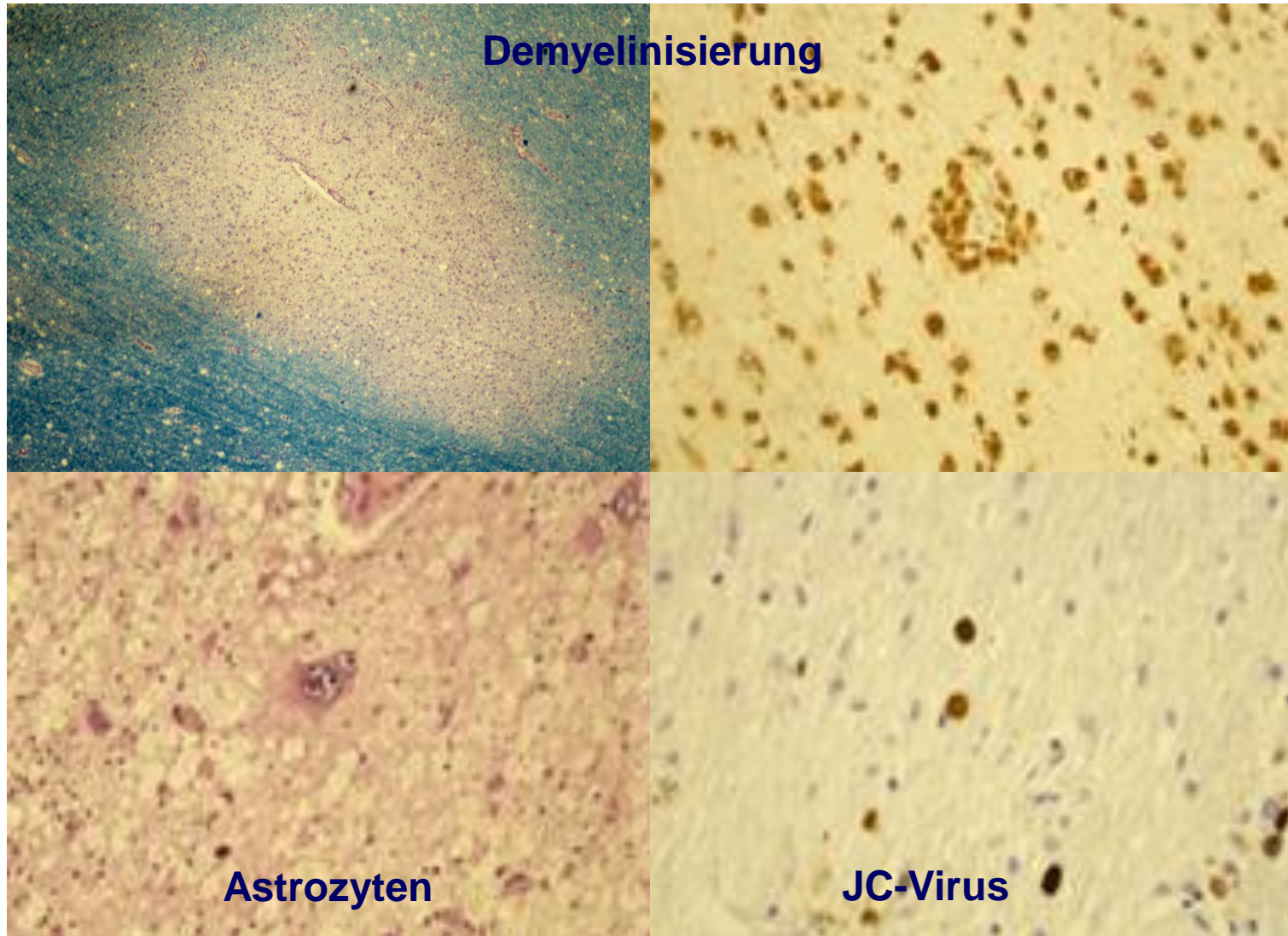
- **ZNS Virusinfektion mit dem JC-Virus (Polyomavirus-Virus)**
- **Immunsupprimierte Patienten (HIV, TBC, Lymphom, Medikamente)**
- **Oligodendrozyten (und Astrozyten) werden vom Virus infiziert**
- **Pathologie: diffuse, konfluierende demyelinisierende Läsionen, bizar geformte Astrozyten, abnorme oligodendrogliale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

