

# Multiple Sklerose

*J. H. Faiss, H. Wiethölter*

- 45.1    Literatur    – 1255**
- 45.1.1    Zitierte Literatur    – 1255
- 45.1.2    Weiterführende Literatur    – 1257

## 45 Multiple Sklerose

*J. H. Faiss, H. Wiethölter*

Die multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, für deren Ursache es bislang keine einheitliche Erklärung gibt. Grundpfeiler der Diagnostik ist die Klinik, ergänzt durch die Magnetresonanztomographie (MRT). Eine Liquoruntersuchung zum Nachweis der entzündlichen Genese nachgewiesener multifokaler Störungen ist bei allen unklaren Fällen und bei älteren Patienten erforderlich. Zur Bestätigung und Verlaufskontrolle sind elektrophysiologische Verfahren hilfreich.

Die MS verläuft anfangs oft schubförmig-remittierend, später dann schubförmig- oder sekundär chronisch-progredient. Kausal behandelt wird in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität mit Steroiden im akuten Schub, alternativ bei ausbleibendem Effekt mit Plasmaseparation/Immunadsorption und immunmodulatorisch oder immunsuppressiv entsprechend der vorliegenden Verlaufsförmigkeit und ihrer Dynamik.

Symptomatische Therapiemaßnahmen tragen ganz wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität und -erwartung bei und werden individuell an die Bedürfnisse angepasst.

### ■ 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 120.000–140.000

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 80–120, wobei Frauen im Verhältnis von ca. 2,5:1 häufiger als Männer erkranken. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Inzidenz wird auf etwa 4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt.

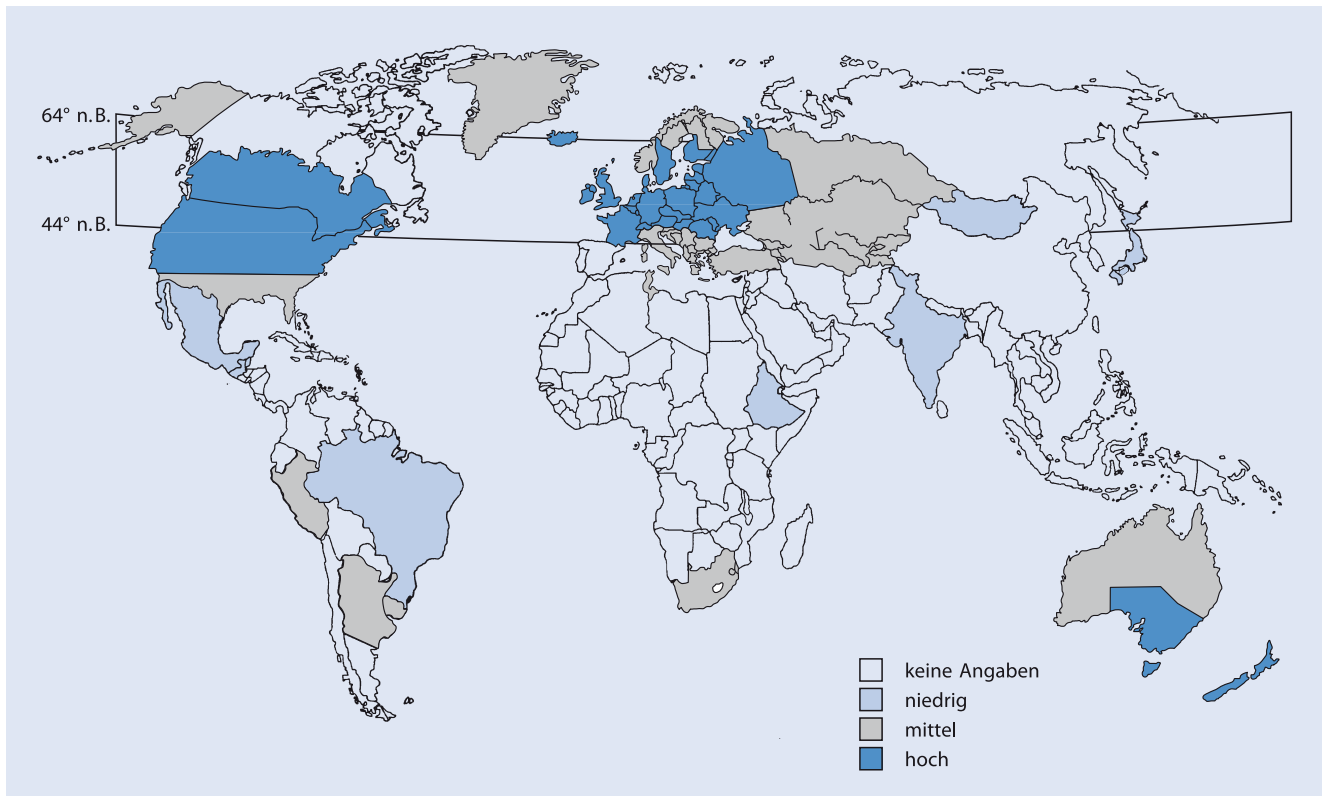
### ■ Ätiologie und Pathogenese

Derzeit werden drei Faktoren als bedeutend diskutiert:

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

### ■ Faktoren aus der Umwelt

Entsprechend epidemiologischen Untersuchungen zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit jeweils polwärts in den mittleren Breiten zunehmender Häufigkeit und geringer, nahezu fehlender Prävalenz in Äquatornähe (Abb. 45.1). Dieser Breitengradient ist, wenn auch statistisch relativ kontinuierlich, doch nicht ohne Sprünge und Clusterbildungen (Ebers 2008). So findet sich auf den Orkney- und Shetlandinseln eine Prävalenz von 309 bzw. 184, auf den nahegelegenen Färöerinseln jedoch nur von 34 pro 100.000 Einwohner. Vor 1940 war die MS auf den Färöerinseln 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



■ Abb. 45.1 Weltweite Häufigkeit der MS

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.

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 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 Hundestaubeviren 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. Rezente Studien konnten einen Zusammenhang mit Ebstein-Barr-Virus finden (Jilek et al. 2008).

Trotzdem bleibt insbesondere auch unter Berücksichtigung von Studien mit transgenen Mäusen der Verdacht, dass spezielle Infektionen die Immunitätslage so modifizieren können, dass sie für die Pathogenese der MS bedeutsam sind. 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.

### ■ ■ Genetische Determinanten

Die Wirksamkeit genetischer Faktoren in der Pathogenese der MS wird durch epidemiologische Beobachtungen und durch Familienstudien, insbesondere bei Zwillingen, belegt. Einige Volksgruppen erkranken sehr viel seltener an MS, als dies aufgrund ihrer geographischen Verbreitung zu erwarten wäre. So ist beispielsweise das Risiko einer MS bei amerikanischen Indianern und Schwarzen niedriger als bei Weißen in der gleichen Region. In Japan entspricht die Prävalenz etwa 10% derjenigen von Amerikanern, die in gleicher geographischer Breite leben. Andere ethnische Gemeinschaften erkranken noch seltener: Bei Eskimos und ungarischen Zigeunern z. B. ist die MS nahezu unbekannt.

In Familienstudien in Europa haben Verwandte ersten Grades eine Lebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit (LZEW) von etwa 3%, Verwandte 2. und 3. Grades eine von etwa 1% im Vergleich zu einer LZEW von 0,3% in der allgemeinen Bevölkerung. Ist ein Geschwister erkrankt, liegt der empirische Wert für jedes weitere Geschwister bei 3,8% (dies gilt auch für zweieiige Zwillinge), für den eineiigen Zwilling bei etwa 30%.

Selbst wenn Angehörige nicht manifest erkranken, lässt sich ein erhöhtes Risiko noch anhand des Liquors (Nachweis oligoklonaler Banden) und der MRT nachweisen. 13–20% monozy-

goter und 9% heterozygoter klinisch nicht erkrankter Zwillinge zeigen MRT-Veränderungen im ZNS, die allerdings nicht die typische MS-Morphologie haben (Mumford et al. 1994).

Wesentlich für die genetische Disposition sind spezifische HLA-Antigene, die bei der MS häufiger auftreten. Zur Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz spielen genetische Faktoren die entscheidende Rolle. Assoziationen mit dem HLA-A3 und -B7 (Klasse I der MHC-Genprodukte) und mit HLA-DR2 (Klasse II der MHC-Genprodukte) sind zumindest in der nordeuropäischen Bevölkerung überzufällig häufig. Auch spezifische T-Zell-Rezeptorgene finden sich bei MS-Patienten offensichtlich häufiger. Inwieweit eine genetisch determinierte, veränderte Myelinbeschaffenheit (defektes Myelin) die demyelinisierende Entzündung zu modulieren vermag, ist bislang noch nicht eindeutig klar.

### ■ ■ Autoimmune Reaktion

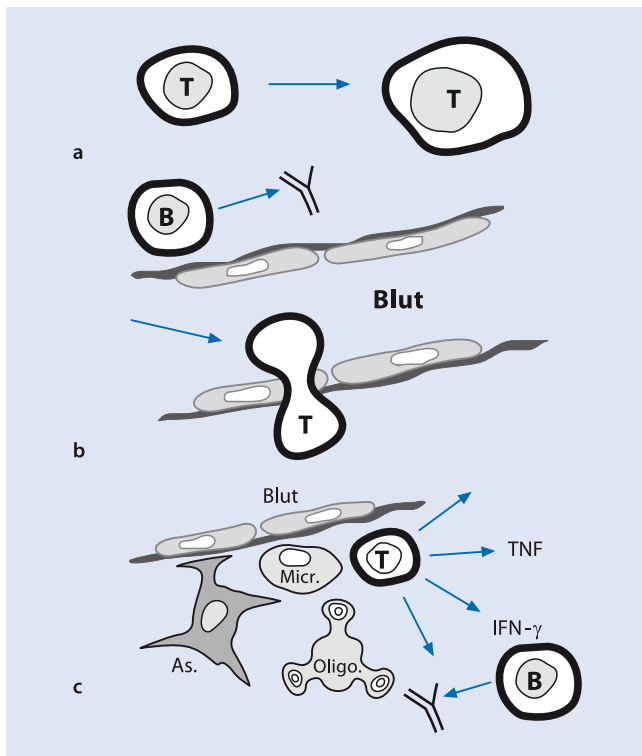
Eine autoimmune Reaktion lässt sich durch eine Balancestörung autoimmun wirksamer Mechanismen erklären, bei der es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts von T-Suppressor- und T-Helferzellen kommt und autoaggressive Zellen wirksam werden können. Selbst bei Gesunden gibt es einen verschwindend geringen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

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

- myelinbasisches 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 ortständigen 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. 45.2). 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



■ **Abb. 45.2a–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-γ

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 (Interleukin 1), IFN-γ (Interferon γ) und TNF-α (Tumor-Nekrose-Faktor α) sind für eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen an der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich. Nach Expression der Adhäsionsmoleküle und Anheftung (»homing«) können T-Helferzellen aktiv mit Hilfe 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-γ, TNF-α) werden sie zudem zur Proliferation angeregt. Außerdem stimuliert IFN-γ die antigenpräsentierenden Zellen, die vermehrt MHC-Klasse-II-Moleküle exprimieren und somit zunehmend an der Antigenpräsentation beteiligt werden.
5. Einige Zytokine wie TNF-α und TNF-β (Lymphotoxin [LT]) wirken direkt zytotoxisch auf die Oligodendrozyten.
6. Die vielfältigen freigesetzten Zytokine, insbesondere IL-2, IFN-γ 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-α, 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-β (»transforming growth factor«), bilden.

#### ■ Pathologie

##### ■ Makroskopische Befunde

Die MS äußert sich pathologisch-anatomisch durch Herde, die vor allem 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 grau-weißliche, 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 dumpfgräulich aussehen oder als dumpfgräulicher Saum ohne scharfen Übergang zur gesunden Marksubstanz helle Herde umgeben. Es handelt sich hierbei um Markschattenherde (Shadowplaques), die bei ausge-

prägender 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 kernspintomographische 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).

**Verteilung der Plaques** Die Verteilung der Plaques ist bei makroskopischer Betrachtung nicht regellos, sondern folgt gewissen Prädispositionen. 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 Rückenmarksoberfläche dar.

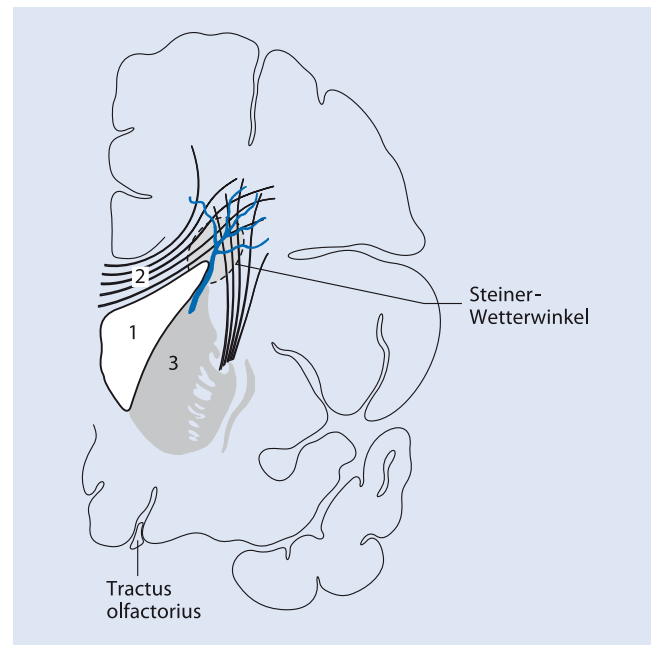
Im Hirn finden sich Herde bevorzugt im periventrikulären Mark, betont im Bereich der lateralen Winkel der Seitenventrikel (Steiner-Wetterwinkel), d. h. in der Region zwischen Balkenstrahlung, Nucleus caudatus und Vorderhorn. Andere Zonen mit hoher Inzidenz von Entmarkungsherden finden sich in den Kleinhirnstielen, im Kleinhirnmakler 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 topographischen Verteilung von Hirnvenen erklären. Entmarkungsherde finden sich bevorzugt in den Regionen hoher Dichte mittelgroßer bis großer Drainagevenen. Untersuchungen im Hochfeld-Magnetresonanztomographen (7 Tesla) konnten diesen Bezug der Herde zu Venen visualisieren. Die auffallend häufige periventrikuläre und subpiaie Verteilung von Plaques weist andererseits daraufhin, dass eine zusätzliche Diffusion von Faktoren aus dem Liquor pathogenetisch bedeutsam sein könnte (■ Abb. 45.3).

#### ■ ■ 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.



■ **Abb. 45.3** Schematischer Schnitt durch das Frontalhirn. *Blau* Markvenen, die über die V. septi pellucidi in die V. cerebri interna drainieren. Prädispositionsort (Steiner-Wetterwinkel) für MS-Manifestation. 1 Vorderhorn, 2 Balken, 3 Caput nuclei caudati

**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, die durch die Remyelinisierung aktiver Oligodendrozyten entstehen, zeigt, dass die Oligodendrozyten selbst erst später geschädigt werden (Frohmann 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 Antigenen 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. 45.1).



■ **Tab. 45.1** 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

**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 u. 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 usw.).

#### ■ 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 u. 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 Oligodendroglieopathie und Apoptose der Oligodendrozyten
- IV Primäre Oligodendrozytendegeneration im 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 vor allem bei der kleinen Gruppe von Patienten mit primär chronisch-progredientem Verlauf.

#### ■ 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, so dass 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.

**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, so dass 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, so dass 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 über-

springen (Ephapse). Solche **Ephapsen** sind vermutlich auch **Ursache der Trigeminasneuralgie**. Der Impuls auf einen Berührungssreiz springt auf eine anliegende schmerzleitende Faser über, so dass 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 einschießende, »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 (**Uhthoff-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.

**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 präexistenten Fasern. Unabhängig davon also, 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, so dass eine Remyelinisierung ausbleibt.

**Axonodegeneration** 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 2009).

#### ■ **Klinik** ■ **Verlaufsformen**

Es ist üblich, den Krankheitsverlauf der MS drei verschiedenen Formen zuzuordnen. Die MS kann primär schubförmig auftreten und später (sekundär) in einen chronisch-progredienten Ver-

■ **Tab. 45.2** Ursachen eines Pseudoschubes. (Nach Heckl 1994)

<b>Psychisch</b>	Psychogene Symptomverstärkung Psychische Belastung Depression Kortikosteroidabhängigkeit
<b>Temperaturerhöhung (Uhthoff-Phänomen)</b>	Hohe Außentemperatur Fieber bei Infektionen Zirkadiane Schwankungen
<b>Infekte</b>	Meist Virusinfekte (auch ohne Fieber)
<b>Medikamente</b>	Muskelschwäche: Antispastika, Benzodiazepine

lauf übergehen oder aber primär chronisch-progredient verlaufen, ohne dass einzelne Schübe abgegrenzt werden können.

**Definition eines Schubes** Als Schub werden neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome bezeichnet, die vom Patienten berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- mindestens 24 Stunden anhalten,
- mit einem Zeitintervall von  $\geq 30$  Tagen zu vorausgegangenen Schüben auftreten und
- nicht durch Änderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.
- Schwere Schübe sind gekennzeichnet durch ausgeprägte motorische Defizite, Hirnstammsymptome (Schluckstörungen, Okulomotorikstörungen, Tetraparesen etc.) schwere spastische Phänomene, schwere zerebelläre Störungen (insbesondere Ataxie und zerebellärer Tremor).

Einzelne paroxysmale Episoden werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden werden jedoch ebenfalls als Schub angesehen.

Flüchtige Symptome wie Visusänderungen, Doppelbilder, Sensibilitätsstörungen oder Paresen können allerdings auch weniger als 24 Stunden dauern und dennoch Ausdruck eines Schubes sein, wenn mit Hilfe evozierter Potenziale oder MRT-Befunde eine Demyelinisierung nachgewiesen werden kann.

Psychische Belastungen oder Depressionen können durch Symptomverstärkung einen neuen Schub vortäuschen. Verschlechterungen im Sinne eines Uhthoff-Phänomens bei Erhöhung der Körpertemperatur oder bei meist virusbedingten Infekten (auch ohne Temperaturerhöhungen) sind als rein funktionelle Verschlechterungen einzuordnen. Auch einige Medikamente sind für bestimmte Symptomverschlechterungen verantwortlich zu machen (individuell zu hohe antispastische Medikation führt zu Muskelschwäche).

Eine vollständige Remission gilt dann als erreicht, wenn sich alle im Schub beobachteten klinischen Krankheitsmanifestationen vollständig zurückgebildet haben. Kommt es nicht dazu, spricht man von einer unvollständigen Remission.

Eine vollständige Rückbildung von Schubmanifestationen findet sich in der Hälfte, eine partielle in einem Viertel der Fälle, und

■ **Tab. 45.3** Klinische Besonderheiten bei verschiedenen Verlaufsformen

	Primär schubförmig	Chronisch-progredient
Häufigkeit	59%	18%
Geschlechtsverhältnis (w:m)	1,9:1	1,3:1
Alter zu Beginn	28 Jahre	40 Jahre
Vorherrschende Initialsymptome	Sehstörungen Sensibilitätsstörungen	Gangstörungen Paresen
Progressionsindex <sup>a</sup>	0,4	1,2
Remittierend progredient (schubförmiger Verlauf von mindestens 10 Jahren und anschließend Übergang in chronische Progredienz) Häufigkeit 23%, Geschlechtsverhältnis (w:m) 1,3:1. <sup>a</sup> Progressionsindex = Kurtzke-Score/Krankheitsdauer. (Nach Kesselring 1997).		

ohne Rückbildung bleibt ein weiteres Viertel. Entwickelt sich die klinische Symptomatik innerhalb von 24 Stunden, so kann mit einer vollständigen Rückbildung innerhalb eines Monats bei mindestens 70% der Patienten gerechnet werden. Symptome, die 2 Monate bestanden haben, bilden sich in 55% der Fälle zurück, nach 3 Monaten sind es nur noch 30% und nach 6 Monaten 10%.

**Schubförmig remittierender Verlauf** Etwa 80% der Patienten haben zumindest initial einen schubförmig remittierenden Verlauf. Es sind dies insbesondere junge Patienten mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren, mehr Frauen als Männer, deren Initialsymptome häufig Sehstörungen und Sensibilitätsstörungen darstellen. Die Schubrate beträgt zumindest in den ersten 5 Krankheitsjahren etwa 0,5–0,75 Schübe pro Jahr und sinkt dann auf etwa 0,25 Schübe pro Jahr ab (■ Tab. 45.3).

**Primär schubförmiger sekundär progredienter Verlauf** Der rein schubförmige Verlauf geht zur Hälfte nach etwa 10–15 Jahren in den schubförmig progredienten oder den chronisch-progredienten Verlauf über. Auch der schubförmig progrediente Verlauf mündet zu einem unbestimmten Zeitpunkt in den chronisch-progredienten Verlauf.

Das bedeutet, die Verschlechterung verläuft kontinuierlich, ohne dass sich einzelne Schübe abgrenzen lassen.

**Primär chronisch-progredienter Verlauf** Der primär chronisch-progrediente Verlauf, bei dem sich einzelne Schübe nicht abgrenzen lassen, findet sich bei 10–15% der Patienten (Thompson 2004). Ausfälle manifestieren sich besonders seitens des Rückenmarks im Sinne einer progredienten spastischen Paraparese, die allmählich über Monate und Jahre zunehmend zur Behinderung führt. Man spricht auch von der spinalen Verlaufsform, obwohl mehr als die Hälfte der Patienten mit rein spinalen Manifestationen im MRT auch zerebrale Herde aufweisen. Dabei muss die differenzialdiagnostische Abgrenzung zur Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) beachtet werden (De Seze et al. 2008).

