

KAPITEL 10 Multiple Sklerose und verwandte Syndrome

H. WIETHÖLTER

INHALT

10.1 Multiple Sklerose (MS)	233
10.1.1 Klinik	233
10.1.2 Verlauf und Prognose	233
10.1.3 Ätiologie und Pathogenese	233
10.1.4 Morphologie	236
10.2 Varianten	238
10.2.1 Maligne monophasische multiple Sklerose (Marburg-Krankheit)	238
10.2.2 Konzentrische Sklerose (Baló-Krankheit)	238
10.2.3 Diffus disseminierte Sklerose (Schilder-Krankheit)	238
10.2.4 Neuromyelitis optica (Devic-Krankheit)	239
Literatur	240

10.1 Multiple Sklerose (MS)

10.1.1 Klinik

Die von Charcot 1868 beschriebene Kleinhirntrias von Nystagmus, skandierender Sprache und Tremor als Charakteristikum der multiplen Sklerose (Syn.: Encephalomyelitis disseminata, Charcot-Krankheit) ist keineswegs der Hauptbefund. Statistiken an einer großen Zahl von Patienten ergaben Pyramidenbahnläsionen bei mehr als 90%, Visusstörungen bei etwa 60% und Augenmotilitätsstörungen (Doppelbilder) bei etwa 40%, Sensibilitätsstörungen bei 83%, Hirnstamm- und Kleinhirnstörungen bei 75%, Blasenstörungen bei 57%, Gangataxien bei ca. 50%, Dysarthrie bei etwa 20% (Weinshenker et al. 1989).

In Abhängigkeit von der Schwere und Vielfalt neu auftretender Symptome, findet sich im Liquor eine *Pleozytose* mit Zellzahlen zwischen 20/3 und 80/3 bei einem vorwiegend lymphozytären Zellbild mit Auftreten von stimulierten Lymphozyten und vereinzelt Plasmazellen. Die Gesamteiweißwerte sind in Abhängigkeit von der Schrankenstörung leicht bis mäßig erhöht. Charakteristisch ist eine γ -Globulin-Vermehrung, zu mehr als 90% als oligo-

klonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung darstellbar.

10.1.2 Verlauf und Prognose

Die Erkrankung beginnt im Mittel um das 30. Lebensjahr, bei Frauen etwas früher und zweimal häufiger als bei Männern. Man unterscheidet folgende Verlaufsformen (Kesselring 1993):

- primär schubförmig (59%),
- remittierend progredient (23%),
- primär chronisch progredient (18%).

Die primär schubförmig verlaufenden Formen haben eine mittlere Überlebenserwartung von 25–30 Jahren. 20 Jahre nach dem ersten Schub sind noch 30% der Patienten in ihrem Beruf tätig. Einen günstigen Verlauf kann man bei frühem Erkrankungsalter, Beginn mit Sensibilitätsstörungen und Hirnstammsymptomen, schubförmigem Verlauf, seltenen Schüben in den ersten Jahren nach Manifestation und fehlender oder nur leichter Behinderung nach einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren erwarten.

Die primär chronisch progredienten Formen haben eine deutlich schlechtere Prognose (15 Jahre Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn).

10.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der multiplen Sklerose sind nicht bekannt. Viele detaillierte Einzelbeobachtungen sind zusammengetragen und der jeweiligen wissenschaftlichen Tendenz gemäß in Hypothesen mit vermuteter infektiöser, toxischer, degenerativer Genese oder Mitverursachung eingebracht worden. Derzeit werden 3 Faktoren als bedeutend diskutiert:

- Einflüsse von Faktoren aus der Umwelt,
- Einflüsse genetischer Determinanten,
- Bedeutung der autoimmunen Reaktion.

■ Faktoren aus der Umwelt

Selbst epidemiologisch beispielhafte Studien können nicht ohne Schwierigkeiten Umweltfaktoren von genetischen Dispositionen trennen. Die Untersuchungen zeigen ein Nord-Süd-Gefälle mit polwärts jeweils zunehmender Häufigkeit und nahezu fehlender Prävalenz in Äquatornähe. Für den interessierenden mitteleuropäischen Raum gilt die Prävalenzrate von 50–120 MS-Kranken pro 100 000 Einwohner (Lauer 1994).

Migrationsstudien zeigen, dass eine Population ihr spezifisches Erkrankungsrisiko auch nach Umsiedlung in weit entfernte Gegenden mit anderer Erkrankungsrate mitnimmt. Diese Migrationskonstanz gilt aber nur für Erwachsene mit einem Alter von über 15 Jahren. Daraus wurde auf eine *Determinationsphase in der Kindheit* (vor dem 15. Lebensjahr) geschlossen (Fishman 1982).