# MRT-Befund bei PML



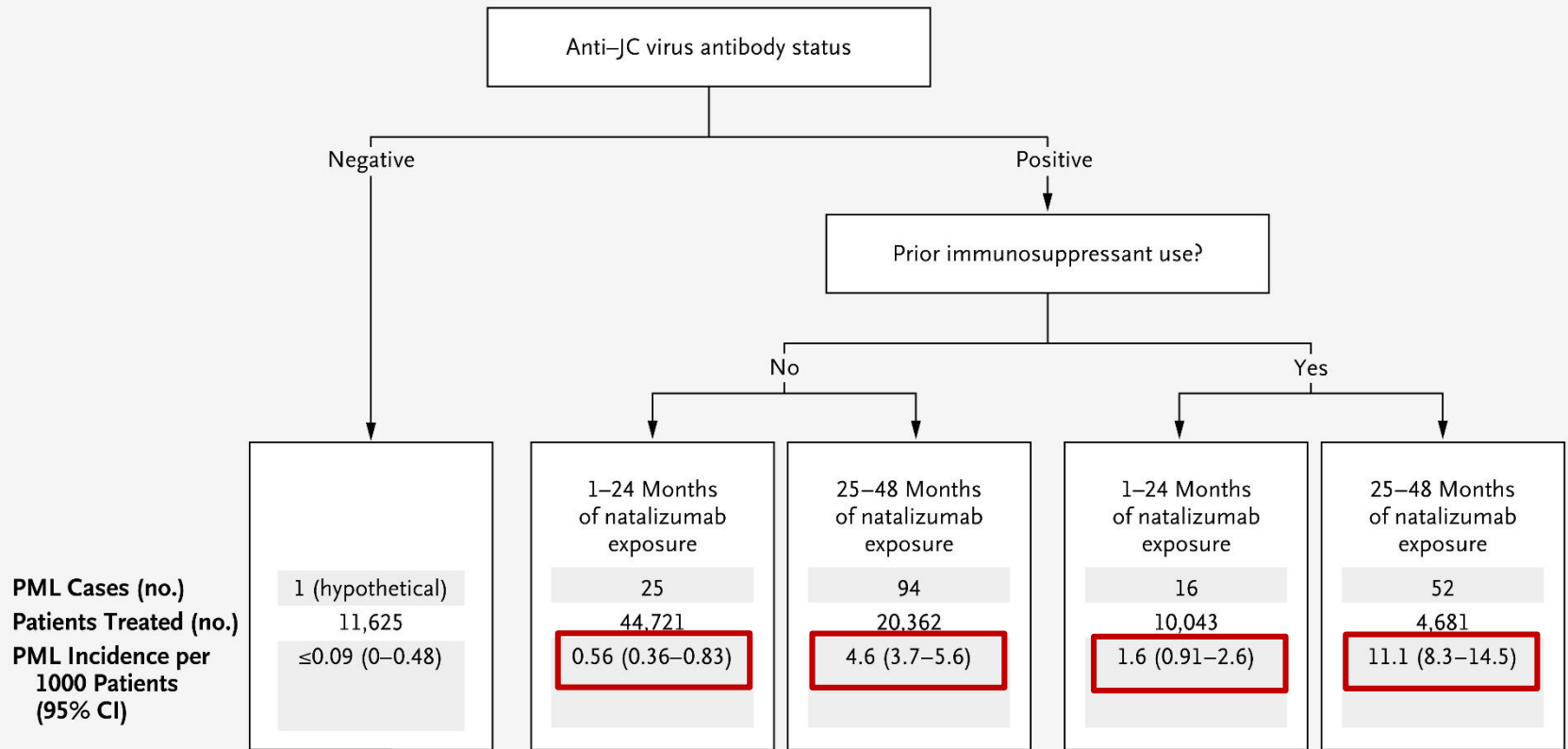
Aus: Thurnher et al. 2001, AJNR 22: 977-984

