

Multiple Sklerose und verwandte Syndrome

H. Wiethölter

Weiterführende Literatur

1. Matthews WB (ed) (1991) McAlpin's multiple sclerosis. Churchill Livingstone, London
2. Kesselring J (Hrsg) (1989) Multiple Sklerose. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln

Multiple Sklerose

Synonyme: Encephalomyelitis disseminata;
Charcot-Krankheit

Klinik

Die von Charcot 1868 beschriebene Kleinhirntrias von Nystagmus, skandierender Sprache und Tremor als Charakteristikum der Multiplen Sklerose (MS) ist keineswegs der Hauptbefund. Statistiken an einer großen Zahl von Patienten ergaben Pyramidenbahnläsionen bei mehr als 90 %, Visus- und Augenmotilitätsstörungen in etwa 80 %, Sensibilitätsstörungen in 83 %, Hirnstamm- und Kleinhirnstörungen in 75 %, Blasenstörungen in 57 %, Gangataxien in ca. 50 %, Dysarthrie in etwa 20 %¹⁴.

In Abhängigkeit von der Schwere und Vielfalt neu auftretender Symptome findet sich im Liquor eine *Pleozytose* mit Zellzahlen zwischen 20/3–80/3 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 Gammaglobulinvermehrung, in mehr als 90 % als *oligoklonale Banden* in der isoelektrischen Fokussierung darstellbar.

Verlauf, Prognose

Die Erkrankung beginnt im Mittel um das 30. Lebensjahr, bei Frauen etwas früher und 2mal häufiger als bei Männern.

Man unterscheidet:

- primär schubförmiger Verlauf (59 %),
- remittierend-progredienter Verlauf (23 %),
- chronisch-progredient (18 %) ².

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 Hirnstammsympto-

men, schubförmigem Verlauf, seltenen Schüben in den ersten Jahren nach Manifestation und fehlender oder nur leichter Behinderung nach einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren erwarten. Die *chronisch-progredienten* Formen haben eine deutlich schlechtere Prognose (15 Jahre Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn).

Ätiologie, 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/100000 Einwohner*¹⁵.

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) geschlossen⁸.

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 Autoimmunreaktion¹⁸ führen können. In jüngster Zeit sind Retroviren (z.B. HTLV I)¹⁶ 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% 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 intrathekalen Produktion gefunden werden können. MS muß wohl als Ausdruck einer unspezifischen Aktivierung bei gestörter Immunregulation im ZNS gesehen werden.

Einfluß genetischer Determinanten. Die Wirksamkeit genetischer Faktoren in der Pathogenese der MS wird insbesondere durch Familien- und Zwillingsstudien belegt. Geschwister von MS-Patienten erkranken 20mal, Eltern und Kinder 12mal und weiter entfernte Verwandte 5mal häufiger als der vergleichbare Bevölkerungsdurchschnitt. Bei eineiigen Zwillingen ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 26% noch viel höher, während sie bei zweieiigen nur 2,3% beträgt⁶.

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 A 3 und B 7 (Klasse I der MHC-Genprodukte) und mit HLA DR 2, DQ w 1, DQ B 1 und DQ A 1 (Klasse II der MHC-Genprodukte)⁵ ist zumindest in der nordeuropäischen Bevölkerung offensichtlich.

Autoimmunreaktion. Eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der MS spielt das Immunsystem. Eine Reihe von Argumenten dafür ist in Tabelle 1.19 zusammengefaßt.

Die früher postulierte These, das Gehirn sei immunologisch privilegiert, d. h. von normalen Immunreaktionen ausgenommen, wird durch die Fähigkeit stimulierter T-Lymphozyten eingeschränkt, die nach Adhäsion am Gefäßendothel durch Adhäsionsmoleküle eine auch intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden können¹². Zirkulierende Immunkomplexe und Komplementkomponenten können dies nur beschränkt. Probleme bestehen in der intrazerebralen zellulären Interaktion. Für T-Zell-vermittelte Immunreaktionen müssen antigen wirksame Substanzen von besonders ausgestatteten Zellen, den *antigenpräsentierenden Zellen*, dargeboten werden. Es konnte gezeigt werden, daß Endothelzellen und Astrozyten unter bestimmten Aktivierungsbedingungen [z. B. durch Gamma-Interferon (IFN- γ)] zur Ausbildung von MHC-Klasse-II-