■ **Tab. 45.4** Primär nicht erwartete MS. (Nach Bates 1994)

	Inzidenz bei Autopsie	Kalkulierte Prävalenz
Schweiz (Basel)	2–12/15.644	13–77/100.000
Frankreich	3/9300	32/100.000
Ontario (London)	5/2450	204/100.000
Niederlande	–	100/100.000

**Maligner Verlauf** Als maligne Verläufe werden Verlaufsformen bezeichnet, die innerhalb der ersten 5 Jahre nach Krankheitsbeginn zu schweren Behinderungen oder zum Tode führen. Extrem selten führt bereits ein erster Schub, z. B. mit Befall des Atemzentrums, zum Tode. Diese primär hochakut verlaufenden Fälle von MS werden auch als Marburg-Variante bezeichnet. Die Frage, ob es sich dabei um den ersten Schub einer MS oder um eine akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) handelt, ist dann schwer zu beantworten. Maligne Verläufe sind von Beginn an rasch progredient oder führen in Schüben zu schweren neurologischen Ausfällen, insbesondere der langen oder zerebellaren Bahnen, ohne sich zurückzubilden (nach Wood et al. 1996 ist für diesen Verlauf ein primär unreifes basisches Myelinprotein verantwortlich zu machen).

**Benigner Verlauf** Die Extremformen gutartiger Verläufe von MS sind die Fälle, bei denen die Diagnose pathologisch-anatomisch gesichert werden konnte, ohne dass es zu Lebzeiten je Anzeichen für eine Erkrankung des Zentralnervensystems gegeben hätte (Sayao et al. 2007). Diese Formen lassen sich als »primär nicht erwartete MS« bezeichnen. In sorgfältigen neuropathologischen Studien entsprechen diese autopsisch gefundenen Fälle ungefähr der durchschnittlichen klinischen Prävalenz, so dass in etwa der Hälfte der Fälle eine MS klinisch völlig stumm verläuft (■ Tab. 45.4).

Ebenfalls aufgrund autopsisch verifizierter Fälle kann man bei bis zu 20% klinisch diagnostizierter Fälle einen benignen Verlauf annehmen – allerdings ist diese Zahl nicht unumstritten und es besteht durchaus die Möglichkeit, dass eine initial blande MS im Verlauf exazerbiert; dies ist insbesondere von Bedeutung für den Beginn einer immunmodulatorischen Frühtherapie. Beim benignen Verlauf ist die Lebenserwartung nicht verkürzt, und auch nach Jahrzehnten kommt es zu keiner wesentlichen Behinderung. Definitionsgemäß sind es die Verläufe, bei denen nach 10 bzw. 15 Jahren Punktwerte von weniger als 2–3 auf der Behinderungsskala nach Kurtzke erreicht werden; das bedeutet ein allenfalls minimal eingeschränktes berufliches und soziales Leben (Ramsaransing u. De Keyser 2007; Gauthier et al. 2009).

#### ■ ■ Manifestationsalter

Beginnt die Erkrankung im Erwachsenenalter, treten die ersten Krankheitszeichen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr am häufigsten auf, im Durchschnitt zwischen 29 und 32 Jahren (■ Abb. 45.4).

Beginnt die MS schubförmig, liegt das Durchschnittsalter bei etwa 29 Jahren, bei der remittierend progredienten Form bei etwa 36 Jahren und bei der primär chronisch-progredienten



Form bei etwa 40 Jahren. Vor dem 10. Lebensjahr erkranken etwa 0,5%, eine Altersobergrenze gibt es nicht. Etwa 10% haben ihre erste Krankheitsmanifestation nach dem 40. Lebensjahr, und Einzelfälle werden bis zum 69. Lebensjahr beschrieben, dürfen aber als Rarität betrachtet werden.

### ■ ■ Erstsymptome

Die Erstsymptome sind abhängig vom Erkrankungsalter. Bei Patienten, die vor dem 30. Lebensjahr erkranken, sind Optikusneuritis oder Sensibilitätsstörungen typische Anfangssymptome, wohingegen langsam auftretende Lähmungen, insbesondere der unteren Extremitäten, häufig bei Patienten gesehen werden, die nach dem 30. Lebensjahr erkranken (■ Abb. 45.5).

➤ **Hier ist allerdings zu beachten, dass häufig die Erstmanifestation der Erkrankung weit vor der Diagnosestellung liegt, weil leichte klinische Symptome (insbesondere sensible Störungen) oft weder vom Patienten noch vom behandelnden Arzt als krankheitsrelevant eingeordnet werden.**

Folgende Symptome sind am häufigsten:

- Sehstörungen mit Verschwommen-, Schleier- oder Nebelsehen als Ausdruck einer Optikusneuritis,
- motorische Störungen, die sich insbesondere in vorzeitiger Ermüdung der Beine und als Gangstörung äußern,
- sensible Symptome mit Kribbelparästhesien, Ameisenlaufen und Pelzigkeitsgefühl.

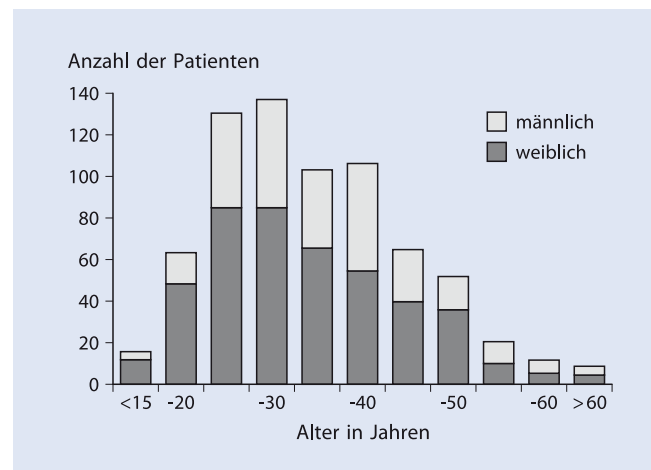
### ■ ■ Symptome während des Verlaufs

Symptome, die während des Verlaufs auftreten, sind in ihrer Häufigkeit in ■ Abb. 45.6 dargestellt.

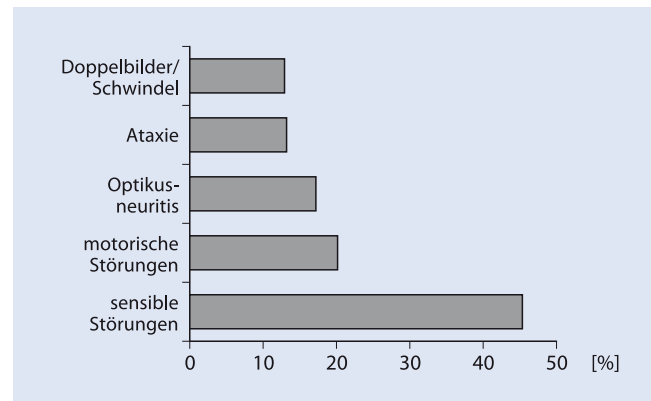
### ■ ■ Optikusneuritis

Die isolierte Optikusneuritis ist ein häufiges, aber für die MS nicht spezifisches Symptom. Typische Zeichen einer Optikusneuritis sind Schleiersehen, Verschwommensehen bis hin zur Amaurose. Darüber hinaus berichten manche Patienten über Lichtscheu und Blendempfindlichkeit. Die Sehstörung entwickelt sich rasch innerhalb von 1–2 Tagen und klingt in 3–4 Wochen ab. Etwa zwei Drittel der Patienten klagen über Schmerzen im betroffenen Auge, die üblicherweise als Bewegungsschmerz empfunden werden. Manchmal schwankt der Visus im Rahmen eines Uhthoff-Phänomens. Andere Patienten klagen über eine Nyktalopie, eine bessere Sehfähigkeit in der Dämmerung als bei hellem Tageslicht. Als **Pulfrich-Phänomen** bezeichnet man die eingeschränkte Fähigkeit zum stereoskopisch räumlichen Sehen. Zu Beginn der Optikusneuritis werden von manchen Patienten Lichtblitze wahrgenommen, die durch Augenbewegungen ausgelöst werden (»**movement phosphenes**«). Von manchen Patienten werden Gegenstände mit zunehmender Fixationsdauer schlechter wahrgenommen. Dieses Phänomen wird als »**fading out**« bezeichnet.

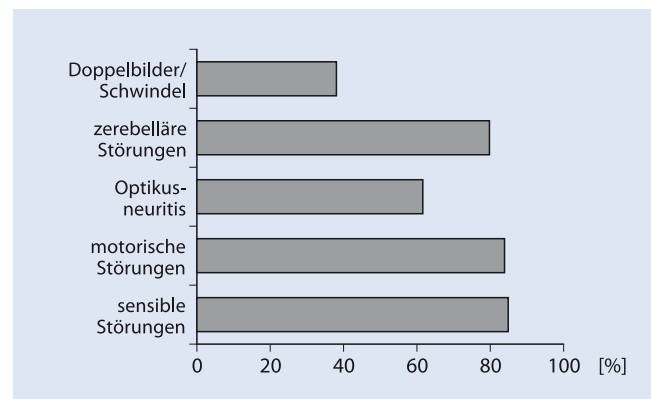
Objektive Symptome hängen von der Lokalisation im Bereich des visuellen Systems ab. Bei einem intraokulären Herd kommt es zur Papillitis mit orbitalen oder okulären Schmerzen und mit einem akuten, meist sehr starken Visusverlust. Fundoskopisch erkennt man eine geschwollene, hyperämische Papille, die sich



■ Abb. 45.4 Erkrankungsalter von MS-Patienten. (Nach Kesselring 1993)



■ Abb. 45.5 Initialsymptome bei der MS. (Nach Weinshenker et al. 1989)



■ Abb. 45.6 Symptome während des Krankheitsverlaufs. (Nach Weinshenker et al. 1989)

nur schwer von einer Stauungspapille unterscheiden lässt (eine Stauungspapille führt meist nicht zu einer ausgeprägten Visusstörung). Bei retrobulbärem Befall lässt sich ophthalmologisch kein pathologischer Befund am Augenhintergrund erkennen (»der Patient sieht nichts, der Arzt sieht nichts«). Perimetrisch lässt sich oft ein typisches Zentralskotom nachweisen. In 80% besteht ein retrobulbärer Schmerz. Die begleitende Pupillenstörung lässt sich mit dem Pupillary-escape-Phänomen und dem Swinging-flash-

light-Test erfassen. Die folgende ► Übersicht fasst die Symptome bei der Optikusneuritis zusammen (► Kap. 15).

#### Symptome bei der Optikusneuritis (nach Heckl 1994)

- Häufige subjektive Symptome
  - Visusminderung
  - Blendempfindlichkeit
  - Retrobulbärer Schmerz
  - Uhthoff-Phänomen
- Seltene subjektive Symptome
  - Pulfrich-Phänomen
  - Nyktalopie
  - »Movement phosphenes«
  - »Fading out«

**Pupillary-escape-Phänomen** Bei mehrere Sekunden anhaltender Belichtung eines Auges kommt es nach Pupillenverengung und Adaptation zu einer leichten physiologischen Erweiterung, die auf der Seite der Optikusläsion verstärkt ist.

**Swinging-flashlight-Test** Man belichtet ein Auge für etwa 3 s und wechselt dann auf das andere Auge und nach 3 s wieder zurück. Die Erweiterung einer Pupille unter der Belichtung spricht dann für eine afferente Pupillenstörung, da die durch indirekte Pupillenreaktion erfolgte Engstellung nicht erhalten werden kann. Das Ausmaß der Pupillenstörung korreliert in der Regel gut mit dem Visusverlust und der Amplitudenminderung in den visuell evozierten Potenzialen, nicht aber mit der Latenzverzögerung.

Die Symptome der Optikusneuritis bilden sich meist wieder gut zurück. Gelegentlich persistieren noch Farbsinnstörungen mit verminderter Farbsättigung (insbesondere für rot und blau). Die Gesichtsfeldprüfung zeigt einen in der Regel zentralen Gesichtsfeldausfall, weil das papillomakuläre Bündel besonders geschädigt wird. Das Zentralskotom geht in der Regel mit ausgeprägter Lesestörung einher.

Kleinere Herde im Tractus opticus führen zu inkongruenten Gesichtsfeldausfällen. Herde in der Sehstrahlung bleiben meist ohne eindruckliche Gesichtsfeldeinschränkungen.

Nach abgelaufener Retrobulbärneuritis sieht man als Folge des Untergangs von Fasern des N. opticus eine Abblässung der Papillen, die entsprechend der Bevorzugung des papillomakulären Bündels temporal betont ist.

Allerdings haben neuere Studien eine Wahrscheinlichkeit von 75% errechnet, nach der eine Optikusneuritis innerhalb von 15 Jahren in eine MS einmündet (Pueyo et al. 2008). Das Risiko für Frauen ist dabei höher als für Männer. Für Kinder ist die Gefahr deutlich geringer. Kinder unter 16 Jahren entwickeln in etwa 15% der Fälle eine MS.

#### ■ ■ Sensible Symptome

Sensible Symptome sind neben der Optikusneuritis das häufigste Initialsymptom. Zumeist werden sensible Störungen als Parästhesien empfunden (40% der Erstsymptome) mit Störung der Oberflächenqualitäten, z. B. als Ameisenlaufen oder Kribbelparästhesien, gelegentlich aber auch im Sinne von Kältemissempfindungen mit dem Gefühl einer kalten Extremität, das sich aber

beim Betasten nicht nachvollziehen lässt. Parästhesien mit gestörter Tiefensensibilität werden als Bandagengefühl oder Schnürgefühl geschildert, gelegentlich mit der Empfindung eines geschwollenen, aufgeblähten Gelenkes (Ballongefühl). Das bereits beschriebene Lhermitte-Zeichen gilt als nahezu pathognomonisch für die MS. Allerdings können auch andere Rückenmarkschädigungen, z. B. nach HWS-Traumen, bei zervikalen Rückenmarktumoren oder Missbildungen am kraniozervikalen Übergang, für dieses Symptom verantwortlich sein.

Es gibt einige »sensible Besonderheiten«: Spinothalamische Läsionen können mit socken- oder handschuhförmigen Sensibilitätsstörungen einhergehen, die von den Sensibilitätsstörungen bei einer Polyneuropathie nur elektrophysiologisch zu unterscheiden sind und somit als »**pseudopolyneuropathisch**« bezeichnet werden. Ausfälle im Sinne eines **sensiblen Querschnitts** sind zumeist mit Pyramidenbahnzeichen vergesellschaftet. Sehr selten kann sich ein **inkomplettes Brown-Séquard-Syndrom** manifestieren.

Umschriebene Herde im Bereich der Hinterwurzel bzw. der Wurzeintrittszone gehen mit segmental angeordneten »**pseudoradikulären**« sensiblen Störungen einher. Durch die regelhafte Schmerzlosigkeit lassen sie sich von Wurzelreiz- und Kompressionssyndromen differenzieren. Störungen der Tiefensensibilität, verursacht durch Läsionen im Bereich der Hinterstränge, sind verantwortlich für eine Stand- und Gangataxie, bis hin zur Stehunsfähigkeit (Astasie). In der Regel lässt sich im Zusammenhang damit ein vermindertes Lage- und Vibrationsempfinden nachweisen. Gelegentlich allerdings ist das Vibrationsempfinden erheblich eingeschränkt, ohne dass eine ausgeprägte Ataxie besteht, und umgekehrt kann das Lageempfinden deutlich herabgesetzt sein und zu einer entsprechenden Ataxie führen bei relativ gut erhaltenem Vibrationsempfinden.

Sind Hinterstrangqualitäten im Bereich der Hände gestört, besteht eine Ungeschicklichkeit mit gestörter Stereoästhesie. An einer Hand auftretend, bezeichnet man diese deafferenzierte Hand als »**sensory useless hand**« oder »**Oppenheim-Hand**«. Die Hände können bei geschlossenen Augen nicht seitengleich symmetrisch ausgestreckt werden. Sie machen wegen der fehlenden Propriozeption »pseudoathetoide« oder besser »pseudodystone« Bewegungen.

#### ■ ■ Motorische Symptome

Zumindest im fortgeschrittenen Stadium gehören Lähmungsercheinungen zum Bild der MS. Initial wird gelegentlich eine abnorme Müdigkeit berichtet oder eine Unfähigkeit, z. B. bei einer latenten Parese, einen kurzen Spurt einzulegen. Die Lähmungen betreffen zuerst und häufiger die Beine, oft asymmetrisch, manchmal streng halbseitig. In solchen Fällen sollte vor allem bei älteren MS-Patienten und bei akutem Auftreten eine ischämische Ursache in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Die Herde in der Pyramidenbahn sind verantwortlich für die mit der Parese kombinierte **Spastik** und die **pathologischen Reflexe**. Bei typischer Konstellation ist der Muskeltonus erhöht, die Muskeleigenreflexe sind gesteigert, und das Babinski-Zeichen ist positiv bei abgeschwächten oder fehlenden Bauchhautreflexen. Im fortgeschrittenen Stadium, bei dem hochgradige Paresen vorliegen, besteht die Gefahr von Kontrakturen mit eingesteiften

Beinen meist im Hüft- oder Kniegelenk in Beugstellung. In den Hüften sind die Beine zudem in Adduktionsstellung fixiert.

Plötzliche Tonuserhöhungen in den Streckern, die spontan oder nach Haltungsänderungen auftreten und teils nur als unangenehm, teils aber auch als schmerzhaft empfunden werden, bezeichnet man als **Streckspasmen**. Auch **Beugespasmen** kommen vor, bei denen die Beine abrupt in den Hüft- und Kniegelenken gebeugt werden. Spasmen werden durch verschiedene mechanische Reize, aber auch durch Blaseninfekte, einen vollen Darm oder eine gefüllte Blase ausgelöst. In dem Stadium, in dem die Streckspastik von der Beugespastik noch nicht völlig abgelöst worden ist, besteht eine Tonuserhöhung, die eher an einen extremen Rigor als an eine Spastik erinnert, ein Zustand, für den der Begriff »progressive encephalomyelitis with rigidity« geprägt wurde.

Etwa 10% der MS-Patienten haben zumindest in den späteren Stadien **atrophische Paresen**, die durch Entmarkungsherde im Bereich der Wurzelaustrittszone (intramedullärer Verlauf) erklärt werden. Gelegentlich wird jedoch auch über das gemeinsame Auftreten einer MS mit einer demyelinisierenden Polyneuropathie berichtet.

#### ■ ■ Kleinhirnsymptome

Rein zerebellare Symptome sind bei der MS insgesamt selten und als isoliertes Initialsymptom praktisch nicht bekannt. Kombinationen mit motorischen Ausfällen dagegen sind häufig. Besonders häufig und behindernd ist der **Intentionstremor**, der sich bis zum **Intentionsmyoklonus** steigern kann, bei dem jede Bewegung, selbst die Intention dazu, heftige, unkontrollierbare myokloniforme Bewegungen aller Extremitäten und des Rumpfes provoziert. Im Gegensatz zum Intentionstremor greift der Intentionsmyoklonus auch auf Körperteile über, die an der intendierten Bewegung selbst gar nicht beteiligt sind. Verantwortlich hierfür sind Herde im »Mollaret-Dreieck« (Regelkreis zwischen Nucleus ruber, unterer Olive und Nucleus dentatus des Kleinhirns).

Als typisches Kleinhirnsymptom gilt die Dysarthrie im Sinne einer »skandierenden« Sprache. Silben und Wörter werden ungleichmäßig rasch und ungleichmäßig laut hervorgestoßen, was der Sprache einen fast explosiven Charakter verleiht. Viel häufiger aber ist die verwaschene Sprache (bulbäre und pseudobulbäre), die auf einen Befall des Hirnstamms hinweist.

#### ■ ■ Hirnstammsymptome

Nystagmus und Motilitätsstörungen der Augen mit Klagen über Doppelbilder sind häufig bei der MS. Ein charakteristischer und fast typischer Befund für die MS ist die **internukleäre Ophthalmoplegie (INO)**. Sie geht auf eine Läsion im Fasciculus longitudinalis medialis zurück, der im Hirnstamm die Kerne der Augenmuskelnerven miteinander verbindet. Sie ist charakterisiert durch die Hemmung der Adduktion auf der Seite der Läsion und einen dissoziierten Nystagmus auf dem abduzierenden Auge bei erhaltener Konvergenzreaktion. Bei leichteren Formen findet sich gelegentlich nur ein dissoziierter Nystagmus. Die internukleäre Ophthalmoplegie tritt häufig bilateral auf, da die Fasern des medialen Längsbündels beider Seiten dicht nebeneinander verlaufen.

Geht die Schädigung über den Fasciculus longitudinalis medialis hinaus und greift auf das pontine Blickzentrum (paramediane pontine retikuläre Formation [PPRF]) einer Seite über, entsteht ein sog. **Eineinhalbsyndrom**, das aus einer horizontalen Blickparese zur Seite der Läsion und einer internukleären Ophthalmoplegie beim Blick zur anderen Seite besteht. Zur klassischen Symptomatik bei chronischer MS gehört der Nystagmus, am häufigsten als **symmetrischer horizontaler Blickrichtungsnystagmus** mit der schnellen Komponente in Blickrichtung. Da ein ähnlicher Nystagmus auch als Folge von Müdigkeit oder fehlender Kooperation vorkommen kann, sollte er als Ausdruck einer zusätzlichen Läsion zur Diagnosesicherung nur vorsichtig interpretiert werden.

Isolierte **Augenmuskelparesen sind selten**. In absteigender Reihenfolge der Häufigkeit treten Paresen seitens des N. abducens, oculomotorius und trochlearis auf. Weitere seltene Hirnstammsymptome sind eine vertikale Blickparese bei Läsionen mesodienzephal oder eine »skew deviation« mit divergenter Bulbusstellung in vertikaler Richtung. Eine zentralvestibuläre Störung liegt bei der »ocular tilt reaction« vor, die eine Kopfneigung zum unten stehenden Auge induziert. Beide Augen weisen eine Rotation in der sagittalen Achse auf (»skew deviation«).