# Histologie der PML



# Risiko einer PML bei Natalizumabgabe

B

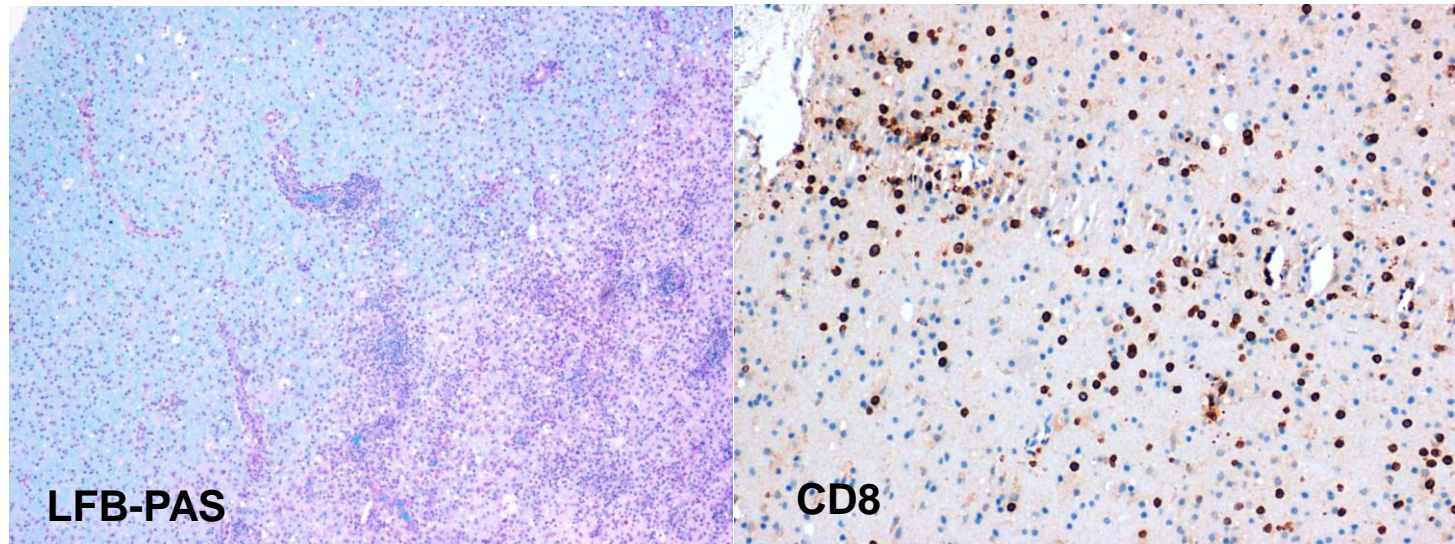


Immunsuppressiva: Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid etc.