Tabelle 1.19. Immunpathogenetisch wichtige Faktoren

- Morphologische Befunde in MS-Plaques
 - in frischen MS-Herden lassen sich perivenös T-Lymphozyten, Makrophagen und B-Lymphozyten/Plasmazellen nachweisen
- Entzündliche Reaktion im Liquor
 - Pleozytose mit stimulierten Lymphozyten
 - intrathekale Immunglobulinproduktion (IgG-Index)
 - oligoklonale Banden (isoelektrische Fokussierung)
 - verminderte Komplementkomponenten
- Fluktuation der T-Zell Population in Liquor und Serum
 - Anstieg des CD4/CD8 Quotienten
 - CD4 Zellen vermehrt aktiviert
 - selektiver Verlust von CD45 (Suppressor-/Induktor) Zellen
- Nachweis von MHC Klasse II Antigenen in MS-Herden
- Immunologische und immunpathologische Ähnlichkeiten zur EAE
- Akute Aktivierung der Erkrankung durch Gamma-Interferon

Antigenen und damit fakultativ zu präsentierenden Zellen umfunktioniert werden können⁷. 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-Klasse-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-Schranken-Störung 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 (CD 4) in der aktiven Entmarkungszone und im umgebenden Mark, wogegen perivaskulär bzw. im Zentrum des Herdes CD-8-positive Suppressor-/zytotoxische Zellen dominieren¹⁹.

Die aktiven Herde sind durchsetzt von *Makrophagen mit ausgeprägter Expression von MHC-Klasse-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-I 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 C 9 und C 3 d in granulären Ablagerungen, gebunden an Endothelien, in Plaques auftritt. Die Rolle der vasculären Endothelien spiegelt sich in der Expression vom interzellulären Adhäsionsmolekül I (ICAM-I) und dem Gegenstück auf Lymphozyten, dem Lymphozyten-funktionsassoziierten Molekül (LFA) wider^{4, 17}.

Die Entmarkung erfolgt auf verschiedenen Wegen:

1. 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 Cholesteroll bekannt sind. Die Myelinscheiden werden, möglicherweise mit Antikörpern besetzt, in kleinen Fragmenten phagozytiert.
2. In Regionen mit deutlich ausgeprägter Entzündungsreaktion wandern Makrophagen unter die Markscheide und lösen sie von den Axonen ab, ein Vorgang der als „myelin stripping“ bezeichnet wird.
3. 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 artefizielle 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 konnte auf Makrophagen MBP und MAG („myelin associated glycoprotein“) als Zeichen einer Antigenpräsentation dargestellt werden. Vermutlich ist aber eine ganze Reihe von Myelinproteinen beteiligt⁹.

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% nachweisen. Mit ähnlicher, etwas geringerer Antwort reagieren Lymphozyten von Normalpersonen und Patienten mit anderen zerebralen Erkrankungen.

Eine 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.

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. 1.66 a). Nicht selten sind auch die Gebiete um den Aquädukt und den Boden des 4. Ventrikels betroffen, seltener bandförmige Bereiche unter der Leptomeninx in Brücke und verlängertem Mark.

Aus kernspintomographischen Untersuchungen lassen sich die Prädilektionsorte zahlenmäßig belegen (\triangleright Tabelle 1.20)¹³.

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, zunehmend hart bei alten Herden durch Gliafaservermehrung.

