nightline

MÜNSTER e.V.

Zuhörtelefon für Studierende

0251 - 83 45 400

www.nightline-muenster.de

montags bis freitags von 21 bis 1 Uhr

SS24 Vorlesung Neuropathologie

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**

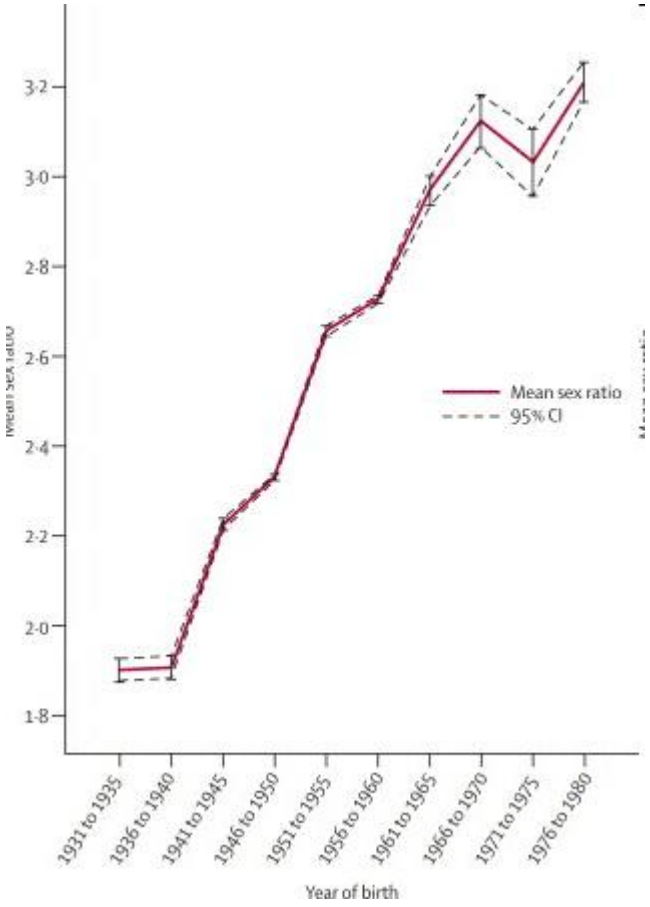
- **viral**
  - **Z.B. Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)**

- **hereditär**
  - **Z.B. Leukodystrophien**

Multiple Sklerose

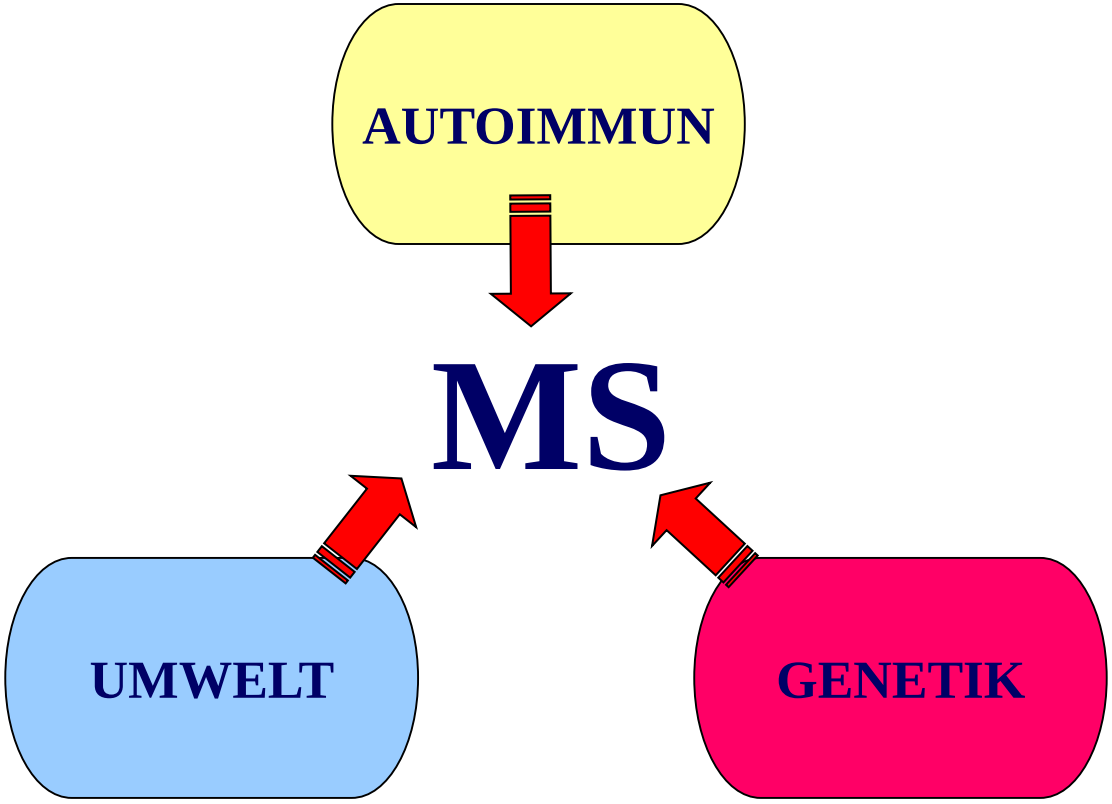
- **Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündlich demyelinisierende Erkrankung des ZNS**
- **MS ist die häufigste Ursache für eine Behinderung von jungen Erwachsenen**
- **Prävalenz 0,1 % (in Deutschland ca. 120.000 Betroffene)**
- **Geschlechtsverhältnis w : m = 3 : 1**

Das Geschlechterverhältnis verändert sich zu Ungunsten der Frauen



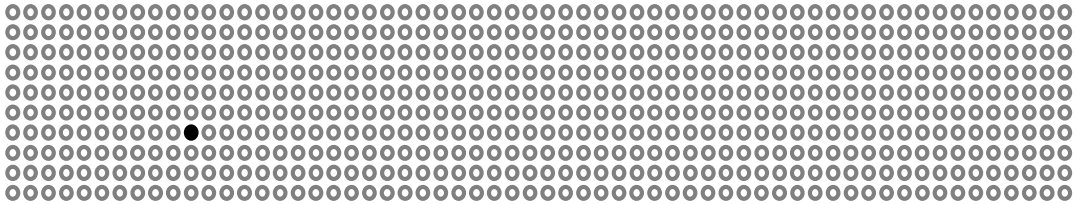
Orton et al., Lancet Neurol. 2006

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

Risikoallele der MS

Table 2 | Established non-MHC susceptibility genes and variants in MS

Gene	Associated single nucleotide polymorphism	Location	Risk allele	Estimated odds ratio	Protein function
CD58	rs2300747	1p13	A	1.18	Cell adhesion; immunological co-stimulation
EVI5	rs10735781	1p22.1	G	1.23	Rab GTPase activator; cell cycle
RGS1	rs2760524	1q31	G	1.13	GTPase activator
IL7R	rs6897932	5p13	C	1.04	Cytokine receptor
IL2RA	rs2104286	10p15–p14	T	1.18	Cytokine receptor
CD6	rs17824933	11q13	G	1.16	Cell adhesion
TNFRSF1A	rs1800693	12p13.2	C	1.23	Cytokine receptor
CLEC16a	rs12708716	16p13.3	A	1.17	Not determined
IRF8	rs17445836	16q24.1	G	1.33	Transcription
CD226	rs763361	18q22.3	T	1.04	Cell adhesion
TYK2	rs34536443	19p13.2	G	1.30	Intracellular signaling
CD40	rs6074022	20q12	G	1.22	Immunological co-stimulatory receptor

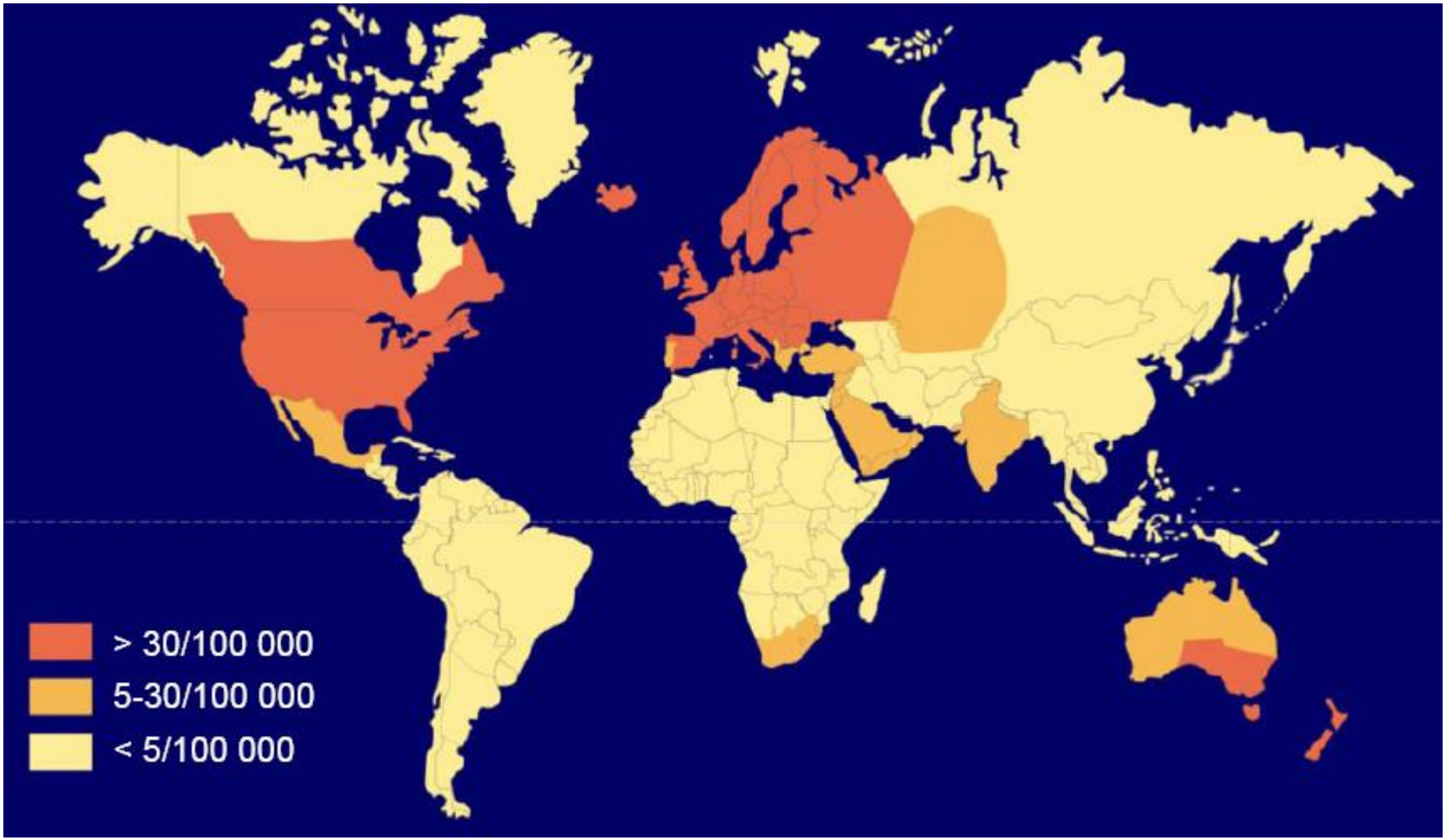
Abbreviation: MS, multiple sclerosis.

Odds ratio: Typischerweise vergleicht man dabei die Häufigkeit einer Erkrankung bei Personen mit einem potentiellen Risikofaktor mit Personen ohne diesen Risikofaktor.

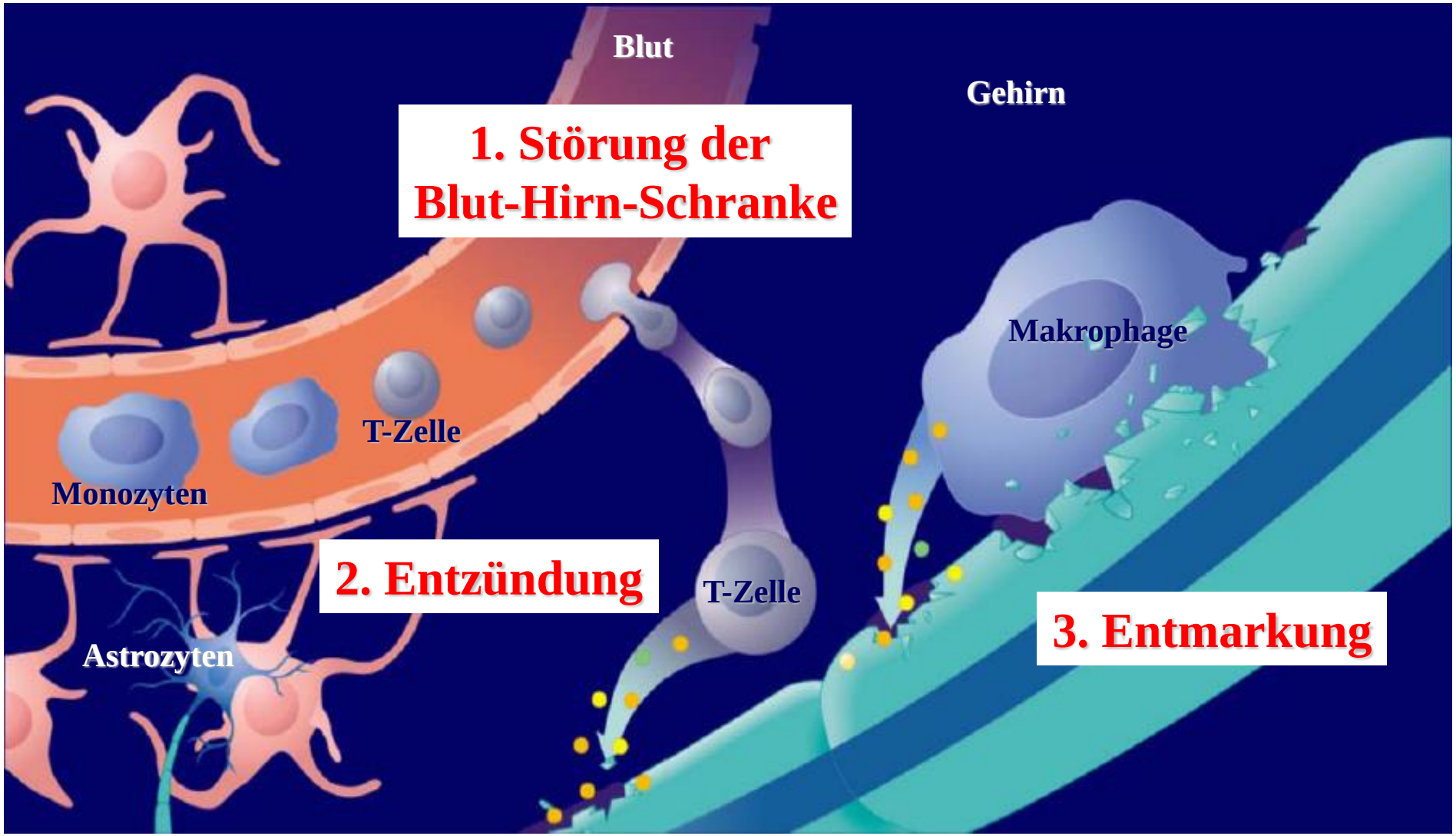
HLA-*DRB115:01: Odds ratio = 3.08.**

Oksenberg and Baranzini, Nat Rev Neurol 2010

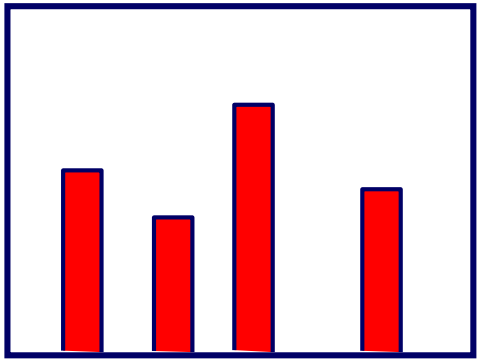
Weltweites Vorkommen der Multiplen Sklerose



