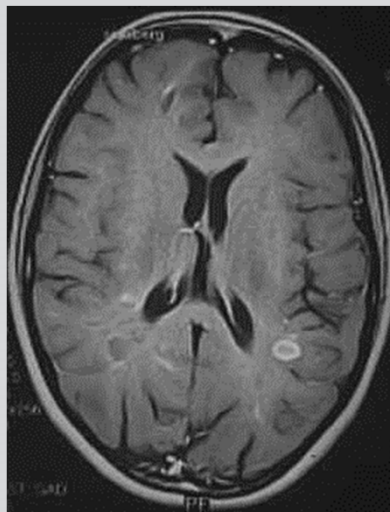




Multiple Sklerose – was wissen wir über diese neurologische Krankheit?

Peter Berlit

Krupp-Krankenhaus Essen





Die „selige Lydwina von Schiedam“ (1380-1433)



Niederländische Patronin der
Schlittschuhläufer

16. LJ. Koordinationsstörung,
Gesichtsschmerz

19. LJ. Vorübergehende
Beinlähmung,
Gesichtslähmung,
Sehstörung

Im Verlauf schubförmige
Verbesserungen und
Verschlechterungen



Heinrich Heine (1797-1856)



- 1832: Lähmung der linken Hand
- 1834: Kurzzeitige Erblindung
- 1837: Lähmung linker Arm, Doppelbilder
- 1841: Gesichtslähmung, Taubheit untere Körperhälfte, Impotenz
- 1844: Hängendes Augenlid links
- 1845: Undeutliche Sprache, Inkontinenz

Neurosyphilis, Tuberkulose oderMultiple Sklerose ???



Jean Martin Charcot (1825-1893)



Erstmalige Beschreibung des Krankheitsbildes
„Multiple Sklerose“

Charcot Trias:

Doppelbilder (Diplopie)
ungerichtete Zielbewegungen (Ataxie)
Sprachstörung (Dysarthrie)

Therapieversuche:

Goldchlorid, Strychnin, Belladonna,
Hydrotherapie, Bettruhe, Zinksulfat,



Josef Babinski (1857-1932)



- Auflösung der Isolationsschicht von Nerven (Myelinhüllen)
- Entzündung in der Umgebung von Gefäßen
- Teilweiser Verlust der Nervenzellbahnen (Axonen)
- Autoimmunreaktion



MS: Häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters

- Prävalenz 80-100/100.000, mehr als 120.000 Erkrankte in Deutschland
- Jährlich 2.500 Neu-Diagnosen
- Frauen : Männern = 2-3:1
- Häufigstes Erkrankungsalter: 25.-35. Lebensjahr
- „Krankheit mit vielen Gesichtern“





Statistische Daten

Weltweit sind 2 Millionen Menschen von MS betroffen,
in Deutschland 120 000

Neuerkrankungen pro Jahr: 3,5 bis 5 auf 100 000 Einwohner

Bei schubförmiger MS sind Frauen 2 x häufiger betroffen

Erkrankungsalter 20 bis 40 mit Gipfel um das 30. Lebensjahr, aber auch
Kinder und Jugendliche, selten ältere Menschen ersterkrankt

Vorwiegend in gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators

Die Lebenserwartung von Menschen mit MS unterscheidet sich nicht
wesentlich von der allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung



Definition

Die Multiple Sklerose (MS) = Encephalomyelitis disseminata (E. d.) ist eine chronisch entzündliche Krankheit des Zentralnervensystems (ZNS), die zu einer Zerstörung von Myelinscheiden und/oder der Oligodendrozyten führt

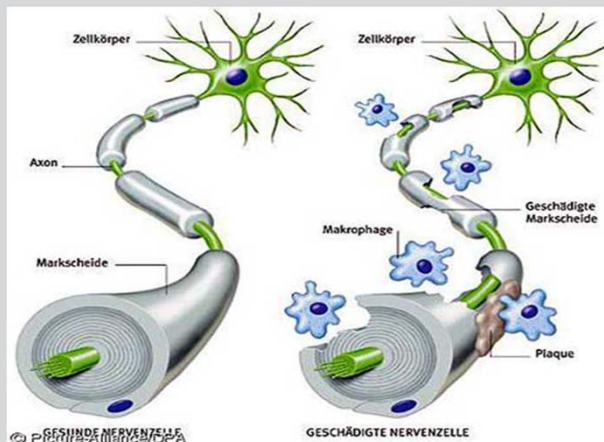


Was ist MS?

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, d.h. Gehirn und Rückenmark sind betroffen

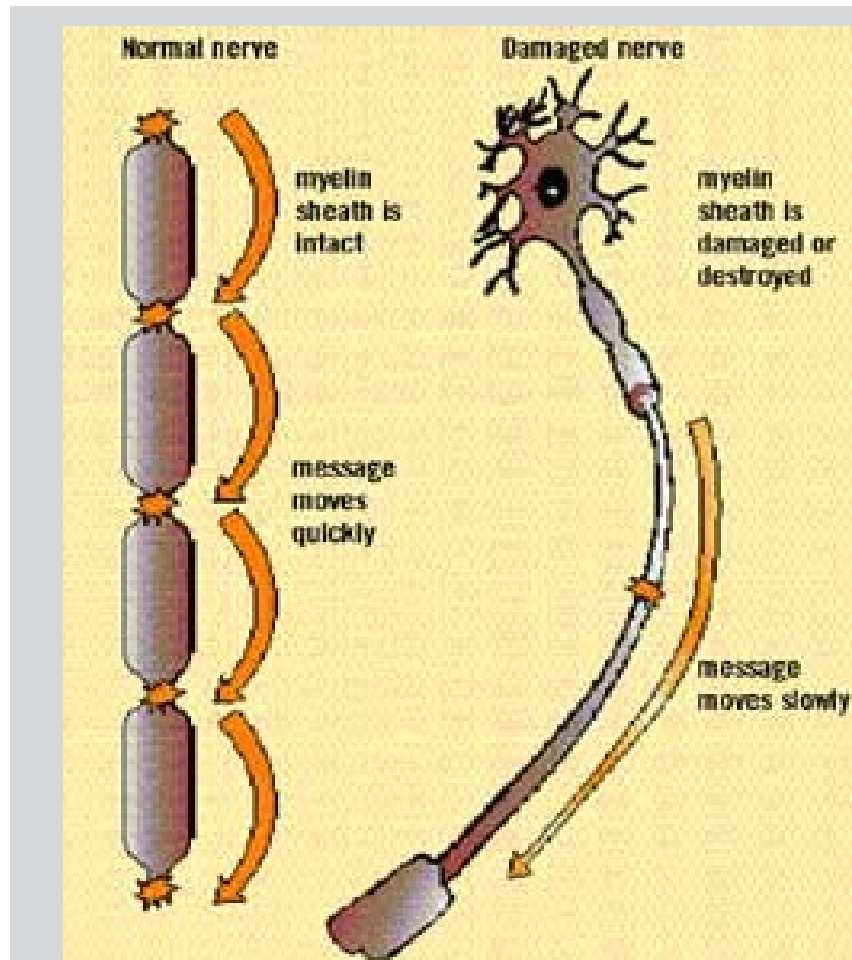
Es kommt zu einer Schädigung der Markscheiden (Demyelinisierung)

Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung.