Mikroskopie. *Frischer Herd:* Der frische Herd zeigt innerhalb der ersten Tage einer Manifestation eine Oligodendroglia Vermehrung, die in der Regel aber nur selten zu beobachten ist. Ihr 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 Axone 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. 1.66 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. 1.66 e). Die Entmarkung in frischen Herden und Herdzungen verläuft ebenfalls vornehmlich perivenös. Die Ausprägung der entzündlichen Infiltrationen nimmt mit zunehmendem

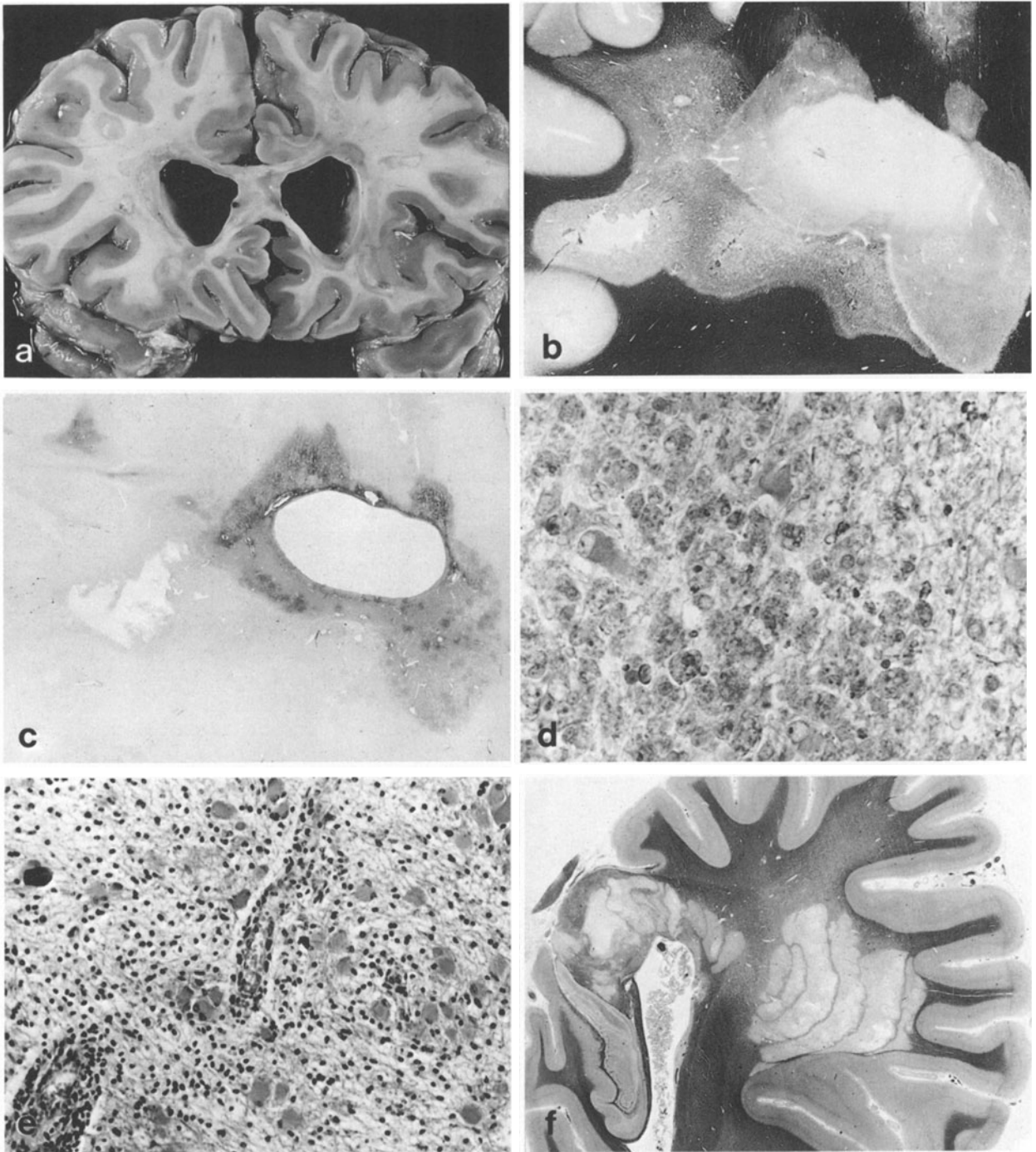


Abb.1.66. **a** Multiple Sklerose mit periventrikulären Entmarkungsherden. **b** Multiple Sklerose mit mehreren Entmarkungsherden, darunter z.T. sogenannte Markschatenherde. **c** Gleiches Präparat wie **b** mit dichter Fasergliose (Holzer). **d** Dichte Ansammlungen von Lipophagen mit Myelinzerfallsprodukten