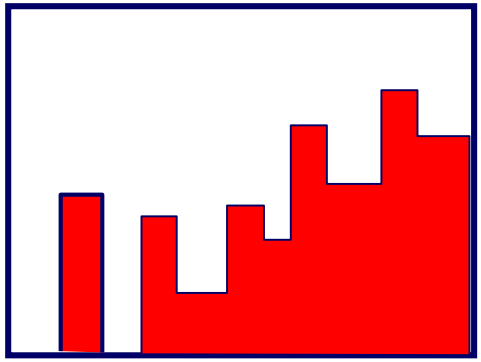
Pathogenese der MS



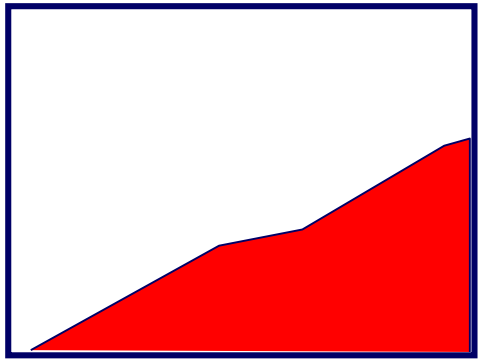
Krankheitsverläufe der MS



Schubhaft



Sekundär progredient

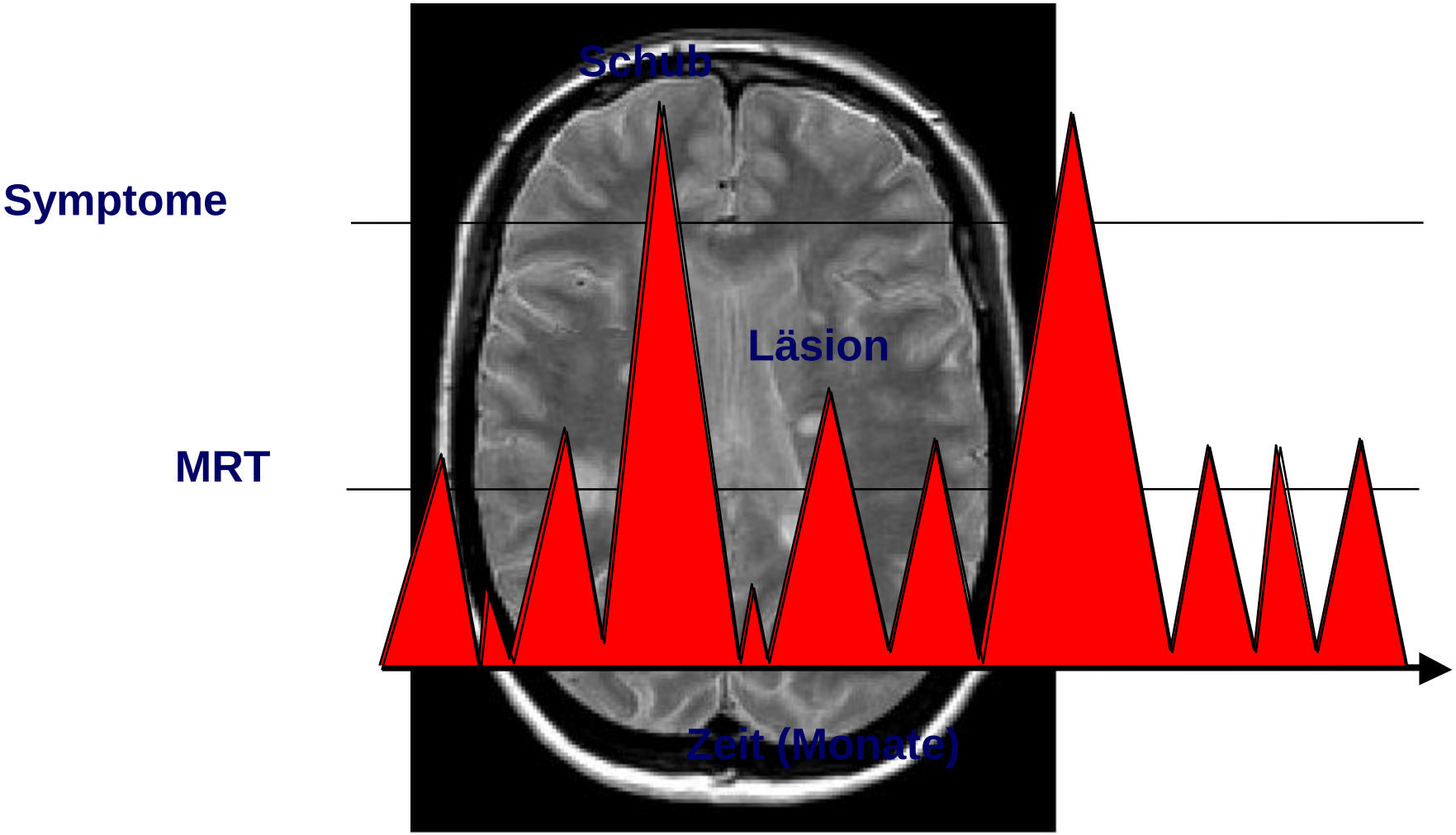


Primär progredient

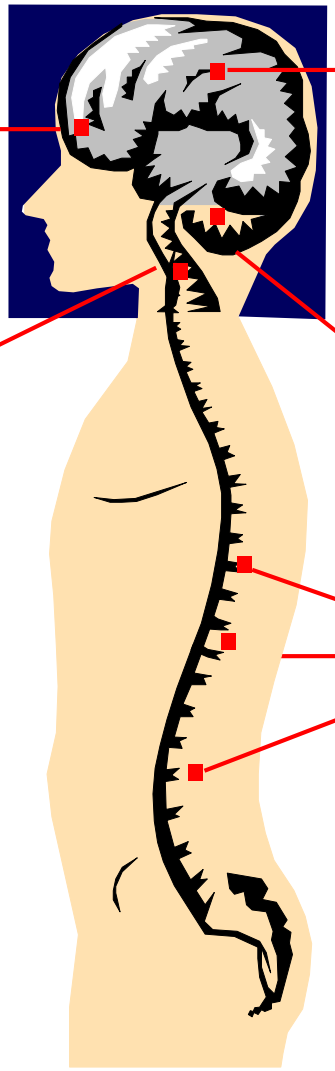
Kriterien, um einen Schub zu definieren:

- **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



Klinik der MS



Sehnerv

- Sehstörung

Großhirn

- Fatigue
- Konzentrationsstörung

Hirnstamm

- Dysarthrie
- Schluckstörung
- Doppelbilder

Kleinhirn

- Dysarthrie
- Ataxie
- Tremor

Rückenmark

- Gefühlstörung
- Spastik
- Blasenstörung
- Störungen Sexualleben

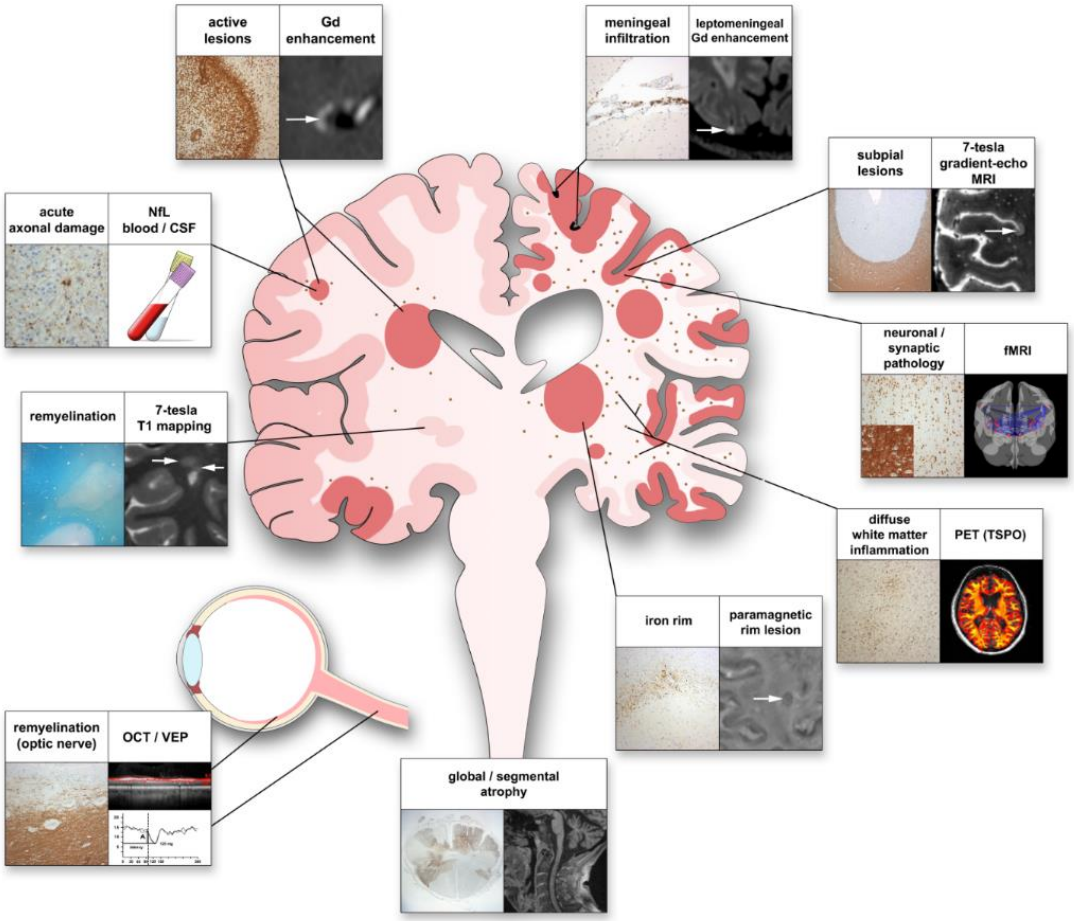
Outline

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

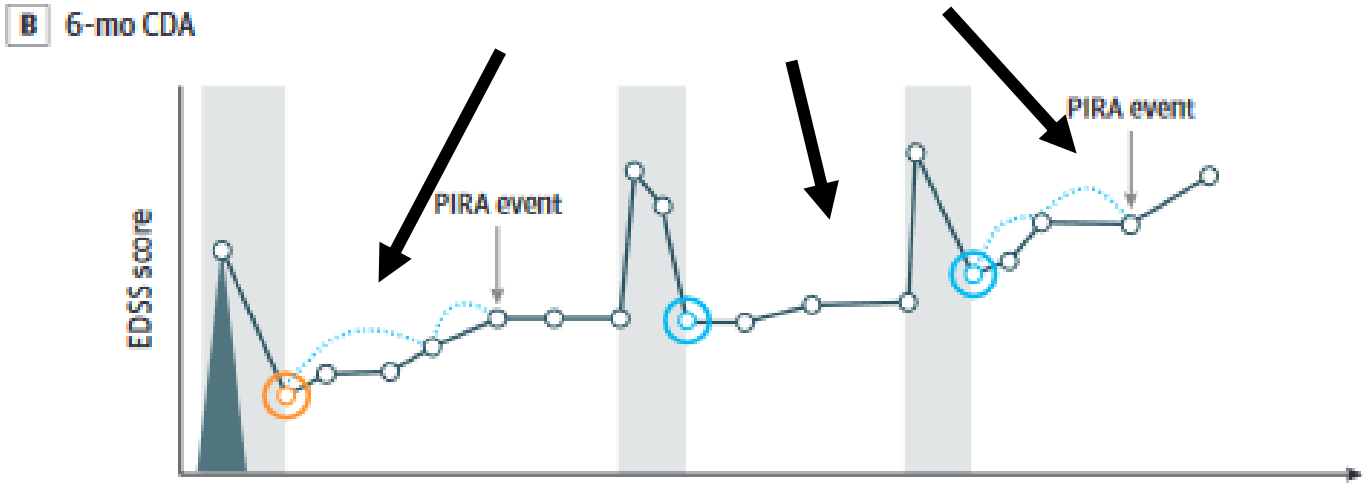
Kompensationsmechanismen

- Neuronale Plastizität
- Remyelinisierung

Kuhlmann et al, Lancet Neurol 2023, 22:78-88

Pathomechanismen der Krankheitsprogression

Kombination aus persistierender Entzündung im Gehirn und Verlust von Kompensationsmechanismen

