



# Multiple Sklerose: Grundlagen

Jürgen Faiss

► Die multiple Sklerose (MS) ist vornehmlich eine entzündlich demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems, deren Hauptmerkmal rezidivierend auftretende schubförmige Manifestationen mit fokalen oder multifokalen neurologischen Ausfällen darstellen. Die Prävalenz für MS in Deutschland liegt bei etwa 200.000 Patienten. In der Ätiologie und Pathogenese werden drei Faktoren als bedeutend diskutiert: Einflüsse von Faktoren aus der Umwelt, Einflüsse genetischer Determinanten sowie eine autoimmune Reaktion.

## 1 Häufigkeit und Vorkommen

Die MS ist vornehmlich eine entzündlich demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems, deren Hauptmerkmal rezidivierend auftretende schubförmige Manifestationen mit fokalen oder multifokalen neurologischen Ausfällen darstellen. Die Prävalenz für MS in Deutschland liegt bei etwa 200.000 Patienten. Durch steigende Lebenserwartung und verbesserte diagnostische Möglichkeiten mit früherer Diagnosestellung ist mit einem weiteren Ansteigen der Prävalenz zu rechnen. Bezogen auf 100.000 Einwohner beträgt die Prävalenz für Deutschland und Österreich etwa 100–150, wobei Frauen im Verhältnis von ca. 3:1 häufiger als Männer erkranken. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Inzidenz wird auf etwa 5–60 pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Weltweit beträgt die Inzidenz mittlerweile 50–300 auf 100.000 Einwohner, abhängig von der geografischen Lage, mit einer sehr hohen Inzidenz in Nordamerika und Europa (Thompson et al. 2018).

---

J. Faiss (✉)  
Klinik für Neurologie, Asklepios Fachklinikum Teupitz, Teupitz,  
Deutschland  
E-Mail: [j.faiss@asklepios.com](mailto:j.faiss@asklepios.com)

## 2 Ätiologie und Pathogenese

Derzeit werden drei Faktoren als bedeutend diskutiert:

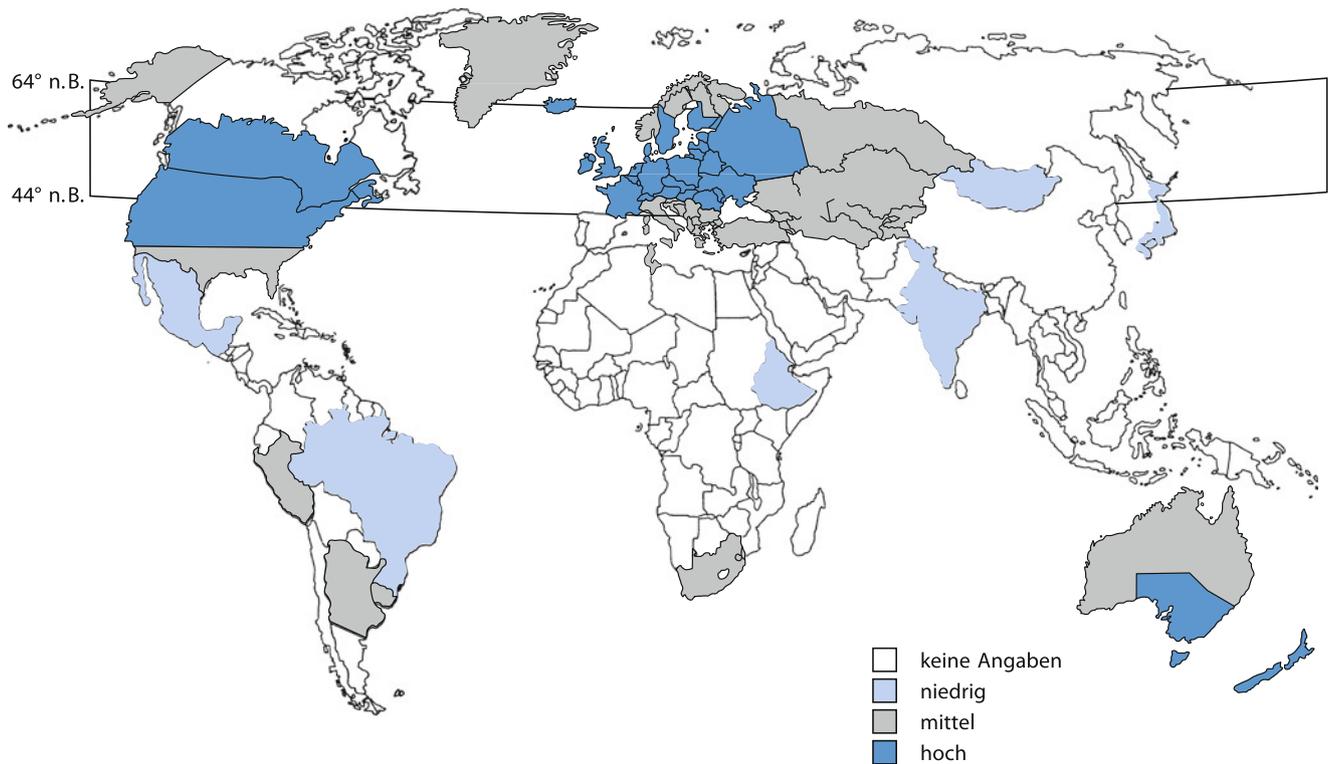
- Einflüsse von Faktoren aus der Umwelt,
- Einflüsse genetischer Determinanten,
- eine autoimmune Reaktion.