neben gemästeten Astrozyten in einem Multiple-Sklerose-Herd (Klüver-Barrera). **e** Starke Proliferation gemästeter Astrozyten sowie lymphozytäre Gefäßwandinfiltration bei akuter Multipler Sklerose. **f** Zwiebelschalenförmig aufgebauter Entmarkungsherd bei Multipler Sklerose

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 ist bei scharfer Abgrenzung des Entmarkungsherdes der lichtmikroskopisch nahezu vollständige *Markscheidenverlust* (Abb.1.66 b) bei *erhaltenen Axonen und Nervenzellen und einer dichten Fasergliose* (Holzer-Färbung, notfalls polarisationsoptische Betrachtung

Tabelle 1.20. Verteilung von ZNS-Läsionen (NMR-Nachweis)

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

des HE-Schnittes) (Abb. 1.66 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 („*Markschattenherde*“) (Abb. 1.66 b). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, daß diese rauchgraue Färbung Ausdruck einer – wenn auch letztlich frustrierten – Remyelinisierung ist.

Kombinierte histologische, biochemische und histochemische Untersuchungen konnten zeigen, daß das Hirngewebe außerhalb der Entmarkungsherde abnorm verändert ist. Eine erhöhte *lysosomale Aktivität* z. B. für *Beta-Glukosaminidase* weist darauf hin, daß auch diese Bereiche grundsätzlich zur Entmarkung bereit sind³.

Varianten der Multiplen Sklerose

Charakteristische Sonderformen der Multiplen Sklerose sind:

- die maligne monophasische Multiple Sklerose (Marburg-Krankheit),
- die konzentrische Sklerose (M. Balò),
- die diffus disseminierte Form (M. Schilder),
- die Neuromyelitis optica (M. Dévic).

Marburg-Krankheit

Synonym: Maligne monophasische Multiple Sklerose (Marburg-Krankheit)

Die Originalbeschreibung von Marburg weist auf eine fulminante monophasische Entmarkungserkrankung, die innerhalb weniger Wochen nach Ausbruch tödlich endet¹⁰. 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 Demyelinisierungsherde¹¹.

Konzentrische Sklerose (Balò-Krankheit)

Bei der *konzentrischen Sklerose (Balò-Krankheit)* treten die Entmarkungsherde in ausgeprägter *Zwiebelschalenformation* auf. Das Marklager kann hierbei weitgehend symmetrisch durch sehr umfangreiche Entmarkungsherde verändert sein, die entweder eine konzentrisch zwiebelschalenförmige 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. 1.66 f).

Diffus disseminierte Sklerose (Schilder-Krankheit)

Synonyme: Schilder-Krankheit: Encephalitis periaxialis diffusa; sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarkes Spielmeyer; „myelinoclastic type of diffuse sclerosis“

Die diffus disseminierte Sklerose geht mit umfangreichen Entmarkungsherden einher, die weite Teile des Marklagers einnehmen können (Abb. 1.67 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 sudanophiler Lipophagen (Abb. 1.67 c). Über *grobspongiöse Gewebsauflockerungen* kommt es bis zur *Höhlenbildung* („*cavitating sclerosis*“). Alte Herde sind dicht faserliotisch vernarbt. In den frischen Herden finden sich zahlreiche gemästete Astrozyten, manchmal auch atypische Mitosestadien (*Creutzfeldt-Riesenzellen*; Abb. 1.67 b). Die Axone sind besser erhalten als die

