

8 Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen

8.1 Grundsätzliches



Key Point

Alle demyelinisierenden Erkrankungen weisen als gemeinsames Merkmal eine krankhafte Veränderung bzw. einen vollständigen Untergang der Myelinscheiden – vornehmlich des zentralen Nervensystems – auf. Die häufigste Myelinopathie ist die multiple Sklerose, bei der autoimmunbedingte Entzündungen Hirngewebe im Bereich von Entmarkungsherden zerstören. Der Auslöser dieser immunologischen Vorgänge ist unbekannt. Auch der Neuromyelitis optica liegen Autoimmunprozesse zu Grunde, während bei der Encephalitis acuta disseminata ein parainfektiöses Geschehen vermutet wird. Anderen Demyelinisierungsprozessen liegen angeborene Enzymdefekte zugrunde (Leukodystrophien, s.S. 170).

8.1.1 Das Myelin

Die meisten Axone sind von einer Myelinhülle umgeben, die im zentralen Nervensystem durch die Oligodendroglia gebildet wird. Durch das Myelin wird die Leitgeschwindigkeit des Axons erhöht (s.S. 6). Ein Verlust von Myelin vermindert die Leitgeschwindigkeit, was die Funktion der betroffenen Neurone beeinträchtigt und entsprechende klinische Symptome verursacht. Der endgültige Grad der Myelinisierung des zentralen Nervensystems wird erst im Verlauf der ersten Lebensjahre erreicht. Die einzelnen Myelinscheiden, die je aus einer 7,5 µm dicken einfachen Zellmembran bestehen, werden durch zwei lipide und zwei proteinhaltige monomolekulare Schichten gebildet. Bei den genetisch bedingten Myelinopathien ist die *primäre Entwicklung der Markscheiden beeinträchtigt*, bei den stoffwechselbedingten oder immunvermittelten Vorgängen wird *ursprünglich intaktes Myelin angegriffen*. Die häufigste Entmarkungserkrankung, die multiple Sklerose, ist nachfolgend näher beschrieben.

8.2 Multiple Sklerose



Key Point

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des ZNS, die mit einem Verlust von Axonen und Neuronen einhergeht. Autoimmunvorgänge spielen dabei eine wesentliche pathogenetische Rolle. Die MS manifestiert sich initial zumeist durch schubförmige neurologische Ausfälle, die im weiteren Verlauf häufig persistieren (zumindest teilweise) und durch Summation sekundär zu progredienter Behinderung führen. Eine primär progrediente Manifestation – zumeist mit Spastik und Lähmungen – ist seltener. Aufgrund der Beteiligung topisch unterschiedlicher Regionen des ZNS und der variablen Verlaufsdynamik sind die klinischen Symptome sehr vielfältig.

Als Synonyma werden die Bezeichnung *Encephalomyelitis disseminata* oder in den romanischen Sprachen der von Charcot geprägte Ausdruck „*Sclérose en Plaques*“ gebraucht.

Epidemiologie | Die Inzidenz beträgt bei uns 4–6 neue Fälle pro Jahr pro 100 000 Einwohner, die Prävalenz mehr als 100/100 000. Die Krankheit ist besonders häufig im nördlichen Europa, in der Schweiz, in Russland, den nördlichen USA, Südkanada, Neuseeland und im Süden Australiens. Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen als Männer. Der erste Schub tritt am häufigsten im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt auf, nur ausnahmsweise bei Kindern oder im höheren Lebensalter. Im Falle einer primär progredienten Manifestation beginnt die Erkrankung meist erst nach dem 40. Lebensjahr.

MERKE

Die multiple Sklerose ist bei jungen Erwachsenen die häufigste Erkrankung des Nervensystems, die zu lang dauernder Behinderung führt; bei älteren Erwachsenen ist dies der Hirninfarkt.

Pathologische Anatomie | Es finden sich *herdförmige disseminierte Demyelinisierungen im zentralen Nervensystem* (Gehirn und Rückenmark), die mit Destruktion und Untergang von Axonen und Neuronen einhergehen. Reaktiv kommt es lokal zur Gliawuche-

rung. Dadurch entstehen an „*multiplen*“ Orten verhärtete, „*sklerotische*“ Zonen, was der Krankheit ihren Namen eintrug.