Insbesondere die Studien zur Migration legten nahe, eine infektiöse Genese für die MS anzunehmen. Für verschiedene tierpathogene Viren sind Erkrankungen mit langer Latenz- und Persistenzperiode bekannt, mit nachfolgend langsam progredienter chronischer Entwicklung. Beispiele hierfür sind das *Theiler-Virus* und das *Coronavirus*, die beide nach initialer Infektion der Oligodendrozyten in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen zu chronisch rezidivierenden Formen einer demyelinisierenden Enzephalomyelitis mit zellvermittelter Autoimmunreaktion führen können (Ter Meulen 1988). Des Weiteren sind Retroviren (z.B. HTLV-I; Reddy et al. 1989) auch für den Menschen diskutiert worden.

Alle Versuche, spezifische Viruspartikel oder Virusgenome (z.B. durch Hybridisierungstechniken) im Hirngewebe verstorbener MS-Patienten nachzuweisen, haben bislang nur unspezifische Befunde mit Material sehr verschiedener Viren hervorgebracht – und das in einem Ausmaß, wie es auch bei nicht an MS Erkrankten gefunden werden kann.

Der Nachweis einer *vermehrten Antikörperproduktion* (in 60% der Fälle werden in Serum und Liquor erhöhte Masernantikörper gefunden) ist nicht signifikant, da auch gegen andere Viren wie Mumps, Influenza, Varicella zoster und Röteln erhöhte Titer als Ausdruck intrathekaler Produktion gefunden werden können. Sie muss wohl als Ausdruck einer unspezifischen Aktivierung bei gestörter Immunregulation im ZNS gesehen werden. Hierzu gehört auch die Diskussion um die Bedeutung von *Chlamydia pneumoniae*.

■ Einfluss genetischer Determinanten

Die Wirksamkeit genetischer Faktoren in der Pathogenese der MS wird insbesondere durch Familien- und Zwillingsstudien belegt. Geschwister von MS-Patienten erkranken 20-mal, Eltern und Kinder 12-mal und weiter entfernte Verwandte 5-mal häufiger als der vergleichbare Bevölkerungsdurchschnitt. Bei eineiigen Zwillingen ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 30% noch viel höher, während sie bei zweieiigen nur 5% beträgt (Mumford et al. 1994).

Wesentlich für die genetische Disposition sind bestimmte HLA-Antigene, die bei der MS wie auch bei bekannten Autoimmunerkrankungen häufiger auftreten, da sie bei der Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz eine entscheidende Rolle spielen. Assoziationen zwischen Erkrankungen und solchen Immunregulationsgenen (MHC auf Chromosom 6 und GM-Gruppen auf Chromosom 14) lassen Aussagen über ihren dispositionellen Charakter zu. Eine Assoziation mit HLA-A3 und -B7 (Klasse I der MHC-Genprodukte) und mit HLA-DR2 (Klasse II der MHC-Genprodukte) ist zumindest in der nord-europäischen Bevölkerung offensichtlich (Compton u. Sadovnick 1992). Es gibt genügend Hinweise auf andere immunrelevante Gene als Suszeptibilitätsloci z.B. für den T-Zell-Rezeptor, für Immunglobuline, Myelinantigene, Komplementfaktoren und mitochondriale Mutationen (Ebers et al. 1996).

■ Autoimmunreaktion

Eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der MS spielt das Immunsystem. Die früher postulierte These, das Gehirn sei immunologisch privilegiert, d.h. von normalen Immunreaktionen ausgenommen, wird durch die Fähigkeit stimulierter T-Lymphozyten eingeschränkt, nach Adhäsion am Gefäßendothel durch Adhäsionsmoleküle eine auch intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können (Meyermann et al. 1987). Zirkulierende Immunkomplexe und Komplementkomponenten können dies nur beschränkt.

Probleme bestehen bei der intrazerebralen zellulären Interaktion. Für T-Zell-vermittelte Immunreaktionen müssen antigen wirksame Substanzen von besonders ausgestatteten Zellen, den *Antigen präsentierenden Zellen*, dargeboten werden. Es konnte gezeigt werden, dass Endothelzellen und Astrozyten unter bestimmten Aktivierungsbedingungen (z.B. durch IFN- γ) zur Ausbildung von MHC-II-Antigenen und damit fakultativ zu präsentierenden Zellen umfunktioniert werden können (Fierz 1988). Die Erkennung wird mit der Bildung des sog. trimolekularen Komplexes aus einem spezifischen T-Zell-

Rezeptor und dem mit dem Antigenbruchstück beladenen HLA-DR-Molekül der MHC-II-Antigene vollzogen. Die Aktivierung der T-Zellen zu Lymphoblasten führt zu erhöhter Zellteilung unter der Kontrolle des von T-Zellen selbst produzierten Interleukin-(IL-)2.