Schwindelerscheinungen im Verlauf der MS sind nicht selten. Zentralvestibuläre Herde können zu einem Drehschwindel führen, der als »pseudolabyrinthärer« Schwindel kaum von dem Schwindel bei einer Neuropathia vestibularis unterschieden werden kann. Meist aber treten bei der MS zusätzliche neurologische Symptome auf. Ein zentraler Lagerungsschwindel kann durch vestibuläre Herde verursacht sein. Gelegentlich kommt es bei Hirnstammherden zu anfallsartigen Schwindelerscheinungen, die als »Schiefsehen« beschrieben werden. Die Patienten sehen die Umwelt plötzlich um einen festen Winkel verdreht, ohne dass die Gegenstände verzerrt gesehen werden.

Bulbäre Störungen können auch mit einer entsprechenden bulbären Dysarthrie einhergehen, sind dann aber meistens mit Schluckstörungen vergesellschaftet.

#### ■ ■ Schmerzen

20–50% der Patienten mit MS leiden in irgendeiner Form an Schmerzen. Die Schmerzen können akut oder subakut auftreten, z. B. bei Beugespasmen, schmerzhaften tonischen Hirnstamm- oder spinalen Anfällen, als paroxysmale Dysästhesien, als Trigemineuralgie, beim Lhermitte-Zeichen und als retrobulbärer Schmerz im Rahmen der Optikusneuritis (■ Tab. 45.5).

■ Tab. 45.5 Schmerzen bei MS. (Nach Heckl 1994)

Akute Schmerzen	Subakute Schmerzen	Chronische Schmerzzustände
Beugespasmen	Retrobulbärer Schmerz (bei Optikusneuritis)	Dysästhesien
Schmerzhafte tonische Anfälle		Diffuse Schmerzhaftigkeit der Extremitäten
Trigemineuralgie		Spastik und Kontraktur
Lhermitte-Zeichen		Kreuzschmerzen

Chronische Schmerzen können als einziges Symptom einer benignen Form der MS jahrelang als Dysästhesien in verschiedenen Körperregionen auftreten. Läsionen im Tractus spinothalamicus sind vermutlich verantwortlich für einen diffusen spontanen Brennschmerz insbesondere in den Füßen, aber auch in kompletten Extremitäten. Auch eine ausgeprägte Spastik oder Kontrakturen gehen mit Schmerzen einher. Ein segmental lokalisierter Schmerz (häufig thorakal) ist Folge einer Läsion im Bereich der Eintrittszone der Hinterwurzel.

#### ■ ■ Autonome Funktionsstörungen

Blasenstörungen stellen ein Hauptproblem für Patienten mit MS dar, da sie zum einen erhebliche Konsequenzen für die Gestaltung des alltäglichen Lebens haben, andererseits Hauptursache für Sekundärerkrankungen sind. Zwischen 50 und 80% der Patienten klagen im Verlauf ihrer Krankheit über Blasenstörungen, selten sind sie Teil der initialen Krankheitsmanifestation.

Vom klinischen Standpunkt aus empfiehlt es sich, die Blasenstörung von MS-Patienten in Probleme der Blasenfüllung bzw. Kontinenz und solche der Blasenentleerung einzuteilen. Füllungs- bzw. Kontinenzprobleme gehen meist mit imperativen Symptomen einher wie häufigem Wasserlassen, imperativem Harnrang bis zur Inkontinenz (Urgeinkontinenz) und Dysurie. Ihnen liegt meist eine Hyperaktivität des Detrusors oder eine Sphinkterinsuffizienz zugrunde. Störungen bei der Blasenentleerung führen zu obstruktiven Symptomen wie Harnverhalt, vermindertem Strahl oder zum Gefühl einer noch vollen Blase nach erfolgter Miktion. Ursache hierfür ist eine verminderte Detrusoraktivität oder ein Abflusshindernis, z. B. bei ausgeprägter Beckenbodenspastik. Auch lang dauernde Blasenüberdehnungen führen zu verminderter Detrusoraktivität. In den meisten Fällen aber gehen Blasenstörungen bei MS-Patienten auf eine fehlerhafte Koordination von Detrusor und Sphinkter zurück im Sinne einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie mit Stakkatomiktionen, Restharnbildung und Gefahr eines vesikourethralen Refluxes (► Kap. 20).

Störungen der Darmfunktionen treten häufig in Form von Obstipationen auf. Selten ist ein imperativer Stuhldrang.

Häufiger noch als Blasenstörungen sind sexuelle Funktionsstörungen, die bei Männern teilweise schon im Frühstadium als erektile Dysfunktion in Erscheinung treten. Läsionen im Tractus spinothalamicus führen zu herabgesetzter Empfindungs- und Orgasmusfähigkeit. Störungen der sympathischen Efferenzen gehen mit Ejakulationsstörungen einher, während die gestörte Erektion durch Läsionen der parasymphatischen Efferenzen bedingt ist. Eine genaue Einteilung und Zuordnung ist im Einzelfall aber ausgesprochen schwierig, da auch nicht organisch bedingte Störungen wie Müdigkeit, Depression oder ängstliche Erwartungshaltung eine gravierende Rolle spielen. Sexuelle Funktionsstörungen ebenso wie Blasenstörungen müssen bei der Anamnese aktiv erfragt werden, da sie von den Patienten selbst meist aus Schamgefühl nicht thematisiert werden.

#### ■ ■ Psychische und kognitive Störungen

Eines der am häufigsten genannten Symptome (>75%) bei MS-Patienten ist die **vorzeitige abnorme kognitive und körperliche Ermüdbarkeit** als eigenständiges Symptom (**MS-Fatigue**). Sie ist primär nicht mit Depression oder Muskelschwäche kombiniert. Es

■ Tab. 45.6 Charakteristische Muster bei der MS-Fatigue. (Nach Krupp et al. 1988)

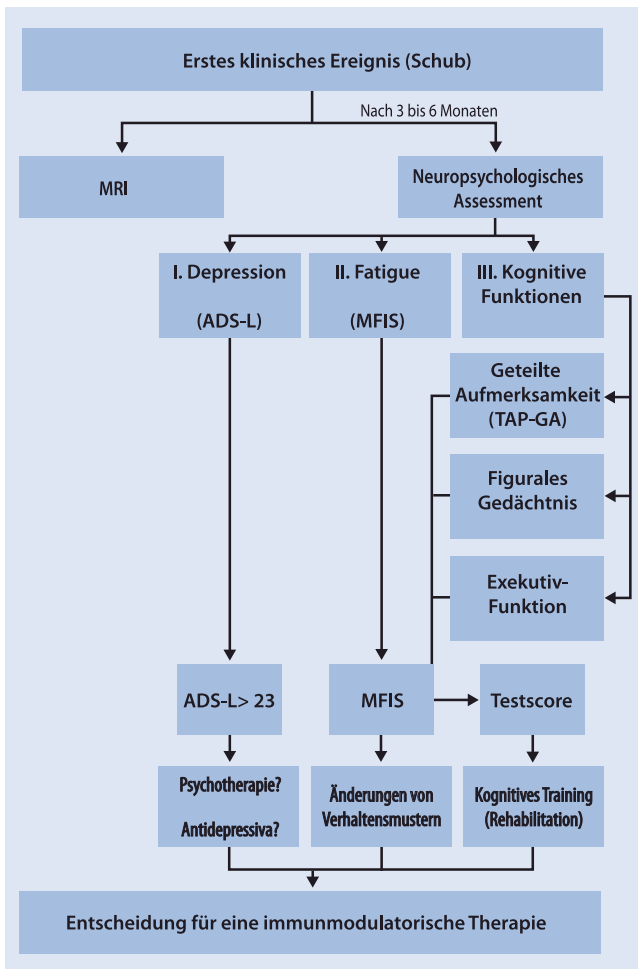
Beschreibung	Positive Antworten [%]	
	MS n = 32	Gesunde Probanden n = 33
Verschlechterung unter Wärme	92	17
Tritt unvermittelt auf	82	22
Hängt von der körperlichen Belastung ab	79	28
Verursacht häufig Probleme	63	17
Verhindert anhaltende Tätigkeit	89	0

gibt keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der »Fatigue« und der Schwere der MS. Bei etwa 20% der MS-Patienten mit schwerem Fatiguesyndrom besteht zusätzlich eine Depression. Es gibt einige charakteristische Muster, die die MS-Fatigue von der Müdigkeitsbeschreibung gesunder Probanden unterscheidet (■ Tab. 45.6). Hauptunterscheidungsmerkmal ist die Verstärkung der Symptomatik durch Wärme. Die Ursache ist nicht bekannt. Möglicherweise spielen das Uthoff-Phänomen und erhöht freigesetzte Entzündungs- oder Immunmediatoren eine Rolle (Vetruugno et al. 2007).

**Affektive Störungen** werden zunehmend als typisches Begleitsymptom bei der MS betrachtet. Früher betrachtete man lediglich die **Euphorie** als typisch, heute wissen wir, dass die **Depressionen** bei 20–25% so ausgeprägt sind, dass sie einer fachärztlichen Behandlung bedürfen. Depressionen sind in aller Regel mehr organisch als reaktiv bedingt zu betrachten.

**Kognitive Einschränkungen** treten bei Patienten mit MS nach testpsychologischen Kriterien im Sinne von Gedächtnisstörungen und intellektuellen Beeinträchtigungen bei etwa 50% auf. Sie können auch schon im Anfangsstadium der Krankheit nachweisbar sein. In seltenen Fällen (4–6%) kann es sogar zu schweren zerebral-organischen Beeinträchtigungen bis zur Demenz kommen. Neuere Studien haben gezeigt, dass kognitive Störungen bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung bestehen können, selbst wenn die Diagnose noch unsicher ist (Achiron u. Barak 2003). Dies deckt sich mit der Tatsache, dass bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung der Verlust von Axonen und eine Hirnatrophie nachweisbar sind (Rocca et al. 2005). In einer Studie bei Patienten mit einer maximalen Krankheitsdauer von 2 Jahren konnte gezeigt werden, dass 14% der Patienten in einem oder zwei neuropsychologischen Tests pathologische Scores aufwiesen und 29% in mehr als zwei Tests. Dabei zeigten sich mit den Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien vergleichbare Muster der Defizite. Im Einzelnen fanden sich eine herabgesetzte Reaktionszeit bei einfacher und geteilter Aufmerksamkeit (19–38%), eine gestörte Gedächtnisfunktion in der nonverbalen Domäne (Mustererkennung 33%) und Defizite in der Handlungsplanung (Schulz et al. 2006). Achiron und Barak (2003) definierten 3 Subgruppen von Patienten mit möglicher MS: 6% zeigten normale Testergebnisse, ungefähr 54% waren in einem oder zwei Tests auffällig und 40% zeigten in drei oder mehr Tests pathologische Testergebnisse.





■ **Abb. 45.7** Vorschlag für ein standardisiertes neuropsychologisches Assessment. *MRT* Magnetresonanztomographie; *ADS-L* Allgemeine Depressionskala; *MFIS* Modified Fatigue Impact Scale; *TAP-GA* Aufmerksamkeits-Testbatterien; *PASAT* Paced-Auditory-Serial-Addition-Test

Konsequente MRT-Studien konnten ZNS-Läsionen sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz vor Manifestation klinischer Symptome zeigen, offensichtlich aufgrund einer sehr schlechten Korrelation zwischen der MR-Läsionslast und dem Behinderungsgrad (EDSS, »expanded disability status scale«) oder der Schubrate im frühen Krankheitsverlauf. Kognitive Beeinträchtigung wird bestimmt durch »stumme« Läsionen in der grauen und weißen Substanz und sind möglicherweise exaktere Prädiktoren für Krankheitsprogression als das Ausmaß physischer Behinderung, weil kognitive Dysfunktion eine hohe Korrelation mit der MRI-Läsionslast und dem Ausmaß der Hirnatrophie aufweist (Arnett et al. 1994). Mittlerweile konnte auch gezeigt werden, dass axonale Schädigungen zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung auftreten, sowohl in Demyelinisierungsherden als auch in der normal erscheinenden weißen Substanz (De Stefano et al. 2003; Simon et al. 1999).

Resultierend aus diesen Ergebnissen erscheint es sinnvoll, ein standardisiertes neuropsychologisches Assessment (■ Abb. 45.7) in der Frühphase der Erkrankung zu etablieren, auch im Hinblick auf die Entscheidung zur immunmodulatorischen Frühtherapie (Schulz et al. 2006).

Selten findet man bei Patienten mit MS ein pathologisches Lachen und noch seltener ein pathologisches Weinen. Im Einzelfall kann die Differenzierung zwischen Affektlabilität und pathologischem Lachen und Weinen ausgesprochen schwierig sein. Immer aber ist es mit anderen ausgeprägten psychoorganischen Beeinträchtigungen vergesellschaftet.

### ■ Schubunabhängige Symptome

Nicht alle Symptome, die im Rahmen einer MS auftreten, sind Ausdruck eines erneuten Schubes. Es gibt endogene und exogene Faktoren, die insbesondere paroxysmale Symptome von weniger als 24 Stunden Dauer auslösen. Etwa 10–15% der MS-Patienten haben zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung ein oder mehrere paroxysmale Symptome. Die folgende ► Übersicht stellt diese Symptome dar.

#### Paroxysmale Symptome bei der MS

- Epilepsie (generalisiert oder fokal)
- Tonische Hirnstamm- und spinale Anfälle (»tonic seizures«)
  - Motorisch
  - Sensomotorisch
  - Schmerzhaft
- Paroxysmale Ataxie
- Paroxysmale Atonie
- Paroxysmale Dysarthrie
- Paroxysmale sensible Symptome
  - Schmerzen
  - Parästhesien
  - Jucken
  - Trigeminalneuralgie
- Paroxysmale Diplopie
- Paroxysmales Erbrechen
- Paroxysmaler Husten
- Spasmus hemifacialis
- Lhermitte-Zeichen
- Spinale Automatismen

Charakteristischerweise dauern paroxysmale Symptome allenfalls einige Minuten, sind oft aber viel kürzer. Sie treten mit einer Frequenz von bis zu mehreren 100 Mal pro Tag auf und werden durch Temperaturschwankungen, sensible Stimuli, Angst, Hyperventilation und willkürliche Bewegungen von Rumpf und Gliedmaßen ausgelöst. Es handelt sich um Symptome, die auf eine erhöhte neuronale Erregbarkeit zurückzuführen und nicht als Folge einer verminderten Leitungsgeschwindigkeit oder eines Leitungsblocks zu sehen sind (■ Tab. 45.7).

### ■ Rückbildung von Symptomen

Auch wenn die meisten Symptome in Form von Schüben auftreten und sich häufig wieder zurückbilden, sind Remissionen in Abhängigkeit von der Symptomausprägung unterschiedlich häufig. Untersucht man eine bestimmte Patientengruppe mehrfach, so lässt sich aus dem Muster der Symptome die Rückbildungsfähigkeit einzelner Störungen ablesen. In einer großen Quer-

■ **Tab. 45.7** Merkmale paroxysmaler Symptome. (Nach Clanet 1994)

<b>Dauer</b>	Symptome dauern nicht länger als einige Minuten, meistens sind sie viel kürzer
<b>Häufigkeit</b>	Sehr häufig, manchmal bis zu 300/Tag
<b>Trigger</b>	Häufig getriggert durch sensible Reize, Temperaturschwankungen, Angst, Hyperventilation oder Willkürbewegungen
<b>»Positive« Symptome</b>	Paroxysmale Symptome entsprechen einer exzessiv abnormen neuralen Exzitation, sie sind nicht Ausdruck verminderter Nervenleitung oder eines Leitungsblocks

■ **Tab. 45.8** Rückbildung von Symptomen. (Nach Poser et al. 1979)

Symptome	Rückbildung (%)
Doppelbilder	58
Störungen des V. oder VII. Hirnnerven	45
Visuelle Störungen (N. opticus)	22
Sensorische Symptome	17
Spastische Parese	11

schnittsuntersuchung zeigte sich z. B., dass 31% der Patienten während ihres Krankheitsverlaufs irgendwann Doppelbilder bemerkt hatten, aber lediglich 13% von ihnen litten darunter bei der letzten Untersuchung. Daraus lässt sich folgern, dass sich bei etwa der Hälfte der Patienten die Doppelbildwahrnehmung komplett zurückbildete (■ Tab. 45.8).

### ■ Schubauslösende Faktoren

Es gibt eine Reihe von Vermutungen über äußere Einwirkungen, die für die Entstehung der Krankheit verantwortlich sein könnten oder ihren Verlauf günstig oder ungünstig beeinflussen. Die häufigsten sind Infektionen, Impfungen, Traumen, psychische Faktoren oder Schwangerschaft. Insgesamt ist bislang keiner dieser Faktoren in überzeugender Weise als Auslöser für einen Schub verantwortlich zu machen. In prospektiven Studien z. B. fanden sich insgesamt signifikant weniger Infektionskrankheiten bei MS-Patienten als bei einer vergleichbaren Bevölkerungsgruppe. Mehr als ein Viertel der Schübe jedoch stand in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Virusinfektion (meist Adenoviren).

Impfungen werden immer wieder ursächlich in Zusammenhang mit der MS gebracht, eine statistisch signifikante Abhängigkeit ist allerdings nicht zu finden. Eine retrospektive Studie ergab ein erhöhtes Manifestationsrisiko nach Pocken- und Tetanusschutzimpfungen, nicht aber für Polio- oder Gripeschutzimpfungen.

**! Da die Pockenschutzimpfung bei allen Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems kontraindiziert ist, darf ein Patient mit MS nicht gegen Pocken geimpft werden.**

Für alle anderen Impfungen aber gibt es kein eindeutig erhöhtes Risiko, so dass diese Impfungen gefahrlos durchgeführt werden können.

Inwieweit psychische Faktoren in Zusammenhang mit einer Schubausslösung gebracht werden können, ist nicht geklärt. Traumen lassen sich auch in großen Untersuchungen nicht als Auslöser für eine MS verantwortlich machen, auch wenn in Einzelfällen bestimmte Traumen (vor allem Elektrotraumen) bei vorbestehender MS als Schubausslöser beschrieben werden.

Schwangerschaften, insbesondere im letzten Trimenon, bieten einen Schutz vor schubförmigen Verschlechterungen. Diese verminderte Risikophase während der Schwangerschaft wird allerdings aufgeholt durch eine erhöhte Schubrate bis zu 3 Monaten postpartal, so dass sich statistisch die Schubrate durch Geburten insgesamt nicht verändert.

### ■ Varianten der MS

Charakteristische Sonderformen der MS sind:

- maligne monophasische MS (Marburg-Krankheit),
- konzentrische Sklerose (Baló-Krankheit),
- diffus disseminierte Form (Schilder-Krankheit),
- Neuromyelitis optica (Dévic-Syndrom) und
- MS in Verbindung mit demyelinisierender Polyneuropathie.

**Maligne monophasische MS (Marburg-Krankheit)** Die Marburg-Krankheit ist eine fulminant verlaufende monophasische Entmarkungserkrankung, die innerhalb weniger Wochen nach Ausbruch tödlich endet. Sie beginnt mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Verwirrtheit und Vigilanzstörungen sowie vielfältigen neurologischen Symptomen, die an eine akute Viruszephalitis denken lassen. Im Unterschied zu Viruszephalitiden finden sich in der MRT viele große, frische Demyelinisierungsherde. Pathologisch-anatomisch liegt dem Krankheitsbild eine ausgeprägte Demyelinisierung mit Einwanderung zahlreicher Makrophagen und Myelinabbauprodukten zugrunde. Die perivaskuläre Infiltration von Lymphozyten ist geringer ausgeprägt, und die Axone bleiben gut erhalten. Ursache der malignen Verlaufsform ist möglicherweise ein durch Unreife verändertes basisches Myelinprotein (Wood et al. 1996).

**Konzentrische Sklerose (Baló-Krankheit, Encephalomyelitis periaxialis concentrica)** Bei der konzentrischen Sklerose treten die Entmarkungsherde in ausgeprägter Zwiebschalenformation auf. Wie die Jahresringe eines Baumstumpfes wechseln sich Zonen völliger Entmarkung mit schmalen erhaltenen Markzonen ab. Klinisch beginnt die Baló-Krankheit akut mit psychischen Störungen, Bewusstseinsstörungen und meist schweren Halbseitenlähmungen und endet häufig nach Wochen bis Monaten tödlich.

**Diffus disseminierte Sklerose (Schilder-Krankheit, Encephalitis periaxialis diffusa)** Vorwiegend bei Kindern verläuft die diffus disseminierte Sklerose innerhalb von 1–2 Jahren zum Tode. Entsprechend der großflächigen Entmarkungsherde beginnt die Erkrankung mit sehr unterschiedlichen neurologischen Symptomen und häufig psychischen Veränderungen. Der Verlauf ist monophasisch.

**Neuromyelitis optica (NMO, Dévic-Syndrom)** Vielfach im Anschluss an einen grippalen Infekt setzt akut eine Sehschwäche mit Schleiersehen, manchmal auch zentralem 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 ein Papillenödem oder eine Papillitis. 20% der Erkrankten sterben im akuten Schub, 30% im Verlauf von Monaten an den Komplikationen der Spinalbeteiligung. Die Sehstörungen haben eine bessere Prognose als die spinalen Symptome. Mikroskopisch finden sich Gewebedestruktionen, die weit über das MS-übliche Ausmaß der Demyelinisierung hinausgehen und zu kompletten Nekrosen führen. Da sowohl spinale als auch zerebrale Herde im MRT nachzuweisen sind, ist die Abgrenzung zur MS besonders schwierig, jedoch sehr wichtig, weil sich unterschiedliche Therapiestrategien ergeben. Die Bestimmung der NMO-spezifischen Aquaporin-4-Antikörper hilft bei der differenzialdiagnostischen Zuordnung. Darüber hinaus können auch die Diagnosekriterien nach Wingerchuk herangezogen werden (► folgende Übersicht).