### 2.1 Faktoren aus der Umwelt

Entsprechend epidemiologischen Untersuchungen zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit jeweils polwärts in den mittleren Breitengraden zunehmender Häufigkeit und geringer (Marrie 2004), nahezu fehlender Prävalenz in Äquatornähe (Abb. 1). Dieser Breitengradient ist, wenn auch statistisch relativ kontinuierlich, doch nicht ohne Sprünge und Clusterbildungen (Ebers 2008). So findet sich auf den Orkney- und Shetland-Inseln eine Prävalenz von 309 bzw. 184, auf den nahegelegenen Färöer-Inseln jedoch nur von 34 pro 100.000 Einwohner. Vor 1940 war die MS auf den Färöer-Inseln nicht bekannt, und es wird vermutet, dass die Zunahme der Prävalenz mit der Invasion britischer Soldaten während des 2. Weltkrieges zusammenhängt. Auch andere epidemiologische Erkenntnisse weisen auf Umweltfaktoren hin. Migrationsstudien zeigen, dass eine Population ihr spezifisches Erkrankungsrisiko auch nach Umsiedlung in weit entfernte Gegenden mit einer anderen Erkrankungsrate beibehält. Diese Migrationskonstanz gilt aber nur für Erwachsene (Alter über 15 Jahre). Daraus lässt sich auf eine Determinationsphase in der Kindheit (vor dem 15. Lebensjahr) schließen.

#### 2.1.1 Infektionen

Insbesondere die Migrationsstudien legen die Annahme einer infektiösen Genese der MS nahe. Für verschiedene tierpathogene neurotrope Viren sind lange Latenz- und Persistenzperioden bekannt, denen eine langsam progrediente, chronische Erkrankung folgt. Beispiele dafür sind das Theiler-Virus und



**Abb. 1** Weltweite Häufigkeit der MS

das Coronavirus, die beide nach initialer Infektion der Oligodendrozyten, je nach experimentellen Bedingungen, zu chronisch-rezidivierenden Formen einer demyelinisierenden Enzephalomyelitis mit zellvermittelter Autoimmunreaktion führen können. Auch Retroviren (z. B. HTLV-1), Masern und Hundestaupeviren sind diskutiert worden. Alle Versuche, spezifische Viruspartikel oder Virusgenome (z. B. durch Hybridisierungstechniken) im Hirngewebe verstorbener MS-Patienten nachzuweisen, haben bislang nur unspezifische Befunde gebracht. Auch der Nachweis von Chlamydien als Trigger oder ursächlich verantwortlich konnte nicht geführt werden. Diverse Studien konnten einen Zusammenhang mit Epstein-Barr-Virus (EBV) finden (Jilek et al. 2008).

Eine umfassende Metaanalyse (Almohmeed et al. 2013) hat ergeben, dass MS-Patienten signifikant häufiger IgG-Antikörper gegen EBNA (EBV nuclear antigen) aufweisen als gesunde Probanden (OR 4,47; 95 %-CI 3,26–6,11;  $p < 0,0001$ ), während gesunde Probanden häufiger anti-EBV-IgG-seronegativ waren als MS-Patienten (OR 0,13; 95 %-CI 0,05–0,33;  $p < 0,0001$ ). Eine EBV-Infektion könnte bei gegebener Prädisposition eine Voraussetzung für die MS-Manifestation sein. So könnten z. B. virusinfizierte autoreaktive B-Zellen zu apoptoseresistenten Gedächtniszellen werden und als antigenpräsentierende Zellen fungieren.  $CD4^+$ -Zellen könnten aufgrund einer Kreuzreaktivität gegenüber dem EBV-DNA-Polymerase-Peptid 627–641 und dem immundominanten MBP-Peptid 85–99 aktiviert werden. Die

aktivierten T-Zellen proliferieren und produzieren Zytokine, die weitere inflammatorische Zellen rekrutieren und so zu einer chronischen Autoimmunerkrankung führen (Levin et al. 2005). Insgesamt könnten virale Proteine einerseits Autoimmunität initiieren, weil sie als kreuzreagierende Antigene wirken, andererseits könnten virale Infektionen zu einem Mikromilieu beitragen, das eine Aktivierung autoreaktiver Zellen begünstigt. Persistierende Viren können bei Schwächung des Immunsystems reaktiviert werden und die Prognose von Patienten ungünstig beeinflussen.

Unabhängig davon können Infektionen den Verlauf einer MS verändern. Eine Blasenentzündung oder eine z. B. aus anderer Ursache erhöhte Körpertemperatur kann bestehende Symptome verschlechtern (Uhthoff-Phänomen als temperaturabhängige Funktionsstörung). Andererseits können Virusinfektionen offenbar einen Schub triggern. Wahrscheinlich sind Virusinfektionen zu einem Drittel für die Auslösung eines Schubes verantwortlich.

### 2.1.2 Vitamin D

In epidemiologischen Studien zeigte sich, dass eine höhere Prävalenz von MS mit einer geringeren Exposition von Sonnenlicht und einem hiermit verbundenen geringeren Vitamin-D-Status korrelierte (Mehta 2010). Vitamin D reguliert – über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR), Vitamin-D-Response-Elemente (VDRE) im Promoterbereich sowie weitere Kofaktoren – zahlreiche immunrelevante Gene. In Nordeuropa haben

Träger des HLA-DRB1\*15:01-Allels eine höhere Prävalenz für MS. Bei der Untersuchung von VDRE als Suszeptibilitätsfaktoren bei MS (Ramagopalan et al. 2009) zeigte sich, dass im Promotorbereich des HLA-DRB1\*15:01-Allels ein VDRE lokalisiert ist und dass die Genexpression durch Vitamin D zu beeinflussen ist. Nicht mit MS assoziierte Allele (HLA-DRB1\*04/\*07/\*09) enthalten kein funktionelles VDRE. Eine verminderte Expression von HLA-DRB1\*15-Allelen während der T-Zell-Entwicklung könnte zu einer verminderten negativen Selektion und damit potenziell zu autoreaktiven T-Zellen in der Peripherie führen (Jersild et al. 1972).

Unter Berücksichtigung der Rolle, die Vitamin D bei zahlreichen immunologischen und allgemeinen zellulären Prozessen spielt, sowie im Hinblick auf eine Beeinflussung der HLA-DRB1-Expression insbesondere bei HLA-DRB1\*15-Allel-Trägern ist somit eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D relevant.