Pathophysiologie



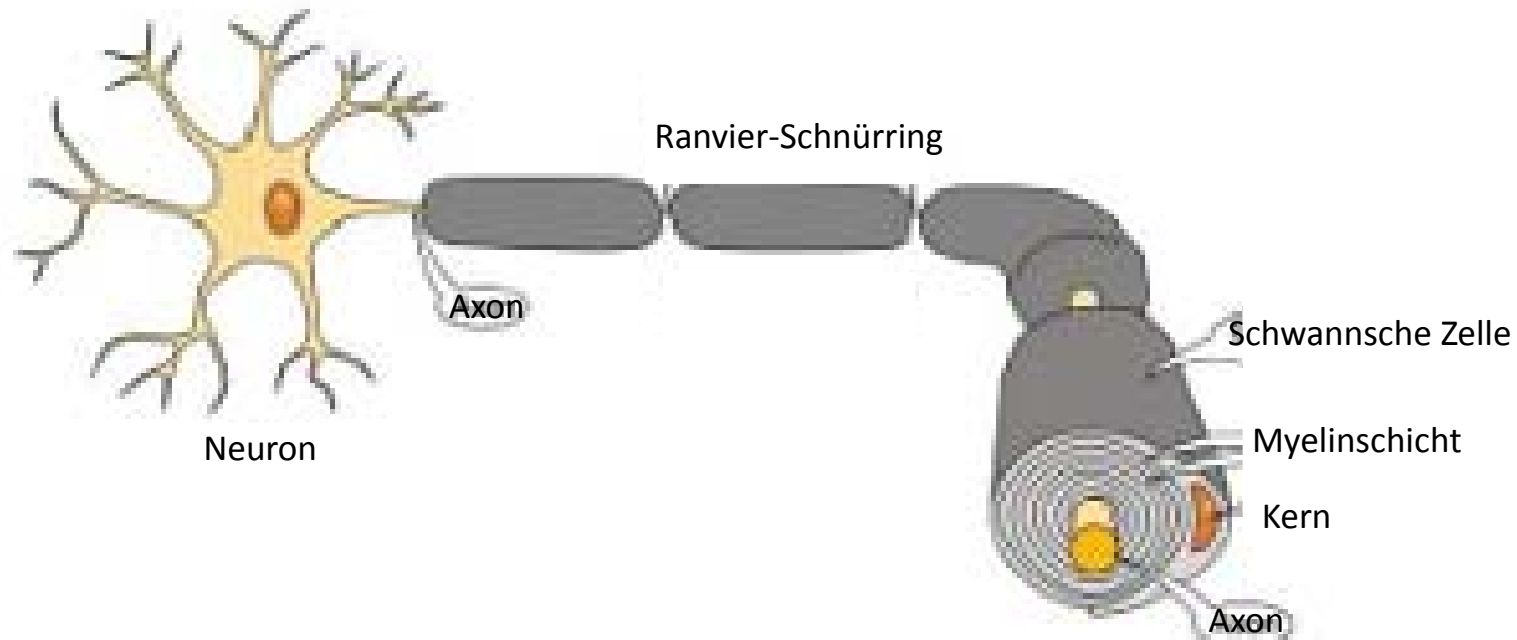
fortschreitende Demyelinisierung
und (meist sekundärer) axonaler
Schaden



Myelinscheiden sind entscheidend für schnelle Nervenimpulsleitung:

unmyelinisiert 3 m/s

myelinisiert 100 m/s (360 km/h)



6 km/h

200 km/h

360 km/h

400 km/h

600 km/h

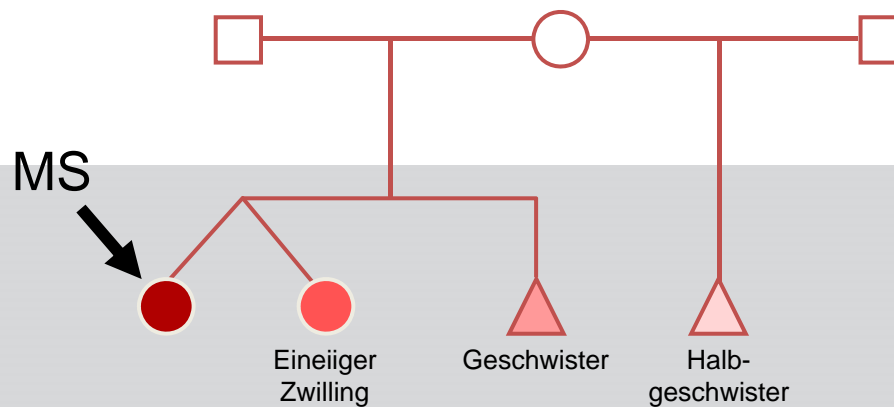


Ursachen



Theorien zur Pathogenese:

- Genetische Prädisposition
- Infektionshypothese
- Hygienehypothese
- Vitamin-D-Stoffwechselfhypothese
- Umweltgifte
- Rauchen



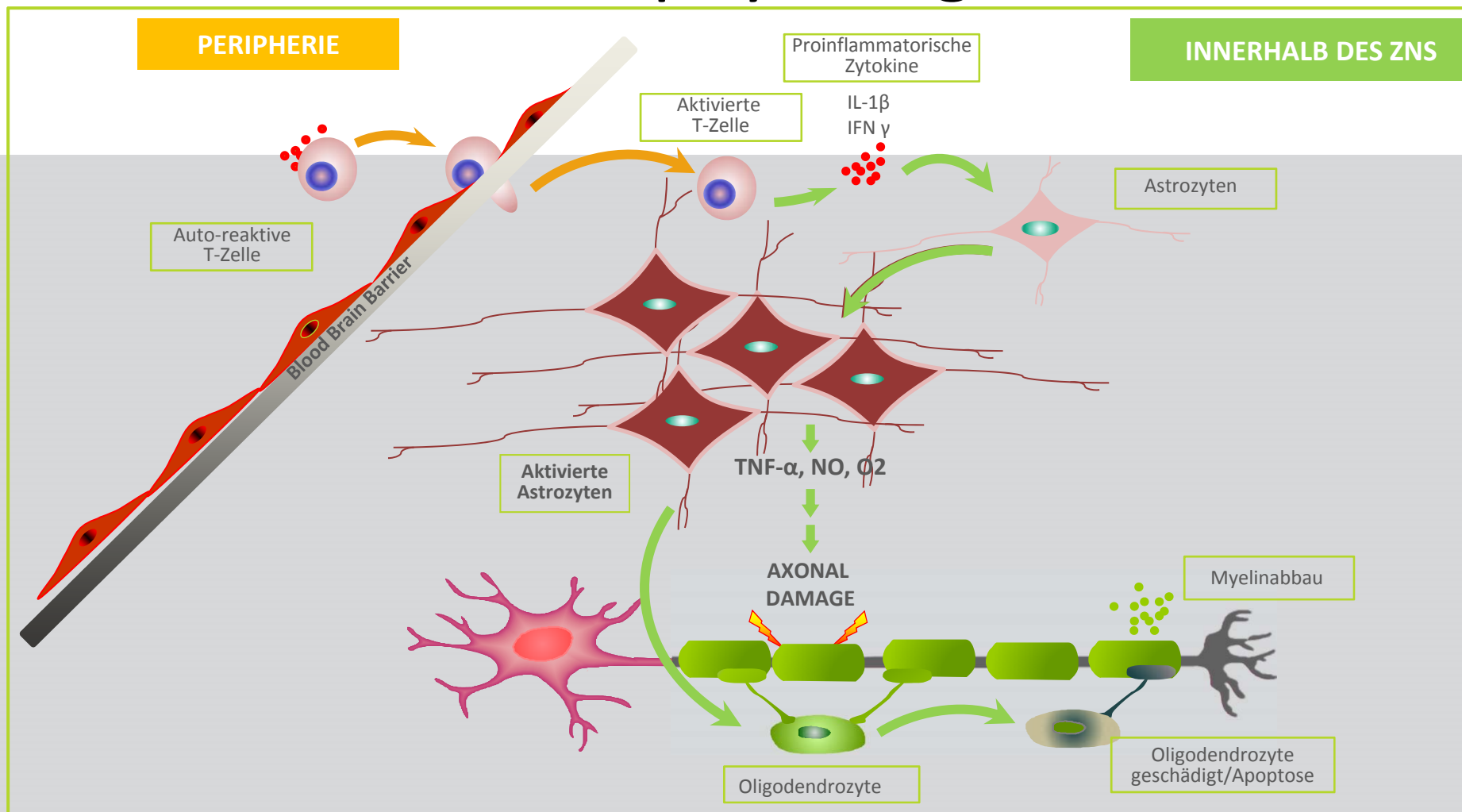
MS-Risiko

Eineiiger Zwilling	25 %
Geschwister	3 %
Halbgeschwister	1 %
Söhne bei MS Vater/Mutter	< 1 %
Töchter bei MS-Vater/Mutter	5 %
Allgemeinbevölkerung	0,1 %
HLA-DR2 positiv	0,2-0,4 %