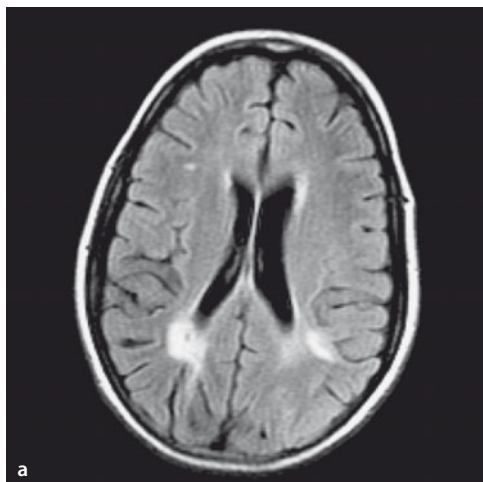
#### NMO-Diagnosekriterien nach Wingerchuk (2006)

- Erforderlich:
  - Akute Myelitis: 99% sensitiv
  - Optikusneuritis: 90% spezifisch
- Zwei von drei weiteren unterstützenden Kriterien:
  - MRT des Rückenmarks  $\geq 3$  Segmente (► Abb. 45.8)
  - Zerebrales MRT negativ oder nicht MS-typisch
  - Positive NMO-IgG-Serologie

**MS in Verbindung mit demyelinisierender Polyneuropathie** Sehr selten, insbesondere in Verbindung mit der Marburg-Variante, kommt es bei der MS gleichzeitig zum Auftreten einer entzündlichen Polyradikuloneuritis oder Neuropathie. Möglicherweise gibt es aber auch chronische demyelinisierende entzündliche Erkrankungen, die sowohl die zentrale Markscheide der Oligodendroglia als auch das periphere Myelin der Schwann-Zellen betreffen.

#### ■ Diagnose

Wegen der insbesondere zu Beginn einer MS bestehenden Schwierigkeit, das vielfältige Symptomenbild eindeutig zuzuord-



■ **Abb. 45.8** a Konfluierende Signalanhebungen periventrikulär. Diese Veränderungen schließen eine Neuromyelitis optica nicht aus. b Typische lang-

■ **Tab. 45.9** Poser-Kriterien

Kategorie	Schübe	Nachweis von Läsionen		Liquor
		Klinisch	Paraklinisch	
Klinisch sicher				
1.	2	2		
2.	2	1 und	1	
Laborunterstützt sicher				
1.	2	1 oder	1	Positiv
2.	1	2		Positiv
3.	1	1 und	1	Positiv
Klinisch wahrscheinlich				
1.	2	1		
2.	1	2		
3.	1	1 und	1	
Laborunterstützt wahrscheinlich				
1.	2			Positiv

nen, hat man sich auf standardisierte diagnostische Kriterien geeinigt, mit denen die Wahrscheinlichkeit der Diagnose als klinisch eindeutig, wahrscheinlich oder möglich eingestuft wird. Da es keinen spezifischen Laborparameter gibt, der als MS-beweisend gelten könnte, muss die diagnostische Einschätzung unter Berücksichtigung der Anamnese, des klinischen Befundes, von Zusatzuntersuchungen und nicht zuletzt des Verlaufs vorgenommen werden. Hauptkriterium ist die örtliche und zeitliche Dissemination von entzündlichen Manifestationen im ZNS.

#### ■ ■ Diagnostische Kriterien

Die »Poser-Kriterien« sind aus den älteren »Schumacher-Kriterien« hervorgegangen und ermöglichen die Einteilung in Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher MS, jeweils klinisch und laborunterstützt (► Tab. 45.9).

streckige Entmarkung im zervikalen Rückenmark vom kraniozervikalen Übergang bis in Höhe HWK 6

■ **Tab. 45.10** Neue diagnostische Kriterien der MS nach McDonald et al. 2001

Klinische Präsentation (Zahl der Schübe)	Klinisch objektivierbare Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	Keine; klinische Evidenz ausreichend (zusätzliche Evidenz wünschenswert und muss dann mit MS vereinbar sein)
2 oder mehr	1	Räumliche Dissemination im MRT <i>oder</i> positiver Liquorbefund <sup>a</sup> und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT <i>oder</i> weiterer klinischer Schub
1	2 oder mehr	Zeitliche Dissemination im MRT <sup>b</sup> <i>oder</i> 2. klinischer Schub
1 (monosymptomatische Präsentation)	1	Räumliche Dissemination im MRT <i>oder</i> 2 und mehr MS-typische Läsionen im MRT mit positivem Liquorbefund <sup>a</sup> <b>und</b> zeitliche Dissemination im MRT <sup>b</sup> <i>oder</i> 2. klinischer Schub
0 (primär progredienter Verlauf)	1	Positiver Liquorbefund <sup>a</sup> <b>und</b> räumliche Dissemination im MRT $\geq 9$ T2-Läsionen im Gehirn <i>oder</i> $\geq 8$ Gehirn- + 1 RM-Läsionen <i>oder</i> positive VEPs <sup>c</sup> + 4–8 MRT-Läsionen <i>oder</i> positive VEPs <sup>c</sup> + $\geq 4$ –8 MRT-Läsionen + 1 RM-Läsion <b>und</b> zeitliche Dissemination im MRT <sup>b</sup> <i>oder</i> kontinuierliche Progression für 1 Jahr

<sup>a</sup> Ein positiver Liquorbefund liegt beim Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten Liquor-IgG-Index vor.

<sup>b</sup> MRT-Kriterien für eine zeitliche Dissemination: Kontrastmittelaufnehmende Läsion  $\geq 3$  Monate nach klinischem Schub an anderer Lokalisation als vorangegangener Schub *oder* neue kontrastmittelaufnehmende *oder* T2w-hyperintense Läsion in einem 2. MRT im Abstand von  $\geq 3$  Monaten.

<sup>c</sup> Pathologische visuell evozierte Potenziale, die typisch für die MS sind (Latenzverzögerung bei gut erhaltener Konfiguration).

Neuere diagnostische Kriterien, wie sie von McDonald (McDonald et al. 2001 und in der revidierten Fassung Polman et al. 2005) vorgeschlagen wurden, stellen die MRT-Befunde insbesondere hinsichtlich der zeitlichen und örtlichen Dissemination in den Vordergrund (■ Tab. 45.10 und ergänzend die Abweichungen der revidierten Fassung in der folgenden ► Übersicht). Diese finden mittlerweile internationale Anerkennung, weil sie zu einem früheren Zeitpunkt die Diagnosestellung ermöglichen und damit einen möglichst frühzeitigen Therapiebeginn ermöglichen. Sie werden auch in klinischen Studien als Einschlusskriterium genutzt.

Dauert ein Symptom einer neurologischen Funktionsstörung länger als 24 Stunden und bildet es sich nach einer gewissen Zeit zurück, so gilt dies als Ausdruck eines Schubes, unabhängig davon, ob es objektiv als Befund oder nur als anamnestische Angabe erfasst werden kann. In der Regel werden für die sichere Diagnose einer MS mindestens 2 Schübe gefordert, die auf zwei verschiedenen lokalisierte Läsionen zurückzuführen sind. Ausgenommen davon sind die Fälle mit mindestens zwei typischen Läsionen und oligoklonalen Banden im Liquor, in denen bereits ein erster Schub die Diagnose erlaubt. Zwei Schübe müssen durch einen Abstand von mindestens 1 Monat getrennt sein.

Klinische Anzeichen einer Läsion können sich sowohl in Form pathologischer neurologischer Befunde ergeben als auch anamnestisch erfasst werden, wenn die Angaben zuverlässig und für die MS typisch und passend sind (Villar et al. 2008).

**Paraklinische Läsionsnachweise** ergeben sich aus **elektro-physiologischen** Untersuchungen und bildgebenden Verfahren.

Die Laborunterstützung erfolgt im Wesentlichen durch den Nachweis autochthoner intrathekalen Immunglobulinproduktion, die sich durch einen entsprechenden IgG-Index oder durch oligoklonale Banden ergibt.

Wenn die Beschwerden und Befunde »nicht besser (als durch eine MS) erklärt werden können«, ergeben sich die im Folgenden aufgeführten Möglichkeiten, eine klinisch sichere MS zu diagnostizieren.

#### Revidierte Fassung der McDonald-Kriterien (Polman et al. 2005) bezogen auf die schubförmig verlaufende MS

##### ■ Zeitliche Dissemination:

- Jede neue T2-Läsion nach 30 Tagen → frühere Diagnose
- Spinale Läsion = infratentorielle Läsion  $\geq 3$  mm,  $< 2$  vertebrale Höhen → Abgrenzung NMO
- Spinale Gadolinium-Läsion = zerebrale Gadolinium-Läsion

##### ■ Primär progrediente MS:

1 Jahr Progression + zwei von folgenden drei Merkmalen:

- Kopf-MRT positiv
- Spinales MRT positiv
- Liquor positiv  
→ Liquor nicht mehr obligat

Drei der folgenden vier Auffälligkeiten:

- $\geq 1$  gadoliniumaufnehmende Läsion *oder*
- 9 T2-hyperintense Läsionen
- $\geq 1$  infratentorielle Läsion
- $\geq 1$  juxtakortikale Läsion
- $\geq 3$  periventrikuläre Läsionen

Spinale Läsion ersetzt infratentorielle zerebrale Läsion

Spinale Gadolinium-Läsion ersetzt zerebrale Gadolinium-Läsionen

Spinale Läsion kann mit zerebralen Läsionen zum Erreichen der Läsionszahl herangezogen werden

##### ■ Anamnese

Die Erhebung einer exakten Vorgeschichte ist essenziell und reicht nicht selten bereits aus, um die Diagnose einer MS zu stellen. Es darf nicht vergessen werden, nach Symptomen zu fragen, die von den Patienten nicht spontan genannt werden. Hierzu



gehören Blasenstörungen oder auch Sehstörungen. Die Sensibilitätsstörungen werden in aller Regel sehr unscharf beschrieben und reichen von elektrisierenden Missempfindungen bis hin zu Gürtel- oder Bandagengefühl. Zur Anamnese gehört auch der Versuch, Anzahl, Dauer und Schwere der einzelnen Schübe sowie Beschwerden zwischen den Schüben exakt festzulegen. Des Weiteren ist eine genaue Medikamentenanamnese und deren jeweilige Wirksamkeit von großer Bedeutung für die weitere Strategieplanung. Zu den Standardfragen gehören auch Informationen über bekannte oder mögliche schubauslösende Bedingungen und symptom erleichternde bzw. -verstärkende Situationen (Uhthoff-Phänomen, Blendempfindlichkeit, Schwangerschaft etc.).

### ■ ■ Klinische Untersuchung

Der neurologische Untersuchungsbefund kann den in der Neurologie üblichen Vorgehensweisen entsprechen, kann sich aber auch an standardisierten Dokumentationen orientieren. Die am häufigsten verwandte ist die Kurtzke-Skala (oder »expanded disability status scale« [EDSS]), die entsprechend der Beeinträchtigung einzelner Funktionssysteme einen globalen Behinderungsgrad angibt. Die Skala reicht von 0 (keine Behinderung und keine neurologischen Symptome) bis 10 (Tod durch MS) (■ Tab. 45.11). Einen weiteren Score stellt der MSFC (»MS functional composite«) dar, der ein breiteres Spektrum von Behinderungen erfasst. Dabei finden neben der Messung der Gehstrecke (standardisiert) auch die Funktionsbewertung der oberen Extremitäten (»nine hole peg test«) und die Beurteilung der kognitiven Funktionen (PASAT) Berücksichtigung (► folgende Übersicht).

#### MS functional composite (MSFC)

- Gang und Funktion der unteren Extremitäten:  
»Timed 25 foot walk« / Strecke-Zeit-Test
- Funktion der oberen Extremitäten:  
»Nine hole peg test« / Steck-Brett-Test
- Neuropsychologische Funktionen:  
PASAT 3 / Zahlenadditionstest

### ■ ■ Apparative Untersuchungen

Nach den Poser-Kriterien lassen sich paraklinische Zeichen einer Läsion durch elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren sichern. Insbesondere kernspintomographische Untersuchungen ermöglichen bei sorgfältiger Indikation und unter Beachtung der differenzialdiagnostischen Abgrenzung eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit bei MS und eine Verkürzung der Beobachtungszeit, die man bisher hat verstreichen lassen müssen, ehe die Klassifikation eine nächsthöhere Sicherheit in dem Diagnosesystem erlaubt (s. McDonald-Kriterien).

### ■ ■ Elektrophysiologische Untersuchungen

Unter den elektrophysiologischen Untersuchungen sind zum einen visuell evozierte Potenziale (VEP), somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) für die afferenten Bahnen wichtig, für die Efferezenzen werden motorisch evozierte Potenziale (MEP) erfolgreich eingesetzt.

■ Tab. 45.11 Kurtzke-Skala (EDSS), vereinfacht

0	Normaler neurologischer Befund
1	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde
2	Minimale Behinderung in einem der funktionellen Systeme
3	Unabhängig gehfähig, aber mäßiggradige Behinderung in einem der funktionellen Systeme
4	Unabhängiges Gehen mindestens 500 m, aber schwere Behinderung in einem der funktionellen Systeme
5	Gehfähig ohne Hilfe über 200 m, aber Behinderung so schwer, dass volle Arbeitsfähigkeit nicht mehr möglich
6	Gehstock, Unterarmgehstütze oder Schiene notwendig, um 100 m gehen zu können
7	Gehfähigkeit höchstens 5 m mit Hilfe, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer ohne Hilfe
8	Rollstuhlpflichtig, Transfer nur mit Hilfe, Arme funktionell einsetzbar
9	Hilflos, weitgehend bettlägerig, Arme funktionell nicht einsetzbar
10	Tod infolge MS

Aufgrund der Pathophysiologie der Reizleitung (► Kap. 2 und 4) lassen die Untersuchungsergebnisse folgende Aussagen zu:

- Fehlt eine Reizantwort, so kann eine komplette axonale Schädigung vorliegen oder ein kompletter Leitungsblock.
- Bei erniedrigter Reizantwort und normaler Latenz liegt eine partielle axonale Degeneration oder ein partieller Leitungsblock vor.
- Eine leichte Latenzverzögerung bei normaler Amplitude spricht für eine Demyelinisierung, wobei die Amplitude auch verringert sein kann.
- Eine normale Amplitude, aber deutlich verzögerte Reizantwort, liegt bei einer Demyelinisierung (und sekundärer Remyelinisierung) vor.
- Eine aufgesplitterte und verlängerte Reizantwort weist auf chronische De- und Remyelinisierung hin.

**VEP** Die visuell evozierten Potenziale lassen eine Entmarkung im afferenten visuellen System erkennen. Klinisch ist dies besonders wichtig, da nicht nur manifeste symptomatische, sondern auch stumme Demyelinisierungen objektivierbar sind. Im akuten Stadium einer Retrobulbärneuritis ist die Amplitude des VEP nach Schachbrettstimulation erniedrigt, die Latenz des P100 allenfalls leicht verzögert. Die Latenz nimmt mit Rückbildung der Retrobulbärneuritis meistens deutlich zu. Die Antwortpotenziale sind zunächst deformiert, plump, normalisieren sich aber hinsichtlich der Amplitude im weiteren Verlauf. Als Folge der zurückliegenden Demyelinisierung verbleibt eine meist lebenslange Latenzverzögerung bestehen, die auch dann diagnostisch verwertbar ist, wenn bei absolut noch normaler Latenz eine deutliche Seitendifferenz vorliegt.

Nicht alle Latenzverzögerungen beweisen eine Optikusneuritis, da auch andere, z. B. retrochiasmale Entmarkungen, zu einer Latenzverzögerung führen können. Die Trefferquote für eine MS

■ **Tab. 45.12** Differenzialdiagnostisch mögliche Ursachen für VEP-Veränderungen. (Nach Scheglmann 1995)

Diagnose	Pathologisch	Latenz	Amplitude
MS	35–96%	Verzögert	Normal – erniedrigt
Friedreich-Ataxie	35%	Verzögert	Erniedrigt
Chorea Huntington	78%	Normwertig	Stark erniedrigt
Neuro-Lues	25%	Verzögert	Erniedrigt
Chronische Borreliose	Häufig	Verzögert	Erniedrigt
Leukodystrophie	Fast alle	Verzögert	Stark erniedrigt
Optikuskompression	Meistens	Fraglich verzögert	Stark erniedrigt
Katarakt	N. Ausmaß	Fraglich verzögert	Stark erniedrigt
Amblyopie	N. Ausmaß	Normwertig	Stark erniedrigt

ist relativ hoch. Eine sichere MS geht in 81%, eine wahrscheinliche MS in 63% und eine mögliche MS in 35% der Fälle mit pathologischen Latenzverzögerungen des VEP einher (■ Tab. 45.12).

Eine besondere Bedeutung kommt daher den VEP bei klinisch isolierten spinalen Symptomen zu. Ein dabei latenzverzögertes VEP ist ein wichtiger Hinweis auf eine zugrunde liegende MS, d. h. mindestens einen zweiten Herd.

**SEP** Im Gegensatz zu den VEP und AEP werden bei den SEP auch die spinalen Reizantworten gemessen. Zur routinemäßigen Ableitung gehört eine Messung der L1-Antwort bei Stimulation des N. tibialis (N22) und der C7-Antwort bei Armnervenstimulation (N. medianus, N13), um den peripheren Anteil an der Gesamtlatenz bei einer Verzögerung der kortikalen Antwort zu erfassen. Mit Hilfe der Tibialis-SEP lassen sich nicht nur Leitungsverzögerungen objektivieren. Es gelingt auch, klinisch inapparente und früher abgelaufene, klinisch remittierte Herde zu erfassen, da die komplette Rückbildung einer Leitungsverzögerung nur ausnahmsweise erfolgt. Insbesondere bei chronisch progredienten Verlaufsformen einer spinalen MS sind SEP und MEP diagnostisch wertvoll. Bei sicherer MS sind bis zu 74% pathologische Befunde nach Medianusstimulation nachweisbar, beim Tibialis-SEP sind es über 90%. Die Messung der SEP ist nicht nur diagnostisch, sondern auch für den Verlauf der Erkrankung bedeutsam, um zwischenzeitlich aufgetretene klinisch stumme Manifestationen zu erfassen.

**AEP** Die akustisch evozierten Hirnstammpotenziale erlauben Nachweise einer Läsion im Bereich des Hirnstamms. Allerdings ist der klassische Befund einer Leitungsverzögerung einzelner Peaks beim AEP nicht so häufig, wie es bei den VEP oder SEP der Fall ist, obwohl Hirnstammläsionen pathologisch-anatomisch recht häufig sind. Läsionen im Hirnstamm führen nicht selten zu fehlenden oder erniedrigten Reizantworten, besonders des Peak V. Klinisch fassbare Hörstörungen liegen bei der MS nur in

3–6% vor, obwohl die AEP bei der sicheren MS in 57% pathologisch sind. Die Angaben schwanken allerdings zwischen 20% und 89%. Insofern ist die diagnostische Aussagekraft und somit auch der diagnostische Nutzen dieser Untersuchung als eher gering einzuschätzen.

**MEP** Die Veränderungen der motorisch evozierten Potenziale, wie sie mit der Magnetstimulation zu finden sind, entsprechen trotz sehr differenter Auslöse- und Ableitbedingungen denen der somatosensibel evozierten Potenziale. Der häufigste Befund ist dementsprechend die Latenzverzögerung der zentralen motorischen Leitungszeit. Bei schweren Fällen ist gelegentlich auch ein Ausfall der motorisch evozierten Potenziale zu finden. Dabei korrelieren klinischer Befund (Parese und Babinski) und Leitungsverzögerung des MEP sehr gut. Daneben werden allerdings auch klinisch inapparente Läsionen aufgedeckt.

Elektrophysiologische Reflexuntersuchungen wie die Messung des Orbicularis-oculi-Reflex oder der Long-latency-Reflexe sind in 41–66% pathologisch bei sicherer MS und somit nur in Ausnahmesituationen sinnvoll verwertbar.

#### ■ ■ Bildgebende Verfahren

Mit konventionellen radiologischen Methoden (**Hirnszintigraphie, Myelographie**) hat man früher lediglich eine Ausschlussdiagnostik betreiben können. Die Computertomographie (CT) kann neben den unspezifischen Veränderungen einer globalen Hirnatrophie mit zunehmender Erweiterung der Ventrikel im Krankheitsverlauf auch einzelne hypodense Areale, periventrikulär betont, konfluierend in der gesamten weißen Substanz zeigen. Die Abgrenzung von einer subkortikalen Enzephalopathie oder Multiinfarkterkrankung ist rein computertomographisch nicht möglich. Solitäre Läsionen können niedrigmaligne Astrozytome oder sonstige entzündliche Prozesse imitieren. Selten finden sich Kontrastmittelanreicherungen, häufig erst ½–1 Stunde nach Kontrastmittelgabe, dann mit ringförmiger Struktur.

#### ■ ■ Magnetresonanztomographie

Die MRT hat bei der MS eine große Bedeutung in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung erlangt. Die hohe Sensitivität der konventionellen, in der klinischen Routine eingesetzten MRT trägt mit dem Nachweis hyperintenser Läsionen in der T2-gewichteten Untersuchung entscheidend zur Diagnose bei. Der Nachweis einer erheblichen »Läsionslast« schon zu Beginn der Erkrankung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Akkumulation von ZNS-Läsionen, der frühen Konversion zur klinisch definitiven MS und der Progression der klinischen Behinderung in den nächsten 5–15 Jahren. Dieser diagnostische und prognostische Informationsgewinn schon zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung führte 2001 zu einer grundlegenden Revision der diagnostischen Kriterien (McDonald et al. 2001).