Charakteristisch für die MS ist die Plaque mit entzündlicher Demyelinisierung in der weißen Substanz. Erste Veränderungen sind vermutlich durch einwandernde aktivierte T-Lymphozyten aus der Blutbahn verursacht, die sich perivenös ansiedeln. Es folgt eine *initiale Entzündungsreaktion* mit fokaler Blut-Hirn-Schrankenstörung und mit Einstrom von Serumproteinen. Nach bisherigen Erkenntnissen ist das lokale Ödem für den grundsätzlich reversiblen partiellen Leitungsblock verantwortlich.

Den Hauptteil infiltrierender Zellen machen T-Lymphozyten und Makrophagen aus. In einigen Studien ließ sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Aufbau frischer Plaques erkennen: Überwiegen der Helfer-/Induktorlymphozyten (CD4) in der aktiven Entmarkungszone und im umgebenden Mark, wogegen perivaskulär bzw. im Zentrum des Herdes CD8-positive Suppressorzellen/zytotoxische Zellen dominieren (Traugott 1992).

Die aktiven Herde sind durchsetzt von *Makrophagen mit ausgeprägter Expression von MHC-II-Antigenen*. Darüber hinaus ließen sich als Marker für die Aktivitäten mit immunzytochemischen Methoden auf den Lymphozyten der IL-2-Rezeptor oder bereits gebundenes IL-2 mit Betonung im Plaquezentrum und IL-1 vor allem in der aktiven Entmarkungszone nachweisen. Neben T-Lymphozyten und Makrophagen finden sich in aktiven Plaques auch B-Lymphozyten in ihrer stimulierten Form als Plasmazellen. Mit zunehmender Krankheitsdauer sind sie auch in normal erscheinendem Mark anzutreffen.

Immunhistochemisch lässt sich IFN- γ auf Astrozyten und IFN- α auf Makrophagen nachweisen. Verantwortlich für die Demyelinisierung sind möglicherweise die Zytokine TNF- α (Tumornekrosefaktor) und TNF- β (Lymphotoxin), das vornehmlich in Astrozyten zu finden ist. Die Demyelinisierung erfolgt offensichtlich in Anwesenheit von Komplement, das als C9 und C3d in granulären Ablagerungen, gebunden an Endothelien, in Plaques auftritt. Die Rolle der vaskulären Endothelien spiegelt sich in der Expression vom interzellulären Adhäsionsmolekül I (ICAM-I) und dem Gegenstück auf Lymphozyten, dem lymphozytenfunktionsassoziierten Molekül (LFA) wider (Sobel et al. 1990; Allen u. Kirk 1992).

Die Entmarkung erfolgt auf verschiedenen Wegen:

- Nach Kontaktaufnahme von Makrophagen mit den Myelinscheiden werden zunächst „coated pits“ ausgebildet, spezifische, für rezeptorvermittelte (z.B. Antikörper) Phagozytose typische Membranstrukturen, wie sie für die Endozytose von Cholesterol bekannt sind. Die Myelinscheiden, möglicherweise mit Antikörpern besetzt, werden in kleinen Fragmenten phagozytiert.
- In Regionen mit deutlicher ausgeprägter Entzündungsreaktion wandern Makrophagen unter die Markscheide und lösen sie von den Axonen ab, ein Vorgang, der als „myelin stripping“ bezeichnet wird.
- Bei massiver Entzündung können Markscheiden in ihrer gesamten Dicke *primär vesikulär* ohne Anwesenheit von Makrophagen zerfallen, so dass auch ein rein humoraler Mechanismus postuliert werden kann. Sicher ausgeschlossen sind aber artifizielle Ursachen hierfür nicht.

Geht man von der Annahme aus, die MS sei Ausdruck einer T-Zell-vermittelten autoimmunen Reaktion, so bleibt unklar, gegen welches Antigen sich die Reaktion richtet. Immer wieder wurde MBP (myelin basic protein) diskutiert. Unabhängig von der pathogenetischen Signifikanz konnten auf Makrophagen MBP, MAG (myelin associated glycoprotein) und MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) als Zeichen einer Antigenpräsentation dargestellt werden. Vermutlich sind aber eine ganze Reihe von Myelinproteinen beteiligt (Hayes et al. 1987).

Der Nachweis einer T-Zell-Stimulation ist unsicher. Selbst bei der experimentell allergischen Enzephalomyelitis (EAE), die durch initiale Immunisierung mit basischem Myelinprotein induziert werden kann, ist ein ausreichender Stimulationsindex gelegentlich nur schwierig zu erreichen. In größeren Studien lässt sich eine Sensibilisierung gegenüber basischem Myelinprotein in peripheren Lymphozyten von MS-Patienten nur in 15–20% der Fälle nachweisen. Mit ähnlicher, etwas geringerer Antwort reagieren Lymphozyten von Normalpersonen und Patienten mit anderen zerebralen Erkrankungen.

Die Kombination genetischer Bedingungen, exogener Faktoren – wahrscheinlich in Form einer frühen Virusinfektion – und immunregulatorischer Mechanismen, die ihrerseits genetisch prädisponierend gesteuert sind, erklärt gegenwärtig am ehesten die Pathogenese der MS.