Pathophysiologie



References: 1. De Jager PL et al. *Annu Rev Med.* 2007;58:417-32. 2. Lassmann H. *Curr Opin Neurol.* 2008;1:242-7. 3. Markiewicz I et al. *Acta Neurobiol Exp.* 2006;66:343-58. 4. Nair A et al. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:2702-20. 5. Van der Walt A et al. *Pharmacol Ther.* 2010;126:82-93. 6. Weiner HL. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 1:3-11. 7. Zhang D et al. *Mol Neurobiol.* 2010;41:232-41.

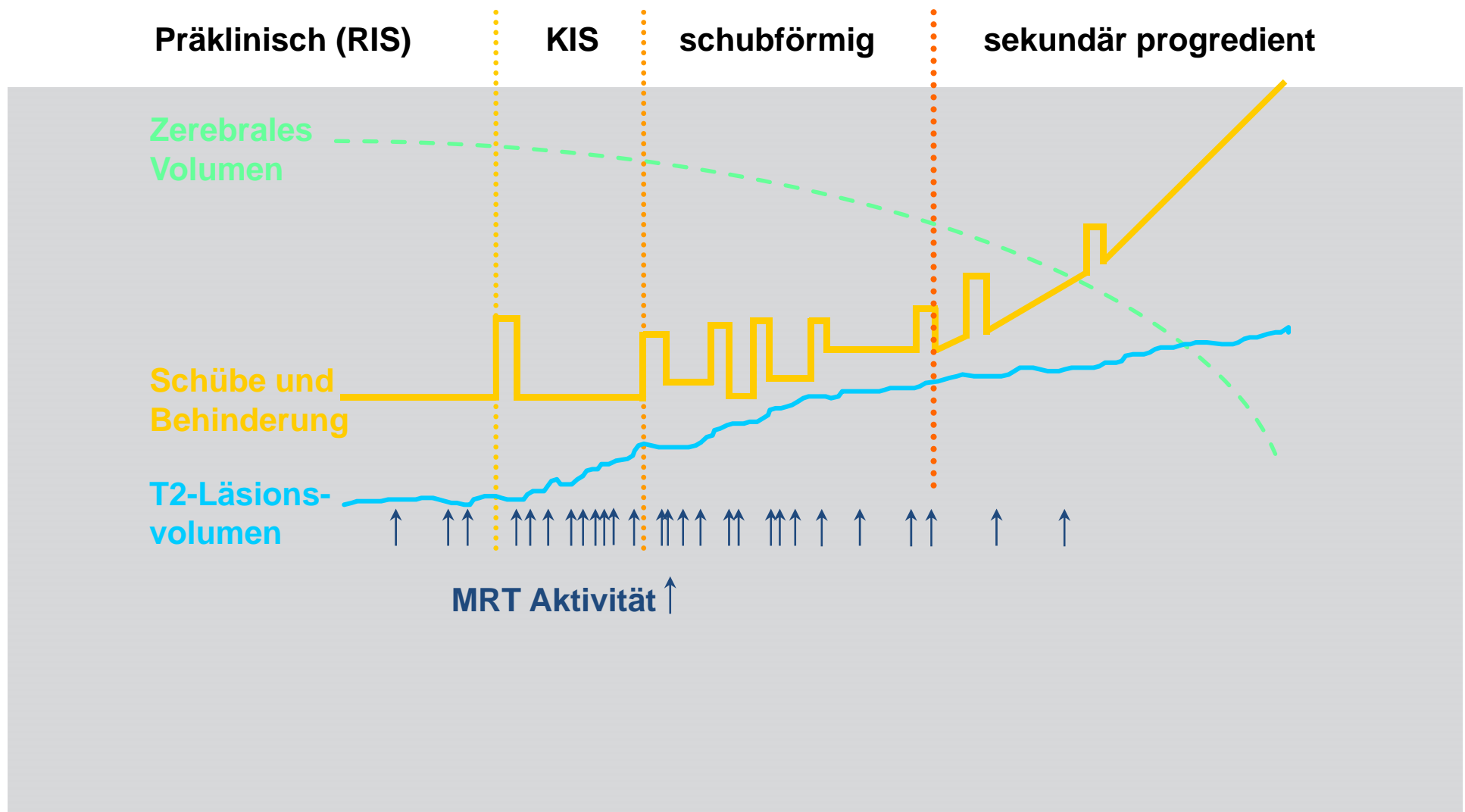


Verlaufsformen

- Schubförmige MS (relapsing-remitting - RRMS):
85 % der Patienten
- Sekundär progressive MS (secondary progressive - SPMS):
Nach anfänglich schubförmigem Verlauf gehen nach 10-15
Jahren etwa 30-40% in eine SPMS über
- Primär progressive MS (PPMS): 10 % der Patienten