### 2.1.3 Nikotin

In den letzten Jahren wurde zunehmend deutlich, dass Tabakrauchen sich über seine allgemeine gesundheitsschädliche Wirkung hinaus auch speziell auf die MS negativ auswirkt. Verantwortlich ist hierfür offenbar nicht Nikotin als Substanz, sondern das Inhalieren von Noxen aus dem Tabakrauch, wodurch es in den Alveolen zu ständigen Reizungen und Aktivierungen des Immunsystems, insbesondere der T-Zellen, kommt (Hedstroem et al. 2009). Luftverschmutzung respektive Feinstaub scheinen ebenfalls schädlich zu sein (Etemadifar et al. 2013). Raucher beiderlei Geschlechts haben ein 1,5-fach erhöhtes Risiko, an MS zu erkranken, das mit der kumulativen Menge des Tabakkonsums zunimmt (Wingerchuk 2012; Ramanujan et al. 2015).

Rauchen ist aber nicht nur im Hinblick auf die MS-Inzidenz ungünstig, sondern auch für den Krankheitsverlauf einer bereits bestehenden MS. Raucher entwickeln schneller Behinderungen und einen schnelleren Übergang in progrediente Verläufe als Nichtraucher, zeigen im MRT mehr Gadolinium-affine Läsionen und eine deutlichere Hirnatrophie (Ramanujan et al. 2015).

## 2.2 Genetische Determinanten

Umfangreiche genetisch-epidemiologische Studien wurden in Großbritannien und Kanada durchgeführt. In der britischen Studie wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit (EW) mit 0,3 % angegeben (Robertson et al. 1996). Sie ist bei Männern (0,13 %) deutlich niedriger als bei Frauen (0,66 %). Verwandte ersten Grades eines MS-Patienten haben eine EW von etwa 2,77 %, Verwandte zweiten Grades von 1,02 % und Verwandte dritten Grades von 0,88 %. Mit abnehmender genetischer Gemeinsamkeit nimmt die EW also ab. Dies zeigt

auch die kanadische Studie (Sadovnick et al. 1999). Der Anteil gemeinsamen Erbguts beträgt bei monozygoten Zwillingen 100 % (EW 38 %), bei dizygoten und Geschwistern 50 % (EW 3–5 %) und bei Halbgeschwistern 25 % (EW 1,3 %). Ist entweder der Vater oder die Mutter erkrankt, beträgt die EW bei Nachkommen 1,83 %, sind Vater und Mutter erkrankt, beträgt die EW ca. 6 %.

Unabhängig von der Anzahl der beteiligten Gene sollten bei Patienten jeweils die gleichen krankheitsrelevanten genetischen Merkmale nachweisbar sein. Unter dieser Voraussetzung sollte es möglich sein, in Familien mit mehreren MS-Patienten mittels genomweiter Kopplungsanalysen die relevanten Gene zweifelsfrei zu identifizieren. Die Anzahl von Familien mit vier oder fünf Patienten ist jedoch sehr gering (ca. 0,2 %; Dyment et al. 2008) und nur wenige Familien konnten bisher analysiert werden.

In einem Familienstammbaum segregierte das HLA-DRB1\*15-Merkmal mit MS; weitere Kandidatengenregionen wurden auf den Chromosomen 6q12, 12q24 und 19q13 lokalisiert (Haghigi et al. 2006). In einer Vier-Generationen-Familie waren 11 von 14 Patienten HLA-DRB1\*15-positiv, drei der Patienten waren \*04 oder \*13-positiv. Weitere genetische Marker konnten mittels genomweiter Kopplungsanalyse nicht nachgewiesen werden. Diese Untersuchungen zeigen, dass bei familiärer MS das HLA-DRB1\*15-Allel nicht in jeder Familie mit dem Phänotyp MS korreliert und der Phänotyp MS selbst innerhalb derselben Familie nicht mit dem HLA-DRB1\*15-Allel segregierte.

Insgesamt ist MS eine Erkrankung mit variabler Expressivität, d. h., Genotyp und Phänotyp korrelieren nur bedingt. Zu den klinischen Variablen zählen Manifestationsalter (20–40 Jahre, <20 Jahre, >40 Jahre), klinischer Verlauf (schubförmig, sekundär progredient, primär progredient), unterschiedliche Schweregrade (moderat – hochaktiv), Laborparameter (oligoklonale Banden, Autoantikörper) sowie heterogene Muster der Entmarkung (Typ I–IV; Lucchinetti et al. 2000). Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich nicht abschätzen, inwieweit klinische Variablen auf genetische Heterogenität, modifizierende Gene oder epigenetische Regulationsmechanismen zurückzuführen sind (Sawcer et al. 2014).

Aufgrund der Genheterogenität sowie einem multigenen Vererbungsmodus und unvollständiger Penetranz ist MS den komplexen genetischen Erkrankungen zuzuordnen (Hafler et al. 2007).

## 2.3 Autoimmune Reaktion

Genetische und pathologische Studien zeigen, dass dem adaptiven Immunsystem, das T- und B-Zellen umfasst, eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der MS zukommt (Gay et al. 1997; Sawcer et al. 2011). Da die Entzündung bei MS

nur das ZNS betrifft, liegt nahe, dass die T- und B-Zellen spezifische Ziel-Antigene, die nur im ZNS exprimiert werden, selektiv rekrutieren (Hohlfeld et al. 2016).