10.1.4 Morphologie

■ **Makroskopie.** Bei der Betrachtung des Zentralnervensystems von außen sind allenfalls an Brücke, verlängertem Mark und Rückenmark etwas dunklere Herde durch die Leptomeningen hindurch sichtbar.

Auf Frontalschnitten zeigen sich *Prädilektionen* der Entmarkungsherde um die Ventrikelwinkel im Bereich der Vorderhörner (Steiner-Wetterwinkel) und der Cella media sowie um die Hinterhörner (Abb. 10.1 a, s. S. 237). Nicht selten sind auch die Gebiete um den Aquaedukt und den Boden des 4. Ventrikels betroffen, seltener bandförmige Bereiche unter der Leptomeninge in Brücke und verlängertem Mark.

Mit MR-tomographischen Untersuchungen lassen sich die Prädilektionsorte zahlenmäßig belegen (Tabelle 10.1) (Miller 1992).

Die Farbe der Herde hängt vom Alter des Prozesses ab (eher rosa bei frischen, eher grau bei alten Herden), die Konsistenz ist weich bei frischen, durch Gliafaservermehrung zunehmend hart bei alten Herden.

■ **Mikroskopie.** Der *frische Herd* zeigt innerhalb der ersten Tage seiner Manifestation eine Oligodendroglia Vermehrung, die in der Regel aber nur selten zu beobachten ist. Ihm folgt mit beginnendem Markabbau eine Mikroglia Reaktion. Markscheidenzerfallsprodukte werden in diese Mikrogliazellen, später auch in Monozyten und Makrophagen aufgenommen.

■ Primärer Angriffsort ist die Oligodendrogliazelle, die durch ihre Fortsätze die Axonen innerhalb eines Internodiums versorgt.

Der frische Entmarkungsherd ist charakterisiert durch

- Myelindesintegration ohne Zelleinwanderung,
- erhöhte Zelldichte mit Mikrogliahyperplasie,
- perivaskuläre Lymphozytenmanschetten.

Später ist der Herd übersät von *sudanophilen Abraumzellen* (Abb. 10.1 d), in denen oft schon lichtmikroskopisch große Myelinbruchstücke sichtbar sind. *Infiltratzellen* (Lymphozyten, stimulierte Lymphozyten und Plasmazellen) sind vor allem perivenös an den Herdrändern lokalisiert (Abb. 10.1 e). Die Entmarkung in frischen Herden und Herdzungen verläuft ebenfalls vornehmlich perivenös. Die Ausprägung der entzündlichen Infiltrationen

Tabelle 10.1. Verteilung der ZNS-Läsionen (MRT-Nachweis)

Lokalisation	Patienten	
	n	(%)
■ Seitenventrikel (periventrikulär)	196	(98)
■ Cella media	194	(97)
■ Trigonum	171	(86)
■ Hinterhorn	149	(75)
■ Unterhorn	132	(66)
■ Vorderhorn	117	(59)
■ Vereinzelt im Mark	185	(93)
■ Mark-Rinden-Grenze	130	(65)
■ Capsula interna	83	(42)
■ Kortex	25	(13)
■ Basalganglien	15	(8)
■ Hirnstamm	132	(66)
■ Pons	103	(52)
■ Mittelhirn	72	(36)
■ Medulla oblongata	29	(15)
■ 4. Ventrikel (periventrikulär)	106	(53)
■ Kleinhirn	113	(57)

nimmt mit zunehmendem Alter der Herde ab. Immunhistochemisch sind aber auch dann weiterhin Infiltrate nachweisbar.

Gemeinsam mit dem Markscheidenzerfall kommt es zu einer lebhaften Proliferation faserbildender Astrozyten, die in der akuten Phase vielfach doppelkernig sind. Die Blut-Hirn-Schranke ist in der Frühphase gestört.

Ältere Herde: Typisch für ältere MS-Herde sind bei scharfer Abgrenzung des Entmarkungsherd der lichtmikroskopisch nahezu vollständige Markscheidenverlust (Abb. 10.1 b) und der Untergang von Axonen in unterschiedlichem Ausmaß sowie eine dichte Fasergliose (Holzer-Färbung, notfalls polarisationsoptische Betrachtung des HE-Schnitts; Abb. 10.1 c). Diese ausgebrannten MS-Herde überwiegen beim chronisch Erkrankten. Auch bei ihm kommen aber in der Regel noch frischere Stadien vor, wie sie bei akut verlaufenden MS-Fällen das Bild bestimmen.

Alte Herde: In den alten Herden sind die Oligodendrozyten deutlich reduziert. Bei Markscheidenfärbungen sieht man vielfach eine leichte rauchgraue Tönung der Entmarkungsherde („Markschatthenherde“, Abb. 10.1 b). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass diese rauchgraue Färbung Ausdruck einer – wenn auch letztlich frustrierten – Remyelinisierung ist (s. Übersicht).