Der Nachweis subklinischer Aktivität in der MRT kann die klinische Sicherung eines zweiten Schubes ersetzen und erlaubt schon früher als bisher die Diagnose einer MS. Das Erkennen und die zuverlässige Zuordnung von neuen und älteren Läsionen in MRT-Verlaufsuntersuchungen bilden die Grundlage dieser neuen Diagnosekriterien. Aus der gestiegenen Bedeutung von

Verlaufsuntersuchungen ergibt sich die Notwendigkeit von optimal vergleichbaren, standardisierten MRT-Untersuchungen, die möglichst unabhängig vom Gerät und anderen Faktoren angewandt werden können (Sailer et al. 2008).

Die CT ist heute als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik der MS durch die MRT nahezu vollkommen ersetzt worden. Darüber hinaus hat die MRT einen bedeutenden Beitrag zum Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge der MS geleistet. Sie bietet das erste Verfahren, Läsionen im Bereich des ZNS sichtbar zu machen und liefert aktuelle Evidenz für die Dissemination von Läsionen. In den T2-gewichteten Aufnahmen stellt sich das Mark mit geringer Intensität dunkel dar. Das Signal wird durch das Relaxationsverhalten von Wassermolekülen verursacht, die durch die Nähe und Interaktion mit Markscheidenproteinen beeinflusst werden. Entsprechend der Architektur des Myelins mit den Myelinlamellen wird Wasser sehr effektiv in Kompartimenten gebunden. In **MS-Plaques**, in denen das Myelin zerfällt, wird Wasser aus diesen Kompartimenten befreit. **Freies Wasser** hat eine längere Relaxationszeit und ist insofern für ein **verstärktes Signal in den T2-gewichteten Abbildungen** verantwortlich. Dieses Phänomen machen sich die neueren MR-Techniken wie Diffusion-Tensor-Weighted Imaging zunutze, um die Integrität von Bahnsystemen (Fiber tracking) zu detektieren.

Zusätzlich zur Demyelinisierung treten ödematöse, gliotische oder entzündliche Veränderungen auf, die in gleicher Weise das Signal in den T2-gewichteten Bildern verstärken können. Dadurch wird das MRT zwar **sehr sensitiv** und stellt selbst geringe Veränderungen gut dar, es ist aber **nicht spezifisch** für Läsionen einer MS. Die T1-betonten Aufnahmen zeigen insbesondere bei älteren MS-Plaques scharf berandete Signalminderungen als Ausdruck der Sklerosierung (■ Abb. 45.9). Die Nachweisbarkeit insbesondere kleiner Herde lässt sich durch Anwendung von Messsequenzen mit Fettunterdrückung weiter optimieren. Mit der sog. FLAIR(»fluid attenuate inversion recovery«)-Technik lässt sich der Kontrast von Entmarkungsherden gegenüber normalem Mark erhöhen.

**MRT mit Kontrastmitteln** Eine weitere Kontrastverstärkung, die vor allem der Differenzierung alter und frischer aktiver demyelinisierender Herde dient, bietet die intravenöse Gabe paramagnetischer Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA). Areale mit gestörter Blut-Hirn-Schranke stellen sich als Kennzeichen einer floriden Entzündung kontrastgehoben dar, frische Herde homogen und reaktivierte ältere Herde randständig betont. Manchmal lassen sich Kontrastmittelanreicherungen erst nach Erhöhung der Kontrastmitteldosis (z. B. durch Verdreifachung) im sog. Spätscan (»delayed scan«) nachweisen. Frische Herde zeigen sich auch in der Diffusionswichtung.

Unter normalen Bedingungen zeigen sich kontrastgehobene frische Läsionen für 3–5 Wochen. In dieser Zeit werden sie zunächst größer, schrumpfen danach wieder und werden kleiner (■ Abb. 45.9). Nicht alle frischen Herde nehmen Gadolinium-DTPA auf. Am häufigsten reichern supraspinale Herde bei der primär schubförmigen und sekundär progredienten (80%), weniger bei der benignen (33%) und am wenigsten bei der primär chronischen Form (5%) an.

Entzündliche Läsionen können sich als hypointense Herde, sog. »black holes« auch in den T1-gewichteten Sequenzen darstellen. Das Ausmaß dieser Hypointensität scheint der Gewebezzerstörung sowie dem Verlust von Axonen zu entsprechen. Dem entsprechend wird ihnen auch eine fehlende Remission und eine schlechtere Prognose zugeschrieben. Manchmal können sie auch in den Untersuchungen ohne Kontrastmittel einen primär hyperintensen Randsaum aufweisen, der sich nach Kontrastmittelgabe dann nicht verstärkt. Zu beachten ist, dass die Aussagekraft der Kontrastmittel gestützten Untersuchung durch die Gabe von Methylprednisolon zur Schubbehandlung (bereits nach einmaliger Gabe) aufgehoben bzw. deutlich eingeschränkt ist, da die Blut-Hirn-Schranke durch die Gabe von Methylprednisolon ihre Durchlässigkeit für Kontrastmittel verliert.

**Läsionsverteilungsmuster** Herdförmige Signalhyperintensitäten in der weißen Substanz werden besonders **ventrikelnah** gefunden und hier wiederum in Höhe der Vorder- und Hinterhörner. Wie bereits aus den histopathologischen Untersuchungen bekannt, orientieren sich die periventrikulären Entmarkungszonen entsprechend der besonderen Angioarchitektur und der bevorzugt perivenulären Entwicklung von MS-Herden. Die stark vaskularisierte Region im Vorderhornbereich ist ventrikulopetal durchsetzt von radiären Venen, welche die Vv. internae bilden. Die Größe der Herde liegt in der Regel deutlich unter 2 cm, bei ausgeprägtem Begleitödem können aber auch Herde von mehr als 2 cm Größe gefunden werden, teilweise konfluierend. Die Größe der Herde nimmt von medial nach lateral ab, so dass die paraventriculär bzw. subkortikal gelegenen Herde deutlich kleiner sind als die periventriculär gelegenen Herde. Die kortikalen Herde, die histologisch häufig nachweisbar sind, werden wegen ihrer geringen Größe mit der MRT schlecht erfasst. Mit zunehmender Erkrankungsdauer konfluieren Herde an den Vorder- und Hinterhörnern und bilden entsprechend der venösen Abflüsse fingerartige Ausläufer bis tief in das Marklager (Dawson-Finger oder Hahnenkammkontur). Diese fingerförmigen Ausstülpungen zeigen distale Auftreibungen im Centrum semiovale im Sinne einer Keulenkongfiguration.

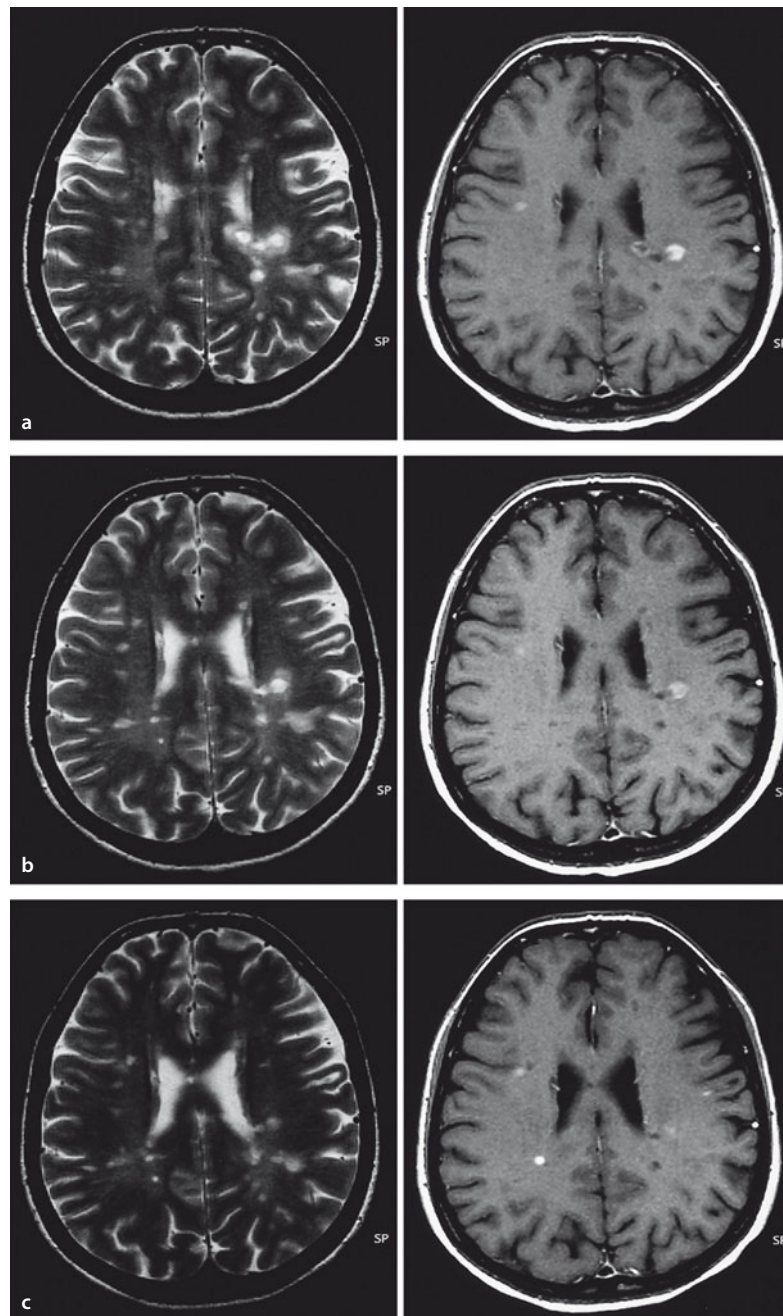
Der kernspintomographische Nachweis von Herden im Rückenmark ist differenzialdiagnostisch wichtig, um andere spinale Erkrankungen, wie z. B. Tumoren, Blutungen oder eine Syringomyelie, auszuschließen. Die MRT des Zervikalmarks ist wahrscheinlich ergiebiger als somatosensibel evozierte Potenziale. Die Herde lassen sich mit neuen Geräten durchaus auch im Bereich der Hinter- oder Seitenstränge lokalisieren.

Häufiger findet man eine Atrophie des Rückenmarks ohne Nachweis von einzelnen spinalen Herden, die auf eine sekundäre Faserdegeneration zurückzuführen ist. Gelegentlich kann auch ein Ödem eine lokale Schwellung des Rückenmarks verursachen.

Im **N. opticus** bedarf es spezieller Untersuchungsmethoden, z. B. mit Hilfe der FLAIR-Sequenzen, um Optikusherde nachzuweisen. Unter günstigen Bedingungen lassen sich in 80% symptomatischer Optikusneuritiden hyperintense Regionen im N. opticus darstellen.

Neben den charakteristischen Herdveränderungen lässt sich in späteren Stadien eine **Balkenatrophie** finden, die nicht durch





■ Abb. 45.9a–c Typische periventriculäre Läsionen bei MS, hyperintens im T2-gewichteten MRT (*links*) mit teilweise positivem Enhancement nach Gadolinium-DTPA in den T1-gewichteten Bildern (*rechts*). a–c Ver-

lauf im Abstand von jeweils 4 Wochen. (Prof. Dr. D. Petersen, Institut für Neuroradiologie, Universität zu Lübeck, mit freundlicher Genehmigung)

Herde selbst verursacht ist, sondern Folge einer sekundären Degeneration von Balkenfasern durch Herde in der Balkenstrahlung. Ganz selten entwickeln sich große raumfordernde Herde, die mit einem Tumor oder einem Infarkt verwechselt werden können.

**Diagnostische Kriterien** Eine Reihe von Kriterien ist vorgeschlagen worden, um Sensitivität und Spezifität von kernspintomographischen Untersuchungen zur MS-Diagnostik festzulegen. Am häufigsten werden die in der folgenden ► Übersicht genannten Paty-Kriterien benutzt.

#### MRT-Kriterien, die für eine MS sprechen (nach Barkhoff et al. 1997)

Drei der vier folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

- Ein Gadolinium-(Gd-)aufnehmender Herd oder neun T2-hyperintense Herde bei fehlender Gd-Aufnahme
- Mindestens ein infratentorieller Herd
- Mindestens ein juxtakortikaler Herd
- Mindestens drei periventriculäre Herde

Die Herde müssen größer als 3 mm in Durchmesser sein



### Zusätzliche Kriterien zur Erhöhung der Spezifität für MS im MRT (nach Fazekas et al. 1988)

- Balkenherde, Herde in der Mark-Rinden-Grenze
- Okzipital oder temporal lokalisiert
- Infratentorielle Herde
- Gadolinium aufnehmende neben nicht aufnehmenden Herden

### Kernspintomographische Veränderungen und klinischer Befund

Aus neuropathologischen Untersuchungen wissen wir, dass neurologischer Befund und Lokalisation der Herde nur unzureichend übereinstimmen. Dies gilt vor allem für supratentorielle Herde, von denen nur 5% mit klinischen Symptomen korrelieren. Sehr viel besser korrelieren spinale Herde mit dem neurologischen Befund. Relativ gut lässt sich das Ausmaß einer Rindenatrophie, bedingt durch kortikale Herde und Herde in der Mark-Rinden-Grenze, mit dem Grad kognitiver Defizite in Beziehung setzen. Auch eine Ventrikelerweiterung, eine Balkenatrophie und die im MRT messbare kortikale Dicke korrelieren mit dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz. Die Zahl der Herde und das Ausmaß periventrikulärer Veränderungen hängen nicht von Krankheitsdauer und Behinderungsgrad ab, auch nicht vom Verlauf. Allerdings entwickeln Patienten mit schubförmigem Verlauf deutlich mehr frische Herde als beim primär chronischen Verlauf (Calabrese et al. 2008).

**Differenzialdiagnose** Differenzialdiagnostisch ist eine Reihe von Marklagerveränderungen abzugrenzen, wobei mit steigendem Lebensalter die Häufigkeit von unspezifischen, meist vaskulären Veränderungen zunimmt. Bereits bei etwa 8% neurologisch Gesunder lassen sich Marklagerveränderungen nachweisen, die sich morphologisch von MS-Herden nicht unterscheiden lassen (»unidentified bright object«, UBO). Es gibt einige Merkmale, die bei der Differenzierung entzündlich demyelinisierender Herde von vaskulären Herden helfen (Tab. 45.13).

Andere Krankheiten, die kernspintomographisch das Bild einer MS imitieren können, sind vor allem entzündliche Erkrankungen wie Lupus erythematoses, Panarteriitis nodosa, primäre zerebrale Vaskulitis, akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), AIDS, Behçet-Syndrom, Sjögren-Syndrom oder Sarkoidose.

**Weitere MRT-Verfahren** Andere MR-Techniken wie die MR-Spektroskopie geben Aufschluss über axonale Degeneration und akute Demyelinisierung sowohl in MS-Plaques als auch in der sog. normal erscheinenden weißen Substanz (Zeis et al. 2008). Ähnliches gilt für die Technik des Magnetisierungstransfer-Imagings (Fernando et al. 2005; Zivadinov, 2007; Chen et al. 2008).

### Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (»optical coherence tomography«, OCT) ist eine etablierte Methode, die beim Glaukom und anderen retinalen Erkrankungen eingesetzt wird, um die retinale Nervenfaserdichte und das Volumen der Makula zu bestimmen.

Tab. 45.13 Vergleich der Veränderungen bei MS und vaskulärer Enzephalopathie im MRT. (Nach Heckl 1994)

Multiple Sklerose	Vaskuläre Herde
Herde werden mit zunehmendem Abstand vom Ventrikel kleiner	Unregelmäßige Größe der Herde
Herde liegen periventrikulär (direkt am Ventrikel)	Herde liegen oft paraventrikulär (mit Abstand neben dem Ventrikel)
Herde auch im Balken	Balken nicht betroffen
Hahnenkammkontur	Keine fingerförmigen Ausstülpungen
Frische Herde nehmen Kontrastmittel auf	Lakunen nehmen kein Kontrastmittel auf

Diese Untersuchung gibt Informationen über die Größe und Anzahl der retinalen Ganglionzellkörper (Pulicken et al. 2007).

Die retinale Nervenfaserdichte ist bei MS signifikant vermindert im Falle einer Optikusneuritis. Bei progredienter MS zeigt sich eine ausgeprägtere Verminderung der retinalen Nervenfaserdichte und des Makulavolumens als bei schubförmiger MS. Insofern kann die OCT als vielversprechende Methode eingesetzt werden, um subklinische Veränderungen der retinalen Nervenfaserdichte und des Makulavolumens bei MS-Patienten nachzuweisen. Studien haben auch gezeigt, dass die OCT auch ein Biomarker für den bei MS in neuropathologischen Studien generell nachgewiesenen axonalen Verlust sein kann (Trapp et al. 1998; Henderson et al. 2008).

### Liquoruntersuchungen

Unter den Laboruntersuchungen, die am zuverlässigsten die klinische Diagnose der MS stützen können, haben sich folgende Parameter bewährt:

- Bestimmung der Immunglobulin-G-Konzentration,
- Bestimmung der Gesamtprotein- und Albuminkonzentrationen,
- Nachweis oligoklonaler Banden mit isoelektrischer Fokussierung,
- Bestimmung von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Zosterviren,
- Bestimmung der Liquorzellzahl,
- Nachweis von Myelinabbauprodukten wie dem basischen Myelinprotein.

Die Liquoranalyse allein kann nur den Hinweis geben, ob es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung handelt, **MS-spezifische Liquorbefunde gibt es bislang nicht**. Ein klassisches Liquorprofil bei MS zeigt die folgende Übersicht.

**Zellzahl** Eine Liquorpleozytose mit mehr als 50 Zellen/mm<sup>3</sup> muss Zweifel an der Diagnose einer MS wecken. Zytologisch kann mit Hilfe immunzytochemischer Färbungen IgG in stimulierten Lymphozyten nachgewiesen werden.

**Gesamteiweiß** Auch bei der MS kann es zu einer Schrankenstörung kommen in einer Häufigkeit von 14–20% bei Patienten mit

**Liquorprofil bei MS**

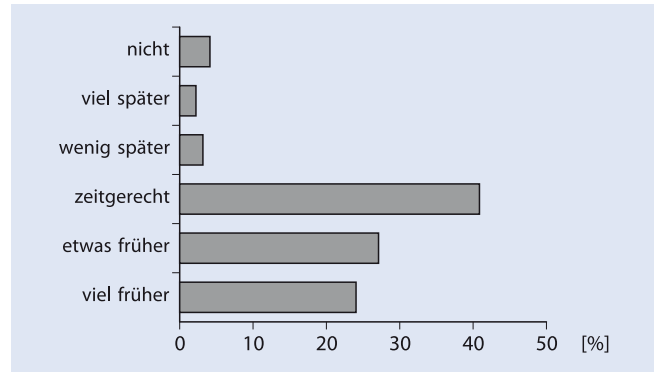
- **Aussehen:** klar und farblos
- **Druck:** normal (<200 mm H<sub>2</sub>O)
- **Zellzahl:**
  - 75% normal
  - 99% <20 Zellen/mm<sup>3</sup>
  - Selten >50 Zellen/mm<sup>3</sup>
  - 70% stimulierte Lymphozyten, manchmal Plasmazellen
- **Gesamteiweiß:** 70–80% normal (<0,5 g/l); 99% <0,8 g/l
- **Liquor-IgG-Index:** [IgG im Liquor/IgG im Serum]: [Albumin im Liquor/Albumin im Serum] in 90% >0,7 (normal <0,69)
- **Oligoklonale Banden (IgG):** in der isoelektrischen Fokussierung (IEF) >95% nachweisbar im Liquor, nicht in der parallel durchgeführten Serumuntersuchung
- **IgG-Neusynthese im Liquor:** 90% erhöht (normal 3 mg/Tag)
- **Basisches Myelinprotein (MBP) im Liquor:** 50–60% erhöht (in zeitlicher Abhängigkeit vom Schub, korreliert mit Demyelinisierung)
- **Antikörper gegen Masern, Röteln, Zoster (MRZ):** 80% haben erhöhte Antikörper im Liquor als Ausdruck einer polyspezifischen Reaktion bei chronisch entzündlichen Prozessen vom Autoimmuntyp im ZNS

gesicherter MS. Eine ausgeprägtere Schrankenstörung mit mehr als 0,7 g/l spricht immer gegen die Diagnose. Bei einer Querschnittsmyelitis kann allerdings das Eiweiß auch einmal deutlich ansteigen.

**Liquor-IgG-Index** Der Liquor-IgG-Index nach Delpesch und Lichtblau berücksichtigt in einer einfachen Formel die Rate des intrathekal (autochton) gebildeten IgG in Abhängigkeit von der Blut-Hirn-Schranke, indem die Konzentrationen von IgG und Albumin in Liquor und Serum in Beziehung gesetzt werden. Für den klinischen Alltag hat sich die graphische Darstellung dieser Relation im sog. Reiber-Schema bewährt (► Kap. 6).

**Oligoklonale Banden** In der isoelektrischen Fokussierung des Liquors von Patienten mit klinisch sicherer Diagnose einer MS lassen sich in 95% Banden im IgG-Bereich nachweisen, die im parallel untersuchten Serum nicht vorhanden sind (Tintoré et al. 2008). Diese Banden entsprechen intrathekal produzierten Antikörpern. Oligoklonale Banden sind für den einzelnen Patienten individualspezifisch und zumindest über viele Jahre identisch nachweisbar. Allerdings können innerhalb des Krankheitsverlaufs bei gleich bleibender Bandengesamtzahl einzelne Banden verschwinden und andere neu hinzutreten. In einzelnen Herden werden verschiedene Immunglobuline von wenigen Plasmazellklonen produziert.

Vereinbarungsgemäß müssten mindestens 3 Banden nachgewiesen werden, um von oligoklonalen Banden zu sprechen. Oligoklonale Banden kommen besonders häufig bei der MS vor, sind aber nicht spezifisch, da man sie auch bei anderen Erkrankungen wie **Neurolues**, **Borreliose**, **Enzephalitis** oder **Meningitis** findet.