# 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

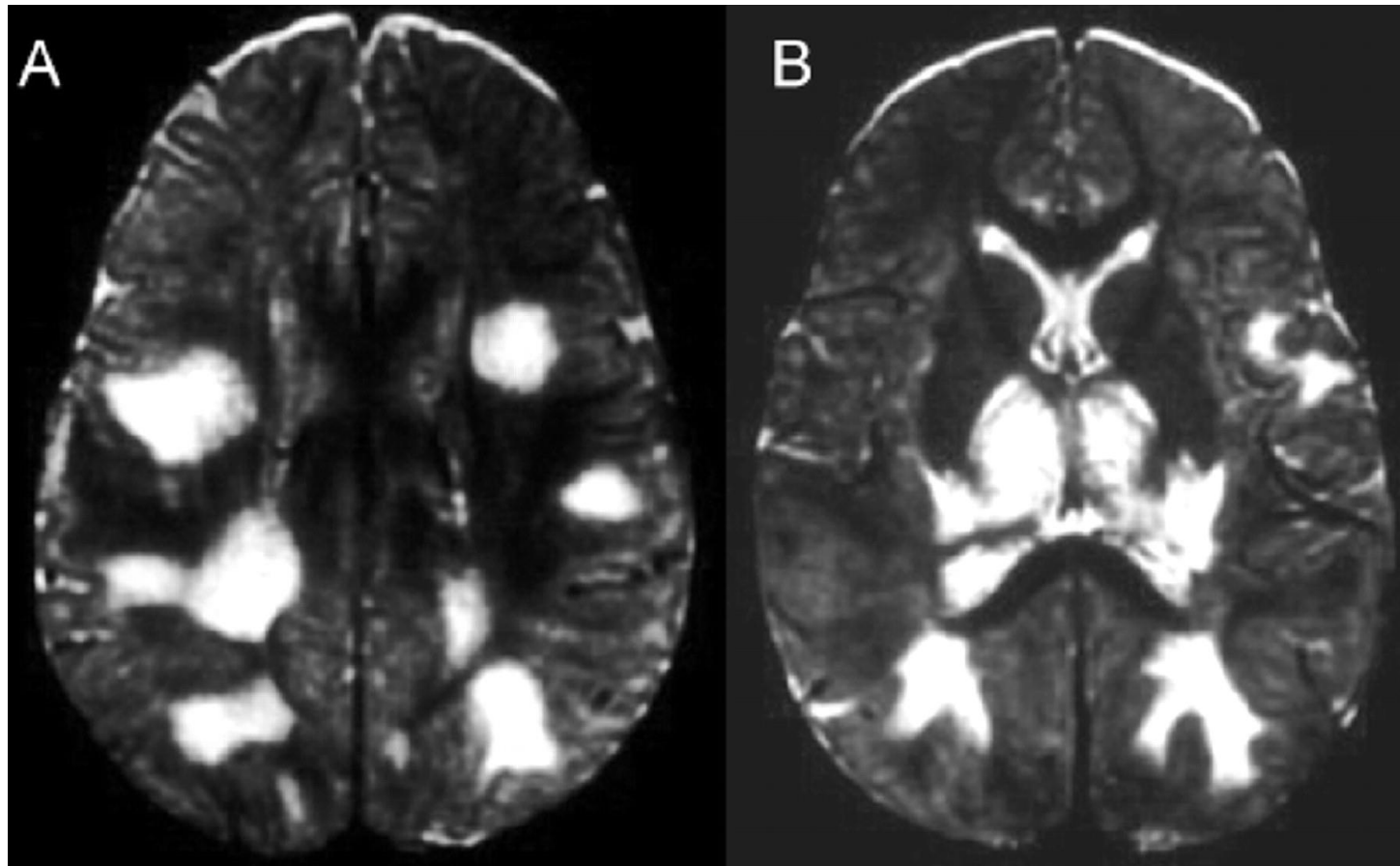


# **Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)**

---

- **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**

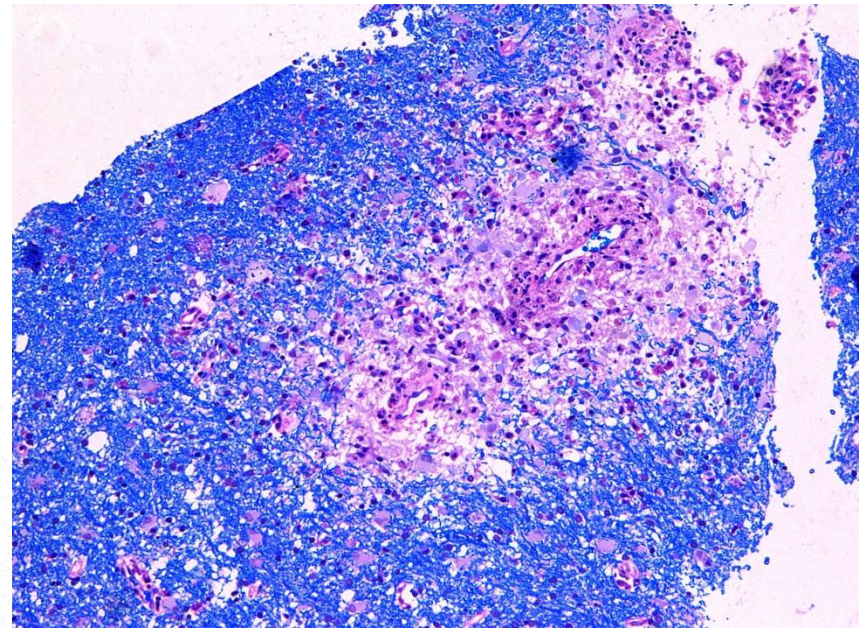
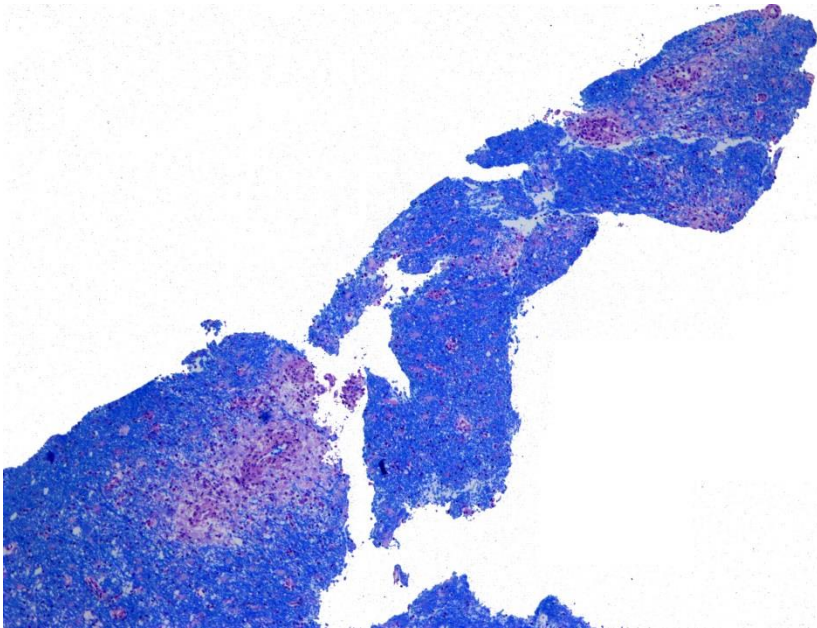
# MRT-Befunde bei ADEM