Kombinierte histologische, biochemische und histochemische Untersuchungen konnten zeigen, dass das Hirngewebe außerhalb der Entmarkungsherde abnorm verändert ist. Eine erhöhte lysoso-

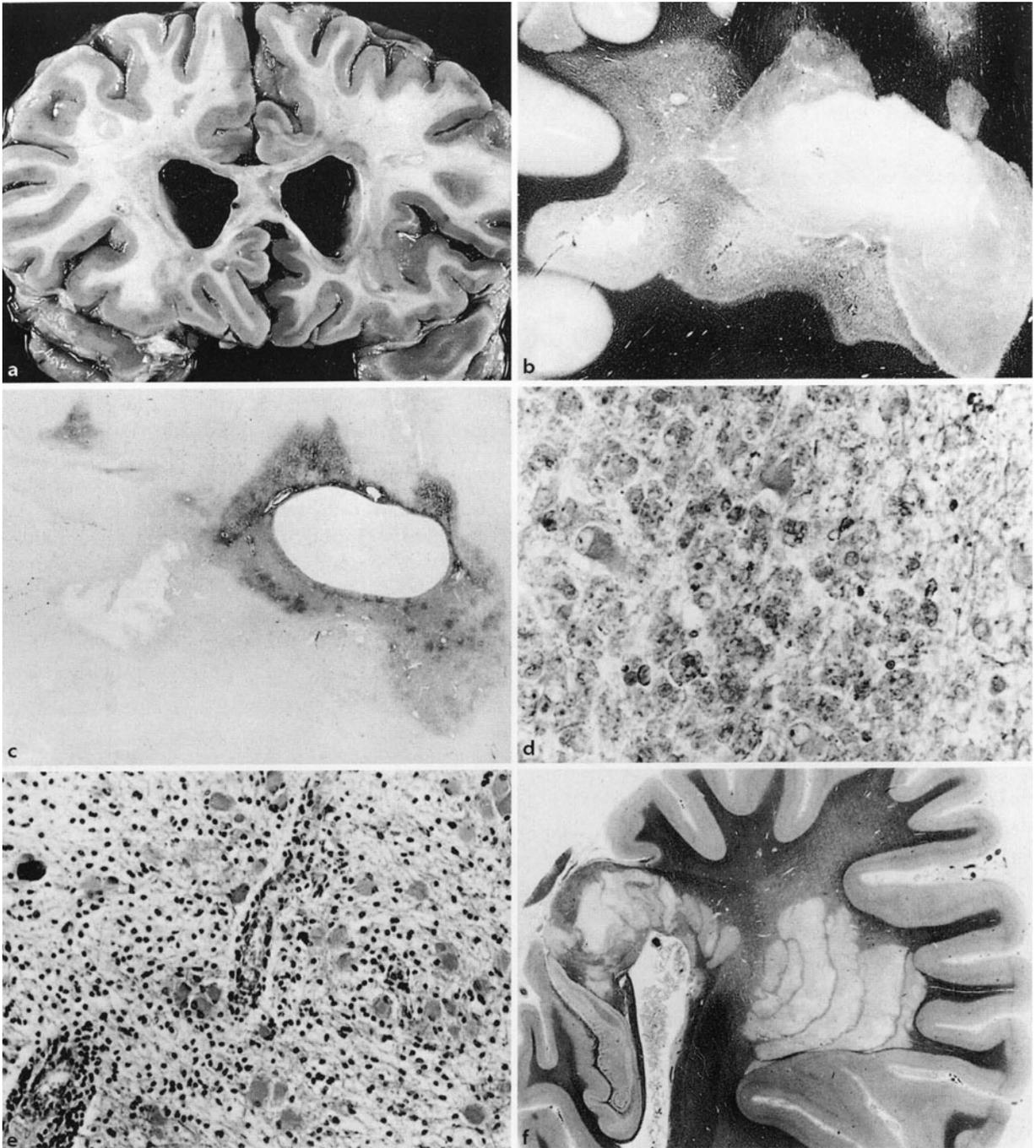


Abb. 10.1 a–f. Multiple Sklerose. **a** Periventriculäre Entmarkungsherde; **b** mehrere Entmarkungsherde, darunter sog. Markschatthenherde; **c** dichte Fasergliose (gleiches Präparat wie in **b**, Holzer-Färbung); **d** dichte Ansammlungen von Lipophagen mit Myelinzerfallsprodukten neben ge-

mästeten Astrozyten in einem MS-Herd (Klüver-Barrera); **e** starke Proliferation gemästeter Astrozyten sowie lymphozytäre Gefäßwandinfiltration bei akuter MS; **f** zwiebelschalenförmig aufgebauter Entmarkungsherd

male Aktivität z. B. für β -Glukosaminidase weist daraufhin, dass auch diese Bereiche grundsätzlich zur Entmarkung bereit sind (Allen 1983).