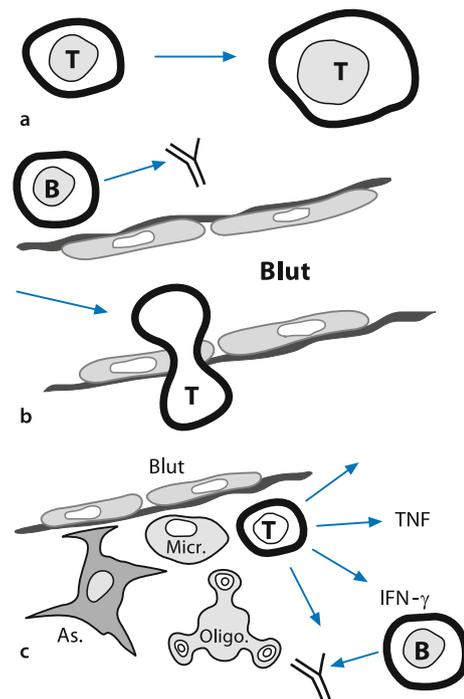
Eine autoimmune Reaktion lässt sich durch eine Balance-störung autoimmun wirksamer Mechanismen erklären, bei der es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts von T-Suppressor- und T-Helferzellen kommt und autoaggressive Zellen wirksam werden können. Selbst bei Gesunden gibt es einen allerdings verschwindend geringen Teil von autoaggressiven T-Zellen, die spezifisch gegen Autoantigene des ZNS gerichtet sind.

Als Antigene, die bei der MS eine Rolle spielen, werden

- myelinbasiertes Protein (MBP),
- Proteolipidprotein (PLP),
- myelinassoziertes Glykoprotein (MAG),
- Myelin-Oligodendrozyten-Protein (MOG) und
- Hitzeschockproteine (HSP)

diskutiert. Unbekannt ist, wodurch autoreaktive T-Zellen in einen aktiven Status übergehen können und wie es zur Expression von Oberflächenantigenen auf ortsständigen Zellen im ZNS kommt, die üblicherweise zur Antigenexpression nicht in der Lage sind. Denkbar wäre ein Mechanismus, bei dem durch eine minimale Entzündung im Gehirn (möglicherweise im Rahmen einer banalen Virusinfektion) Zytokine im Gehirn freigesetzt werden, die auf den Mikrogliazellen zur vermehrten Expression von MHC-Molekülen führen, die von den in das ZNS eingewanderten autoreaktiven T-Zellen erkannt werden können. Ein MS-Schub läuft im Sinne einer Entzündungskaskade, wobei viele fördernde und hemmende Mechanismen nebeneinander zeitgleich wirksam werden, bis die Entzündung durch eine Selbstlimitierung zum Stillstand kommt (Abb. 2). Folgende Schritte lassen sich beschreiben:

1. Durch unterschiedliche Mechanismen werden T-Helferzellen in der peripheren Zirkulation aktiviert mit vermehrtem Freisetzen von Adhäsionsmolekülen wie LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen) und VLA-4 (Very late activation antigen) sowie L-Selectin. Bei einigen Sonderformen der MS werden in besonderem Maße auch B-Lymphozyten stimuliert und zur Bildung von Antikörpern extra- und intrazerebral angeregt.
2. Drei Mechanismen werden aktiviert, um Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu lassen: Chemotaxis, Adhäsion und Migration. Auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke werden dazu passend Adhäsionsmoleküle exprimiert, die sich auch im zirkulierenden Blut nachweisen lassen. Hierzu gehören ICAM-1 (Intracellular adhesion molecule), das mit dem LFA-1 auf den Lymphozyten interagiert, und VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule), das mit dem VLA-4 interagiert. VCAM-1 wird auch auf T-Lymphozyten, Makrophagen und Mikrogliazellen exprimiert, ICAM-1 auf Makrophagen. IL-1



**Abb. 2** a-c Schematische Darstellung einzelner Teilschritte in der Pathophysiologie der MS. **a** Periphere Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten in der Peripherie. **b** Penetration der Blut-Hirn-Schranke. **c** Lokale Antigenpräsentation und Stimulation durch Mikroglia (*Micr.*) und Astrozyten (*As.*), Myelinschädigung durch Zytokine, Mediatoren, zytotoxische Zellen und Antikörper, Entzündungsbegrenzung durch Apoptose, entzündungshemmende Faktoren, *Oligo.* Oligodendrozyt, *TNF* Tumor-Nekrose-Faktor, *INF-γ* Interferon- $\gamma$

(Interleukin 1), IFN- $\gamma$  (Interferon  $\gamma$ ) und TNF- $\alpha$  (Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ ) sind für eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen an der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich. Nach Expression der Adhäsionsmoleküle und Anheftung („homing“) können T-Helferzellen aktiv mithilfe von Metalloproteinasen die Blut-Hirn-Schranke überwinden.

3. Antigenpräsentierende Zellen des ZNS (Mikroglia, Makrophagen und Astrozyten) haben Autoantigene (Myelinbestandteile) aufgenommen und prozessiert und können sie zusammen mit MHC-Molekülen, zu deren Expression sie inzwischen fähig sind, auf der Oberfläche präsentieren. Weitere T-Helferzellen können diesen Komplex erkennen und sich anheften. Die Kombination aus Antigen und MHC-Klasse-II-Molekül wird von spezifischen Rezeptoren der T-Zelle erkannt, über die auch die Bindung an die antigenpräsentierenden Zellen erfolgt. Auf diese Weise entsteht der sog. **trimolekulare Komplex**.
4. Zunehmend werden T-Zellen aktiviert. Durch verstärkte Freisetzung von Zytokinen aus Makrophagen und T-Zellen selbst (z. B. IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) werden sie zudem zur Proliferation angeregt. Außerdem stimuliert IFN- $\gamma$  die antigenpräsentierenden Zellen, die vermehrt

MHC-Klasse-II-Moleküle exprimieren und somit zunehmend an der Antigenpräsentation beteiligt werden.