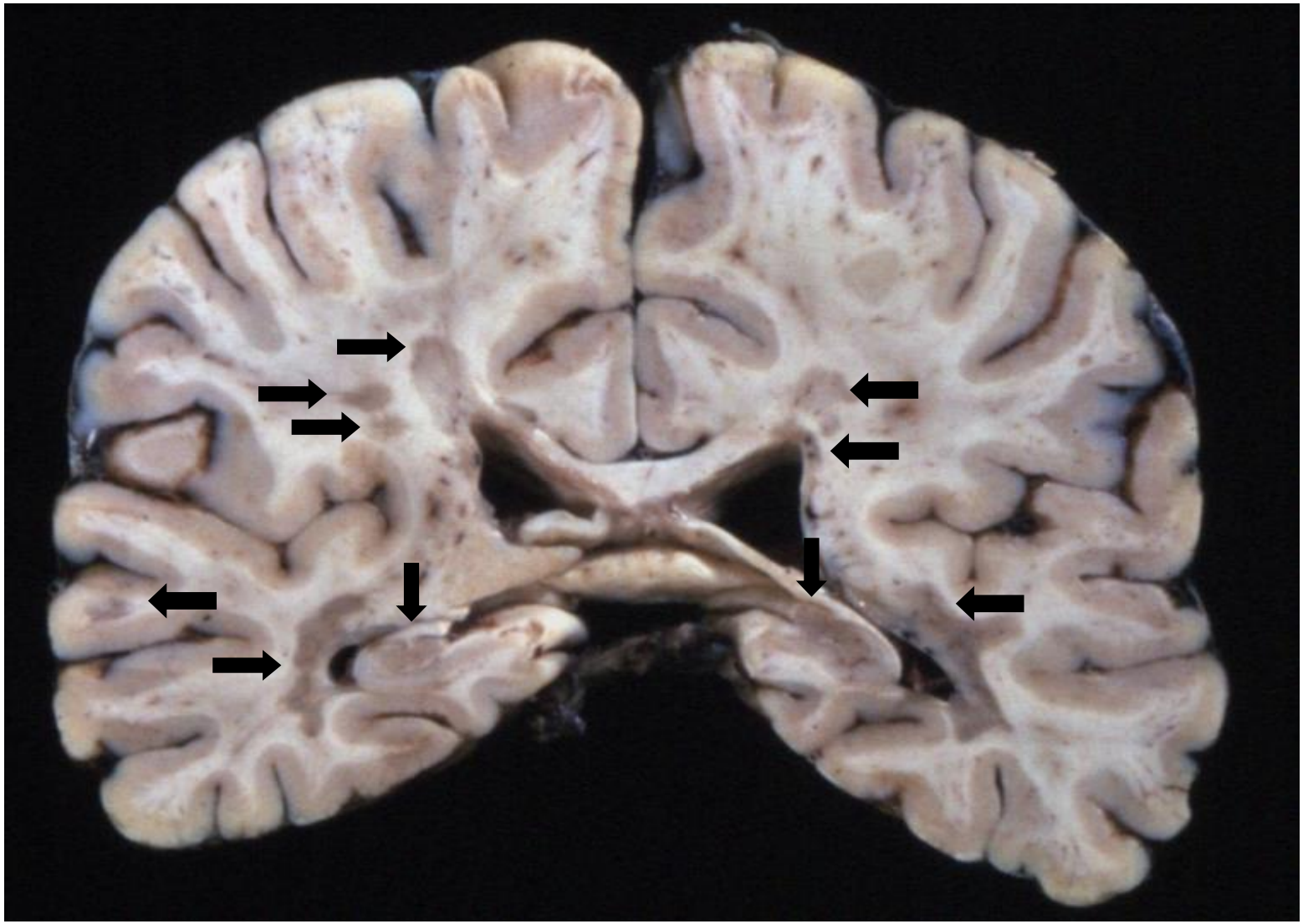


Neue Läsion **Neue Läsion** **Neue Läsion**

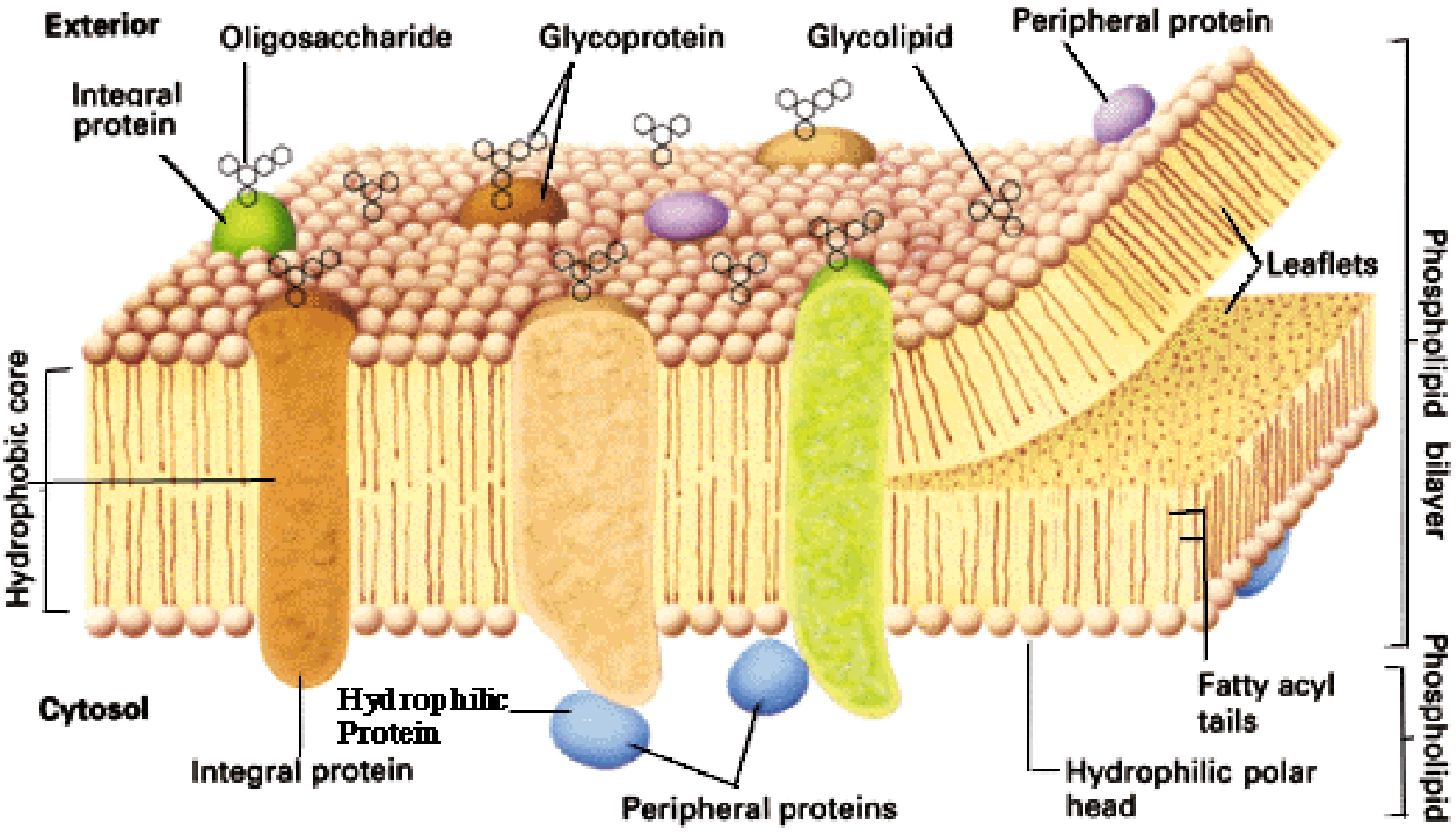
PIRA: Progression independent of relapses

Tur et al JAMA Neurology 2023, modifiziert

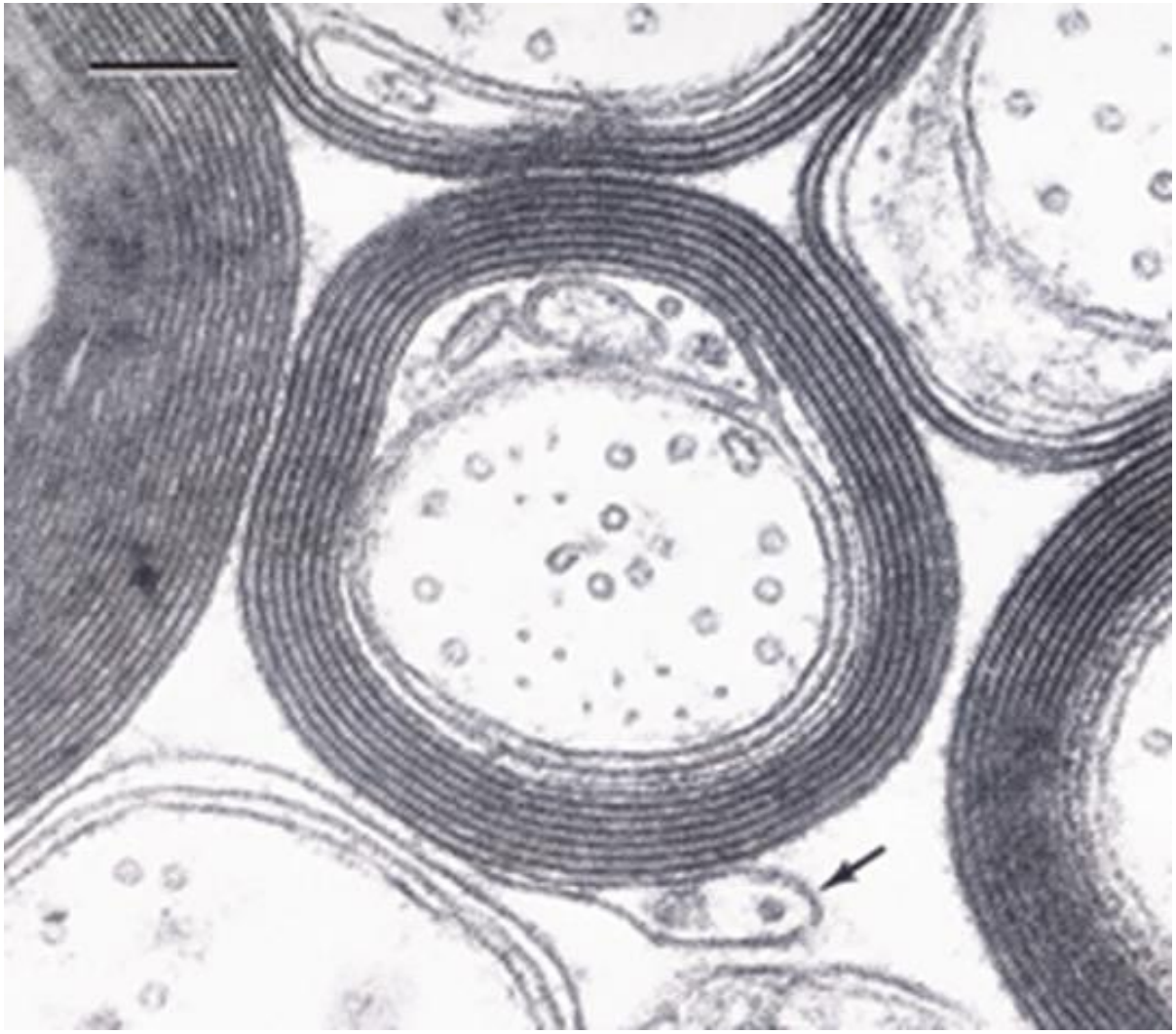
Makroskopie



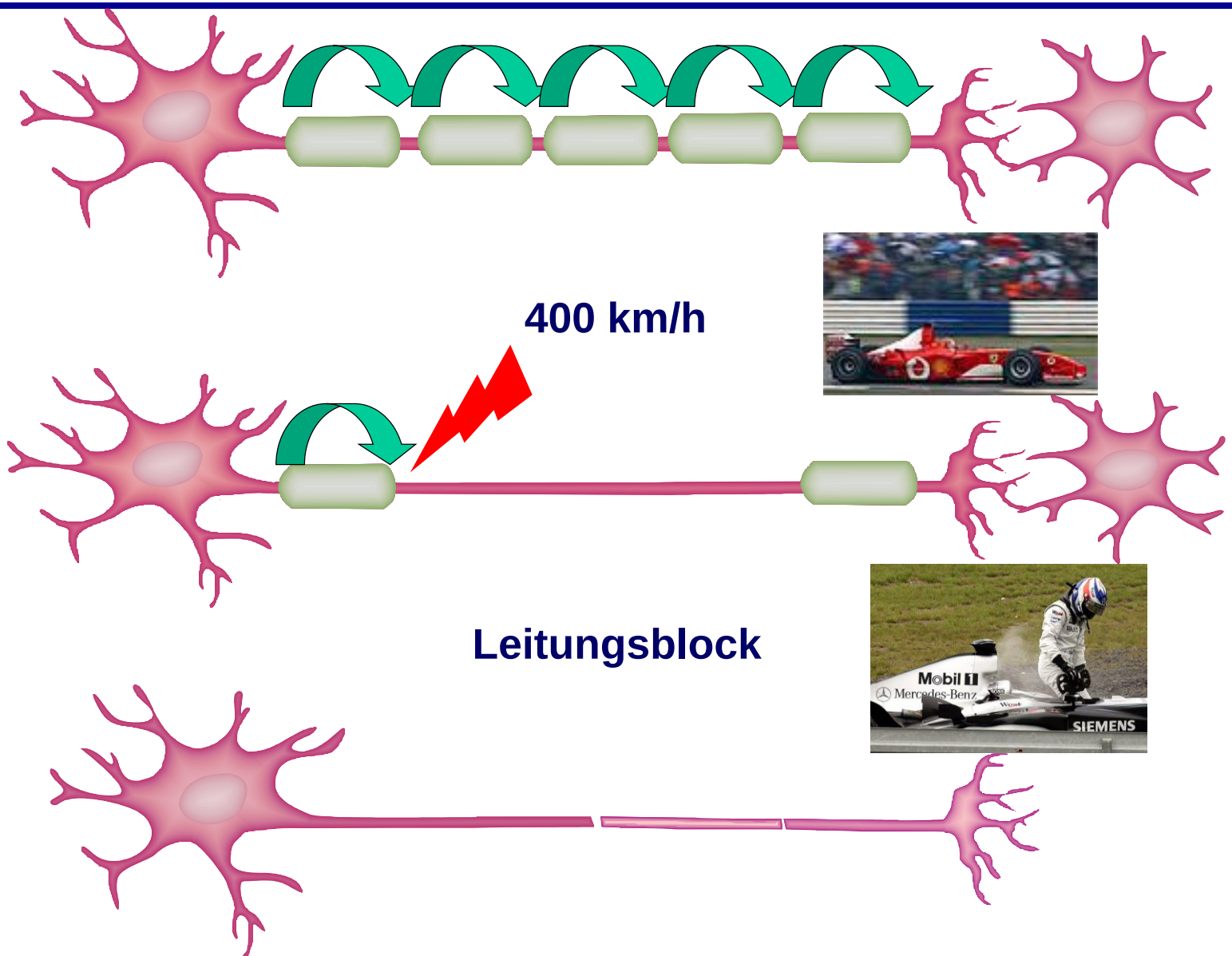
Myelin besteht aus Lipiden und Proteinen