Eine Typisierung der morphologischen Eigenheiten legte Korrelationen zur Pathogenese nahe:

Heterogenität von MS-Herden

- **Typ I** Myelinscheiden destruiert
Oligodendrozyten überleben
Infiltrate von T-Zellen und Makrophagen
Keine IgG- oder Komplementablagerungen
Schnelle und fast komplette Remyelinisierung
- **Typ II** T-Zellen und Makrophagen aktiviert
Plasmazellen innerhalb der Läsion
IgG- und/oder Komplementablagerung in Regionen mit aktiver Demyelinisierung
Verlust von Oligodendrozyten (Lyse?)
Rasche Rekrutierung von PLP exprimierenden Progenitorzellen
- **Typ III** Myelinscheiden und Oligodendrozyten sind dystropisch
Infiltration weniger T-Zellen
Mikrogliaaktivierung
Keine IgG- oder Komplementablagerungen
Dysregulation der Myelinexpression (selektiver Verlust von MAG, Überexpression von MOG) mit nachfolgender Apoptose
Axonale Degeneration
- **Typ IV** Primäre Degeneration von Oligodendrozyten im Plaque umgebenden Mark
Makrophagen- und T-Zellinfiltrate
Kompletter Verlust von Oligodendrozyten innerhalb der Läsion

Typ I und II entsprechen dem Demyelinisierungsmuster der EAE (klassische T-Zell- oder Antikörper-vermittelte Autoimmunreaktion).

Typ III entspricht der virusinduzierten Demyelinisierung im Tiermodell. Mechanismen könnten Virusinfektionen, fas-Liganden-, zytotoxische T-Zell- und durch lösliche Entzündungsmediatoren vermittelte Zellzerstörungen sein.

Typ IV wurde bislang nur bei primär chronisch progredienten MS-Verläufen gesehen (Lucchinetti C., Brück W., Parisi J. et al. 2000).

Ausgeprägte axonale Degenerationen in alten Läsionen sind bekannt (mit Axonaufreibungen und kolbenartigen Verdickungen der axonalen Enden = Retraktionskugeln). Mit APP-(Amyloid-Precursor-Protein) Nachweis lassen sich in ganz frühen akuten Läsionen Hinweise auf ausgeprägte Axonunterbrechungen finden. Axonuntergänge sind vermutlich eine direkte Entzündungsfolge und weniger abhängig von der Demyelinisierung und schreiten mit eigener Dynamik fort (Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. et al. 1998).

10.2 Varianten

Charakteristische Sonderformen der multiplen Sklerose sind die

- maligne monophasische multiple Sklerose,
- konzentrische Sklerose,
- diffus disseminierte Sklerose,
- Neuromyelitis optica.

10.2.1 Maligne monophasische multiple Sklerose (Marburg-Krankheit)

Die Originalbeschreibung von Marburg weist auf eine fulminante monophasische Entmarkungserkrankung, die innerhalb weniger Wochen nach Ausbruch tödlich endet (Lauer 1994). Mikroskopisch finden sich zahlreiche akute Demyelinisierungsherde mit Makrophagen, Myelinabbauprodukten und relativ gut erhaltenen Axonen ohne signifikante Gliose. Perivaskuläre Lymphozyten und Plasmazellen machen keinen Unterschied zu akuten Plaques einer schubförmig verlaufenden MS, es fehlen aber perivenöse Demyelinisierungsherde (Mendez u. Pogacar 1988).

10.2.2 Konzentrische Sklerose (Baló-Krankheit)

Bei der konzentrischen Sklerose treten die Entmarkungsherde in ausgeprägter Zwiebschalenformation auf. Das Marklager kann hierbei weitgehend symmetrisch durch sehr umfangreiche Entmarkungsherde verändert sein, die entweder eine konzentrische zwiebschalenförmige Anordnung schmaler erhaltener Markzonen zwischen vollständig entmarkten Partien aufweisen oder jedenfalls eine annähernd parallele Anordnung derartig erhaltener Markstreifen. Diese sehr umfangreichen Herde sind selten, während Andeutungen einer Rhythmisierung mit schmalen erhaltenen Markstreifen hin und wieder auch bei der typischen multiplen Sklerose beobachtet werden können (Abb. 10.1 f).