Ätiologie und Pathogenese | Der Auslöser der MS ist unbekannt und wird im pathogenetischen Dreieck „*Genom, Umwelt und Immunsystem*“ vermutet. Immer wieder wurden und werden Viren als ätiologische Faktoren diskutiert. Unbekannt ist ferner, ob es sich um eine heterogene Erkrankung mit einer komplexen Pathogenese handelt, oder ob die Komplexität der Pathogenese eine einheitliche Erkrankung lediglich als heterogen erscheinen lässt. Gesichert ist, dass **Autoimmunvorgänge mit autoreaktiven T-Lymphozyten und Monozyten** eine Rolle spielen und zu Entzündungsschüben und Demyelinisierungen führen. Als Modellkrankheit gilt die experimentelle allergische Enzephalomyelitis (EAE) der Mäuse. Die Entzündungszellen bilden Stickstoffoxide, die als freie Radikale toxisch wirken, die Apoptose fördern und damit zum Untergang von Neuronen, Axonen und Gliazellen beitragen. Mit zunehmender Dauer dieser entzündlichen Abläufe gehen mehr und mehr Neurone, Markscheiden und Axone sowie Gliazellen zugrunde. Diesem Prozess vermögen körpereigene Reparaturmechanismen nicht oder nur ungenügend entgegenzuwirken. In frühen Krankheitsstadien finden sich herdförmige Entzündungen und Entmarkungsherde. In den ersten Jahren der MS stehen diese entzündlichen zellulären Autoimmunmechanismen im Vordergrund des Krankheitsgeschehens. Je ausgeprägter sie sind, desto mehr Axone und Neurone gehen zugrunde. Dies wird im Laufe der Krankheit als progrediente Atrophie des Hirns und Rückenmarks erkennbar (s. **Abb. 8.4**, S. 226)

Verlauf | Der Verlauf der multiplen Sklerose (**Abb. 8.1**) kann charakterisiert sein

- durch einzelne Schübe (**schubförmige Verlaufsform**), die
 - sich mehr oder weniger vollständig zurückbilden,
 - mehr oder weniger deutliche Restsymptome hinterlassen können,
 - selten keine nennenswerte Rückbildung zeigen;
- anfänglich durch Schübe, an die sich dann ein stetig progredienter Verlauf anschließt (**sekundär progrediente Form**, am häufigsten);

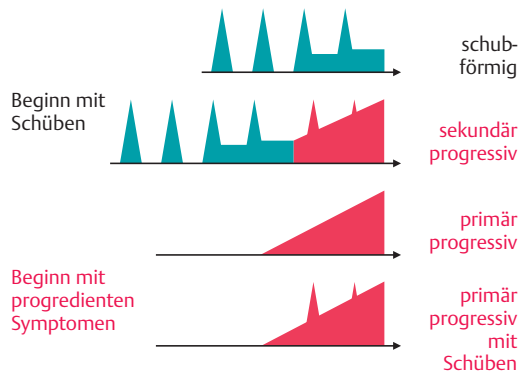


Abb. 8.1 Verlaufstypen bei der multiplen Sklerose.

- durch eine **primär stetige Progredienz**, besonders häufig bei der paraspastisch-paraparetischen Form älterer Patienten;
- durch schubförmige Progression.

MERKE

In den ersten Jahren der MS sind autoimmune entzündliche Prozesse für die klinischen Manifestationen bzw. Schübe ausschlaggebend, in späteren Jahren und Jahrzehnten stehen degenerative Vorgänge mit Axonen- und Neuronenuntergang im Vordergrund (**Abb. 8.2**).

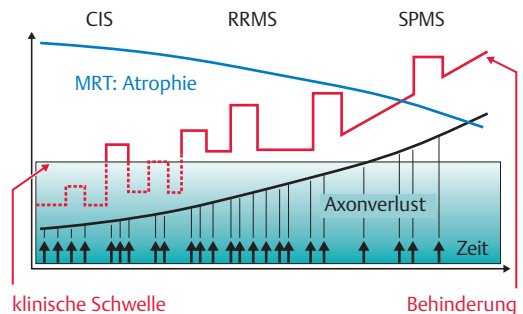


Abb. 8.2 Zunehmende Atrophie des Gehirns bei zunehmender Schwere der multiplen Sklerose und bei zunehmender Behinderung der Patienten. CIS = klinisch isoliertes Syndrom, RRMS = schubförmige multiple Sklerose, SPMS = sekundär progrediente multiple Sklerose.