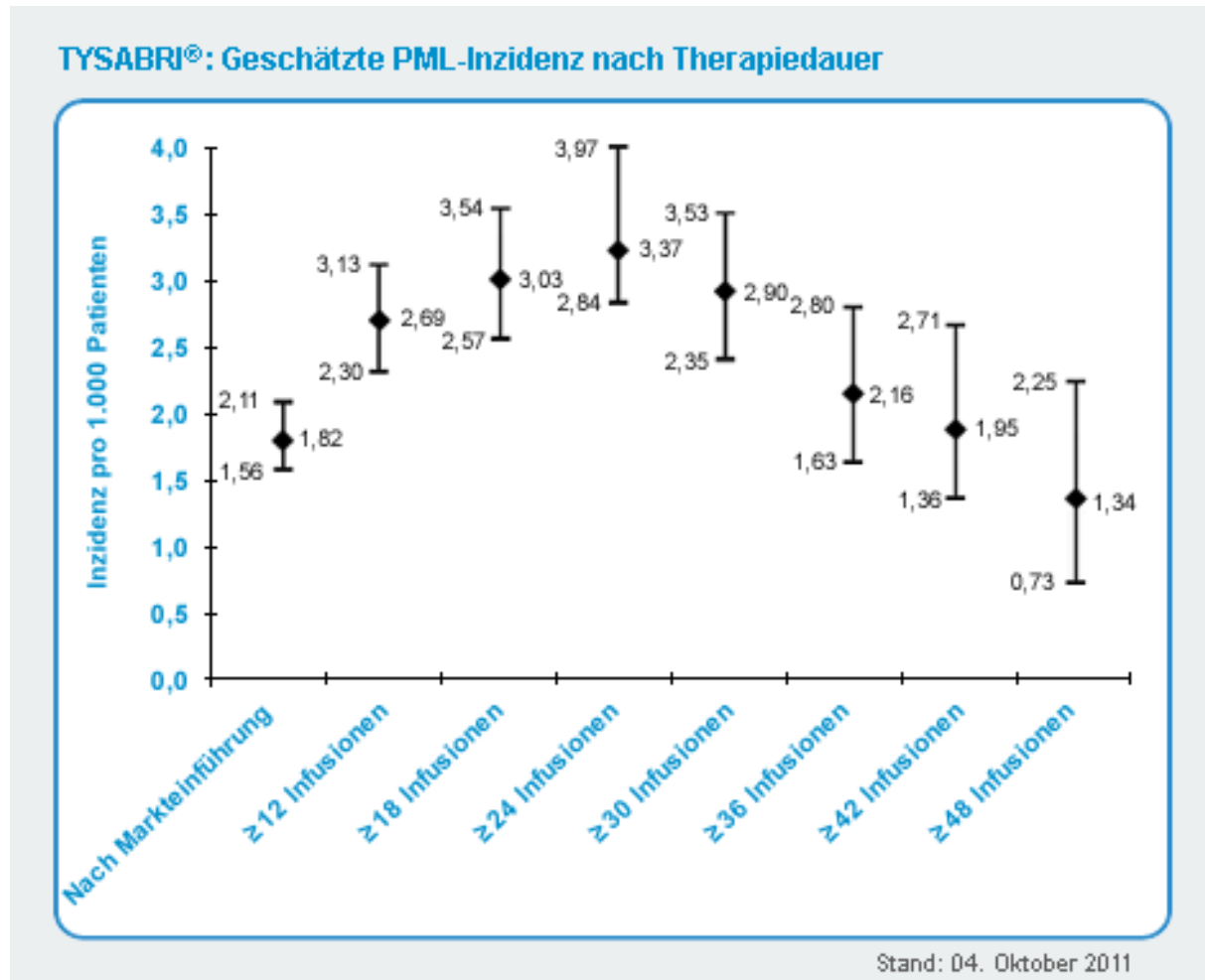
Aus: Tenebaum et al, Neurology 2007; 68: 23-36

# Histologie der ADEM

---



# Natalizumab: PML-Inzidenz nach Behandlungsdauer



181 Fälle