5. Einige Zytokine wie TNF- $\alpha$  und TNF- $\beta$  (Lymphotoxin [LT]) wirken direkt zytotoxisch auf die Oligodendrozyten.
6. Die vielfältigen freigesetzten Zytokine, insbesondere IL-2, IFN- $\gamma$  und IL-4 aktivieren B-Lymphozyten, die daraufhin vermehrt Immunglobulin produzieren, das an der Zerstörung der Myelinscheide beteiligt wird.
7. Makrophagen und Mikrogliazellen produzieren selbst TNF- $\alpha$ , toxische Sauerstoffradikale und andere Entzündungsmediatoren (z. B. Metalloproteinasen), mit denen sie das Komplementsystem aktivieren. Die Zerstörung der Myelinscheide erfolgt direkt über diese Mediatoren, der Abbau geschieht durch Makrophagen. Ein anderer Destruktionsweg erfolgt über die antikörpervermittelte Komplementaktivierung. Es ist nicht klar, ob auch die axonale Degeneration direkt durch Makrophagen oder zytotoxische T-Zellen erfolgt oder ob sie Folge der zuvor abgelaufenen Demyelinisierung ist.

Während des akuten Schubes ist die Funktion der T-Suppressorzellen vermindert. Zeitversetzt kommt es aber zur Aktivierung antiinflammatorischer Mechanismen, wozu die Aktivierung von T-Lymphozyten vom Typ Th-2 gehört. Es handelt sich hierbei um eine Subklasse von T-Helferzellen, die zur Produktion antiinflammatorischer Interleukine wie IL-4 und IL-10 befähigt sind. Es kommt schließlich auch zur Aktivierung von T-Suppressorzellen, die ein anderes antiinflammatorisches Zytokin, das TGF- $\beta$  (Transforming growth factor), bilden.

## 3 Pathologie

### 3.1 Makroskopische Befunde

Die MS äußert sich pathologisch-anatomisch durch Herde, die v. a. durch Untergang von Markscheiden charakterisiert sind. Die Herde sind großflächig disseminiert verteilt, meist rundlich unregelmäßig begrenzt mit einem Durchmesser von 2–10 mm. Größere Herde entstehen durch langsames Vorwachsen oder durch konfluierendes Ausbreiten mehrerer kleiner Herde. Solche Herde werden als Plaques bezeichnet. Sie erscheinen bei chronischer, nichtflorider MS als grauweißliche, gut abgegrenzte Herde. In den Randgebieten frischer Herde finden sich nicht selten fingerförmige Ausläufer, die sich entlang größerer Gefäße in die umgebende weiße Substanz verfolgen lassen (Dawson-Finger). Frische oder aktive Herde sind weniger scharf begrenzt und gelblich bis lachsfarben. Die Konsistenz ist deutlich geringer als die chronischer Herde und geringer als die der umliegenden weißen Substanz. Bei großflächiger Markscheidenfärbung

(z. B. Heidenheim-Woelke) sind die Plaques von der Färbung ausgespart als weiße Flecken sichtbar. Die Myelinfärbung lässt öfter auch Herde erkennen, die dumpf-gräulich aussehen oder als dumpf-gräulicher Saum ohne scharfen Übergang zur gesunden Marksubstanz helle Herde umgeben. Es handelt sich hierbei um Markschattenherde („Shadowplaques“), die bei ausgeprägter fibrillärer Gliose Zeichen einer Remyelinisierung mit äußerst dünnen Markscheiden aufweisen.

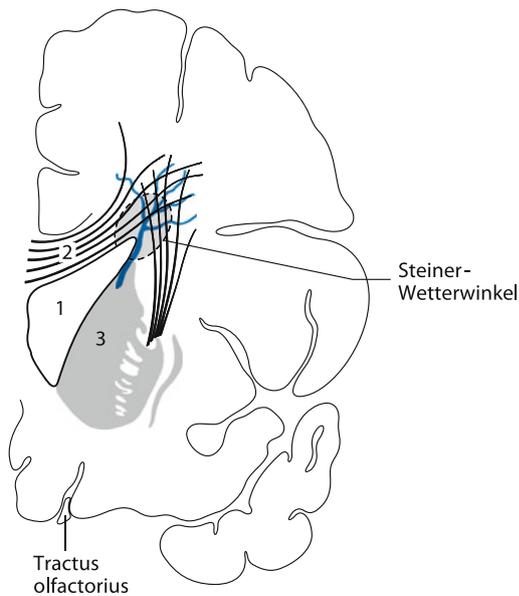
In schweren Fällen und bei längerem Verlauf der Erkrankung entstehen eine mehr oder weniger ausgeprägte Hirnatrophie mit Verschmälerung der Hirnwindungen in Verbindung mit kortikalen Plaques, eine Atrophie des Marklagers mit Erweiterung des Ventrikelsystems und eine Atrophie der langen Bahnen in Hirnstamm und Rückenmark. Neuere kernspintomografische Untersuchungen konnten in Übereinstimmung mit neuropathologischen Befunden aber auch zeigen, dass bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung eine kortikale Entmarkung und eine Reduktion der kortikalen Dicke vorliegen können (Zeis et al. 2008).

#### 3.1.1 Verteilung der Plaques

Die Verteilung der Plaques ist bei makroskopischer Betrachtung nicht regellos, sondern folgt gewissen Prädilektionen. Der N. opticus (Herde in longitudinaler Ausrichtung) z. B. ist überdurchschnittlich häufig befallen, bevorzugt in dem mechanisch stark beanspruchten intrakanalikulären Abschnitt. Besonders häufig ist auch das Rückenmark im Zervikalbereich – einer Region mit besonderer mechanischer Beanspruchung – betroffen. Bei nachgewiesenem Rückenmarkbefall ist das Zervikalmark **immer** beteiligt, das Lumbalmark in etwa 40 % und das Sakralmark in etwa 18 % der Fälle. Die Seitenstränge sind bevorzugt betroffen. Die Herde zeigen oft eine deutliche Ausrichtung in der Längsachse des Rückenmarks, und auf den Querschnitten stellen sie sich dreiecksförmig mit breitbasigem Ansatz an der Rückenmarkoberfläche dar.

Im Hirn finden sich Herde bevorzugt im periventrikulären Mark, betont im Bereich der lateralen Winkel der Seitenventrikel (Steiner-Wetterwinkel), d. h. in der Region zwischen Balkenstrahlung, Nucleus caudatus und Vorderhorn. Andere Zonen mit hoher Inzidenz von Entmarkungsherden finden sich in den Kleinhirnstielen, im Kleinhirnmaklager und kortikal/subkortikal besonders häufig in den Windungsfurchen. Die Herde des Hirnstamms liegen häufig am Boden des 4. Ventrikels und um den Aquädukt.