■ **Abb. 45.10** Zeitpunkt, zu dem Patienten ihrer Meinung nach aufgeklärt wurden oder hätten aufgeklärt werden wollen. (Mod. nach Robinson 1991, mit freundlicher Genehmigung)

Bei 80% der MS-Patienten finden sich erhöhte Antikörpertiter gegen Masern, Röteln und Herpes zoster, so dass hier ein Nachweis zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer entzündlicher ZNS-Erkrankungen helfen kann. Es handelt sich dabei vermutlich um eine unspezifische Mitreaktion von B-Zellklonen bei Autoimmunprozessen im ZNS.

#### ■ **Aufklärung über Diagnose und Prognose**

Die MS ist eine potenziell mit erheblichen Behinderungen einhergehende Erkrankung, die typischerweise junge Erwachsene befällt, zu einem Zeitpunkt, in dem die Lebensplanung in vollem Gange ist. Bei zunehmender Möglichkeit, die Diagnose durch MRT und Liquoruntersuchungen abzusichern, ist das Verschweigen der Diagnose nicht mehr gerechtfertigt. Allerdings ist insbesondere bei einem ersten Schub, der eine sichere Abgrenzung von einer ADEM nicht immer zulässt, eine entsprechende Zurückhaltung möglich. Es gibt eine Reihe von überzeugenden systematischen Untersuchungen, in denen die überwiegende Mehrzahl der befragten MS-Patienten erklärte, der einzige richtige Weg sei die klare Eröffnung der Diagnose durch den zuständigen Arzt, am besten einen Neurologen, sobald die Diagnose feststehe (■ Abb. 45.10).

Die Diagnose sollte individuell an die Verständnismöglichkeiten des Patienten angepasst werden, und falls vom Patienten gewünscht, sollten näher stehende Familienangehörige gleichzeitig informiert werden. Das Informationsgespräch sollte Hinweise auf die Prognose beinhalten. Allerdings ist darauf zu verweisen, dass im Einzelfall eine prognostische Aussage sehr schwierig ist. Neuerdings haben sich flankierende Maßnahmen – spezielle Mitbetreuung durch MS-Schwester und standardisierte Coping-Verfahren zur Krankheitsbewältigung – bei neu diagnostizierten Patienten sehr bewährt (Faiss 2006).

Es ist ausgesprochen wichtig, das Gespräch anschließend im Arztbrief zu erwähnen.

#### ■ **Differenzialdiagnose**

Die Differenzialdiagnose der MS besteht im Wesentlichen im Ausschluss anderer Erkrankungen, die eine MS imitieren können. Auch eine offensichtlich erwiesene MS darf von nachfolgenden Untersuchern nicht unkritisch übernommen werden. Die Rate der Fehldiagnosen beträgt auch bei Ausnutzung moderner dia-

gnostischer Möglichkeiten etwa 10% der Patienten, die in neurologische Kliniken überwiesen werden. Eine Überprüfung der Diagnose sollte erfolgen, wenn folgende Konstellation vorliegt:

- Es fehlen objektive neurologische Befunde, und der Patient hat Beschwerden wie Müdigkeit oder Schwäche.
- Es liegt keine räumliche oder zeitliche Dissemination vor, d. h. Symptome lassen sich mit einem Krankheitsherd erklären, oder es handelt sich um ein erstmaliges Auftreten neurologischer Symptome (eine ADEM nach Impfung oder Infektion lässt sich nicht ausschließen).
- Es fehlen Angaben von Sehstörungen, und die evozierten Potenziale sind normal.
- Es liegt ein völlig normaler Liquorbefund vor.
- Bereits frühzeitig herrschen schlaffe Paresen mit abgeschwächten Muskeleigenreflexen vor.
- Das Krankheitsbild ist von Anfang an progredient bei einem Patienten unter 35 Jahren.

### ■ ■ Krankheiten mit schubförmigem Verlauf

Der schubförmige Verlauf ist für die MS zwar charakteristisch, es gibt jedoch auch eine Reihe anderer Erkrankungen, die schubförmig auftreten und remittieren können. Die folgende ► Übersicht zeigt die differenzialdiagnostisch wichtigen Erkrankungen.

#### Krankheiten mit schubförmigem Verlauf, die differenzialdiagnostisch bedacht werden müssen

- Rheumatische Krankheiten
  - Lupus erythematoses
  - Panarteriitis nodosa
  - Sjögren-Syndrom
  - Behçet-Syndrom
  - Lues cerebrospinalis
  - Sarkoidose (Boeck)
  - Zerebrale Vasculitis
  - Antiphospholipidsyndrom
- Vaskulär bedingte Erkrankungen
  - Transitorisch ischämische Attacken (TIA)
  - AV-Malformation
- Raumforderungen
  - Fehlbildungen am kraniozervikalen Übergang
  - Spinale Tumoren
- Krankheiten mit episodischer Ataxie
  - Hereditäre episodische Ataxie
- Andere
  - Adrenoleukodystrophie

### ■ ■ Krankheiten mit chronisch-progredientem Verlauf

Zu Erkrankungen mit chronisch-progredientem Verlauf und disseminiertem oder diffusem Befall des Zentralnervensystems gehören insbesondere Enzephalomyelitiden, besonders im Rahmen der Neuroborreliose.

Unter den ebenso hier anzusiedelnden Leukodystrophien spielt die sehr seltene adulte Form der metachromatischen Leukodystrophie eine Rolle sowie die X-chromosomal-rezessive Adrenoleukodystrophie, die durch den Nachweis vermehrt auftre-

tender überlangkettiger Fettsäuren im Serum gesichert werden kann. Eine Sonderform ist die Adrenomyeloleukodystrophie, die zusätzlich polyneuropathische Veränderungen aufweist.

Spinale Tumoren, extradural und extramedullär oder auch zentromedullär gelegen, können eine chronisch-progrediente spinale Symptomatik hervorrufen. Schwierig wird die Differenzialdiagnose zwischen der chronischen zervikalen Myelopathie und einer chronischen spinalen Form der MS.

Die MRT lässt in der Regel keine eindeutige Diagnose, sondern allenfalls den Verdacht auf eine MS zu. Es gibt viele Erkrankungen, die das Entmarkungsbild einer MS imitieren können. Diese sind in der folgenden ► Übersicht dargestellt.

#### Krankheiten, die MRT-Veränderungen der MS imitieren können

- Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)
- Multiple Metastasen
- Vasculitiden/Vasculopathien
- Sjögren-Syndrom, Panarteriitis nodosa, systemischer Lupus erythematoses (SLE), Behçet-Syndrom
- Sarkoidose
- Leukodystrophien
- Mitochondriale Enzephalopathien
- Enzephalitiden
  - Viral:
    - HTLV-Myelopathie
    - Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
    - Subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)
  - Postinfektiös, postvaxinal:
    - Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM)
  - Bakteriell:
    - Mycobacterium tuberculosis
    - Lues, Lyme-Borreliose
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
- Funikuläre Myelose
- Migräne

### Psychogene Störungen im Umfeld der MS

Es ist nicht verwunderlich, dass bei der Vielfalt der MS-Symptome psychogene Störungen als MS-spezifisch verkannt werden, andererseits MS-typische Symptome als psychogen fehlgedeutet werden. Zur ersten Gruppe gehören Symptome im Rahmen **somatoformer Störungen** oder gar einer **symptomarmen Psychose mit Zoenästhesien**.

Zur zweiten Gruppe gehören Symptome, die im Rahmen des MS-assoziierten Fatigue-Syndroms auftreten. Auch isolierte Sensibilitätsstörungen mit Parästhesien können, wenn sie jahrelang als einziges Symptom bestehen, irreleiten. Probleme machen ungewöhnliche paroxysmale Erscheinungen wie paroxysmale Schmerzen, paroxysmales Jucken.

Im Umfeld der MS treten Insuffizienzgefühle auf, die durch eine inkompetente ärztliche Führung bei labilen Patienten fixiert werden. Verstärkt wird diese »iatrogen fixierte Insuffizienz« (Heckl 1994) durch mangelnde Aufklärung der meist besseren

als gemeinhin angenommenen Prognose, durch zu lange Krankenschreibung und ungerechtfertigte vorzeitige Berentung.

Bislang nur ungenügend werden Depressionen beachtet, die mit einer Prävalenz von 25–55% angegeben werden. Sie treten häufig früh im Krankheitsverlauf auf.

### ■ **Komplikationen**

Die meisten Komplikationen der MS entstehen durch geringe körperliche Aktivität. Sie begünstigt die Entstehung von Thrombosen mit entsprechend verhängnisvollen embolischen Komplikationen. Dekubitalulzera und rezidivierende Harnwegsinfekte können zu septischen Prozessen und zu Niereninsuffizienz führen. Die inadäquat behandelte Spastik führt zu Kontrakturen und weiterer Bewegungsunfähigkeit. Folge ist eine zunehmende Osteoporose (■ Abb. 45.11).

### ■ **Therapie**

Die zurzeit üblichen Therapiestrategien lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Zum einen ist dies die symptomatische Therapie, bei der nur einzelne Krankheitserscheinungen gemildert werden und die sich nicht nur gegen primäre Auswirkungen der MS, sondern auch gegen sekundäre Folgestörungen richtet. Die zweite Gruppe macht sich die zunehmende Kenntnis über die Pathogenese der MS zunutze und versucht, in die pathogenetische Kette zumindest ansatzweise einzugreifen und somit kausal zu behandeln.

### ■ **Symptomatische Therapie**

#### ■ **Symptomatische nichtmedikamentöse Therapie**

Die symptomatische nichtmedikamentöse Behandlung umfasst intensive **krankengymnastische, ergotherapeutische** und **spezielle neurophysiologische** Methoden, mit denen motorische Leistungsfähigkeit und Koordination verbessert werden können. Hauptziel der Physiotherapie ist die Erhaltung der größtmöglichen Selbstständigkeit des Patienten, das Entwickeln von kompensatorischen Funktionen und die Prophylaxe bzw. Beseitigung von sekundären Komplikationen (z. B. Kontrakturen, Dekubitus, Haltungsschäden, Osteoporose). Die bekanntesten hierbei eingesetzten Methoden sind die bewegungsbahnende propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF) und die entwicklungsneurologisch begründete, spastikhemmende und bewegungsbahnende Methode nach Bobath. Die Einbeziehung afferenter Bahnen durch verschiedene Stimulationstechniken, die auf Verbesserungen der

Oberflächen- und Tiefensensibilität und des Lagesinns sowie die Integration dieser Afferenzen in die Regulation der von kortikalen und subkortikalen Zentren und dem Cerebellum gesteuerten motorischen Funktionen hinzielen, spielt eine bedeutende Rolle. Die gezielte Beanspruchung efferenter und afferenter Bahnen vermag die durch Parese, Spastizität und Koordinationsstörung behinderten Bewegungsabläufe zu synchronisieren und zu modulieren. Eines der Hauptziele physiotherapeutischer Behandlung ist die Linderung der Spastik und einschließender Beugespasmen. Dies kann durch adäquate Lagerung (Rückenlage begünstigt, Bauch- und Seitenlage verringert Spastik), Stehen und passives Durchbewegen und Rotation erreicht werden. Im Bewegungsbad wird bei 28–32°C Wassertemperatur der Auftrieb des Wassers und der Wärme genutzt, um Bewegungsmuster unter erleichterten Bedingungen erneut einzutrainieren.

Eng verbunden mit der Physiotherapie ist die Ergotherapie, die motorisch funktionelles Training der oberen Extremität (Feinmotorik) und des Rumpfes (Sitzkontrolle), die Schulung von Oberflächen- und Tiefensensibilität sowie Übungsbehandlung bei neuropsychologischen Störungen (Konzentration, Merkfähigkeit) mit einschließt. Hierzu gehört auch das Selbsthilfetaining für Aktivitäten des täglichen Lebens (Essen, Trinken, Körperpflege, Schreiben) und evtl. Haushaltstraining.

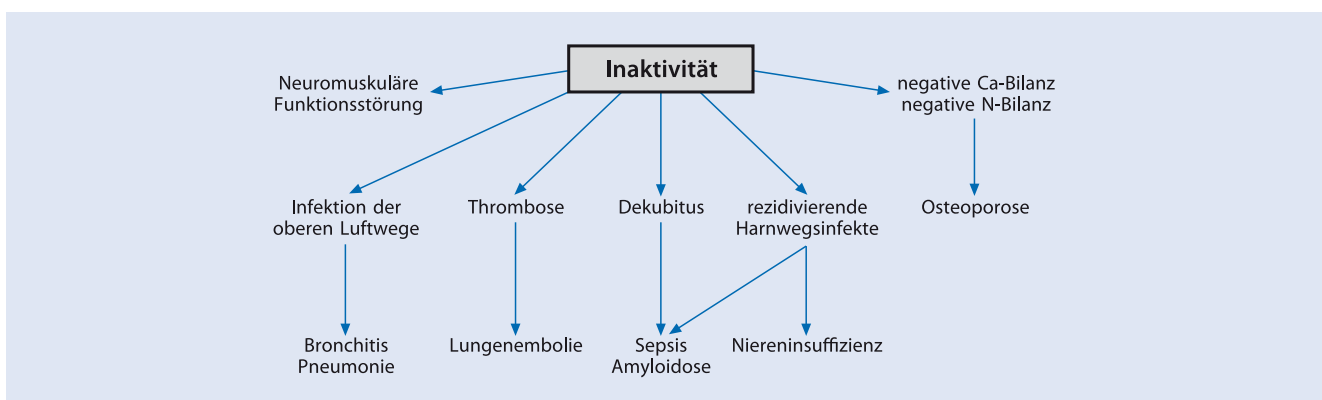
Über den Einsatz logopädischer Methoden und ihrer Erfolge bei Patienten mit MS ist recht wenig bekannt. Dysarthrien, die in fortgeschrittenen Krankheitsstadien häufig mit ausgeprägter Sprechdyspnoe und Kau- und Schluckstörungen kombiniert auftreten, können mit Hilfe verschiedener logopädischer Methoden gut behandelt werden.

#### ■ **Symptomatische medikamentöse Therapie**

Die symptomatische medikamentöse Therapie orientiert sich an ganz speziellen Zielsymptomen wie Spastik, Blasenstörungen und deren Komplikationen, Schmerzen, epileptischen Anfällen und Depressionen. Sie wirkt einerseits direkt lindernd und ermöglicht andererseits den frühen Beginn einer mobilisierenden Therapie.

#### ■ **Behandlung spezieller Probleme**

**MS-Fatigue** Ein häufiges Problem für MS-Betroffene stellt die frühe Nachmittagsmüdigkeit dar, die zum einen nach einer reichhaltigen Mittagsmahlzeit und der nachfolgenden Erhöhung



■ **Abb. 45.11** Inaktivitätsbedingte Komplikationen bei der MS



der Körperkerntemperatur im Sinne eines Uhthoff-Phänomens auftreten kann, andererseits aber auch im Sinne der spezifischen MS-Fatigue. Verschlechterungen durch das Uhthoff-Phänomen lassen sich durch Kälteapplikation, kalte Speisen und Getränke bessern. Amantadinpräparaten und dem Pemolin wird ein günstiger Effekt auf die Ermüdbarkeit zugeschrieben. Insbesondere Pemolin hat zum Teil erhebliche Nebenwirkungen und war weniger wirksam in den durchgeführten Studien. Ist die Müdigkeit als Vitalsymptom einer Depression zu verstehen, bieten sich wenig sedierende Thymoleptika an.

Unter den nichtmedikamentösen Therapien ist die einfachste Form die emotionale Unterstützung von Patient und Angehörigen, indem die vorzeitige Ermüdbarkeit als krankheitsspezifisches Zeichen erklärt und diskutiert wird.

Insbesondere Patienten mit temperaturabhängigen Symptomen können von einem Kaliumkanalblocker profitieren, der zu einer verbesserten Reizleitung teilentmarkter Axone führt. Als Präparat kommt neben dem 3-4-Diaminopyridin das besser wirksame 4-Aminopyridin in Betracht.

Modafinil wird aufgrund kleiner positiver Studien gegen die abnorme Tagesmüdigkeit eingesetzt (zugelassen ist es nur in der Behandlung der Narkolepsie). Es gibt allerdings auch negative kontrollierte Studien (Kumar 2008; Littleton 2010).

**Blasen- und Mastdarmstörungen** Vor der Behandlung von Blasenstörungen steht eine exakte diagnostische Beschreibung und Differenzierung.

Zu Beginn der Erkrankung dominiert zumeist eine **Detrusorhyperreflexie** mit hoher Miktionsfrequenz, imperativem Harndrang und relativer Inkontinenz (Urgeinkontinenz) bei weitgehend normalen Restharmengen (unter 50 ml). Hier helfen anticholinerg wirksame, die glatte Detrusormuskulatur relaxierende Medikamente wie Oxybutynin (Dridase), Tolterodin (Detrusitol), Trospiumchlorid (Spasmolyt oder Spasmex). Wegen der oft störenden vegetativen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Tachykardie und Obstipation sollte einschleichend und bedarfsgerecht dosiert werden. Durch Änderung der Trinkgewohnheiten mit häufigen kleinen Trinkmengen lässt sich der Miktionsreiz reduzieren.

Entsprechend der zunehmenden Spastik der unteren Gliedmaßen entwickelt sich meist eine **Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie** mit häufigem Harndrang, Starthemmung und Entleerung oft nur kleiner Urinmengen, sonographisch erhöhten Restharmengen und Neigung zu Infekten der ableitenden Harnwege. Eine Detonisierung der Beckenbodenmuskulatur kann mit antispastischen Medikamenten erfolgen. Besser ist die Senkung des inneren Blasenhalswiderstandes mit sog.  $\alpha$ -Blockern (z. B. Dibenzyran). Der Restharn lässt sich durch regelmäßiges Triggern und Ausdrücken der Blase vermindern. Zum intermittierenden Selbstkatheterismus sind besondere Hygieneanforderungen und manuelles Geschick erforderlich. Entscheidend ist die Infektionsprophylaxe durch ausreichend große Trinkmengen und harnsäuernde Medikamente (z. B. Acimethin, Hiprex, Mandelamine) oder den Genuss von Preiselbeersaft. Eine schwere Inkontinenz mit anhaltend hohen Restharmengen und häufigen Infekten der ableitenden Harnwege stellt die Indikation zur Anlage eines suprapubischen Katheters dar.

■ **Tab. 45.14** Therapie neurogener Blasenstörungen bei MS. (Nach Seidel 1995)

Typ	Allgemeine Maßnahmen	Medikamente
Detrusorhyperreflexie	Trinkgewohnheiten ändern »Blasendrill« Inkontinenzhilfen	Parasympathikolytika (z. B. Dridase, Detrusitol, Spasmex, Mictonorm)
Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie	Restharminderung Suprapubisches Triggern Intermittierender Selbstkatheterismus Suprapubischer Katheter	Antispastika $\alpha$ -Blocker (z. B. Dibenzyran) Infektionsprophylaxe
Detrusorhyporeflexie	Restharminderung Blasentraining Intermittierender Selbstkatheterismus	Parasympathikomimetika (z. B. Doryl, Upretid)

Tiefer liegende spinale Läsionen führen zu der eher seltenen **Detrusorhyporeflexie**, die mit sehr hohen Restharmengen bei weitgehend aufgehobener Empfindung für die Blasenfüllung einhergeht. Es fehlt der Harndrang, es kommt zur Überlaufblase und aufgrund extrem hoher Restharmengen zur ständigen Refluxgefährdung mit drohender Urosepsis. Pharmakologisch lassen sich orale Parasympathomimetika (z. B. Doryl oder Upretid) einsetzen. Mitunter ist eine vorübergehende Dauerableitung unvermeidbar (■ Tab. 45.14).

Obstipation und Mastdarminkontinenz sind häufige Symptome bei MS-Patienten. In einer Gruppe unselektierter Patienten fanden sich bei 68% Mastdarmfunktionsstörungen, 43% im Sinne einer Obstipation und 51% im Sinne einer Stuhlinkontinenz. Lactulose oder Abführsuppositorien am Morgen bieten die besten Behandlungserfolge. Bei Inkontinenz hilft Loperamid.

**Umgang mit sexuellen Störungen** Das häufigste Symptom bei Männern mit MS ist die erektile Dysfunktion/Impotenz. Sie tritt meist später als Blasenstörungen auf. Über Ejakulationsstörungen, die vornehmlich auf Läsionen der sympathischen Efferenz zurückzuführen sind, ist wenig bekannt.

Die Behandlung erfolgt entweder oral oder mit lokal injizierbaren Medikamenten sowie einer Reihe mechanischer Hilfsmittel bei erektiler Dysfunktion. Ejakulationsstörungen sprechen auf eine medikamentöse Therapie wenig an.

Etwa 50% der Frauen mit MS haben ebenfalls sexuelle Funktionsstörungen. Die folgende ► Übersicht gibt einen Überblick über die Behandlung sexueller Störungen.

#### Behandlung von sexuellen Störungen bei MS-Patienten

- Erektile Dysfunktion beim Mann
  - Orales Yohimbin oder Sildenafil (evtl. Vardenafil und Tadalafil) vor Koitus
  - SKAT (Schwellkörperautoinjektionstherapie) mit Prostaglandin (Alprostadil)
  - Implantierbare Penisprothese



- Ejakulationsstörungen  
Manchmal hilft Yohimbin
- Sexuelle Störungen bei der Frau  
Wichtig sind Linderung der Spastik, Behandlung von Blasenproblemen und MS-Fatigue

**Spastik** Insbesondere die spinale Spastik ist medikamentös zu meist gut behandelbar. Nahezu alle Antispastika führen zu einer Zunahme der Paresen und zu Müdigkeit, so dass die Dosierung eine Gratwanderung zwischen Wirkung und Nebenwirkung darstellt. Einige Patienten erhalten durch ihre Spastik erst eine gewisse Geh- und Stehfähigkeit, so dass eine antispastische Medikation zu einer funktionellen Verschlechterung führen kann. **Mittel der ersten Wahl** sind **Baclofen** (Lioresal) und **Tizanidin** (Sirdalud). **Baclofen** ist ein GABA-Agonist mit spezieller Wirkung auf Frequenz und Schwere von Flexoren- und Streckspasmen. Da es insbesondere auf die **GABA-B-Rezeptoren im Rückenmark** wirkt, inhibiert es hier mono- und polysynaptische Reflexe. Die Behandlung sollte stets in niedrigsten Dosisbereichen beginnen (z. B. 3-mal täglich 2,5–5 mg Lioresal) und Tagesdosen von 100 mg Baclofen nicht überschreiten. Gabapentin, ein GABA-B-Agonist, hat in zwei doppelblinden Studien seine gute Wirksamkeit zur Reduktion der Spastik bewiesen, allerdings noch nicht im Vergleich zu eingeführten Antispastika.