10.2.3 Diffus disseminierte Sklerose (Schilder-Krankheit)

Die diffus disseminierte Sklerose (Encephalitis periaxialis diffusa) geht mit umfangreichen Entmarkungsherden einher, die weite Teile des Marklagers

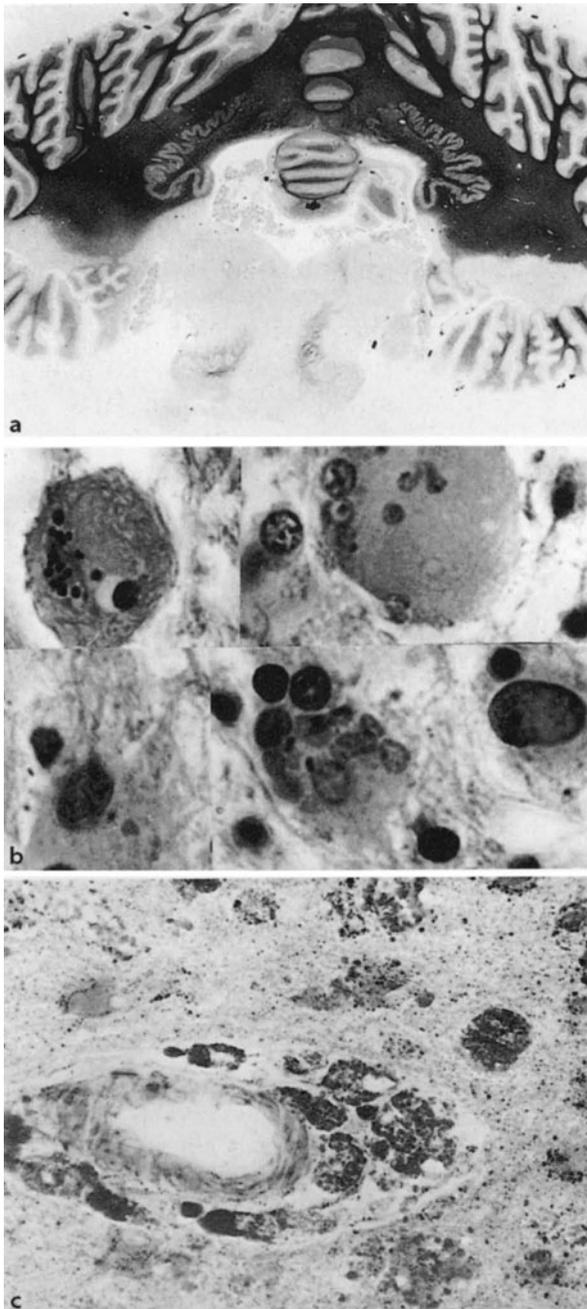


Abb. 10.2 a–c. Diffus disseminierte Sklerose. **a** Entmarkung im Bereich der Medulla oblongata und der Medulla-Kleinhirn-Schenkel sowie von Teilen des Kleinhirnmarklagers; **b** Creutzfeldt-Riesenzellen; **c** Ansammlung sudanophiler Fettkörnchenzellen um Markvenen

einnehmen können (Abb. 10.2 a), mit manchmal nur einzelnen kleinen, typischen MS-Herden. Erhaltene Markstreifen oder -inseln fehlen im Gegensatz zur konzentrischen Sklerose. Die Fibrae arcuatae sind vielfach verschont, doch kann der Entmarkungsprozess auch auf die Rinde übergreifen. Entzündliche Infiltrate können – je nach Stadium – sehr intensiv sein, ebenso die Ansammlung suda-

nophiler Lipophagen (Abb. 10.2 c). Über grobspongiöse Gewebsauflockerungen kommt es bis zur Höhlenbildung („cavitating sclerosis“).

Alte Herde sind dicht fasergliotisch vernarbt. In den frischen Herden finden sich zahlreiche gemästete Astrozyten, manchmal auch atypische Mitosestadien (Creutzfeldt-Riesenzellen, Abb. 10.2 b). Die Axone sind besser erhalten als die Markscheiden, können aber ebenfalls deutliche Lichtungen aufweisen.

Die diffus disseminierte Sklerose bevorzugt das jüngere Lebensalter und verläuft oft rasch progressiv.

10.2.4 Neuromyelitis optica (Devic-Krankheit)

Vielfach im Anschluss an einen grippalen Infekt setzt akut eine Sehschwäche (Verschleierung, manchmal auch zentrales Skotom) auf einem Auge bis zu doppelseitiger Erblindung ein. Gleichzeitig oder nach einigen Tagen folgen spinale Symptome, bevorzugt Lähmungen bis zur Paraplegie. Am Augenhintergrund finden sich Papillenödem oder Papillitis. Selten ist eine Ophthalmoplegie. Die Liquorpleozytose entspricht den akuten Verlaufsformen der MS.

20% der Erkrankten sterben im akuten Schub, 30% im Verlauf von Monaten an den Komplikationen der Spinalbeteiligung, 50% überleben mit unterschiedlich ausgeprägten Restsymptomen. Die Sehstörungen haben anscheinend eine bessere Prognose als die spinalen Symptome.

Makroskopisch finden sich beim Sezieren des Rückenmarks bereits weiche, nekrotische Partien.

Mikroskopisch geht dementsprechend die Gewebsdestruktion häufig weit über den bei der MS üblichen Entmarkungsprozess hinaus bis zur kompletten Gewebsnekrose.