Das beschriebene typische Verteilungsmuster lässt sich am besten mit der topografischen Verteilung von Hirnvenen erklären. Entmarkungsherde finden sich bevorzugt in den Regionen hoher Dichte mittelgroßer bis großer Drainagevenen. Untersuchungen im Hochfeld-Magnetresonanztomografen (7 Tesla) konnten diesen Bezug der Herde zu Venen visualisieren. Die auffallend häufige periventrikuläre und subpiale Verteilung von Plaques weist andererseits daraufhin,



**Abb. 3** Schematischer Schnitt durch das Frontalhirn. Rot Markvenen, die über die V. septi pellucidi in die V. cerebri interna drainieren. Prädilektionsort (Steiner-Wetterwinkel) für MS-Manifestation. 1 Vorderhorn, 2 Balken, 3 Caput nuclei caudati

dass eine zusätzliche Diffusion von Faktoren aus dem Liquor pathogenetisch bedeutsam sein könnte (Abb. 3).

### 3.2 Mikroskopische Befunde

Nach lichtmikroskopischen Kriterien lassen sich Läsionen einem Frühstadium zuordnen oder als akute, subakute (aktive chronische), inaktive chronische Läsionen und Schattenplaques definieren.

**Frühstadium** Die Läsionen im Frühstadium entsprechen kleinen zellreichen Herden, die sich entlang von Venolen ausbreiten und in denen bereits wenige demyelinisierte Axone zu sehen sind. Dehnen sich diese Läsionen aus, können sie sich vereinen und die typischen chronischen demyelinisierten Plaques bilden.

**Aktive chronische Läsionen** Entscheidender Hinweis auf die Aktivität der Erkrankung ist die Störung der Blut-Hirn-Schranke, die zu einem Ödem führt, das mit perivaskulären Lymphozytenmanschetten um die Läsionen einhergeht. Die Myelinscheiden lösen sich auf, und eindringende Makrophagen phagozytieren das Myelin. Die Axone bleiben intakt. Aktivierte Astrozyten, z. T. mit multiplen Kernen, bilden um die demyelinisierten Axone ein gliöses Narbengewebe.

Die Zerstörung des Myelins erfolgt in der Frühphase der MS, ehe es zur Schädigung der Oligodendrozyten selbst kommt. Das häufige Vorhandensein von Schattenplaques,

**Tab. 1** Pathologische Veränderungen bei aktiver und inaktiver MS

| Aktiv                               | Inaktiv   |
|-------------------------------------|---|
| Zellreicher Plaquerand              | Zellarme Plaque (Entzündungszellen)                           |
| Perivenöses entzündliches Infiltrat | Wenig entzündliche Infiltrate (T-Lymphozyten und Makrophagen) |
| Blut-Hirn-Schranke massiv gestört   | Geringe Störung der Blut-Hirn-Schranke                        |
| Zentrale Gliose möglich             | Ausgeprägte Gliose  |

die durch die Remyelinisierung aktiver Oligodendrozyten entstehen, zeigt, dass die Oligodendrozyten selbst erst später geschädigt werden (Frohman et al. 2006; Kuhlmann et al. 2008).

**Inaktive chronische Läsionen** Im Gegensatz zum Frühstadium der MS weisen die Plaques in den späten chronischen Stadien einen massiven Verlust an Oligodendrozyten auf. Sie haben einen scharf abgegrenzten Rand, und im Allgemeinen fehlen Entzündungszellen. Das Läsionszentrum besteht vornehmlich aus verzweigten Astrozytenfortsätzen (Sklerose), und die Mehrzahl von Axonen ist zerstört (Chang et al. 2008).

Der entscheidende histologische Unterschied zwischen aktiven und inaktiven Plaques liegt in der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei der aktiven Läsion, die Makrophagen und T-Lymphozyten das Eindringen in das Gehirn erleichtert. Die Aktivität der Makrophagen bei der Demyelinisierung, der Sekretion von Zytokinen und der Präsentation von Antigen an die T-Lymphozyten spielt dabei offensichtlich eine essenzielle Rolle. Später entstehen inaktive Plaques mit nur geringer Störung der Blut-Hirn-Schranke und ausgeprägter Sklerose (Tab. 1).

**Veränderungen außerhalb der Entmarkungsherde** Neben den bereits makroskopisch sichtbaren sekundären Veränderungen mit mehr oder weniger ausgeprägter Hirnatrophie, Atrophie des Marklagers und konsekutiver Erweiterung des Ventrikelsystems sowie Atrophie der langen Bahnen in Hirnstamm und Rückenmark finden sich biochemisch vermehrt proteolytische Enzyme im scheinbar normalen Mark. Darüber hinaus liegen multiple kleine, nur mikroskopisch wahrnehmbare perivaskuläre Entzündungsherde vor, die sich oft nur immunzytochemisch sichtbar machen lassen (Hauser und Oksenberg 2006). Die Axondichte ist deutlich vermindert im Vergleich zu Hirngewebe nicht erkrankter Kontrollen und nimmt im weiteren Verlauf der Erkrankung noch zu. Diese Veränderungen lassen sich mittlerweile in vivo mit speziellen MR-Techniken auch darstellen (Protonen-MR-Spektroskopie, Magnetisierungstransfer-Imaging – MTR).