Verlauf der Multiplen Sklerose





Degeneration

Im ZNS
ablaufender Prozess

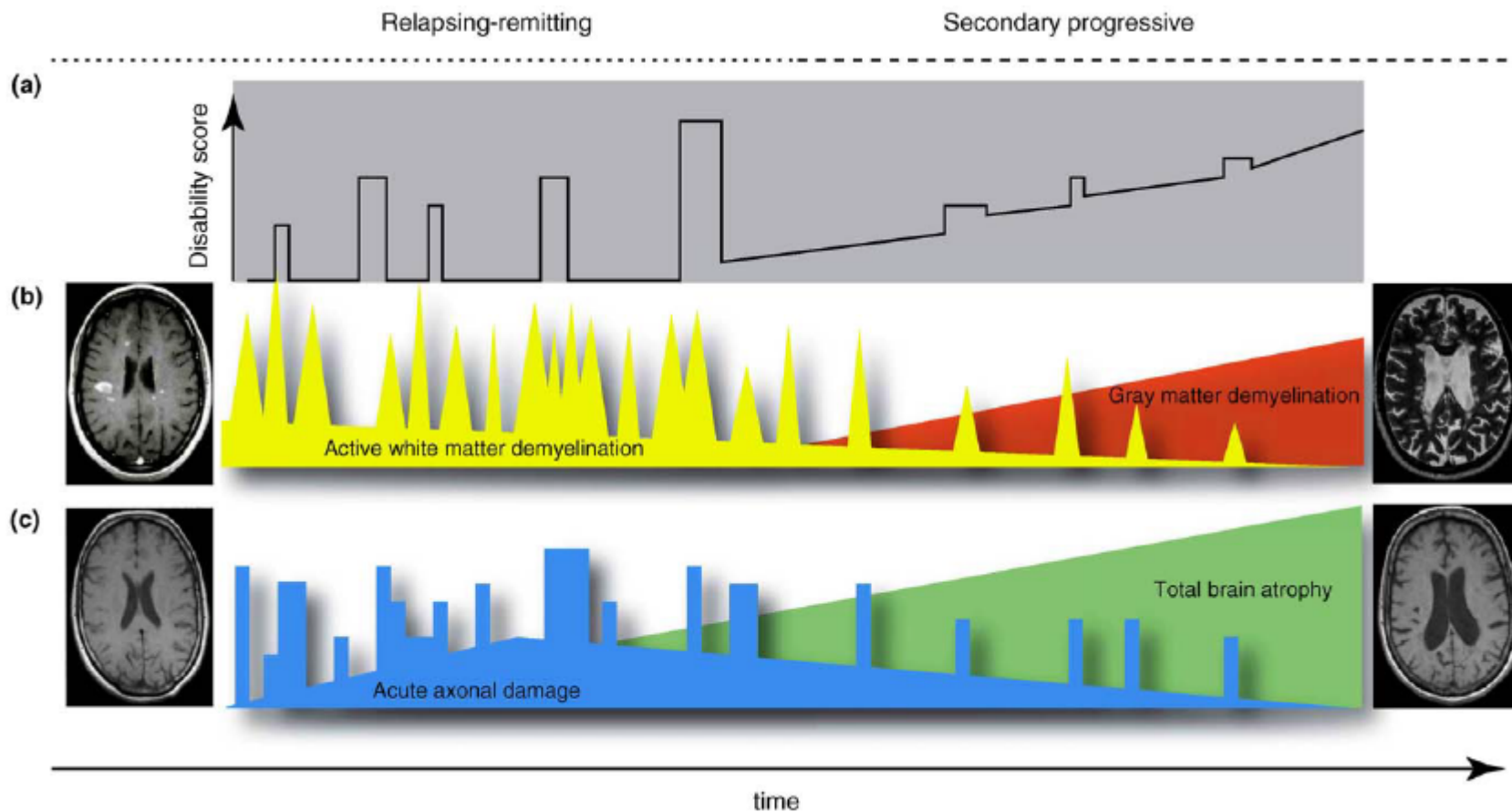
T-Zell—abhängiger
entzündlicher
Prozeß von außen
(Gd+, Schübe)

chronische
Entzündung

Neurodegeneration
(Progression)

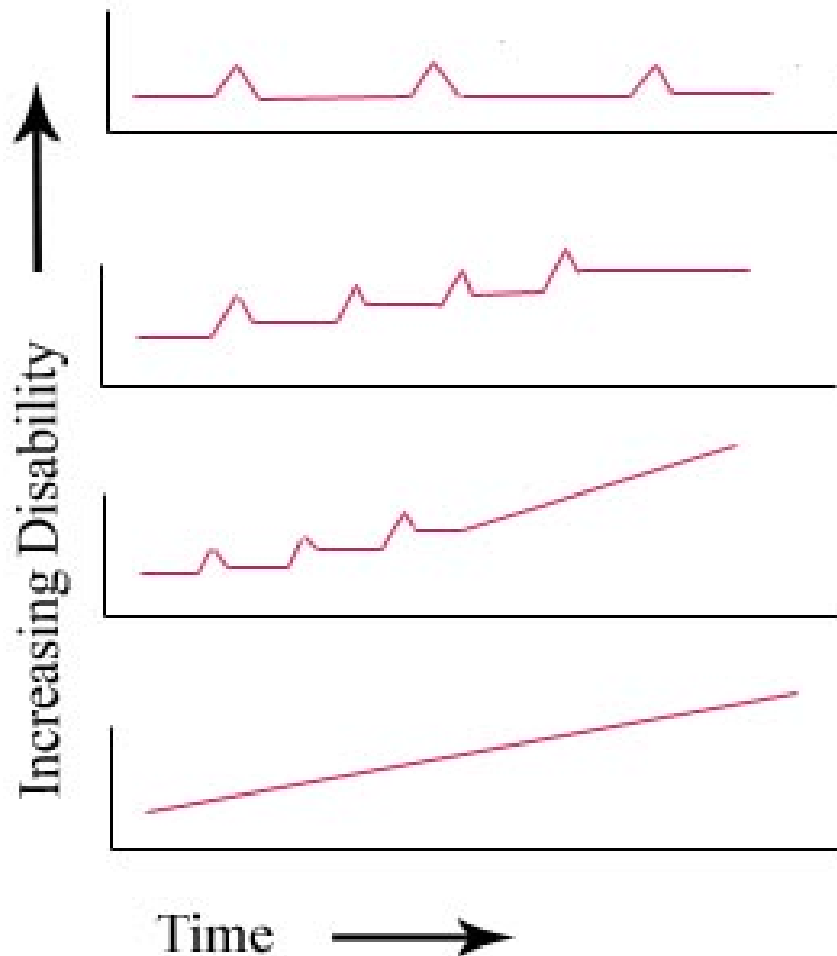


Entzündung und Abbau von Nervenzellen





Krankheitsverlauf



- gutartig / klinisch-isoliertes Syndrom (CIS)
- schubförmig / RRMS
- sekundär-progredient / SPMS
- primär-progredient / PPMS

Innerhalb von 10 Jahren:
 Übergang in chronisch progredienten
 Verlauf bei jedem zweiten Patienten



Einflüsse auf Schubfrequenz

Positiv:

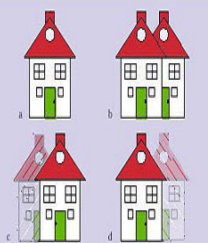
- Frühling/Sommer
- Viel Bewegung
- Entspannung
- Viel Schlaf

Negativ:

- Herbst/Winter
- Infektionskrankheiten
- Phys. und psych. Stress
- Schwere interkurrente Erkrankungen



Symptome der MS („Erkrankung der vielen Gesichter“)



Entzündung des Sehnerven (Optikusneuritis)

→ Häufig erstes Symptom bei jüngeren Patienten
„wie durch einen Schleier sehen“

Empfindungsstörungen (Parästhesien)

→ Kribbeln; „Ameisenlaufen“

Beweglichkeitseinschränkungen

→ Nachlassende Muskelkraft; Muskelverspannung;
Steifigkeit (Spastizität)

Störungen der Feinkoordination (Ataxien)

Störungen der Blasen- oder Darmfunktion

Lähmungen (Paresen)



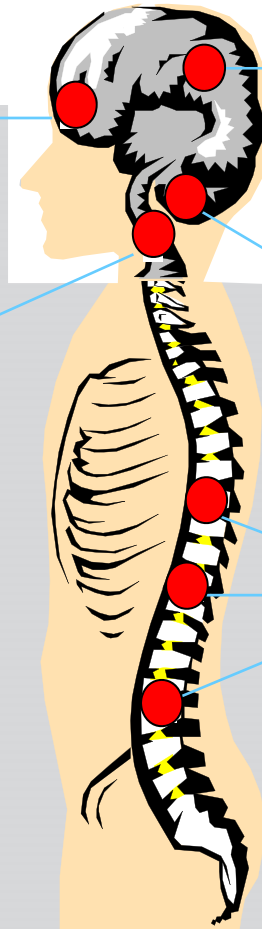
Nervus opticus

Einschränkungen
des Sehvermögens

Hirnstamm

Sprechstörung
Schluckstörungen

Unbemerkte
Krankheitsaktivität
(MRT-Läsionen)



Großhirn

Müdigkeit
Verminderte Denk-
und Konzentrationsfähigkeit

Kleinhirn

Sprachstörung
Koordinationsstörung
Zittern, Schwindel

Rückenmark

Sensibilitätsstörung
Verspannung, Spastizität
der Muskulatur
Blasen- und Mastdarmstörung
Sexuelle Störung