**Tizanidin** ist ein  $\alpha$ -2-adrenerger Agonist mit guter Wirkung besonders auf polysynaptische Fremdreflexe und ist damit insbesondere bei spinalen Automatismen indiziert. Außerdem wird dem Tizanidin eine gewisse analgesierende Wirkung zugesprochen. Neben der Schwäche können Schwindel, Sedierung und Blutdruckabfall als Nebenwirkung auftreten. Sirdalud wird mit 3-mal 1–2 mg täglich begonnen und bis maximal 36 mg gesteigert.

Antispastika aus der Reihe der Benzodiazepine wie **Tetrazepam** (Musaril, Viveo) oder **Diazepam** (z. B. Valium) haben ein erhöhtes Abhängigkeitspotenzial und sollten deshalb erst nachrangig eingesetzt werden. An den peripheren Muskelspindeln wirken Antispastika vom Typ **Dantrolen** (Dantamocrin), wegen der direkten Wirkung auf die Willkürmotorik ist der Einsatz bei MS-Patienten allerdings eingeschränkt.

Der zentral angreifende Amantadinabkömmling **Memantine** wirkt eher vigilanzanhebend bei allerdings nur relativ geringer antispastischer Wirkung.

Die beste Behandlungsoption für Patienten ist die Kombinationstherapie auf individuell angepasster Basis. Einen ganz entscheidenden Faktor zur Behandlung der Spastik stellen physiotherapeutische Methoden dar. ■ Tab. 45.15 zeigt die Stufentherapie der Spastik auf.

**Ataxie und Tremor** In unterschiedlicher Ausprägung und verschiedenen Schweregraden kommen Koordinationsstörungen bei MS-Patienten vor. Sie können spinal oder zerebellar bedingt sein. Sie reichen von geringer Rumpf- und Zeigeataxie bis hin zu grobschlägigen Halte- und Aktionsmyoklonien. Medikamentöse Versuche sind enttäuschend. Eine markante Reduktion des Intentionstremors ist durch eine kurze lokale Eisanwendung (z. B. Armeiswasserbad) zu erreichen. Sie kann vom Patienten vor

■ Tab. 45.15 Stufentherapie der Spastik

Initiale Behandlung bei leichter bis mäßiger Spastik	Orale Medikation <ul style="list-style-type: none"> <li>— Baclofen</li> <li>— Tizanidin</li> <li>— Gabapentin</li> <li>— Benzodiazepine (Tetrazepam)</li> <li>— Memantine</li> <li>— Dantrolen</li> </ul>
Fokal behindernde Spastik	Periphere chemische Blockade <ul style="list-style-type: none"> <li>— Botulinumtoxin i.m.</li> </ul>
Schwere diffus behindernde Spastik	Reversible invasive Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> <li>— Intrathekales Baclofen (Pumpe)</li> <li>— Intrathekales Triamcinolon (Volon A)</li> </ul>
Schwerste diffus behindernde Spastik	Nichtreversible invasive Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> <li>— Intrathekal Phenol, Alkohol (?)</li> <li>— Chirurgische Intervention</li> <li>— Tenotomie, Gelenkmobilisation</li> <li>— Neurochirurgische Eingriffe</li> </ul>

schwierigen Tätigkeiten eingesetzt werden (z. B. vor einer Mahlzeit, vor einer Selbstkatheterisierung, vor Selbstinjektionen etc.). Durch Bewegungen gegen Widerstand kann die Ataxie gemildert werden.

In Ergänzung zur Ergo- und Physiotherapie lassen sich  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Antikonvulsiva (Carbamazepin, Primidon, Clonazepam) zunächst als Monotherapie und schließlich in Kombination einsetzen. Bei Versagen kann ein Versuch mit Oxitriptan gemacht werden. Die Behandlung mit Isoniazid ist wegen des geringen Erfolgs und der erheblichen Nebenwirkungen weitgehend eingestellt worden. Kleinere Fallserien beschreiben einen positiven Effekt von Ondansetron (Zofran). Bei länger bestehenden schwersten Formen einer bilateralen Gliedmaßenataxie kommt als Ultima ratio manchmal nur eine stereotaktische Operation (Thalamotomie) in Betracht, erfordert aber bei den bekannten Risiken und möglichen Spätfolgen eine sorgfältige Indikationsstellung. Alternativ zur stereotaktischen Thalamotomie kann eine thalamische Neurostimulation durchgeführt werden. Hierbei werden über eine in den ventrolateralen Nucleus des Thalamus stereotaktisch implantierte Mikroelektrode Impulsserien appliziert, die über einen subkutan implantierten Stimulator gesteuert werden können. Mit dieser Methode lässt sich auch ein bilateraler Tremor durch getrennte zweiseitige Stimulation der Thalami behandeln (Mills et al. 2007).

**Paroxysmale Störungen** Tonische Hirnstammanfälle, die paroxysmale Dysarthrie mit Ataxie und die paroxysmalen Parästhesien sprechen meistens gut auf Carbamazepin an. Da die Attacken in der Regel nach Wochen spontan sistieren, kann die Therapie fast immer zeitlich begrenzt erfolgen.

Gelegentlich verschlechtert sich unter der Carbamazepingabe eine Parese, was sich insbesondere bei einer Paraparese der Beine empfindlich bemerkbar machen kann.

In dieser Situation oder bei insuffizienter Wirkung kann ein Versuch mit anderen antikonvulsiv wirkenden Medikamenten

gemacht werden (Lamotrigin, Gabapentin, ggf. auch Phenytoin, Topiramate und Valproat). Bei der Trigeminusneuralgie bietet sich alternativ auch Oxcarbazepin und das Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol an.

Bei Spasmen und Myoklonien ist ein Versuch mit Clonazepam gerechtfertigt.

**Schmerzen** Primär durch Entmarkungsprozesse bedingte Schmerzen wie Trigeminusneuralgien oder Dysästhesien lassen sich durch membranstabilisierende Medikamente wie Carbamazepin, Gabapentin oder Pregabalin erfolgreich beseitigen. Chronische direkt auf die MS zurückzuführende Schmerzen werden bevorzugt mit Antidepressiva (Amitriptylin) oder mit Duloxetin (Cymbalta) aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Pregabalin) behandelt. Viele der Schmerzsyndrome sind aber auch sekundär auf Haltungsstörungen der Wirbelsäule, Fehlbelastung der Gelenke, spastische Kontraktionen oder eine Osteoporose zurückzuführen. Präventive Maßnahmen oder geeignete Hilfsmittel können hier helfen.

**Psychische Probleme** Im Vordergrund der behandlungsbedürftigen psychopathologischen Symptome steht die Depression, deren Prävalenz mit 25–55% angegeben wird. Sehr schwierig gestaltet sich im Einzelnen die Unterscheidung zwischen reaktiv-depressiven Verstimmungen, Nebenwirkungen medikamentöser Behandlungen oder MS-assoziiierter Depression. Zur Behandlung reaktiver Störungen sind Gespräche mit den Betroffenen und Angehörigen erforderlich, gelegentlich auch eine psychotherapeutische Betreuung. Häufiger aber ist eine thymoleptische Therapie mit Amitriptylin, möglicherweise auch Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern unumgänglich. Amitriptylin kann auch wirkungsvoll eingesetzt werden bei krankhaftem Lachen und Weinen. Emotionale Hyperexpressivität und Alexithymie sind einer medikamentösen Behandlung bislang nicht zugänglich.

Vor allem zu Beginn der Erkrankung spielt die Krankheitsbewältigung eine wesentliche Rolle – hier helfen psychoedukative Trainingsprogramme zur Vermittlung von Copingstrategien. Diese können auch hilfreich sein, die Therapiecompliance und -adhärenz der Patienten nachhaltig zu gewährleisten (Kunkel et al. 2009). Hier werden einerseits fundierte Informationen über Verlauf und Ursachen der Erkrankung und andererseits Strategien zur Krankheitsverarbeitung vermittelt. Geleitet werden die Gruppen (6–10 Teilnehmer, 12 Sitzungen 1,5 h/Woche) von (Neuro-)Psychologen und geschulten MS-Nurses.

#### ■ Kausal begründete Therapie

Die medikamentöse Therapie der MS orientiert sich an dem aktuellen Stadium und der Verlaufsform der MS. Ziele der Therapie sind außer der Behandlung des akuten Schubes die Reduktion der Schubfrequenz und die Verzögerung der Progredienz sowie eine Verbesserung bestehender Behinderung. Voraussetzung aller prophylaktischen Behandlungen ist die Sicherheit in der Diagnose. Die Behandlung sollte dann aber frühzeitig beginnen, z. B. auch wenn sich in der MRT Hinweise für erhebliche subklinische Krankheitsaktivitäten finden.

■ **Tab. 45.16** Behandlung des akuten Schubes und der akuten Optikusneuritis mit Kortikosteroiden. (Nach Steinbrecher et al. 1995)

Dosis	Behandlungstag
1000 mg Methylprednisolon in 250 ml 5%iger Glukose als Kurzinfusion über 30–60 min	1–5
100 mg Prednisolon oral	6
75 mg	7–9
50 mg	10–11
25 mg	12–13
12,5 mg	14–15
Begleitmedikation: ggf. Antacida, H <sub>2</sub> -Blocker, Heparin s.c. Dieses Schema erfordert 10 Tbl. zu 50 mg Prednisolon.	

#### ■ Therapie des akuten Schubes und der Optikusneuritis

Glukokortikosteroide werden seit Jahrzehnten zur Behandlung der MS eingesetzt. Eine Therapie mit 1000 mg Methylprednisolon über 3–5 Tage kann die Störung der Blut-Hirn-Schranke meist innerhalb von wenigen Stunden beseitigen (Sloka u. Stefanelli 2005). Die Gadoliniumanreicherungen in der MRT verschwinden. Vor allem wegen dieser überzeugenden Ergebnisse und der möglicherweise bestehenden vorübergehenden prophylaktischen Effekte bei der Optikusneuritis (Beck et al. 1992) gilt die Glukokortikoidtherapie trotz vieler offener Fragen als Standardtherapie des akuten Schubes und der akuten Optikusneuritis (■ Tab. 45.16). Für eine ausschleichende orale Behandlung im Anschluss an die Methylprednisolon-Pulstherapie gibt es keine Evidenz.

Die intravenöse Gabe von Methylprednisolon sollte stationär oder in spezialisierten MS-Zentren erfolgen. Bei bekannter Tbc sollte eine Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgen. Nebenwirkungen, wie sie von der langfristigen Gabe von Steroiden bekannt ist, sind bei dieser Anwendung nicht zu erwarten. Einige Patienten berichten über vorübergehende Hitzewallungen, Geschmacksstörungen, leichte gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen und psychische Veränderungen. Bei manifestem Diabetes mellitus kann der Blutzucker entgleisen. Akute Psychosen sind selten. Eine Rarität ist das Auftreten aseptischer Hüftkopfnekrosen. Thrombosen können im Einzelfall ebenfalls auftreten. Deshalb ist während der Methylprednisolon-Pulstherapie eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin zu empfehlen.

Bei einem klinisch schweren Schub mit funktioneller Beeinträchtigung (motorische, zerebellare oder Hirnstammsymptomatik), der nicht ausreichend auf die einmalige Kortikoidtherapie anspricht, wird eine eskalierende Schubbehandlung vorgeschlagen. Innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Kortikoidtherapie wird bei ungenügender Besserung eine erneute Kortikoidpulstherapie ggf. auch mit erhöhter Dosis von bis zu 5-mal 2 g angeschlossen. Ergibt eine erneute quantitative neurologische Untersuchung nach 2 Wochen keine eindeutige Rückbildungstendenz, sollte eine Plasmapherese/Immunadsorption erfolgen. Bei schweren, protrahiert verlaufenden Schüben und anhaltender subklinischer Krankheitsaktivität kann auch frühzeitig mit einer Behandlung mit Natalizumab – einem monoklo-

nenalen Antikörper – begonnen werden (MS-Therapie-Konsensusgruppe, MSTKG 2006). Als Alternative steht die Behandlung mit Mitoxantron zur Verfügung, allerdings ist hierbei die Behandlung aufgrund der festgelegten Lebensmaximaldosis (100–140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) zeitlich limitiert.

■ Therapie der schubförmig remittierenden Verlaufsform

Die Entscheidung, ob eine schubförmig verlaufende MS eine zusätzliche prophylaktische Therapie erfordert, ist von der Häufigkeit und der Schwere der Schübe sowie der bereits bestehenden klinischen Behinderung abhängig (Pittock et al. 2006). Der zu erwartende Nutzen und die Risiken und Nebenwirkungen müssen in einer vernünftigen Relation zueinander stehen (Goodin 2008; Weiner 2009).

Voraussetzung für den Beginn einer immunmodulatorischen Therapie ist ein aktiver Krankheitsverlauf mit mindestens zwei relevanten Schüben in den vergangenen zwei Jahren oder das Auftreten eines schweren Schubes mit schlechter Remissionstendenz. Nach den Ergebnissen mehrerer Studien (CHAMPS, ETOMS, BENEFIT, PreCISE), alles placebokontrollierte Multizenterstudien, mit frühzeitigem Einsatz von rekombinanten β-Interferonen respektive Glatirameracetat (Comi et al. 2009) bereits nach dem ersten Schub (CIS = »clinically isolated symptom«) können β-Interferone oder Glatirameracetat bei Hochrisikopatienten auch unmittelbar eingesetzt werden. Ein hohes Risiko liegt bei folgender Konstellation vor:

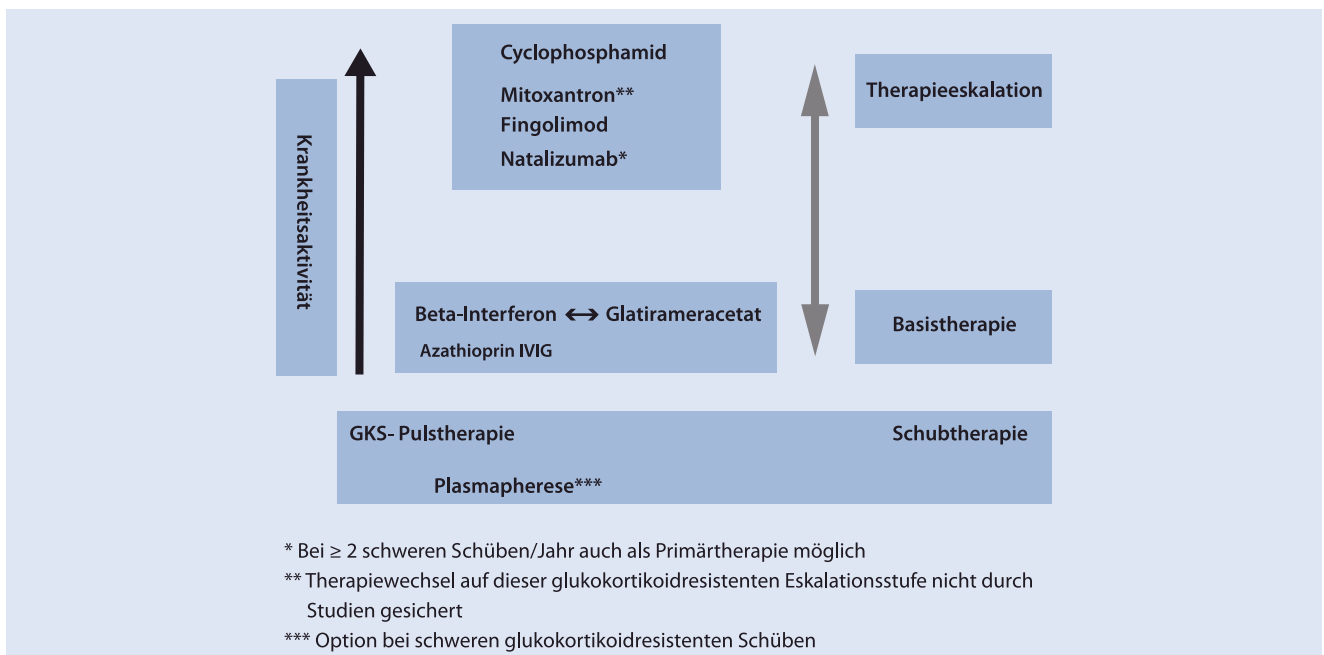
- Multifokale Symptome (mehrere Systeme sind bereits initial betroffen),
- Symptomatik (funktionell bedeutsam) bleibt trotz Hochdosis-Kortison-Pulstherapie nach zwei Monaten ohne Rückbildung,
- hohe Läsionslast mit mindestens 6 Läsionen im kraniellen MRT oder neue aktive, gadoliniumaufnehmende Herde.

**Azathioprin** Möglich ist eine Behandlung mit Azathioprin. Azathioprin ist ein oral verabreichtes Purinanalogen, das vielerorts in Europa bis zur Einführung der Interferone als Mittel der Wahl in der Behandlung der rezidivierenden Verlaufsform der MS gegolten hat. In der Übersicht über verschiedene Studien findet sich ein Trend zu verminderter Schubrate und verminderter Progression, der nicht immer statistische Signifikanz erreicht hat. Angesichts der Nebenwirkungen mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, seltenem Erbrechen, einer möglichen intrahepatischen Cholestase, der fraglichen Teratogenität und Kanzerogenität (Lymphome?) muss der Einsatz von Azathioprin im Einzelfall gut erwogen werden. Nach vorheriger Testung des genetischen Polymorphismus von TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase), der über die Verstoffwechslung von Azathioprin Auskunft gibt, beträgt im Normalfall die Dosis 2–3 mg/kg KG/Tag in 1–3 Tagesdosen.

Treten die Schübe mit einer Frequenz von 2 oder mehr in 2 Jahren auf oder kommt es zu einem schweren Schub, ist die Indikation für eine prophylaktische verlaufsmodifizierende Basistherapie zwingend gegeben (■ Abb. 45.12).

- Es stehen zwei verschiedene β-Interferone zur Verfügung: Interferon-β-1b und Interferon-β-1a,
- Glatirameracetat (Copaxone).
- Als Eskalationstherapien stehen zur Verfügung:
  - Natalizumab,
  - Fingolimod,
  - Mitoxantron.

**Interferon-β-1b** Interferon-β-1b (Betaferon) ist ein gentechnisch in Escherichia coli hergestelltes immunmodulierendes Zytokin, das sich vom natürlichen Interferon-β durch die Substitution eines Cysteins durch Serin, das Fehlen des N-terminalen Methionins und fehlende Glukosylierung unterscheidet. Die derzeitige Anwendung orientiert sich an einer großen randomisierten dop-



■ Abb. 45.12 Immunmodulatorische Stufentherapie der MS. IVIG Intravenös verabreichte Immunglobuline; GKS Glukokortikoidsteroid. (Mod. nach MSTKG 2006, mit freundlicher Genehmigung)



pelblinden, placebokontrollierten Studie, bei der Patienten jeden 2. Tag 8 Mio. IE Interferon- $\beta$  injizierten. Es fand sich eine um etwa 33% verringerte Schubrate nach 2, nach 3 und schließlich auch nach 5 Jahren. Die Zeit bis zum nächsten Schub war signifikant verlängert. Bezüglich des Verlaufs fand sich lediglich ein Trend zur geringeren Verschlechterung ohne Signifikanz. In den MRT-Verlaufsuntersuchungen bestand eine signifikant geringere Zunahme der Gesamtfläche aller Herde im T2-betonten Bild, in den ersten Jahren fand sich sogar eine geringe Reduktion der kumulativen Läsionen im MRT.

Häufigste Nebenwirkungen von Interferon- $\beta$ -1b sind systemische grippeähnliche Symptome (»flu-like symptoms«) mit Fieber, Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen, die initial im Rahmen eines Uhthoff-Phänomens zu einer Symptomverschlechterung führen können. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle finden sich häufig, selten entwickeln sich Nekrosen. Häufigste Nebenwirkung ist eine milde Lymphozytopenie. Da depressive Symptome in Einzelfällen zum Suizidversuch geführt haben, sollten depressive Patienten Interferon- $\beta$ -1b nicht oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung respektive unter thymoleptischem Schutz erhalten. Aufgrund der antiproliferativen Wirkung von Interferon- $\beta$  sollte eine sichere Antikonzepktion gewährleistet sein.

**Interferon- $\beta$ -1a** Interferon- $\beta$ -1a (Avonex, Rebif) wird gentechnisch in CHO(»chinese hamster ovary«)-Zellen hergestellt und ist mit dem natürlichen Interferon- $\beta$  nahezu identisch. Die Substanz wurde in großen multizentrischen, doppelblinden und placebokontrollierten Studien untersucht. Die Substanz wird i.m. einmal (Avonex) oder s.c. dreimal (Rebif) wöchentlich mit je 22  $\mu$ g oder 44  $\mu$ g verabreicht. Es fanden sich eine Reduktion der Schubrate um etwa ein Drittel und eine signifikant verringerte klinische Verschlechterung gegenüber einer Placebobehandlung. Es zeigte sich eine Reduktion der kontrastmittelanreichernden Herde im MRT, und hinsichtlich des Läsionsvolumens profitierten die Patienten signifikant von Interferon- $\beta$ -1a.