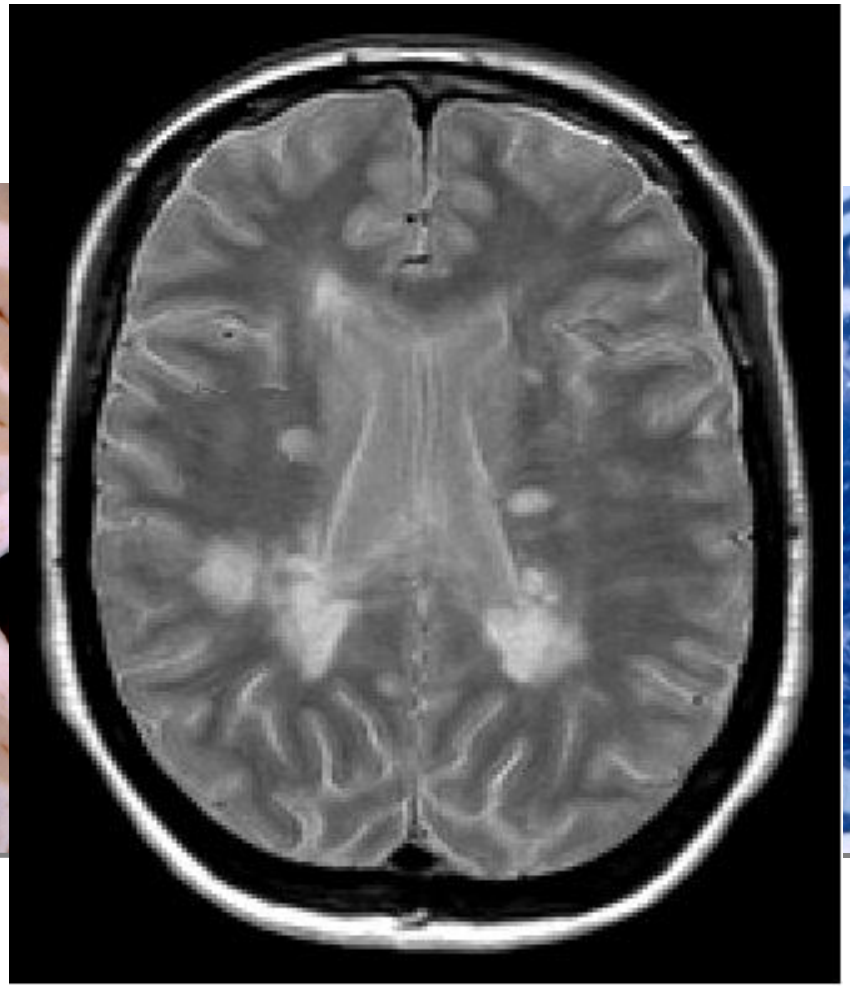
Die Myelinscheide im EM



Funktion der Markscheide

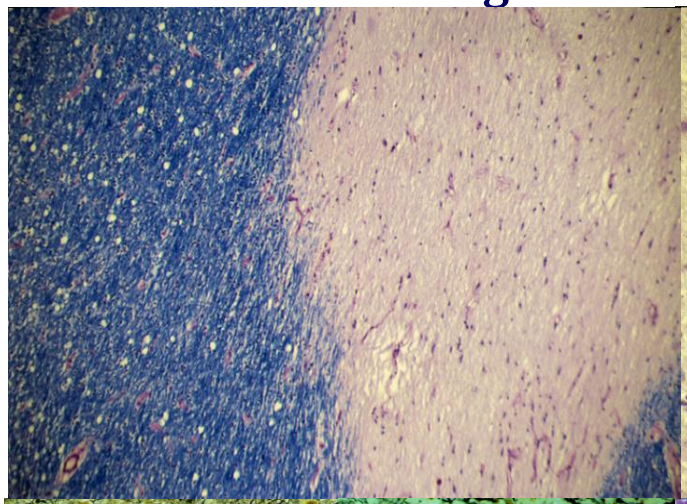


Der MS-Plaque

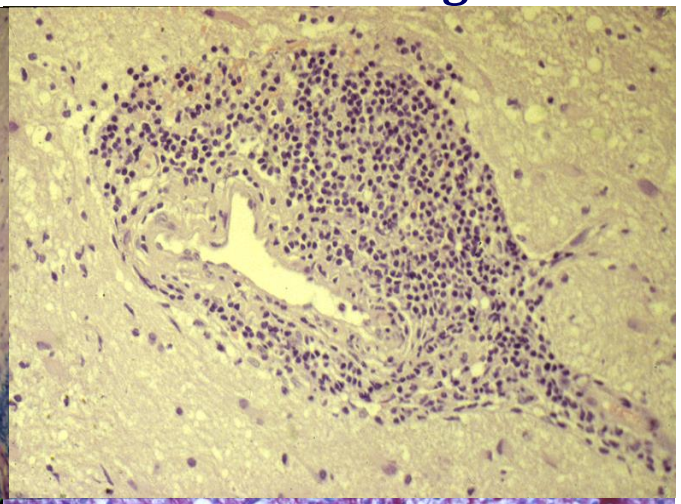


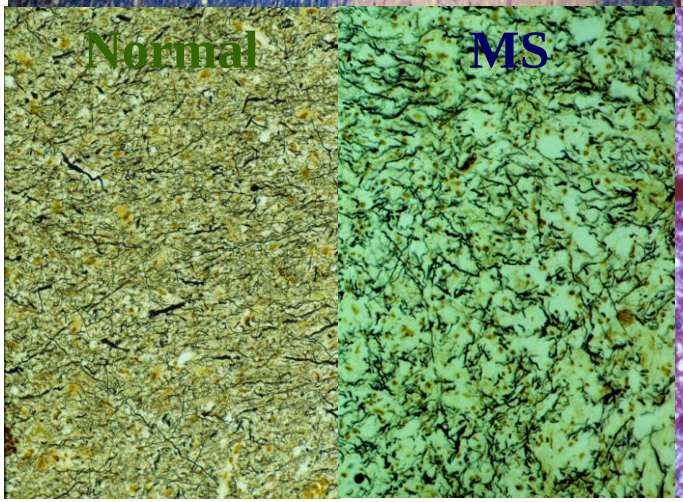
Histopathologie der MS

Entmarkung

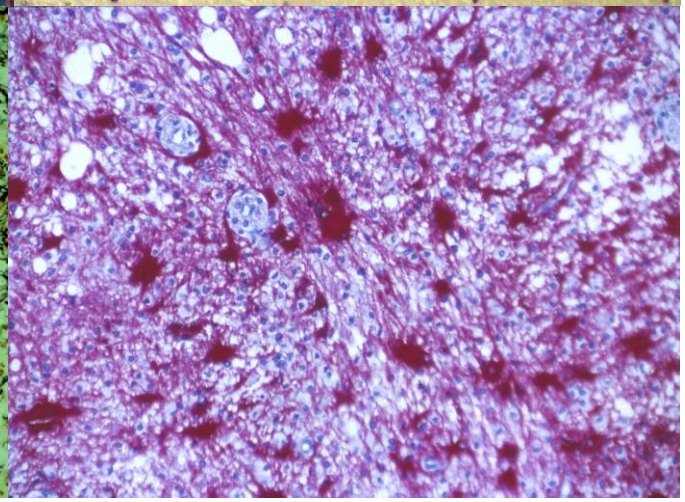


Entzündung



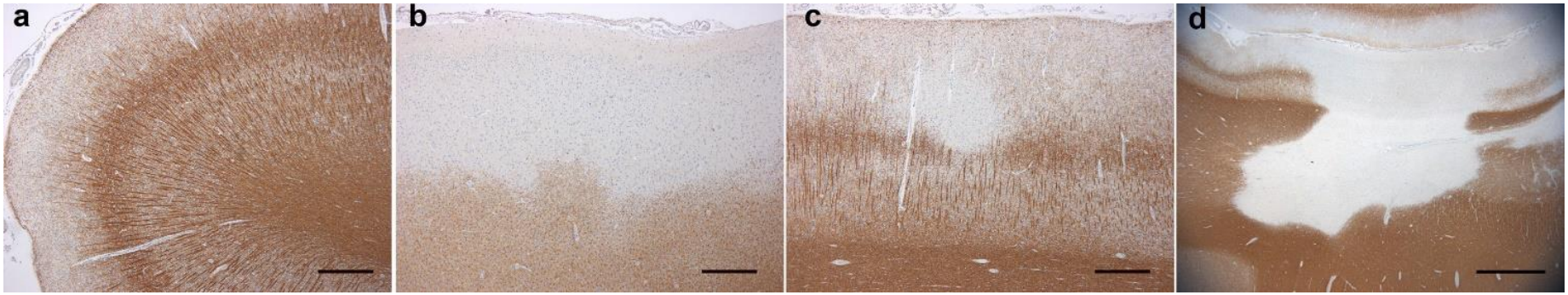


Axonverlust



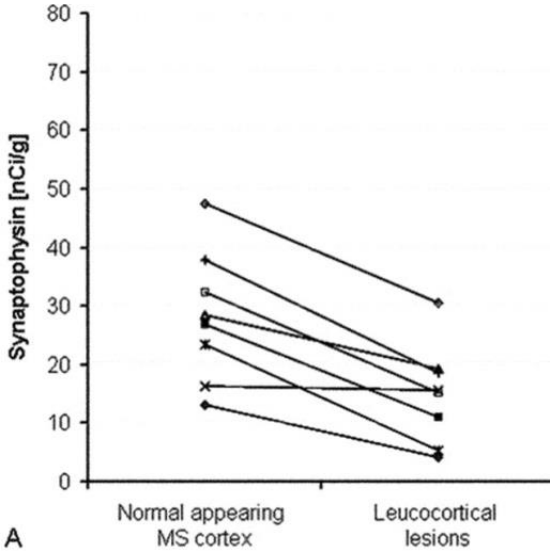
Gliose

Kortikale Läsionen bei MS