Sehnerv-Entzündung - Retrobulbärneuritis





Weitere häufige Symptome

- Sensibilitätsstörungen
- Paresen, Koordinations-, Gangstörungen
- Blasen-Darm-, Sexualfunktionsstörungen
- Depression
- Kognitive Defizite
- Ausgeprägte Müdigkeit, Abgeschlagenheit (Fatigue)



Einen spezifischen „MS-Test“ gibt es nicht!
Viele Mosaiksteine führen zur Diagnose





Diagnose der Multiplen Sklerose

Neurologische Untersuchung

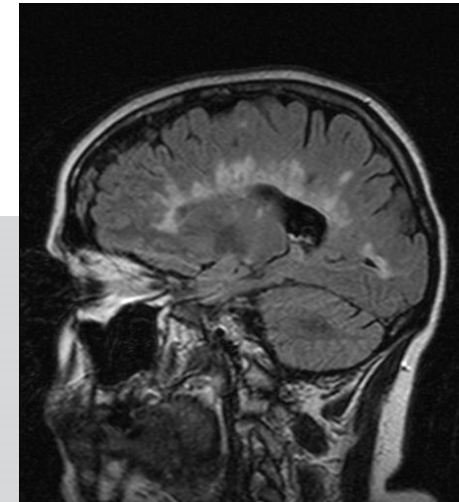
Evozierte Potenziale, z.B. VEP

Magnetresonanztomografie (MRT)

Liquoruntersuchung

Ausschluss von anderen Erkrankungen

Die **McDonald-Kriterien** definieren die örtliche und zeitliche Dissemination in der MRT