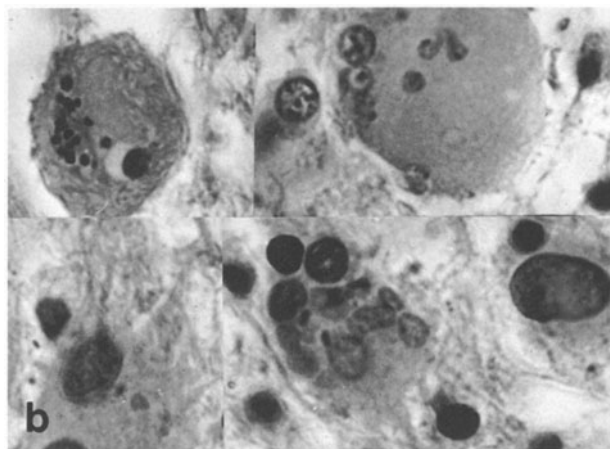
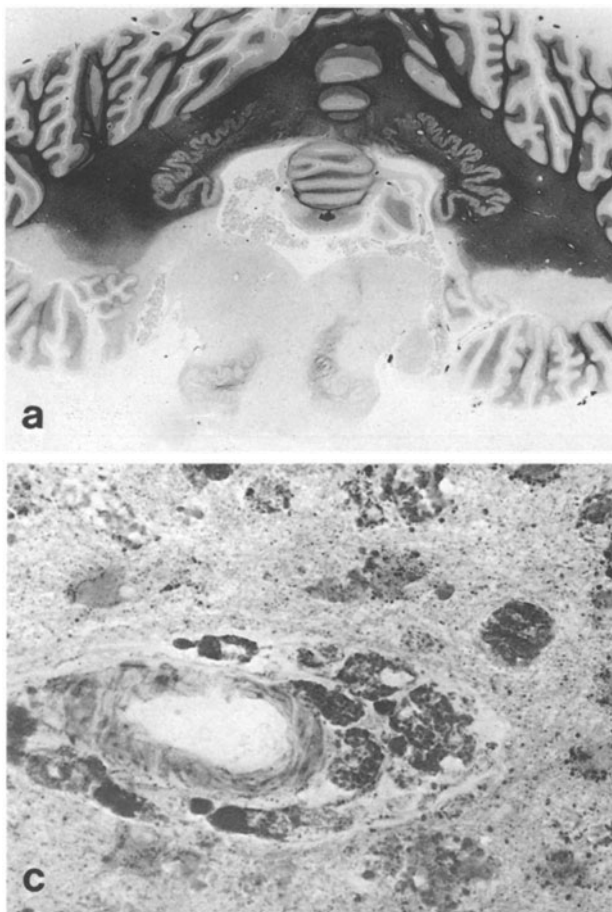


Abb. 1.67. **a** Diffus disseminierte Sklerose mit Entmarkung im Bereich der Medulla oblongata und der Medulla-Kleinhirnschenkel sowie Teilen des Kleinhirnmarklagers. **b** Creutzfeldt-Riesenzellen bei diffus disseminierter Sklerose. **c** Diffus disseminierte Sklerose mit Ansammlung sudanophiler Fettkörnchenzellen um Markvenen.

Markscheiden, können aber ebenfalls deutliche Lich- tungen aufweisen. Die diffus disseminierte Sklerose bevorzugt das jüngere Lebensalter und verläuft oft rasch progredient.

Neuromyelitis optica

Synonyme: Neuritis optica; M. Dévic; Dévic-Syndrom

Klinik

Vielfach im Anschluß an einen grippalen Infekt setzt akut eine Sehschwäche (Verschleierung, manchmal auch zentrales Skotom) auf einem Auge bis zu doppel- seitiger Erblindung ein. Gleichzeitig oder nach einigen Tagen folgen spinale Symptome, bevorzugt Lähmun- gen bis zur Paraplegie. Am Augenhintergrund finden sich Papillenödem oder Papillitis. Selten ist eine Oph- thalmoplegie. Die Liquorpleozytose entspricht den akuten Verlaufsformen der MS. 20 % der Erkrankten sterben im akuten Schub, 30 % im Verlaufe von Mon- aten an den Komplikationen der Spinalbeteiligung, 50 % überleben mit unterschiedlich ausgeprägten Restsym- ptomen. Die Sehstörungen haben anscheinend eine bessere Prognose als die spinalen Symptome

Morphologie

Makroskopisch finden sich beim Sezieren des Rücken- marks bereits weiche, nekrotische Partien.