### 3.3 Immunpathologische Muster der Entmarkung

Es gibt eine ausgesprochene Heterogenität der Entmarkungsmuster unter immunpathologischen Gesichtspunkten. Alle aktiv entmarkenden Läsionen zeigen entzündliche T-Lymphozyten- und Makrophageninfiltrate. Die Myelindestruktion lässt sich nach 4 Mustern einteilen (Brück und Stadelmann 2005):

- I. Makrophagenassoziierte Demyelinisierung
- II. Makrophagenassoziierte Demyelinisierung mit Nachweis von Immunglobulinen und aktivierten Komplementkomplexen im Sinne einer antikörpervermittelten Demyelinisierung (HLA-System)
- III. Entmarkung mit distal betonter Oligodendrogliepathie und Apoptose der Oligodendrozyten
- IV. Primäre Oligodendrozytendegeneration in die Plaque unmittelbar umgebenden Mark

In den Typen I und II herrschen T-Lymphozyten und Makrophagen in deutlich abgrenzbaren Plaques vor, die kleine Venen und Venolen umgeben. Im Typ II finden sich zusätzlich lokale Immunglobulin- und Komplementablagerungen in Regionen mit aktivem Myelinabbau. In diesen Arealen ist auch die Zahl der Oligodendrozyten deutlich reduziert, während sie im Zentrum der Plaque wieder vermehrt auftreten und wahrscheinlich die Remyelinisierung vorantreiben.

Typ-III-Läsionen sind ebenfalls entzündlich infiltriert mit T-Lymphozyten und lokal aktivierten Mikrogliazellen. Die Myelinexpression ist gestört mit selektivem Verlust des myelinassoziierten Glykoproteins (MAG). Eine ausgeprägte Apoptose führt zu einer deutlichen Reduktion der Oligodendrozyten mit nur geringer Remyelinisierungstendenz.

Typ-IV-Läsionen zeichnen sich aus durch einen Untergang von Oligodendrozyten in der unmittelbaren Umgebung der Plaque mit der Folge einer sekundären Demyelinisierung. Immunglobuline oder Komplement lassen sich in diesen Läsionen nicht nachweisen. Dieses Muster findet sich v. a. bei der kleinen Gruppe von Patienten mit primär chronisch-progredientem Verlauf.

### 3.4 Funktionelle Konsequenzen der histopathologischen Veränderungen

Die meisten MS-Symptome werden durch die abnorm verlangsamte oder fehlende Erregungsleitung in den Nervenfasern des ZNS verursacht. Oft erklärt die Lokalisation der Plaques die neurologische Symptomatik. Allerdings können große MS-Plaques in wichtigen Teilen des Gehirns vorkommen, ohne Symptome zu verursachen.

Die frühzeitige, vermutlich reversible Veränderung mit interstitiellem Ödem, mit toxischen Entzündungsmediatoren und erhöhtem Laktatanfall ist Ausdruck ganz frischer Läsionen, die sich nach Beginn einer Kortikosteroidtherapie meist schnell zurückbilden. Durch die erhöhte Protonendichte werden ödemhaltige frische Herde in der MRT sichtbar. Da die Blut-Hirn-Schranke während dieser Phase gestört ist, kann in der MRT ein solcher Herd Kontrastmittel aufnehmen.

Ein interstitielles Ödem tritt auch bei Herden im N. opticus auf, sodass Papillenschwellungen auch bei retrobulbär liegenden Herden und nicht nur bei der Papillitis auftreten. Die oftmals rasche Rückbildung der Visusminderung bei Retrobulbärneuritis ist mit dem Rückgang des Ödems zu erklären.

#### 3.4.1 Demyelinisierung

Die für die Symptomentwicklung wichtigste histopathologische Veränderung ist die Demyelinisierung. Sie erfolgt segmental, paranodal oder internodal beginnend, primär vesikulär (humoral bedingt), über rezeptorvermittelte Phagozytose durch Makrophagen oder durch Wanderung der Makrophagen unter die Markscheiden im Sinne eines „myelin stripping“. Die paranodale Demyelinisierung legt den Paranodalapparat mitsamt seinen Kaliumkanälen frei, wodurch die saltatorische Impulsleitung unterbrochen wird mit der Konsequenz eines Leitungsblocks. Bei länger anhaltender Demyelinisierung, noch vor einer Remyelinisierung, können sich neue Schnürringregionen ausbilden, sodass kurze demyelinisierte Strecken wieder überbrückt werden können. In solchen Fällen ist die Erregungsleitung verlangsamt. Die unterschiedliche Leitungsverzögerung in verschiedenen Fasern führt zu einer Desynchronisierung von Impulsen mit entsprechenden Wirkungsverlusten. Die Demyelinisierung kann auch zu einer Verlängerung der Refraktärzeit führen, sodass hochfrequente Impulssalven intermittierend blockiert werden und möglicherweise für die rasche Erschöpfung bei körperlicher Aktivität von MS-Patienten verantwortlich sind. Die Visusbeeinträchtigung bei hellem Licht wird damit erklärt, dass ein heller Hintergrund hochfrequente Impulssalven induziert, die von den demyelinisierten Fasern des N. opticus nicht zeit- und frequenzgerecht fortgeleitet werden können (frequenzabhängiger Leitungsblock).

Da demyelinisierte Axone in Plaques direkt nebeneinander liegen, können Erregungen von einem Axon auf das andere überspringen (Ephapse). Solche **Ephapsen** sind vermutlich auch **Ursache der Trigemineuralgie**. Der Impuls auf einen Berührungszreiz springt auf eine anliegende schmerzleitende Faser über, sodass Berührung **und** Schmerz empfunden werden. Demyelinisierte, aber auch schwach remyelinisierte Axone sind empfindlicher gegenüber mechanischen oder anderen Irritationen. Typisches Beispiel hierfür ist das **Lhermitte-Zeichen**, bei dem ektopische Erregungen durch eine mechanische Irritation entstehen und über Ephapsen sowohl nach zentral als auch in die Peripherie geleitet

werden, wenn bei Kopfbeugung einschließende, „elektrisierende“ Missempfindungen entlang der Wirbelsäule empfunden werden, die oft auch in die Arme und Beine ziehen.