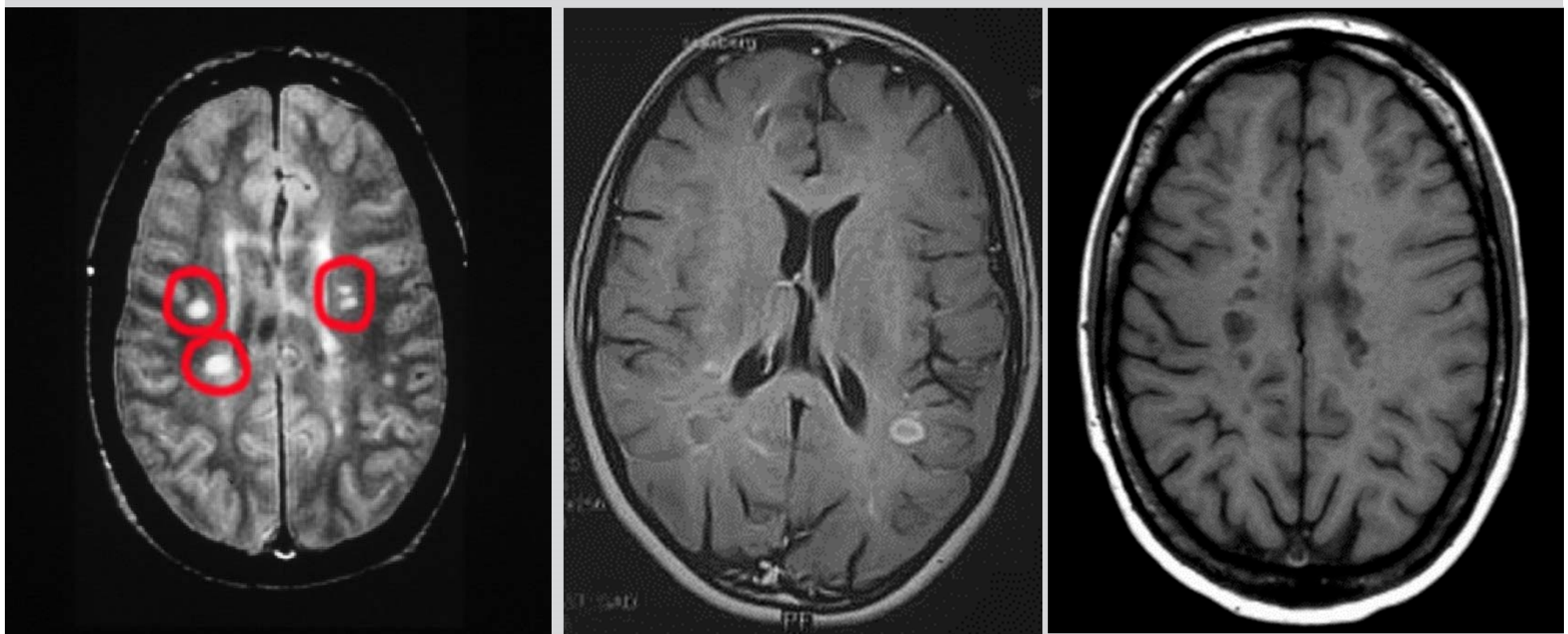
Encephalomyelitis *disseminata*



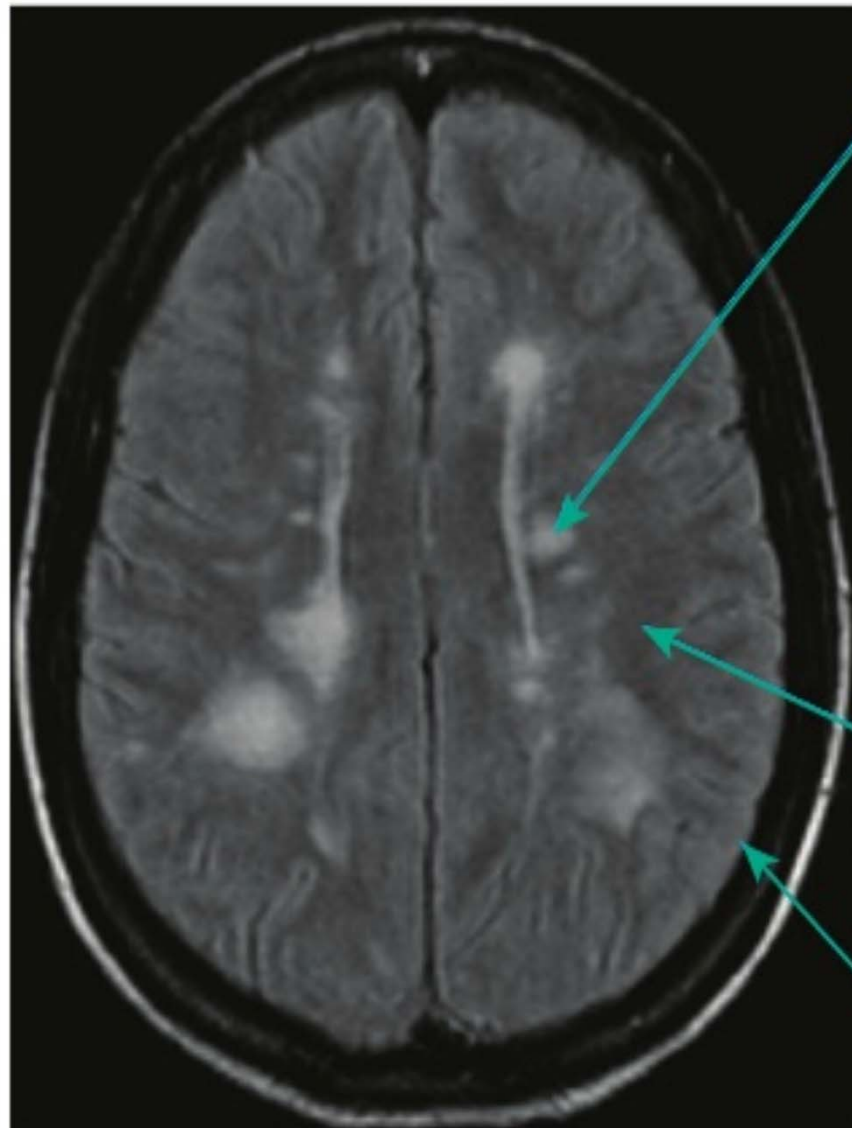
Räumliche Dissemination



Encephalomyelitis *disseminata*

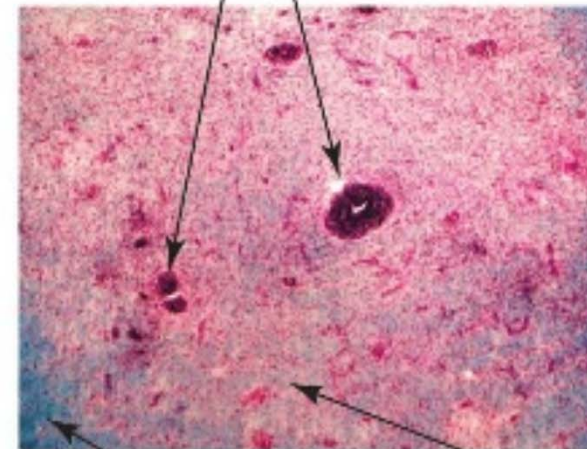


Zeitliche Dissemination



Fokale MS-Läsion

perivaskuläre Infiltrate



erhaltenes Myelin
am Läsionsrand
(blau)

spärliche Myelin-
reste in der Läsion
(schwaches Blau)

„Normal appearing white matter“

Immunhistochemie: CD8⁺ T-Zellen, Mikroglia-
Knötchen, geschädigte Axone

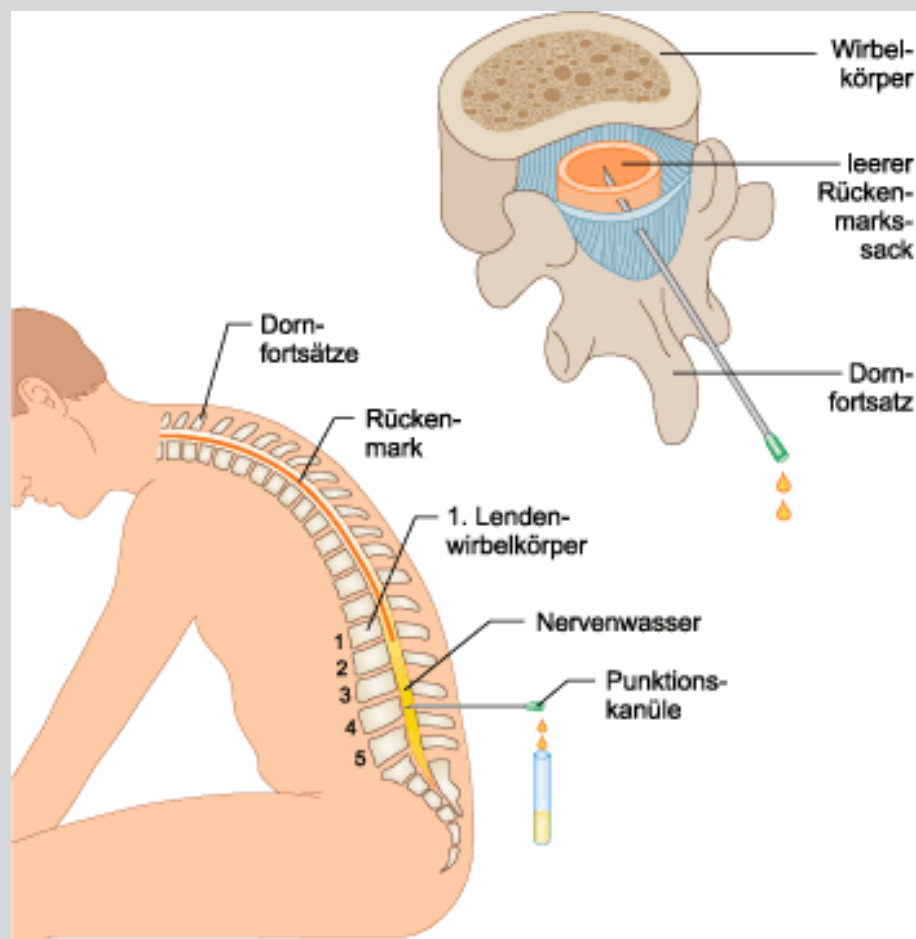
MRT: z.B. verminderte magnetisation transfer ratio,
vermindertes NAA in der Spektroskopie

„Normal appearing gray matter“

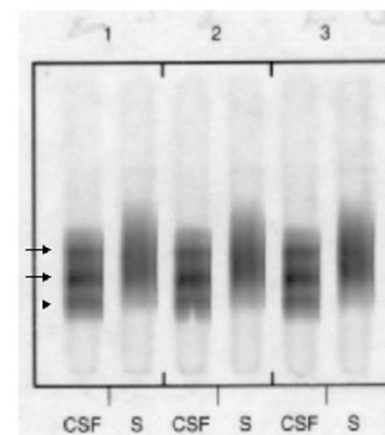
Kortikale Demyelinisierungen



Nervenwasseruntersuchung - Liquoranalyse



Oligoklonale Banden



CSF: Liquor
S: Serum

Oligoklonale Banden treten bei ca. 95% der Patienten auf



Prognose



Der Verlauf ist individuell sehr unterschiedlich!!!

Grad der Behinderung (GdB):