Tabelle 8.1

Klinische Charakteristika der multiplen Sklerose	
Symptome	Bemerkungen
wiederholte Schübe	<ul style="list-style-type: none"> – zeitlich unterschiedlich gestaffelt – anschließend entweder völlige Erholung oder Zurückbleiben von Residualsymptomen nach jedem Schub
topisch verschiedene Anteile des ZNS betroffen	<ul style="list-style-type: none"> – im gleichen Schub unterschiedlich lokalisierte Herde – in verschiedenen Schüben unterschiedliche Herdlokalisationen – selten kann auch die weitgehend gleiche Symptomatik in aufeinander folgenden Schüben auftreten (besonders bei spinaler Lokalisation)
progrediente Behinderung	<ul style="list-style-type: none"> – durch Summierung der Restsymptome jeden Schubes (sog. sekundäre Progression) – durch nicht schubweise, stetige Progredienz (besonders bei Erstmanifestation in höherem Alter, sog. primäre Progression)

Symptomatik und neurologische Befunde | Die allgemeinen Krankheitscharakteristika sind in **Tab. 8.1** zusammengefasst. Die speziellen neurologischen Ausfälle variieren in Abhängigkeit von Lokalisation und Anzahl der Entmarkungsherde. Besonders charakteristische Symptome einschließlich der entsprechenden Untersuchungsbefunde sind:

Retrobulbärneuritis: Meist einseitig; innerhalb von wenigen Tagen Entwicklung einer *Farbsinnstörung* (Rotentsättigung) und hochgradiger *Visuszerfall* (Fingerzählen meist gerade noch möglich). Es bestehen oft *Orbitaschmerzen*, evtl. auch *Lichtblitze bei Bulbusbewegungen*. Die Rückbildung beginnt nach ein bis zwei Wochen und ist meist vollständig. Erst drei bis vier Wochen nach Symptombeginn blässt die Papille temporal stark ab (**Abb. 8.3**). Selten tritt die Retrobulbärneuritis simultan auf beiden Augen oder in rascher Folge auf. Spätere Rezidive sind selten. Ist die Retrobulbärneuritis ein erstmals aufgetretenes neurologisches Symptom bei einem neurologisch bisher unauffälligen Patienten, dann ist die Wahrscheinlichkeit, später klinische Zeichen einer multiplen Sklerose zu entwickeln, etwa 50 %. Sie ist größer, wenn ein pathologischer Liquorbefund (s. u.) oder Signalanomalien im MRT vorliegen (vgl. **Abb. 8.6**, S. 228).

Störungen der Augenmotorik: *Doppelbilder*, besonders als Folge einer *Abduzensparese*, sind oft frühe Krankheitsmanifestationen. Sie bilden sich fast immer ausnahmslos zurück. Später sind *Nystagmus*, oft dissoziiert, sowie eine *internukleäre Ophthalmoplegie*

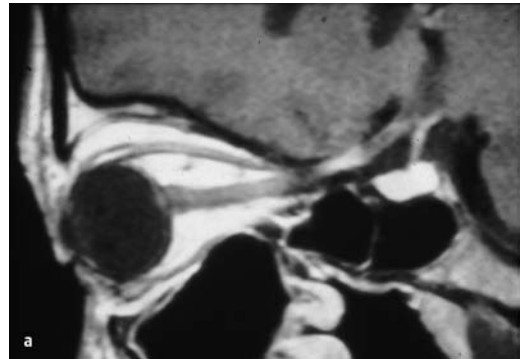


Abb. 8.3 Retrobulbärneuritis. **a** MRT-Aufnahme. Hinter der Orbitaspitze nimmt der Sehnerv als Folge der Entzündung Kontrastmittel auf und erscheint über einen kurzen Abschnitt hyperintens. **b** Zustand nach Retrobulbärneuritis links. Beachte die temporal bis zum Papillenrand blasse Sehnervpapille.

(s. S. 280) typisch, häufig ohne nennenswerte subjektive Symptome. Die internukleäre Ophthalmoplegie hat einen hohen ätiologisch-diagnostischen Stellenwert.

Positives Nackenbeugezeichen: Beim Vorwärtsneigen des Kopfes (aktiv oder passiv) kommt es zu elektrisierenden/kribbelnden Missempfindungen entlang des Rumpfes und/oder der Extremitäten (*Lhermitte-Zeichen*).