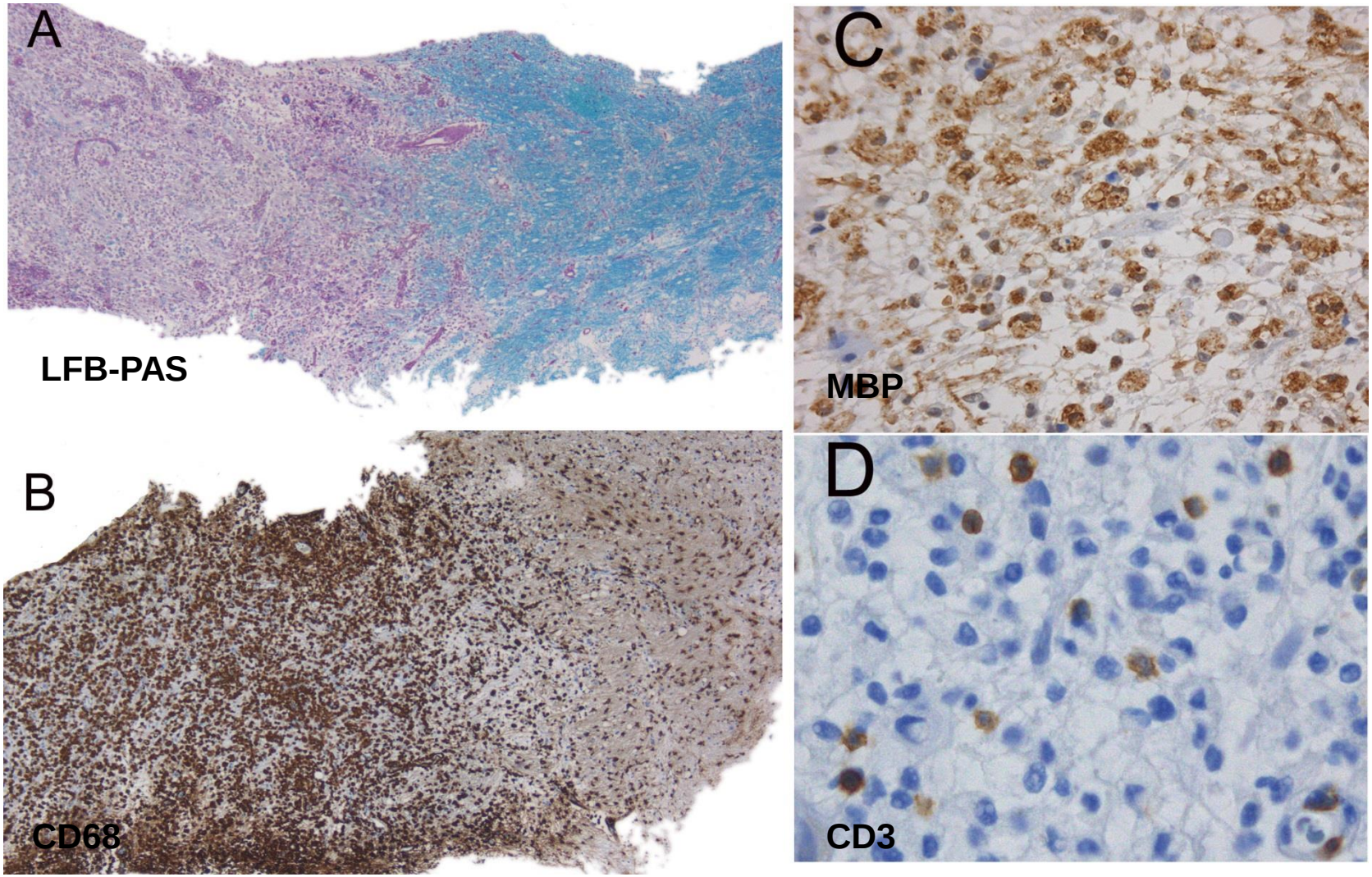
Kuhlmann et al, Acta Neuropathol 2017

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

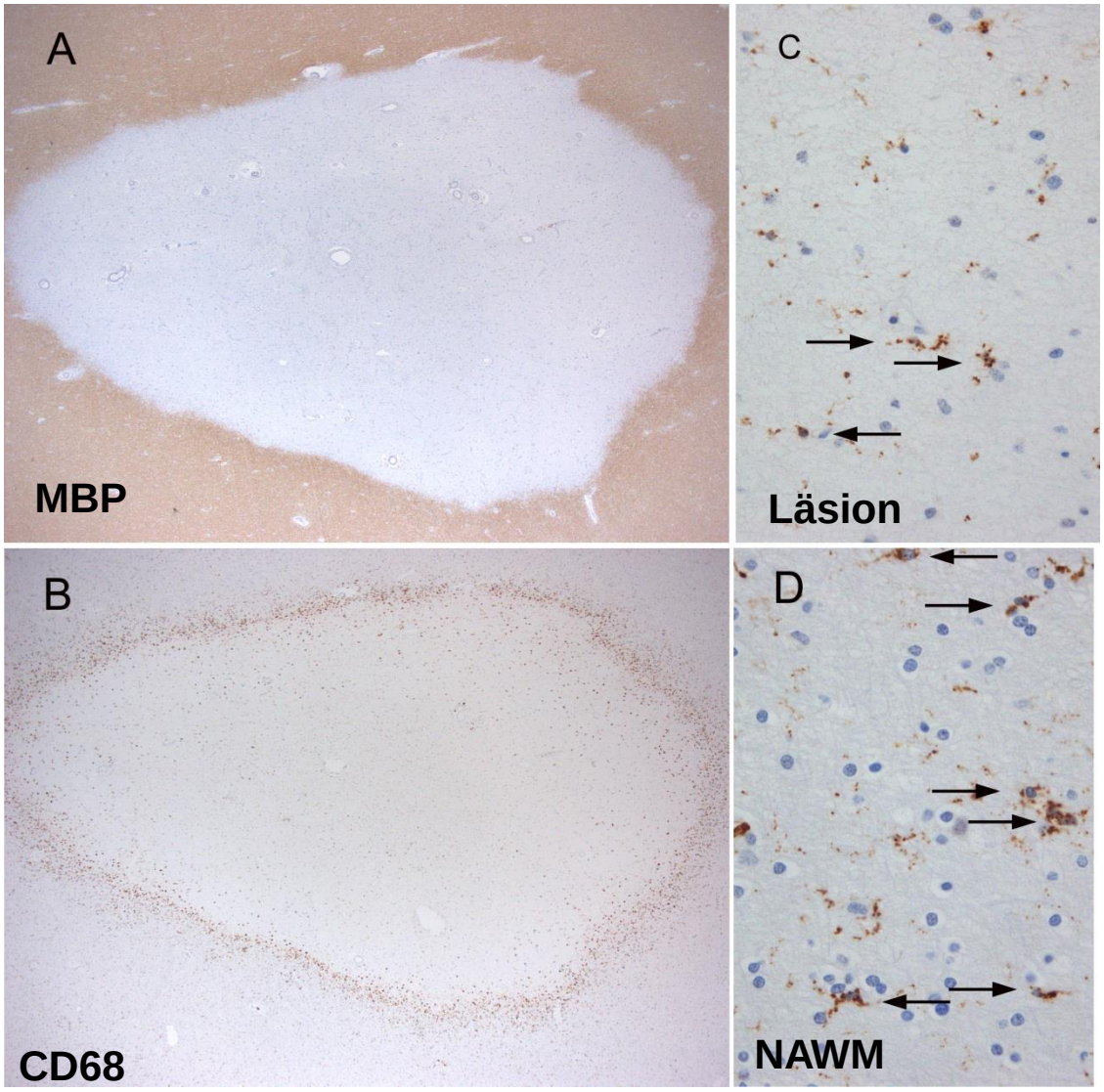


Wegner et al, Neurology 2006

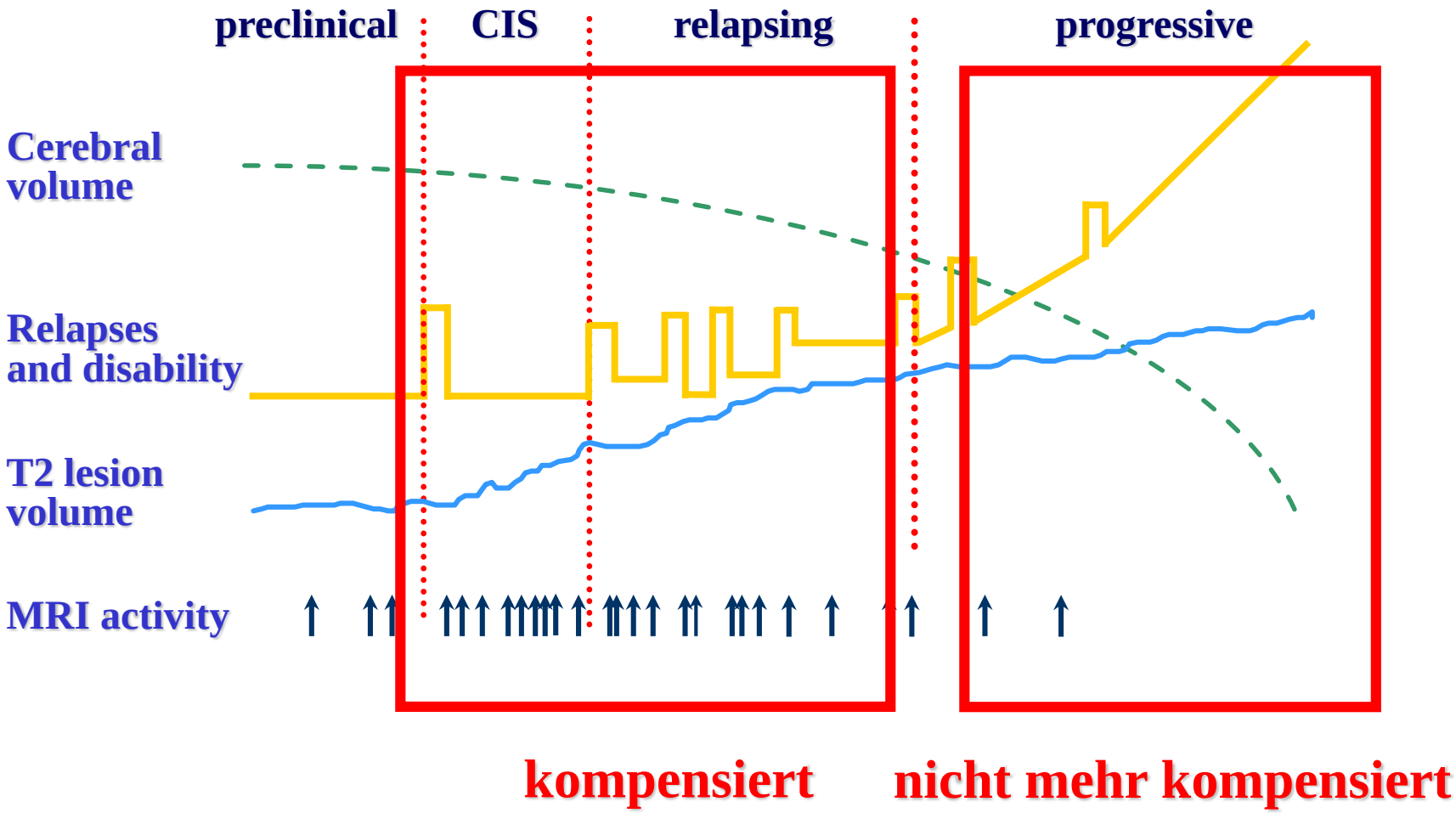
Entzündungszellen und Myelinphagozytose in MS-Läsionen



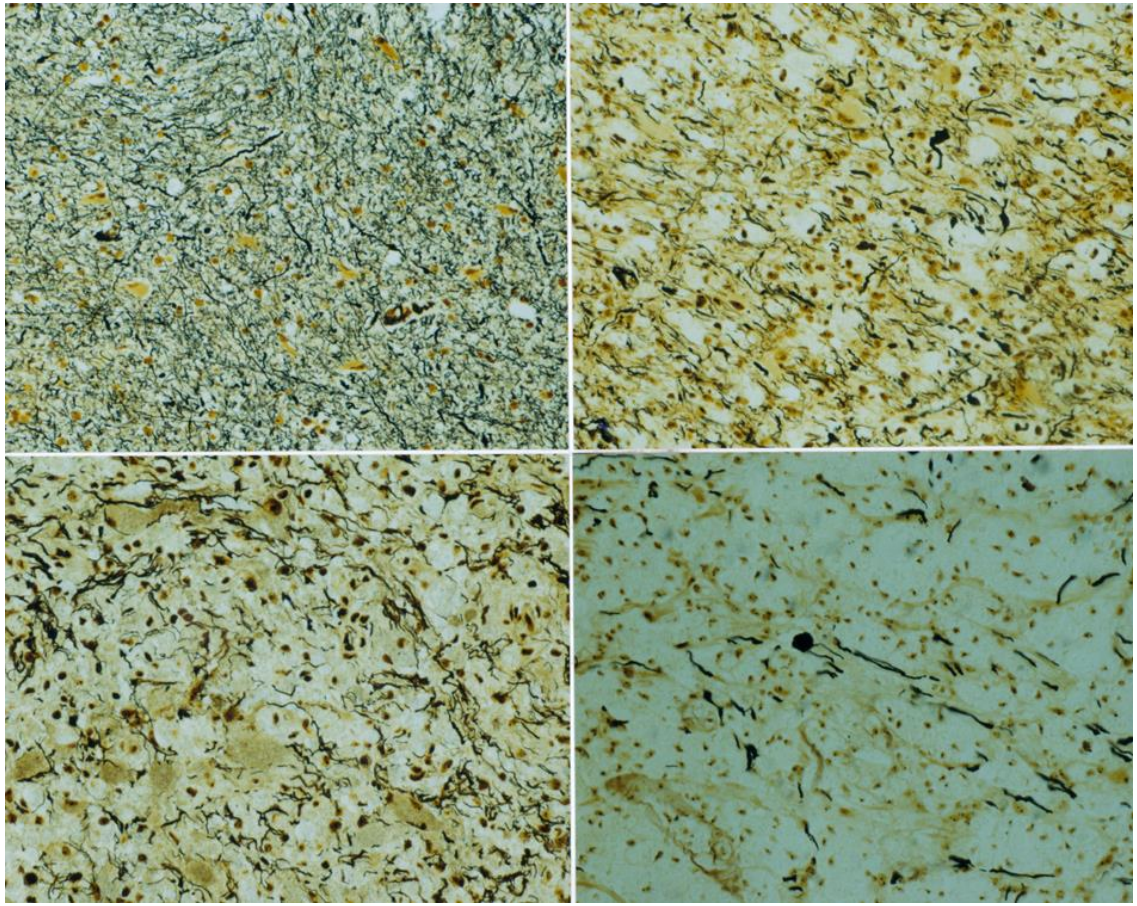
Persistierende Entzündung in chronischen MS-Läsionen



Klinischer Verlauf der Multiple Sklerose:

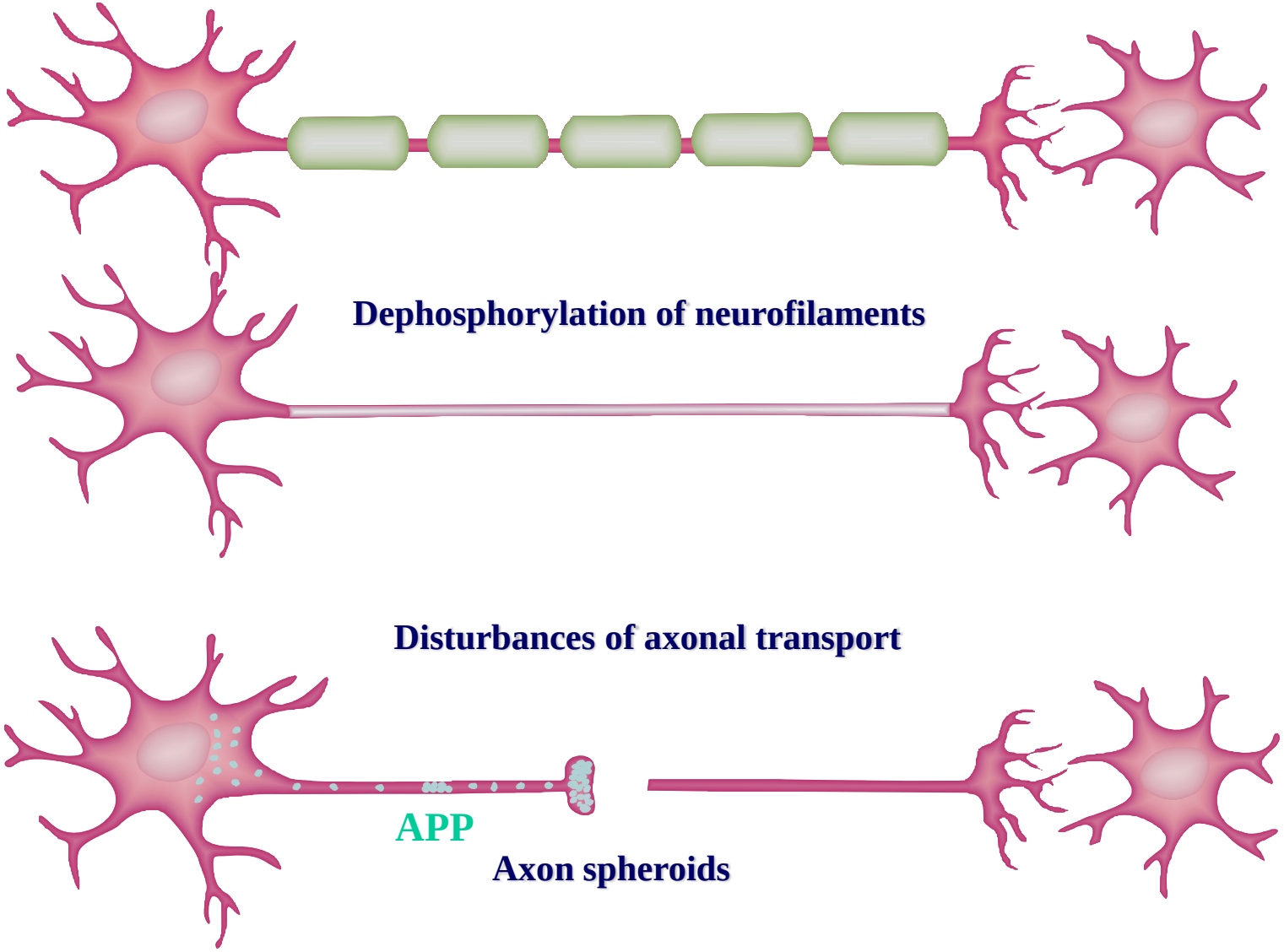


Axonaler Verlust als Ursache für das neurologische Defizit bei der MS

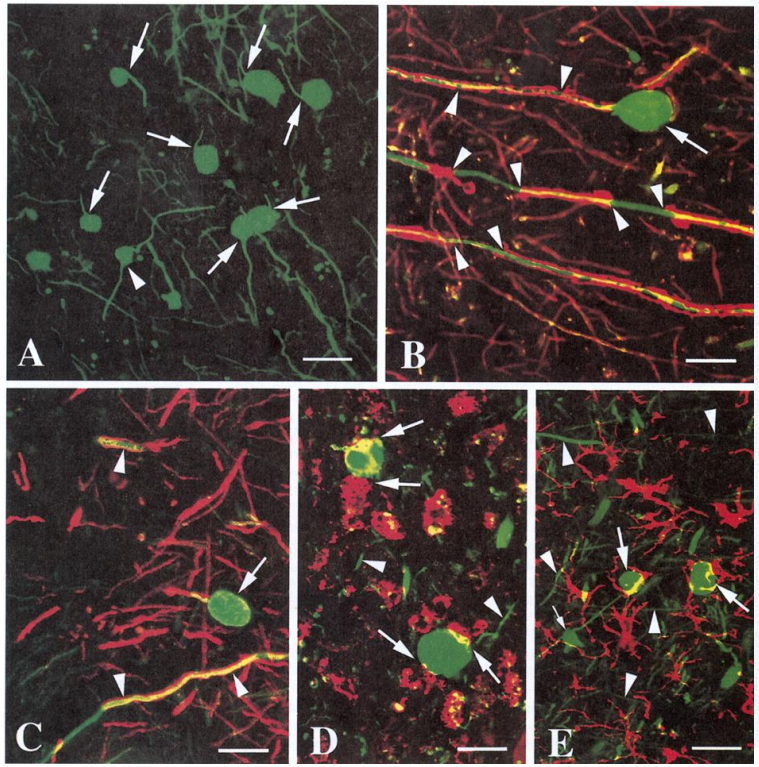


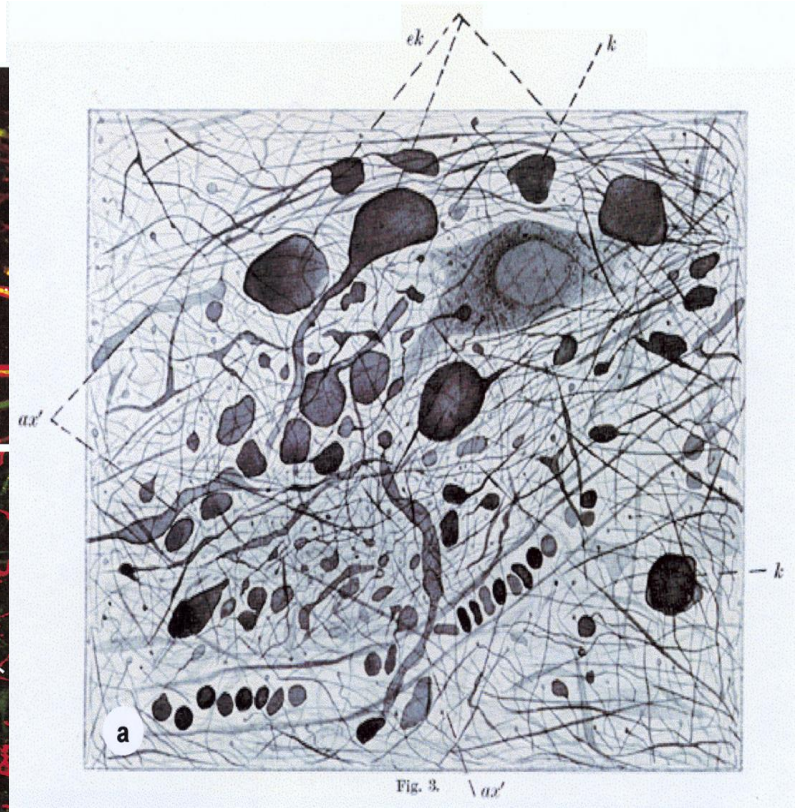
- **In chronischen MS-Läsionen sind im Durchschnitt ca. 60 % der Axone zerstört (Mews et al., Mult. Scler., 1998; Lovas et al., Brain 2000)**

Nachweis der akuten axonalen Schädigung



Akuter axonaler Schaden in MS-Läsionen

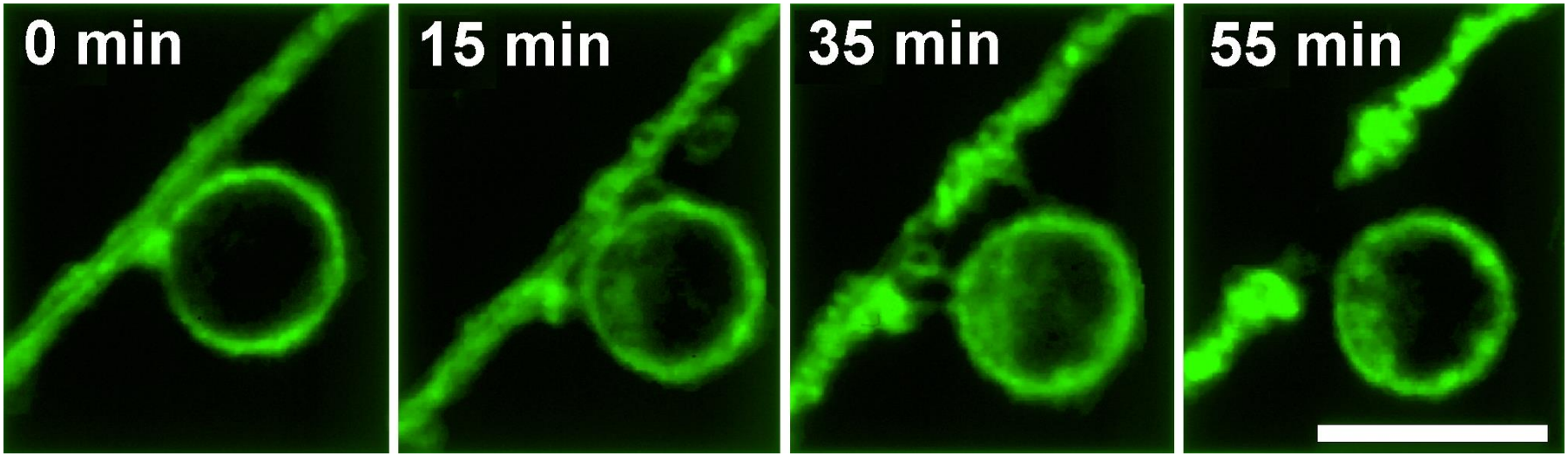




Trapp, NEJM 1998

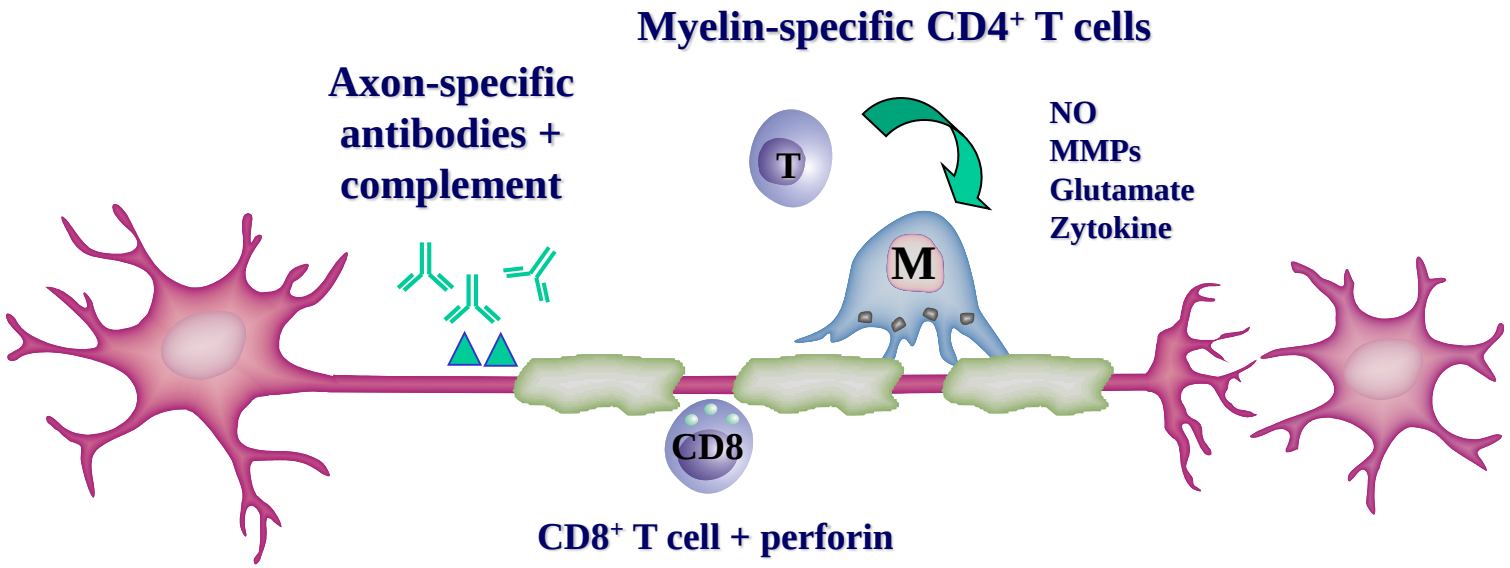
Doinikow, Z ges. Neurol. Psych, 1915; 27:151-178