Differentialdiagnostisch können bei alleiniger Rückenmarkuntersuchung Schwierigkeiten gegenüber den verschiedenen Formen nekrotisierender Myelitiden oder Myelopathien toxischer oder zirkulatorischer Genese auftreten. Immerhin spielen entzündliche Infiltrate mit Lymphozyten, Lymphoidzellen und – seltener als bei der MS – auch Plasmazellen eine stärkere Rolle. Die Herde sind vielfach disseminiert, doch kann auch eine weite Strecke des Rückenmarks kontinuierlich entmarkt sein.

Am N. opticus geht die Entmarkung bei Bevorzugung perivenöser Abschnitte bis zur feinzystischen Gewebsauflockerung. Nekrosen sind seltener

als im Rückenmark. Lymphozyteninfiltrate sind zumindest in der Frühphase deutlich.

Der Entmarkung folgt eine reaktive Gliose wie bei der MS. Sowohl die entzündlichen Infiltrate als auch die Gefäßbezogenheit der Entmarkungsherde können fehlen. Wo die Entmarkung in Nekrosen übergeht, sind die sich manchmal zystisch umwandelnden Nekrosebereiche mit dicht liegenden sudanophilen Lipophagen angefüllt.

Literatur

- Allen IV (1983) Hydrolytic enzymes in multiple sclerosis. In: Zimmerman HM (ed) *Progress in neuropathology*, vol. 5. Raven, New York, pp 1–17
- Compston A, Sadovnick AD (1992) Epidemiology and genetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5: 175–181
- Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (1999) *McAlpine's multiple sclerosis*. Churchill Livingstone, London
- Ebers GC, Kukay K, Bulman DE et al. (1996) A full genom search in multiple sclerosis. *Nat Genet* 13: 472–476
- Fierz W (1989) Genetik und Immunologie. In: Kesselring J (Hrsg) *Multiple Sklerose*. Kohlhammer, Stuttgart, pp 44–67
- Fishman HR (1982) Multiple sclerosis: a new perspective on epidemiologic patterns. *Neurology* 32: 864–870
- Hayes GM, Woodroffe MN, Cuzner ML (1987) Microglia are the major cell type expressing MHC class II in human white matter. *J Neurol Sci* 80: 25–37
- Kesselring J (Hrsg) (1993) *Multiple Sklerose*. Kohlhammer, Stuttgart
- Lauer K (1994) Multiple sclerosis in the old world: the new old map. In: Firnhaber W, Lauer K (Hrsg) *Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update*. LTV, Darmstadt, pp 14–27
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J et al. (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47: 707–717
- Marburg O (1906) Die sog. „akute multiple Sklerose“. *Jhrb Psychiat Neurol* 27: 211–312
- Matthews WB (ed) (1991) *McAlpin's multiple sclerosis*. Churchill Livingstone, London
- Mendez MF, Pogacar S (1988) Malignant monophasic multiple sclerosis or „Marburg's disease“. *Neurology* 38: 1153–1155
- Meyermann RM, Lampert PW, Korr H, Wekerle H (1987) The blood brain barrier – the strict border to lymphoid cells. In: Cervos-Navarro J, Ferszt R (eds) *Stroke and microcirculation*. Raven, New York, pp 289–296
- Miller D (1992) Wertigkeit der Kernspintomographie in der Diagnose der multiplen Sklerose. *Therapiewoche* 42: 15–21
- Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H (1994) The British isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 44: 11–15
- Poser S (1986) *Multiple Sklerose*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt
- Poser S, Kurtzke JF (1991) Epidemiology of MS (letter). *Neurology* 41: 157–158
- Reddy EP, Sandberg-Wollheim M, Mettus RV et al. (1989) Amplification and molecular cloning of HTLV-1 sequences from DNA of multiple sclerosis patients. *Science* 243: 529–533
- Sobel RA, Mitchell ME, Fondren G (1990) Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in the human central nervous system. *Am J Pathol* 136: 1309–1316
- Ter Meulen V (1988) Autoimmune reactions against myelin basic protein induced by corona and measles viruses. *Ann NY Acad Sci* 540: 202–209
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. (1998) Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338: 278–285
- Traugott U (1992) Pathologie und Immunpathologie von Läsionen infolge Multipler Sklerose. In: Schmidt RM (Hrsg) *Multiple Sklerose – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie*. G. Fischer, Stuttgart, pp 248–271
- Weinshenker BC, Bass R, Rice GPA et al. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112: 133–146
- Weller M, Stevens A, Sommer N et al. (1991) Monitoring of disease activity in multiple sclerosis by cerebrospinal fluid interleukin determination. In: Wiethölder H, Dichgans J, Mertin J (eds) *Current concepts in multiple sclerosis*. *Excerpta medica*, Amsterdam, pp 117–122