Mikroskopisch geht dementsprechend die Gewebs- destruktion häufig weit über den bei der MS übli- chen Entmarkungsprozeß hinaus bis zur komplet- ten Gewebsnekrose.

Differentialdiagnostisch können bei alleiniger Rückenmarksuntersuchung Schwierigkeiten gegen- über den verschiedenen Formen nekrotisierender Mye- litiden oder Myelopathien toxischer oder zirkulatori- scher Genese auftreten. Immerhin spielen entzündli- che Infiltrate mit Lymphozyten, Lymphoidzellen, sel- tener als bei der MS auch Plasmazellen, eine stärkere Rolle. Die Herde sind vielfach disseminiert, doch kann auch eine weite Strecke des Rückenmarks kontinuier- lich entmarkt sein.

Am N. opticus geht die Entmarkung bei Bevorzu- gung perivenöser Abschnitte bis zur feinzystischen Gewebsauflockerung. Nekrosen sind seltener als im Rückenmark. Lymphozyteninfiltrate sind zumindest in der Frühphase deutlich. Der Entmarkung folgt eine re- aktive Gliose wie bei der MS. Sowohl die entzündli-

chen Infiltrate als auch die Gefäßbezogenheit der Entmarkungsherde können fehlen. Wo die Entmarkung in Nekrosen übergeht, sind die sich manchmal zystisch umwandelnden Nekrosebereiche mit dichtliegenden sudanophilen Lipophagen angefüllt.

Literatur

- 1.–2. Weiterführende Literatur (▷ S. 157)
3. Allen IV (1983) Hydrolytic enzymes in multiple sclerosis. In: Zimmerman HM (ed) *Progress in neuropathology*, vol. 5. Raven, New York, pp 1–17
4. Allen IV, Kirk J (1992) Demyelinating diseases. In: Adams JH, Duchon LW (eds) *Greenfield's neuropathology*, 5. ed. Arnold, London Melbourne Auckland, pp 447–520
5. Compston A, Sadovnik AD (1992) Epidemiology and genetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5: 175–181
6. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnik AD et al. (1986) A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 315: 1638–1642
7. Fierz W (1989) Genetik und Immunologie. In: Kesselring J (Hrsg) *Multiple Sklerose*. Kohlhammer, Stuttgart, pp 44–67
8. Fishman HR (1982) Multiple sclerosis: a new perspective on epidemiologic patterns. *Neurology* 32: 864–870
9. 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
10. Marburg O (1906) Die sogenannte „akute multiple Sklerose“. *Jhrb Psychiat Neurol* 27: 211–312
11. Mendez MF, Pogacar S (1988) Malignant monophasic multiple sclerosis or „Marburg's disease“. *Neurology* 38: 1153–1155
12. 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
13. Miller D (1992) Wertigkeit der Kernspintomographie in der Diagnose der multiplen Sklerose. *Therapiewoche* 42: 15–21
14. Poser S (1986) *Multiple Sklerose*. Wiss Buchges, Darmstadt
15. Poser S, Kurtzke JF (1991) Epidemiology of MS (letter). *Neurology* 41: 157–158
16. 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
17. 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
18. Ter Meulen V (1988) Autoimmune reactions against myelin basic protein induced by corona and measles viruses. *Ann NY Acad Sci* 540: 202–209
19. Traugott U (1992) Pathologie und Immunpathologie von Läsionen infolge Multipler Sklerose. In: Schmidt RM (Hrsg) *Multiple Sklerose – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie*. Fischer, Jena Stuttgart, S 248–271
20. Weller M, Stevens A, Sommer N et al. (1991) Monitoring of disease activity in multiple sclerosis by cerebrospinal fluid interleukin determination. In: Wiethölter H, Dichgans J, Mertin J (eds) *Current concepts in multiple sclerosis*. Excerpta medica, Amsterdam New York Oxford, pp 117–122