$CD8^+$ zytotoxische T-Zellen und akuter axonaler Schaden

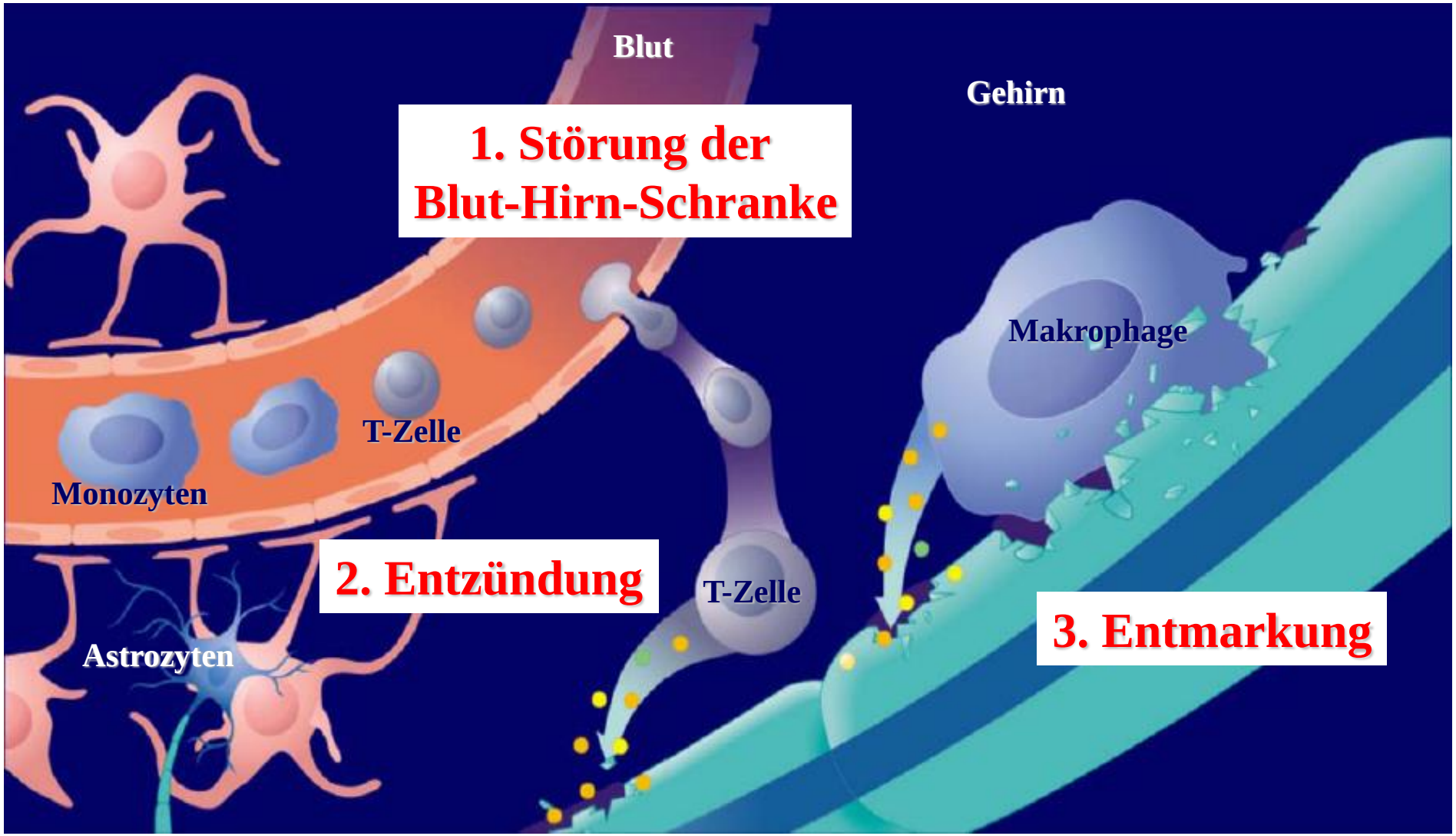


Neumann et al., Trends Neurosci. 2002

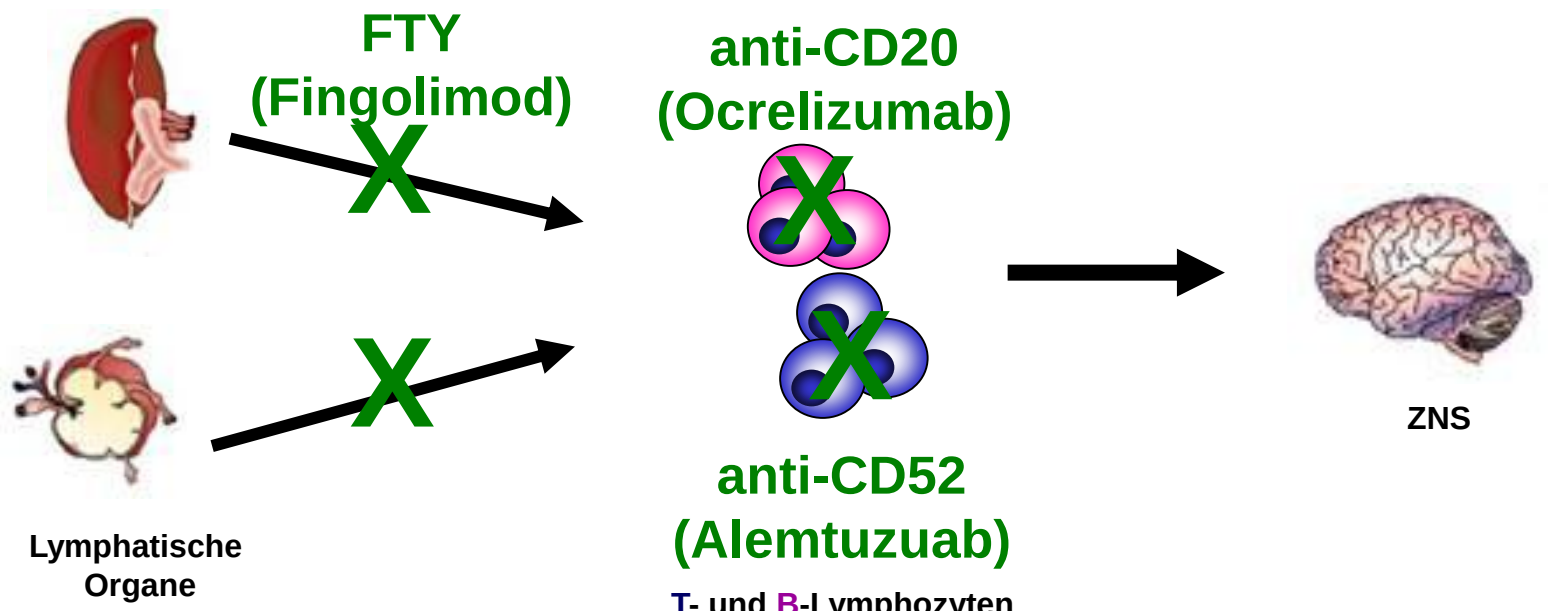
Mechanismus des akuten axonalen Schadens

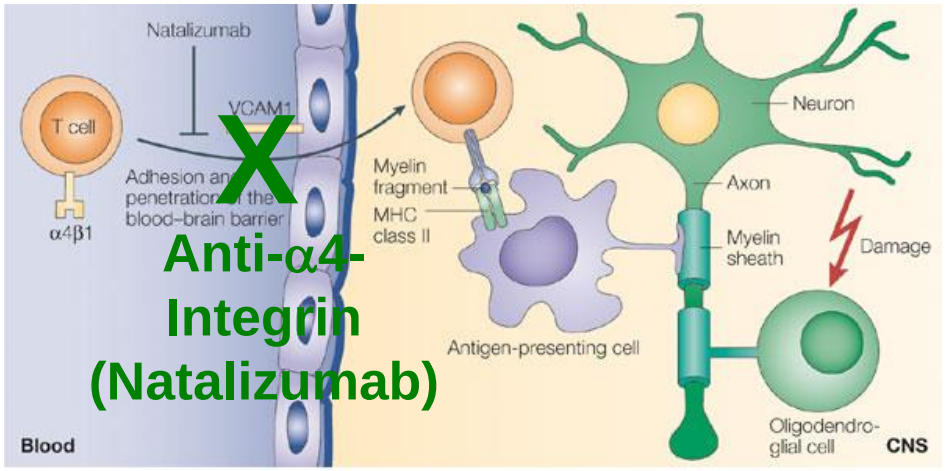


Pathogenese der MS



Neue Therapiekonzepte der MS





Nature Reviews | Drug Discovery

Outline

I. Klinik der MS

II. Pathologie der MS

III. Andere demyelinisierende Erkrankungen

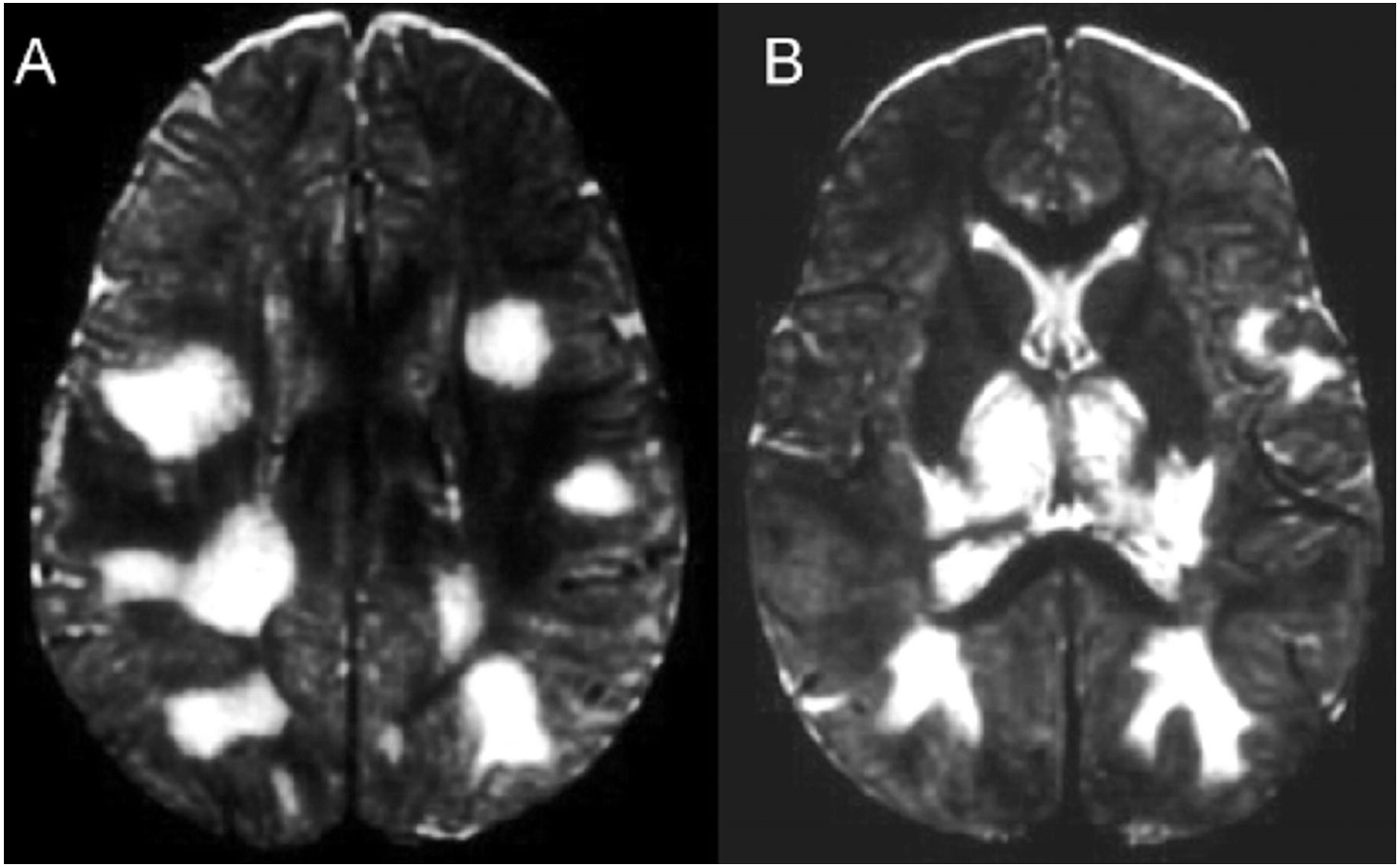
Klassifikation der demyelinisierenden Erkrankungen

- **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

Akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM)

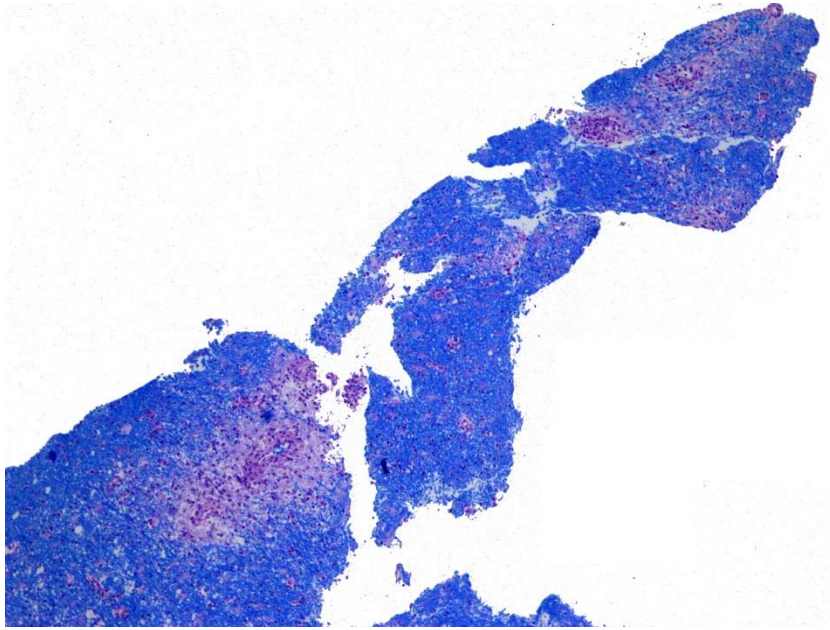
- Entzündlich demyelinisierender Prozeß, der 6 Tage bis 6 Wochen nach einem Infekt oder einer Impfung erfolgt
- Häufig sind Kinder betroffen
- Häufig Nachweis von MOG-AK
- Monophasischer Verlauf
- Plötzlicher Beginn, multifokale neurologische Symptomatik, Maximum wird innerhalb weniger Tage erreicht,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