1/3 nach 15-20 Jahren noch arbeitsfähig

15 % kein zweiter Schub -> minimale Behinderung nach 10 Jahren

bei 2/3 entspricht GdB nach 5 Jahren dem GdB nach 15 Jahren



Prognosefaktoren

Eher günstig

monosymptomatischer Beginn

nur sensible Symptome

kurze Schubdauer

gute Rückbildung

wenig Läsionen in der MRT

Erkrankungsbeginn < 35. LJ

Eher ungünstig

polysymptomatischer Beginn

motorische oder zerebelläre Symptome

lange Schubdauer

schlechte Rückbildung

zahlreiche Läsionen in der MRT

früh pathologische SEP und MEP



Therapieziele

1. kurzfristig

- Kontrolle der entzündlichen Aktivität
- Schubprophylaxe

2. langfristig

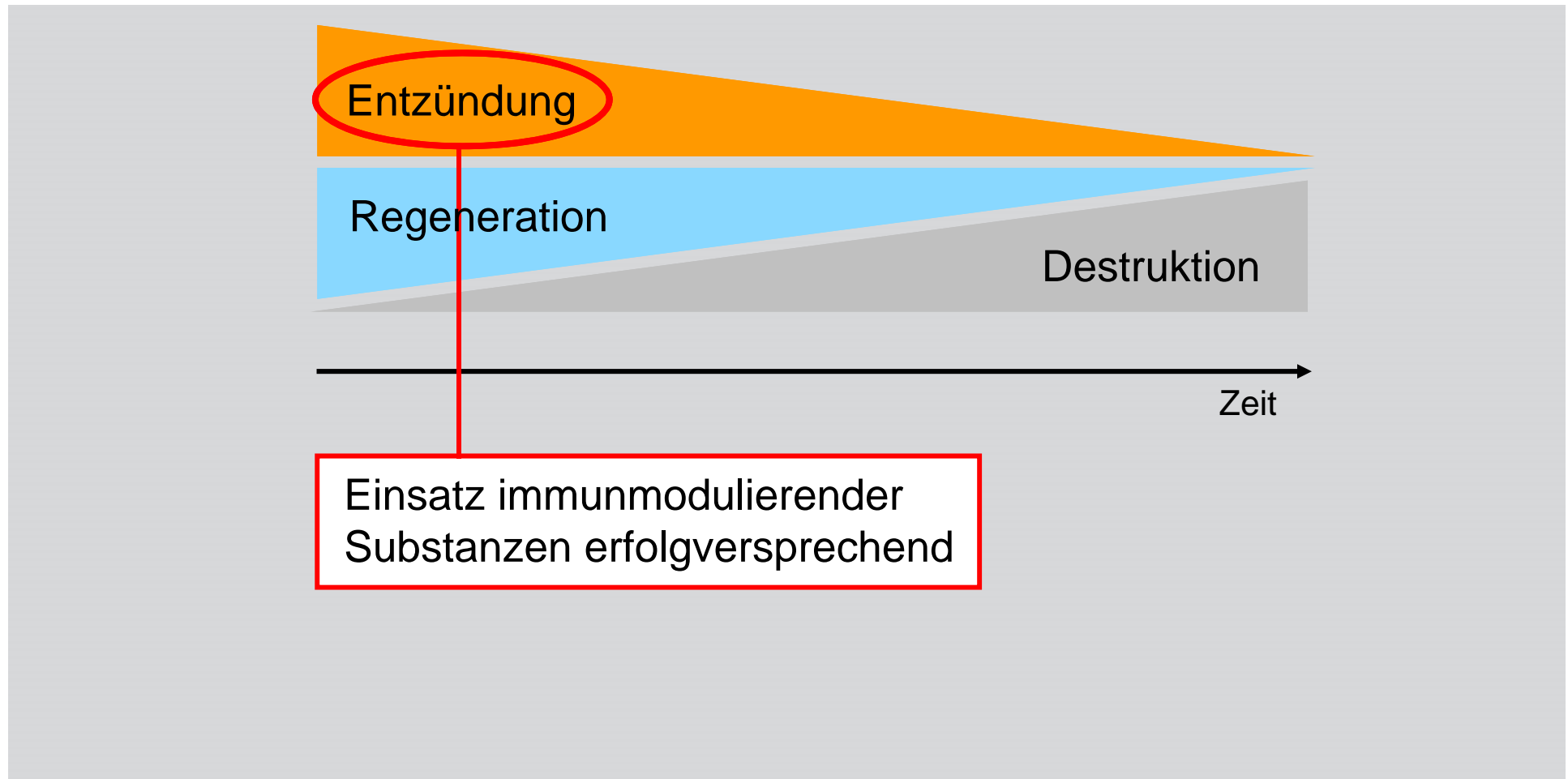
- Verhinderung oder Verzögerung der Entwicklung eines sekundär-chronisch progredienten Verlaufs
- Verhinderung oder Verzögerung der Entwicklung von physischen und neuropsychologische Behinderungen

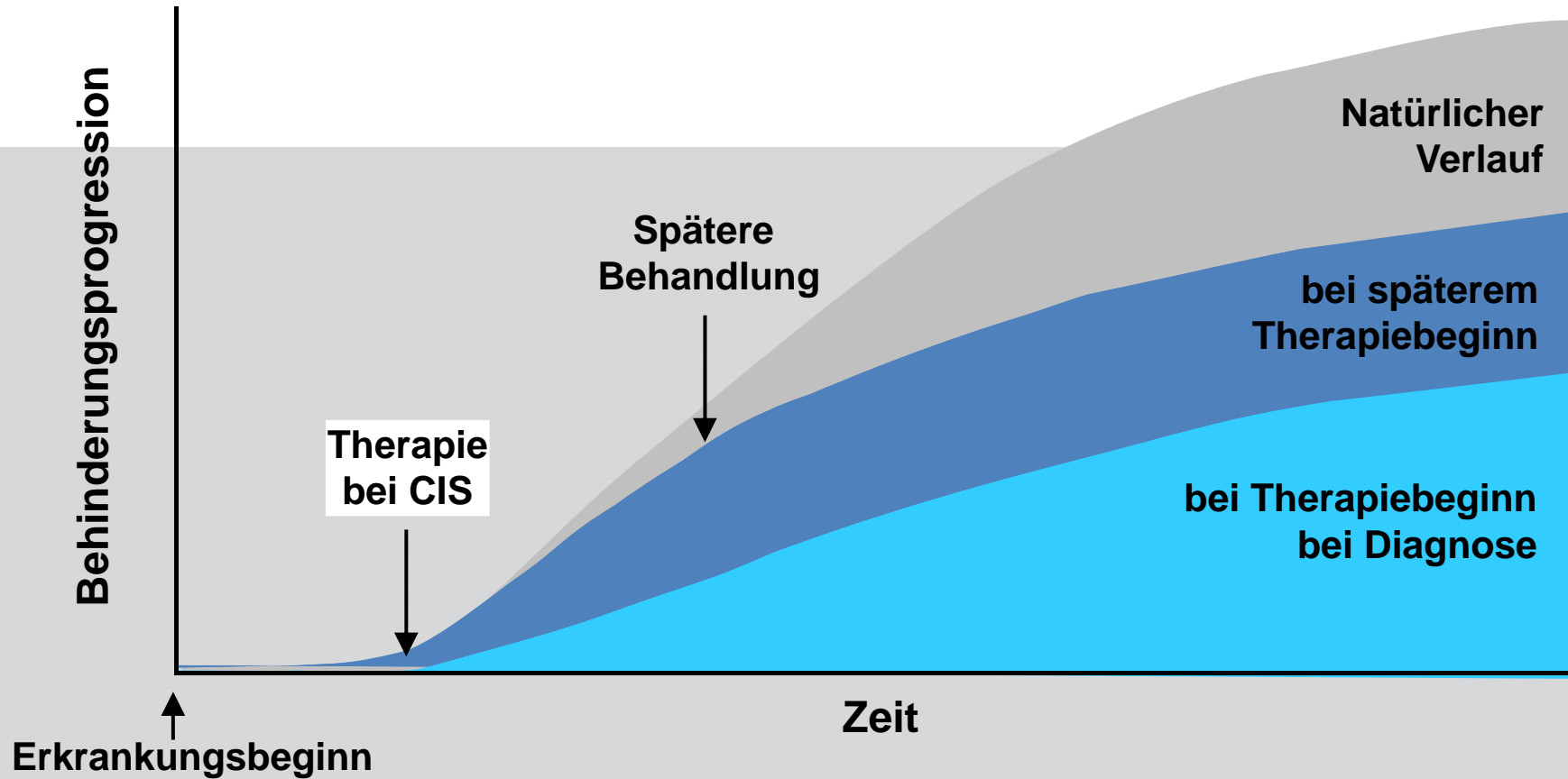
3. Verbesserung der Lebensqualität

- Symptomatische Behandlung



Die Entzündungsaktivität ist
zu Beginn der Erkrankung am höchsten!