Sensibilitätsstörungen sind bei etwa der Hälfte der Patienten schon früh vorhanden und häufig auch Erstsymptom. So gut wie immer wird im Laufe der

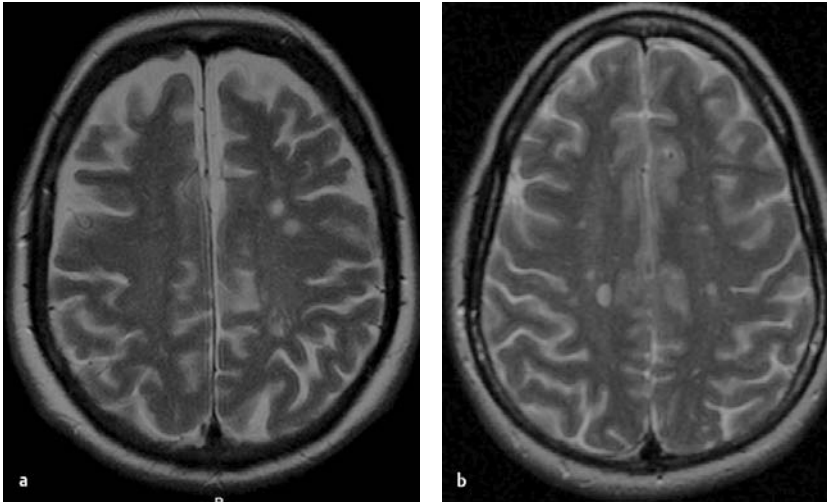


Abb. 8.4 Hirnatrophie bei multipler Sklerose. Der Subarachnoidalraum ist in **a** als Ausdruck einer Hirnatrophie im Vergleich zu **b** deutlich erweitert (axiale T2-gewichtete Bilder). Neuronen- und Axonenverlust führen bei der MS im Laufe der Jahre zu einer im MRT sichtbaren Hirnatrophie.

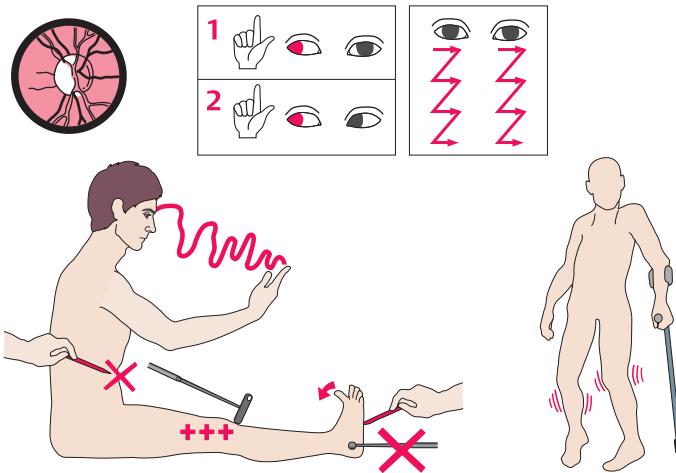


Abb. 8.5 Die häufigsten Befunde bei multipler Sklerose, schematische Darstellung. Atrophie der Sehnervpapillen, internukleäre Atrophie, Nystagmus, Intentionstremor, Spastik mit abgeschwächten Bauchhautreflexen, gesteigerten Eigenreflexen und Babinski, Ataxie.

Krankheit der *Vibrationssinn an den Beinen beeinträchtigt*. Auch *Schmerzen* sind nicht selten, gelegentlich findet sich sogar eine *dissoziierte Sensibilitätsstörung*.

MERKE

Retrobulbärneuritis, Störungen der Augenmotorik und der Sensibilität sowie ein positives Nackenbeugezeichen sind häufige Frühsymptome einer multiplen Sklerose.

Pyramidenbahnzeichen und Steigerung der Muskeleigenreflexe können ebenfalls früh im Krankheits-

verlauf vorhanden sein. Die *Bauchhautreflexe fehlen*. Später kommt es fast immer zu einer zunehmenden *Para- oder Tetraspastik*.

Zerebelläre Symptome fehlen in späteren Krankheitsstadien so gut wie nie. Dies verursacht *Koordinationsstörungen*, *Ataxie* und oft den sehr charakteristischen *Intentionstremor* (vgl. **Abb. 3.19**, S. 39, und **Abb. 8.5**).

Gangstörungen sind oft schon früh eindrucklich. In typischer Weise kombinieren sich *Paraspastik* und *Ataxie* zu einem spastisch-ataktischen, abgehackt, unkoordiniert und steif wirkenden Gang (vgl. **Abb. 3.2**, S. 24).