Ein bekanntes Phänomen ist die Temperaturabhängigkeit mit Verstärkung bekannter oder Auftreten neuer Symptome unter erhöhter Körpertemperatur (**Uthoff-Phänomen**). Normalerweise zeigt jede Nervenfasern bei Erhöhung der Temperatur eine lineare Zunahme der Leitgeschwindigkeit, weil die Ionenströme mit zunehmender Temperatur beschleunigt werden. Bei einer kritischen Temperatur von etwa 50 °C wird aber die Erregungsleitung der normalen Nervenfasern blockiert, weil die Aktionsströme zu schnell ablaufen und damit das Aktionspotenzial zu kurz wird, um die summierte elektrische Energie für eine Erregung des nächsten Schnürrings zu erreichen. Mit einer Verminderung der Myelinschicht und damit einer Reduktion der Kapazität ist allein rein rechnerisch eine deutliche Senkung der kritischen Blockierungstemperatur zu erwarten. Bei einem Drittel der normalen Myelindicke beträgt diese bereits nur noch 40 °C. Da demyelinisierte Nerven aufgrund eines verringerten Sicherheitsfaktors ein viel empfindlicheres Verhalten haben, kann eine Erhöhung von nur 0,5 °C genügen, um eine Erregungsleitung zu blockieren. Diese rein funktionelle Blockade bildet sich bei Abkühlung sofort wieder zurück.

### 3.4.2 Remyelinisierung

Die Remyelinisierung spielt im Frühstadium der MS eine bedeutende Rolle und kann gelegentlich ganze Entmarkungsherde komplett restituieren. Die Remyelinisierung führt zur Bildung dünnerer Markscheiden mit kürzeren Internodien, mit geringerer Nervenleitgeschwindigkeit als in den präexistierenden Fasern. Unabhängig davon, ob eine Remyelinisierung erfolgt ist oder nicht, leiten Nervenfasern nach einer Myelindegradation erheblich langsamer. Dies lässt sich deshalb dauerhaft mit elektrophysiologischen Methoden nachweisen. In den Spätstadien der MS werden offensichtlich zunehmend auch Oligodendrozyten selbst zerstört, sodass eine Remyelinisierung ausbleibt.

### 3.4.3 Axondegeneration

Ursache bleibender Symptome schließlich ist der Untergang von Axonen. Innerhalb aktiver Entzündungsherde, aber auch am zellarmen Rand chronisch aktiver Läsionen sind ausgeprägte axonale Degenerationen – gelegentlich bereits sehr früh in der Krankheitsentwicklung – nachweisbar (Trapp et al. 1998; Frischer et al. 2009).

2. Welche Bedeutung wird den autoreaktiven T-Lymphozyten in der Pathophysiologie zugeschrieben?
3. Was versteht man unter „myelin stripping“?
4. Nennen Sie immunpathologische Muster der Entmarkung.
5. Erklären Sie das Uthoff-Phänomen.
6. Welche Prozesse spielen bei der Autoimmunreaktion der MS eine Rolle?
7. Worin unterscheiden sich die aktiven chronischen von inaktiven chronischen Läsionen?

## Literatur

- Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L et al (2013) Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One* 8:e61110
- Brück W, Stadelmann C (2005) The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol* 18(3):221–224
- Chang A, Smith MC, Yin X et al (2008) Neurogenesis in the chronic lesion of multiple sclerosis. *Brain* 131:2366–2375
- Dyment DA, Cader MZ, Herrera BM et al (2008) A genome scan in a single pedigree with a high prevalence of Multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:158–162
- Ebers GC (2008) Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:268–277
- Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z et al (2013) Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 70:356–363
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A et al (2009) The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 132:1175–1189
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS (2006) Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354:942–955
- Gay FW, Drye TJ, Dick GW, Esiri MM (1997) The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early MS. Identification and characterization of the primary demyelinating lesion. *Brain* 120:1461–1483
- Hafler DA, Compston A et al (2007) Risk alleles for MS identified by a genomewide study. *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium*. *N Engl J Med* 357:851–862
- Haghigi S, Andersen O, Nilsson S et al (2006) A linkage study in two families with MS and healthy members with oligoclonal CSF immunity. *Mult Scler* 12(6):723–730
- Hauser SL, Oksenberg JR (2006) The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52:61–76
- Hedstrom AK, Baärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L (2009) Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73:696–701
- Hohlfeld R, Dormair K, Meinl E, Wekerle H (2016) The search for target antigens of MS part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenetic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 15:198–209
- Jersild C, Svejgaard A, Fog T (1972) HL-A antigens and MS. *Lancet* 1:1240–1241
- Jilek S, Schlupe M, Meylan P et al (2008) Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain* 131:1712–1721
- Kuhlmann T, Miron V, Cuo Q et al (2008) Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain* 131:1749–1758
- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV et al (2005) Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in MS. *JAMA* 293:2496–2500

## 4 Facharztfragen

1. Welche ursächlichen Faktoren werden in der Pathogenese der MS diskutiert?

- 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
- Marrie RA (2004) Environmental risk factors in MS aetiology. *Lancet Neurol* 3:709–718
- Mehta BK (2010) New hypothesis on sunlight and the geographic variability of multiple sclerosis prevalence. *J Neurol Sci* 292:5–10
- Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L et al (2009) Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 5: e1000369
- Ramanujan R, Hedström AK, Manouchehrinia A et al (2015) Effect of smoking cessation on MS prognosis. *JAMA Neurol* 72:1117–1123
- Robertson NP, Fraser M, Deans J et al (1996) Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 119:449–455
- Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC (1999) Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet* 56:118–122
- Sawcer S et al (2011) Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in MS. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2. *Nature* 476:214–219
- Sawcer S, Franklin RJ, Ban M (2014) Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol* 13:700–709
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J et al (2018) Multiple sclerosis. *Lancet* 391:1622–1636
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al (1998) Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338(5):323–325
- Wingerchuk DM (2012) Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord* 5(1):13–21
- Zeis T, Graumann U, Reynolds R, Schaeren-Wiemers N (2008) Normal-appearing white matter in multiple sclerosis is in a subtle balance between inflammation and neuroprotection. *Brain* 131:288–303