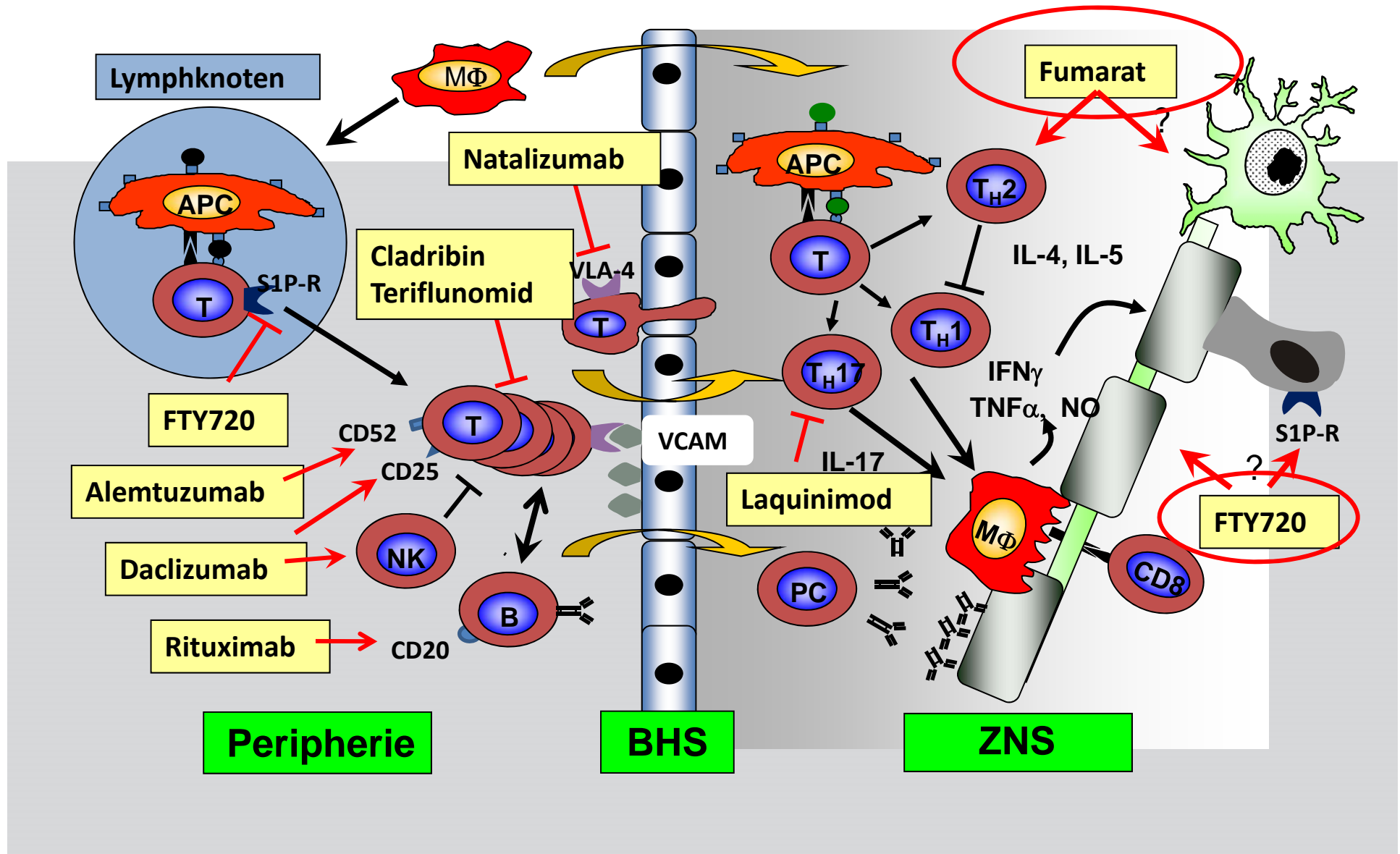




Nach Trapp BD et al., Curr Opin Neurol 1999;12(3):295-302. Trapp BD et al., Neuroscientist. 1999;5:48-57.
Trapp BD et al., N Engl J Med 1998;338:278-285. Jeffery DR, J Neurol Sci. 2002;197:1-8.
Cohen JA et al. J Neuroimmunol 1999;98:28-36.



Therapie der MS: Angriffspunkte moderner Immuntherapeutika



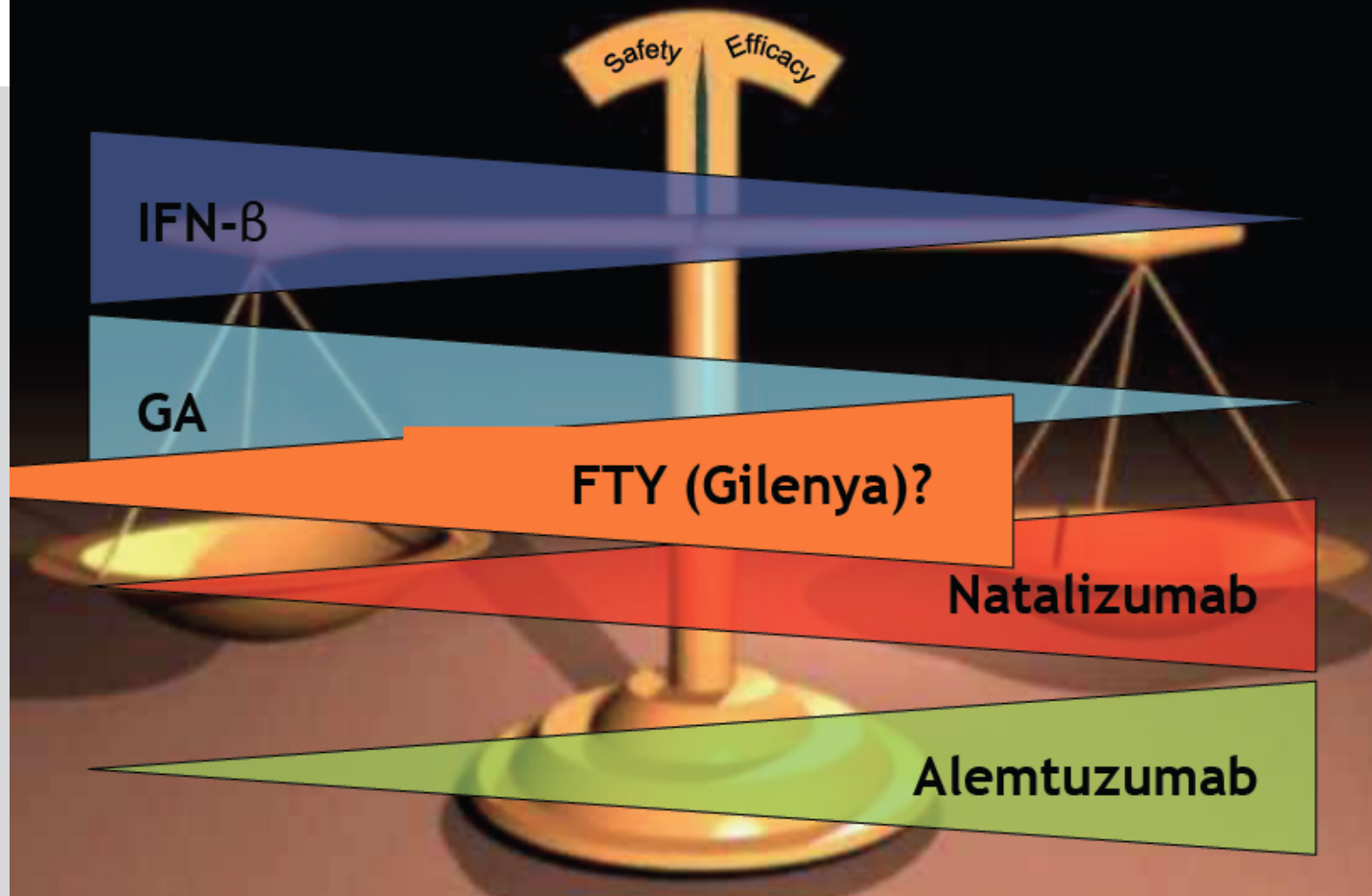


Keine Angst vor Nebenwirkungen?





Das Risiko-Nutzen-Verhältnis ändert sich





.....aber das ist schon der nächste Vortrag!



Mit herzlichem Dank an
R. Gold, Bochum und
M. Krämer, Essen