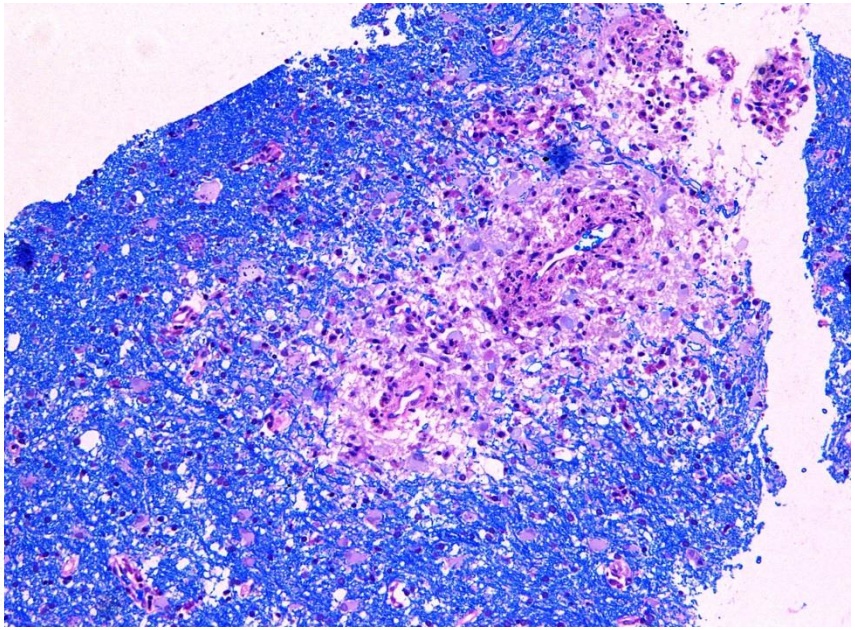
MRT-Befunde bei ADEM



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

Histologie der ADEM





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

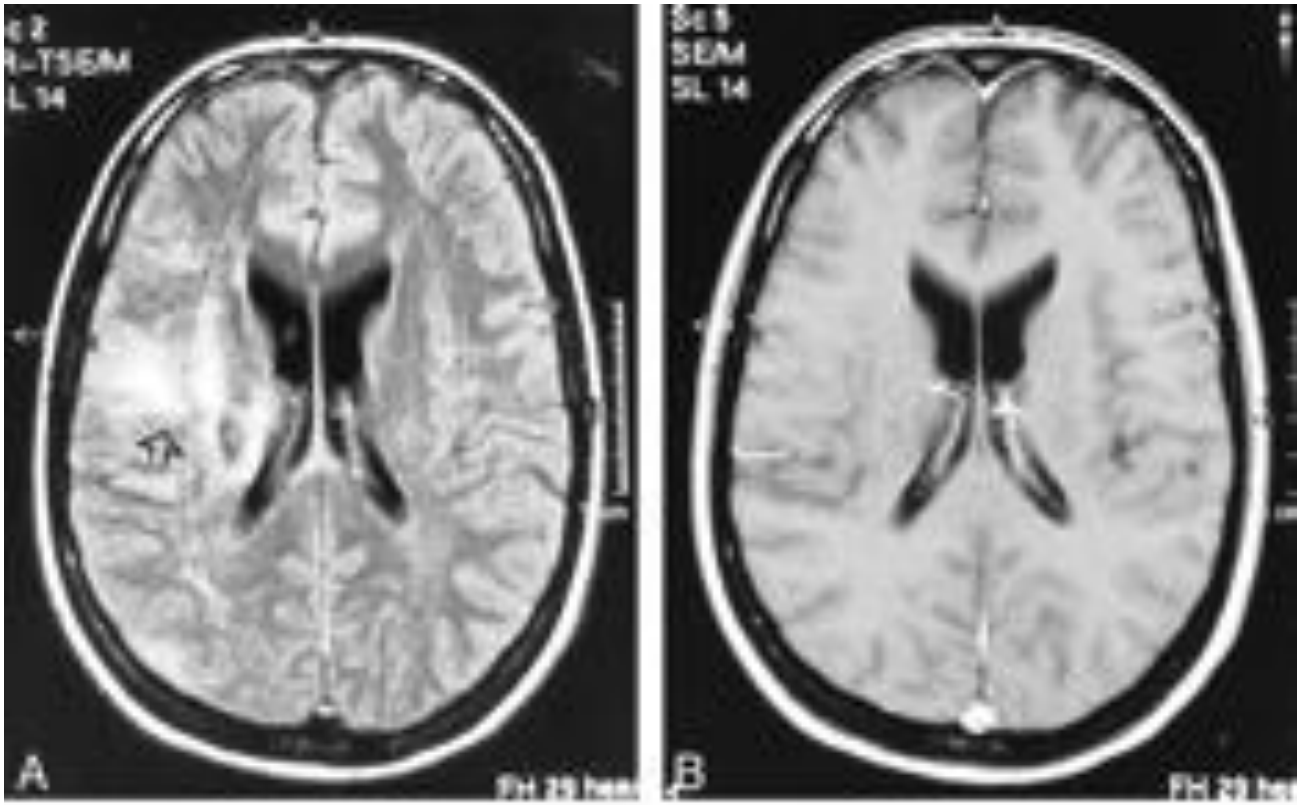
- viral
  - Z.B. Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)

- hereditär
  - Z.B. Leukodystrophien

Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)

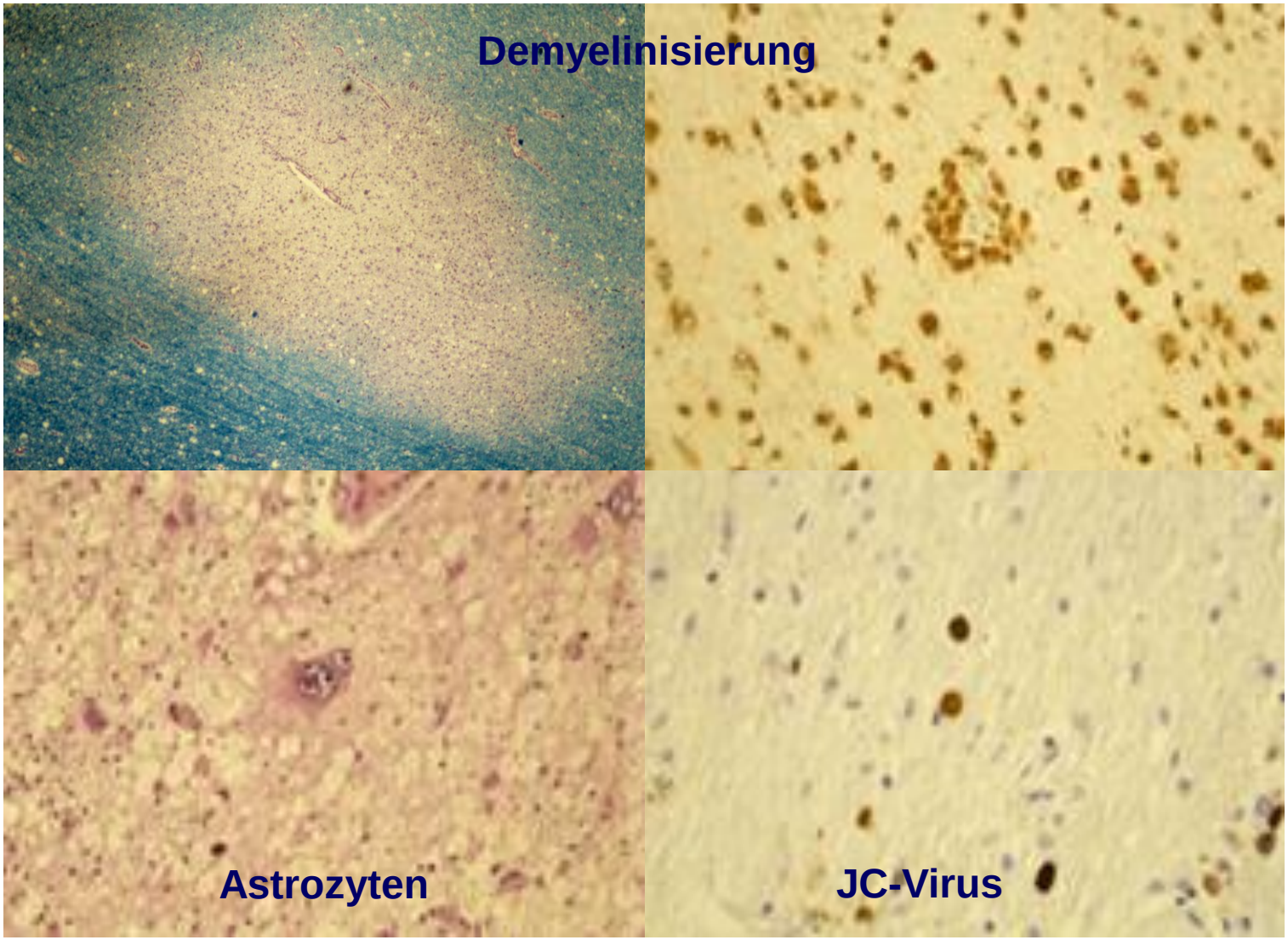
- ZNS Virusinfektion mit dem JC-Virus (Polyomavirus-Virus)
- Immunsupprimierte Patienten (HIV, TBC, Lymphom, Medikamente)
- Oligodendrozyten (und Astrozyten) werden vom Virus infiziert
- Pathologie: diffuse, konfluierende demyelinisierende Läsionen, bizar geformte Astrozyten, abnorme oligodendrogliale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

MRT-Befund bei PML

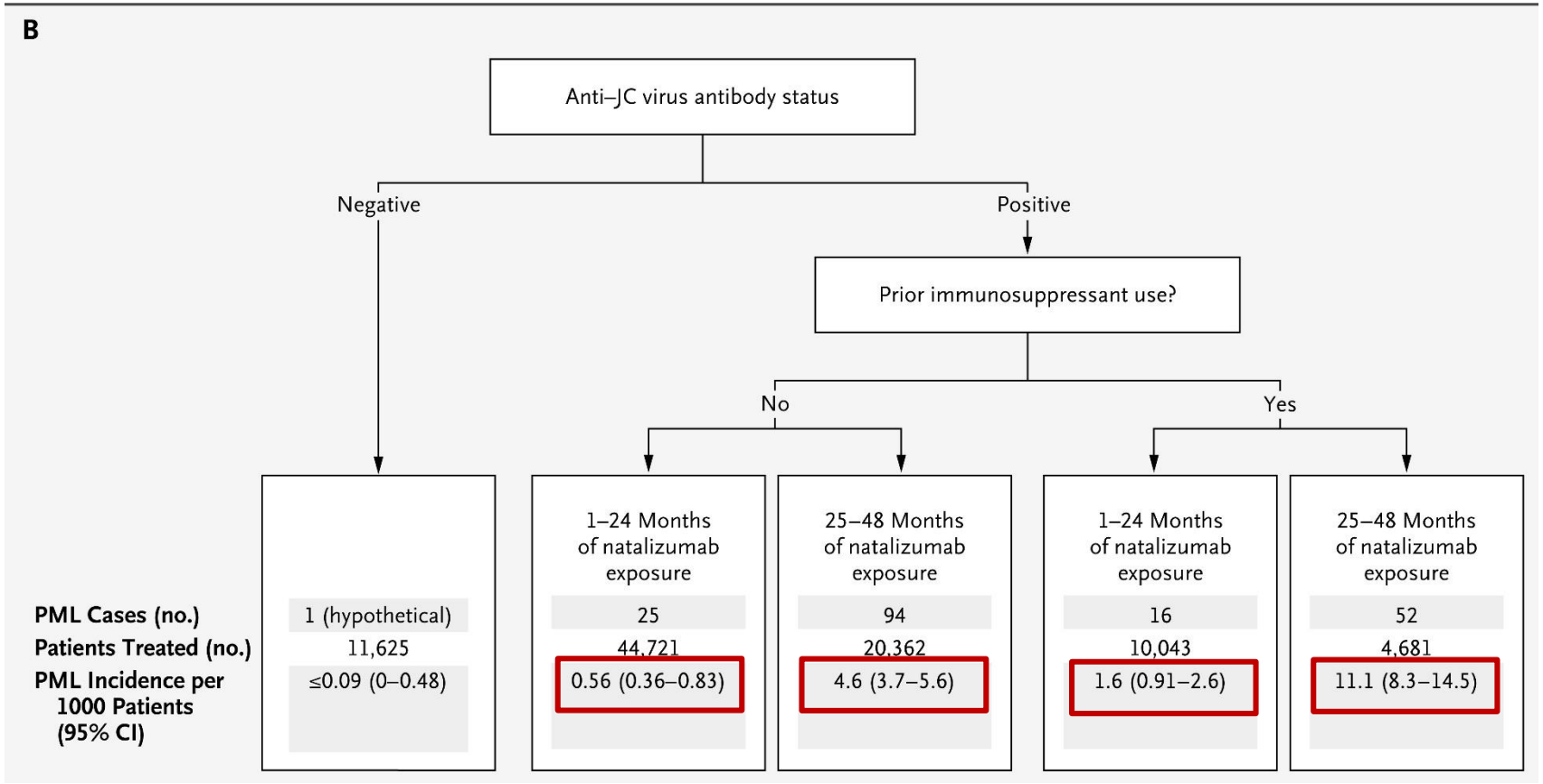


Aus: Thurnher et al. 2001, AJNR 22: 977-984

Histologie der PML



Risiko einer PML bei Natalizumabgabe

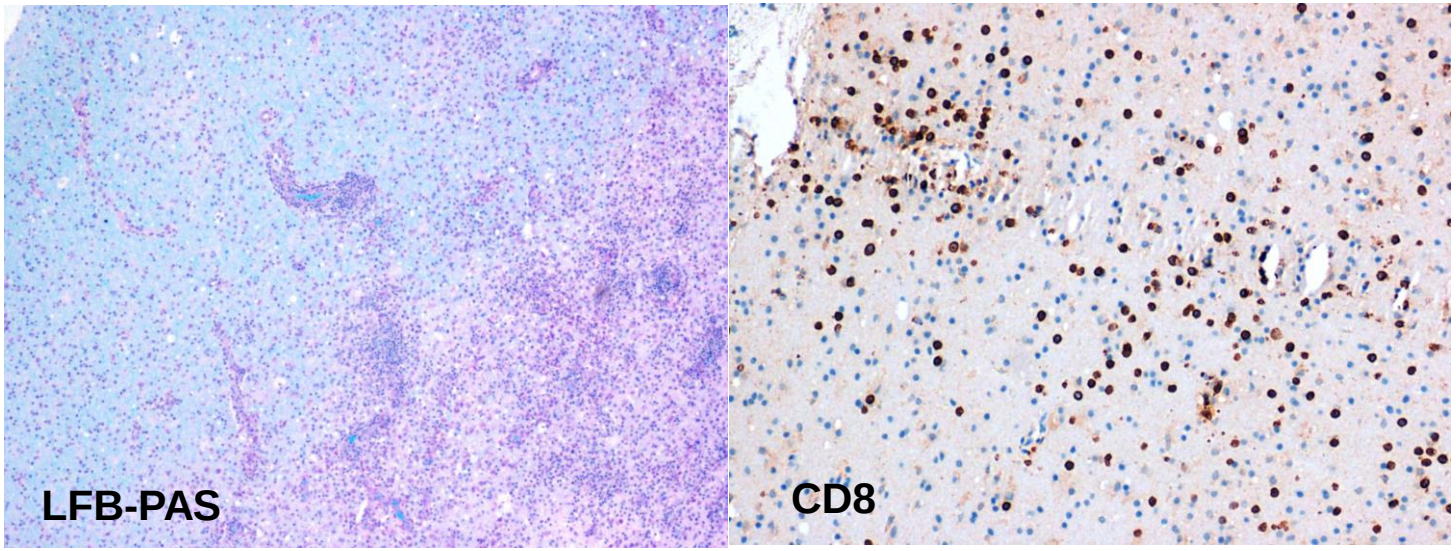


Immunsuppressiva: Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid etc.

Bloomgren et al NEJM 2012

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



Metz et al, Acta Neuropathologica 2012

Zusammenfassung

- **Die MS ist die häufigste entzündlich demyeliniserende 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!