Die möglichen Nebenwirkungen der Interferon- $\beta$ -1a-Therapie sind prinzipiell die gleichen wie bei Interferon- $\beta$ -1b.

Ein Problem könnte die Entwicklung von neutralisierender Aktivität (Antikörper) sein, die bei Interferon- $\beta$ -1b deutlich häufiger auftritt als bei Interferon- $\beta$ -1a. Die neutralisierende Aktivität scheint die Wirkung zu beeinträchtigen. Allerdings ist die Bedeutung dieser neutralisierenden Antikörper in der Literatur unterschiedlich bewertet. Ausschlaggebend scheint die anhaltende Titererhöhung zu sein. Bei Wirkungsverlust nach anfänglich guter Wirkung empfiehlt sich die zweimalige Bestimmung der neutralisierenden Aktivität im Abstand von ca. 12 Wochen in geeigneten Referenzlaboren (Bochum, Düsseldorf) mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen.

**Glatirameracetat** Eine andere Möglichkeit stellt die Behandlung mit dem Glatirameracetat (Copaxone) dar. Es handelt sich bei diesem Medikament um eine Mischung von zufällig synthetisierten Polypeptiden, die **Ähnlichkeit mit dem basischen Myelinprotein** haben und für einen Shift der TH1- zur TH2-Reaktion, vermutlich über die Induktion von protektiven T-Zellen von TH2-Typ verantwortlich sind. Glatirameracetat ist ein sehr gut

verträgliches Medikament, das in einer Dosierung von 20 mg täglich subkutan injiziert werden muss. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle sind häufig und teilweise sehr schmerzhaft. Zu beachten ist nach längerfristiger Behandlung auch ein Abbau des Unterhautfettgewebes in einem erheblichen Ausmaß.

Bei etwa 15% der Patienten treten sog. »systemische Postinjektionsreaktionen« auf, die an eine Hyperventilation erinnern und die nach spätestens 20 min folgenlos abklingen. Die mittlere Schubrate wird um knapp 30% gesenkt (erfasst nach 2 Jahren Behandlung), und der Score der Gesamtbehinderung ist nach Behandlung signifikant besser als nach Placebo.

In zwei neueren Head-to-head-Studien (O'Connor et al. 2009a; Mikol et al. 2008) war Glatirameracetat über einen Zeitraum von 2 Jahren klinisch sowohl Interferon- $\beta$ -1b (Betaferon, BEYOND) als auch Interferon- $\beta$ -1a (Rebif, REGARD) gleichwertig. Allerdings fanden sich Unterschiede in Bezug auf die T2-Läsionslast (BEYOND) und die Anzahl gadoliniumaufnehmender Herde (REGARD).

**IVIG** Intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIG) werden aufgrund ihrer immunologischen Wirkung auch bei der MS seit Jahren immer wieder eingesetzt, obwohl eine endgültig überzeugende Studie zur Effektivität und dementsprechend eine Zulassung in Deutschland bislang nicht vorliegt. Positive Studien gibt es zur schubförmig remittierenden MS, zur Protektion von postpartalen Schüben. Die IVIG werden allgemein gut vertragen. Manchmal auftretende Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg, Schwindel und Übelkeit lassen sich bei konsequenter Überwachung rechtzeitig durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit beherrschen. Schwere Komplikationen sind relativ selten, können aber lebensbedrohlich werden (anaphylaktische Reaktionen, akutes Nierenversagen, Thromboembolien, hämolytische Anämie). Derzeit kann der Einsatz von IVIG jedoch nur unter besonderen Voraussetzungen empfohlen werden und er ist off-label.

Gemäß der vorliegenden Studienevidenz wird der Einsatz dieser Präparate in der Basistherapie der MS wie folgt beurteilt:

- Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon- $\beta$ -Präparat oder Glatirameracetat, möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung bei aktivem Verlauf.
- In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten kommen weitere Substanzen, wie z. B. Azathioprin oder Immunglobuline für die Basistherapie infrage. Die monatliche Immunglobulingabe (Dosierung 0,2–0,4 g/kg KG) zur Schubprophylaxe während Schwangerschaft und Stillperiode wird derzeit als »möglicherweise effektiv« eingestuft.
- Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie ist die Umstellung auf ein anderes Interferon- $\beta$ -Präparat mit höherer Applikationsfrequenz bzw. höherer Dosierung möglich. Neben dieser Option kommt die Umstellung auf eine andere Verlaufsmodifizierende Maßnahme (z. B. Natalizumab oder Mitoxantron) in Betracht.
- Die Entscheidung zur Eskalation der Therapie durch Umstellung auf Mitoxantron oder Natalizumab sollte immer in Kooperation mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden.

**Mitoxantron** Mitoxantron ist ein synthetisches Antrazyklinderivat, das über die Hemmung der Nukleinsäuresynthese immun-suppressiv und zytostatisch wirkt. Mehrere kleine offene Studien haben bei schwerer schubförmig progredienter und chronisch-progredienter MS eine Wirkung nachgewiesen.

Nach mehreren kleinen positiven Studien führten die Ergebnisse der Europäischen Dosisvergleichsstudie (12 mg vs. 5 mg/m<sup>2</sup> KOF), der MIMS, an Patienten mit hochaktiver, schubförmiger MS zur Zulassung von Mitoxantron bei hoher Schubfrequenz bzw. sekundär progredientem Verlauf (Hartung et al. 2002). Nachgewiesen ist ein dosisabhängiger, signifikanter Effekt auf Schubrate, Krankheitsprogression und MRT-Aktivität.

### ⓘ Mitoxantron bei Eskalationstherapie

- Erstinfusion
  - EKG und Herzechokardiographie mit linksventrikulärer Auswurffraktion (LVEF)
  - 1 h vor Infusion 8 mg Ondansetron (Zofran) oder anderes Antiemetikum
  - 10–12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Mitoxantron als Kurzinfusion 30 min (Erstinfusion)
  - Zweite Gabe des Antiemetikums 8 h nach Infusion ad libitum
  - Chemotherapiepass mit Dosisangabe und LVEF. Leukozytennadir nach 9–14 Tagen
- Wiederholungsinfusion
  - Dosisanpassung: bei Leukozytennadir der letzten Infusion:
    - 3000/μl 10% Dosissteigerung
    - <2000/μl 10 mg/m<sup>2</sup> KOF Mitoxantron
    - <1000/μl 8 mg/m<sup>2</sup> KOF Mitoxantron

Mitoxantron wird alle 3 Monate als Kurzinfusion mit 10–12 mg pro m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei besonders hoher Krankheitsaktivität kann im Einzelfall eine Induktionstherapie mit monatlich einer Infusion über 3 Monate durchgeführt werden. Ab einer kumulativen Gesamtdosis von 100–140 mg pro m<sup>2</sup> KOF werden potenziell irreversible **Kardiomyopathien** beobachtet, so dass vor Beginn der Therapie und mindestens vor jeder zweiten Infusion eine **Echokardiographie** mit Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) und ein **EKG** durchgeführt werden sollten. Daneben sind Blutbildkontrollen notwendig, da eine Knochenmarkdepression mit Granulozytopenie nach 10–14 Tagen und eine milde Thrombozytopenie auftreten. Kontrollen von Leberenzymen und Retentionswerten gehören zur Routine. Seltener weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, sekundäre Amenorrhö, Cholestase, Alopezie, Nierenversagen und Entzündungen der Schleimhäute. Zu beachten sind auch Paravasate, da die hoch toxische Substanz zu schweren Nekrosen führen kann. In neueren Publikationen wurde auch über das vermehrte Auftreten von Leukämien berichtet – auch noch Jahre nach Beendigung der Therapie mit Mitoxantron. Zu beachten ist die Lebensmaximaldosis von 140 mg/m<sup>2</sup> KOF (Neuhaus et al. 2006).

**Natalizumab** Seit 2006 steht mit **Natalizumab (Tysabri)** eine weitere Substanz für die Eskalationstherapie der schubförmig verlaufenden MS zur Verfügung.

Hierbei handelt es sich um einen sog. monoklonalen Antikörper, dessen Eigenschaft es ist, aktivierte T-Zellen (mononukleäre Leukozyten) am Übertritt ins zentrale Nervensystem (ZNS) über die Blut-Hirn-Schranke im Gefäßendothel zu hindern. Demyelinisierte Läsionen enthalten mononukleäre Leukozyteninfiltrate, die unmittelbar an der Gewebeschädigung beteiligt sind. Die Leukozytenmigration aus dem Gefäßsystem ins Gewebe (z. B. Hirnparenchym) erfordert eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen an der Leukozytenoberfläche und komplementären Liganden an der Oberfläche von Endothelzellen. Bei der MS spielt die Interaktion zwischen  $\alpha_4\beta_1$ -Integrinen und Rezeptoren der Endothelzellen eine entscheidende Rolle. Diese Leukozytenintegrine sind heterodimere Glykoproteine, die aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette bestehen. Natalizumab enthält humanisierte neutralisierende IgG4κ-monoklonale Antikörper gegen Leukozyten- $\alpha_4$ -Integrine. Durch die Blockade der  $\alpha_4$ -Integrine unterbindet Natalizumab die Invasion von aktivierten T-Zellen in entzündetes Gewebe auch ins ZNS. Dies macht den therapeutischen Effekt von Natalizumab in der Behandlung der MS aus (Frohmann et al. 2006; Hauser u. Weiner 2006; Ropper 2006).

Zwei Phase-III-Studien waren Grundlage der Zulassung von Natalizumab (Polman et al. 2006; Rudick et al. 2006). In beiden Studien (AFFIRM, SENTINEL) wurden Patienten mit schubförmig remittierender MS behandelt, ausgeschlossen wurden Patienten mit primärer und sekundär chronisch-progredienter MS.

In der AFFIRM-Studie wurden 942 Patienten randomisiert (2:1) und erhielten entweder Natalizumab oder Placebo über eine Infusion alle 4 Wochen über 2 Jahre. Ein Neurologe, der nicht in die Behandlungskriterien eingeweiht war, sollte die Schübe und die Behinderungsprogression mittels EDSS evaluieren. Es wurde ein Baseline-MRT, eine MRT nach einem Jahr und nach zwei Jahren durchgeführt (Miller et al. 2007).

Die Behandlung mit Natalizumab führte zu einer Reduktion der Behinderung von 29 auf 17% ( $p=0,001$ , »number needed to treat« NNT =9). Die Wahrscheinlichkeit, schubfrei zu bleiben, verringerte sich von 41% auf 67% nach zwei Jahren (NNT =4). Unter der Therapie mit Natalizumab war die Anzahl neuer gadoliniumaufnehmender Herde im MRT nach 2 Jahren um 92% reduziert ( $p=0,001$ ).

In der SENTINEL-Studie wurden die Patienten aktiv mit Interferon- $\beta$ -1a behandelt und erhielten entweder zusätzlich Placebo oder Natalizumab. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die mindestens einen Schub innerhalb der vorausgegangenen 12 Monate unter Therapie mit Interferon- $\beta$  aufwiesen. 1171 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, zeigten eine geringere Behinderungsprogression als diejenigen Patienten, die mit nur Interferon- $\beta$ -1a behandelt wurden (23% gegenüber 29%; NNT =17) und blieben mit höherer Wahrscheinlichkeit schubfrei (61% gegenüber 37%; NNT =5). Überdies zeigten sie eine Reduktion gadoliniumaufnehmender Herde im MRT um 89%. Die Studie wurde jedoch einen Monat vor dem geplanten Studienende abgebrochen, weil bei zwei Patienten eine progressive multifokale Enzephalopathie (PML) auftrat (Stüve et al. 2007). Beide Patienten erhielten eine Kombinationstherapie.

Natalizumab ist seit Juli 2006 zur Behandlung der schubförmig remittierenden Verlaufsform der MS zugelassen bei klinisch

hoher Schubaktivität (mehr als ein Schub in 12 Monaten) und Hochrisikopatienten (hohe T2-Läsionslast im MRT und schwere multifokale Krankheitsschübe) auch als Primärtherapie und bei Versagen einer Basistherapie mit  $\beta$ -Interferonen oder Glatirameracetat. Für die Behandlung von Patienten mit sekundär chronisch-progredienter und primär chronisch-progredienter MS besteht keine Zulassung.

Natalizumab sollte in Zentren mit hoher Expertise in der Behandlung von MS durchgeführt werden, da es unter den Infusionen zu Hypersensitivitätsreaktionen kommen kann mit Fieber bis zum anaphylaktischen Schock (<1%) und in leichteren Fällen zu Hautreaktionen mit Urtikaria (ca. 4%). Diese Ereignisse treten in der Regel innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auf, in den meisten Fällen nach der zweiten oder dritten Infusion.

Natalizumab wird über einen peripheren venösen Zugang in einer Dosis von 300 mg in 4-wöchigen Intervallen über einen Zeitraum von einer Stunde infundiert unter Überwachung durch geschultes Fachpersonal (Kappos et al. 2007).

Aufgrund der möglichen Entwicklung einer PML unter der Therapie mit Natalizumab ist vor Beginn der Therapie ein kraniales MRT als Basisuntersuchung erforderlich, und die Patienten sollten vierteljährlich klinisch untersucht werden unter spezieller Berücksichtigung neuropsychologischer Funktionen (Bartt 2006; Miller et al. 2007). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML muss die Therapie mit Natalizumab unterbrochen werden und es muss eine Diagnostik mit MRT und Liquor erfolgen. Patienten mit vorausgegangener Immunsuppression (z. B. Mitoxantron) sollten erst nach einem mindestens 3-monatigen therapiefreien Intervall mit Natalizumab behandelt werden (■ Abb. 45.13). Derzeit sind weltweit 30 Fälle einer PML unter Therapie mit Natalizumab bekannt (Stand Dezember 2009) bei über 60.000 behandelten Patienten weltweit (Stüve et al. 2006).

Neben einer PML als unerwünschtem Ereignis waren Infektionen in den Studien eher selten, was auch den klinischen Erfahrungen im Behandlungsalltag entspricht. Es kam zu keinen anderen opportunistischen Infektionen und es fand sich kein erhöhtes Krebsrisiko.

Persistierende neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab entwickeln sich bei etwa 6% der Patienten, häufiger bei Patienten mit Infusionsreaktionen. Neutralisierende Antikörper heben die Wirkung von Natalizumab auf (Calabresi et al. 2007). Insbesondere bei Patienten mit Infusionsreaktionen und bei Wirkungsverlust nach initial gutem Therapieeffekt sollte eine Bestimmung der Antikörper erfolgen (Referenzlabor in Bochum bei Prof. Gold).

Die optimale Dauer der Therapie Natalizumab ist nicht bekannt. Ob ein klinischer Effekt über einen Zeitraum von 2 Jahren zu erwarten ist, bleibt offen, ist aber nach klinischer Erfahrung wahrscheinlich. Allerdings ist dabei zu bedenken, dass das Auftreten einer PML eher nach längerer Behandlungsdauer mit Natalizumab zu erwarten ist. Insofern sollte nach einer Behandlungsdauer von mehr als 24 Monaten die Umstellung auf ein Basispäparat erwogen werden. Für dieses Vorgehen existieren jedoch ebenfalls keine Daten (Ransohoff 2007).

**Cladribin** Cladribin ist ein synthetisches Nukleosidanalogen, das durch eine sequenzielle Phosphorylierung aktiviert wird und zu einer dosisabhängigen Lymphozytendepletion führt.

Insgesamt 1326 Patienten mit schubförmig remittierender MS (nach McDonald-Kriterien) wurden in einer großen multizentrischen Studie (CLARITY) über einen Zeitraum von 2 Jahren (+2 Jahre Extensionsphase) untersucht. Der Studienschluss erfolgte nach einer 1:1:1-Randomisierung in drei Studienarme mit Placebo, Cladribin in einer Dosierung von 5,25 mg/kg KG oder Cladribin in einer Dosierung von 3,5 mg/kg KG in oraler Verabreichung. Die Patienten der Therapiegruppe mit der höheren Dosierung erhielten 4 Zyklen über 5 Tage (3,5 mg/kg KG Gesamtdosis) im ersten Jahr und 2 Zyklen über 5 Tage (1,75 mg/kg KG Gesamtdosis) im zweiten Jahr. Die Patienten der Therapiegruppe mit der niedrigeren Dosierung erhielten jeweils 2 Zyklen über 5 Tage in beiden Jahren (jeweils 1,75 mg/kg KG Gesamtdosis).

Es konnten sowohl für die niedrige als auch für die höhere Dosierung alle Studienendpunkte signifikant erreicht werden. Die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo konnte um 58% (niedrige Dosis) und um 55% (hohe Dosis) gesenkt werden (für beide Dosierungen  $p < 0,001$ ). Die Behinderungsprogression (EDSS) konnte gegenüber Placebo um 33% (niedrige Dosierung;  $p = 0,018$ ) und um 31% (hohe Dosierung;  $p = 0,028$ ) verringert werden. Die Anzahl gadoliniumanreichernder Läsionen im MRT konnte im Vergleich zu Placebo um 85,7% (niedrige Dosis) und um 87,9% (hohe Dosis) gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Gleiches fand sich für das Neuaufreten von T2-Läsionen ( $p < 0,001$ ) für beide Dosierungen.

Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen bei 5,8% therapiebedingter Studienabbrüchen unter Cladribin. Häufigste Nebenwirkungen waren Lymphopenien (26,7% bedingt durch den Wirkmechanismus). Es fanden sich keine ernstesten opportunistischen Infektionen. Bei 2,3% der Patienten kam es zu einer auf die Haut begrenzten Herpes zoster-Infektion. In der Cladribin-Gruppe (dosisunabhängig) wurden allerdings im Verlauf der Studie vier isolierte maligne Tumore beobachtet.

**Fingolimod FTY720** (Gilenga) ist ein Strukturanalogen von Sphingosin, dessen phosphorylierte Form an vier der fünf S1P-Rezeptoren bindet. Diese Rezeptoren modulieren verschiedene zelluläre Prozesse. FTY720 reduziert reversibel die Anzahl zirkulierender Lymphozyten um ca. 70% und wirkt peripher und wahrscheinlich auch zentralnervös (O'Connor et al. 2009b).

In einer internationalen multizentrischen Studie wurden insgesamt 1292 Patienten rekrutiert (TRANSFORMS) und in drei Therapiearme 1:1:1 randomisiert. 431 Patienten erhielten 0,5 mg, 426 Patienten 1,25 mg FTY720 oral und 435 Patienten erhielten Interferon- $\beta$ -1a i.m., wobei alle Patienten sowohl eine orale als auch eine intramuskuläre Applikation erhielten (FTY720 Verum oral und Placebo i.m. oder Placebo oral und Interferon- $\beta$ -1a Verum). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit schubförmiger MS (nach revidierter Fassung der McDonald-Kriterien 2005) mit mindestens einem Schub im vorausgegangenen Jahr bzw. mindestens 2 Schüben in den vorausgegangenen 2 Jahren und einem EDSS zwischen 0 und 5,5.

Mit beiden verabreichten Dosierungen von FTY720 konnte eine im Vergleich zu Interferon- $\beta$ -1a (30  $\mu$ g 1-mal wöchentlich

**Indikation**

Hohe Krankheitsaktivität trotz immunmodulatorischer Basistherapie (Kriterien nach Freedman, J Neurol 2002)	Bitte abhaken (✓)
Rasch fortschreitende schubförmig remittierend verlaufende MS (mindestens 2 schwere Schübe im letzten Jahr)	
Zustimmung zur Therapie nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung des Patienten über Wirkung und sämtliche Nebenwirkungen	

**Kontraindikationen**

Verdacht auf PML (klinisch, MRT, pos. JC-PCR im Liquor)	Bitte abhaken (✓)
Immunsuppression (Mitox < 3 Monate, Cyclo, andere Immunsuppressiva)	
Virusinfektionen (HIV, Hepatitis, andere bekannte Infektionen)	
Opportunistische Infektionen	
Bekanntes Tumorleiden	
Bekannte Allergie gegen Natalizumab	
Schwangerschaft Stillzeit	

**Untersuchungen vor Therapiebeginn**

Untersuchung	Datum	Befund
CMRT		
Rö Thorax		
Gynäkologe/Urologe (bei Männern > 40)		
Hautarzt (Inspektion Haut)		
Oberbauchsonographie		
Labor (Diff.BB, CRP, Urinstatus, Leber-Nierenwerte)		
Immunstatus (Diff.BB, T4/T8-Ratio)		

■ **Abb. 45.13** Risikomanagement bei Therapie mit Natalizumab – Indikationsstellung und Verlaufsdokumentation

i.m.) signifikante Reduktion der Schubrate nach einem Jahr (52% für 0,5 mg; p<0,001 und 38% für 1,25 mg; p<0,001) erreicht werden. Eine signifikante Reduktion Gd-aufnehmender Herde konnte ebenfalls für beide Dosierungen im Vergleich zu Interferon-β-1a gezeigt werden. Häufigste Nebenwirkungen unter FTY720 waren Kopfschmerzen (ca. 20%), Entzündungen des Nasenrachenraumes (ca. 20%) und Fatigue (ca. 12%). Leberwerterhöhungen fanden sich bei 7–8%. In 8 Fällen fand sich ein Makulaödem unter FTY720 und in einem Fall unter Inter-

feron-β-1a. In 4 Fällen traten Basaliome und in 3 Fällen ein Melanom unter FTY720 auf. Zu Todesfällen kam es unter der höheren Dosis von FTY720 durch eine primäre disseminierte Varizella-Zoster-Infektion während gleichzeitiger Hochdosis-Steroidbehandlung aufgrund eines MS-Schubes und eine Herpes-simplex-Enzephalitis, bei der die Therapie erst 7 Tage nach Auftreten begonnen wurde. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich bei der placebokontrollierten FTY720-Studie (FREE-DOMS).




**Alemtuzumab** In einer Phase-II-Studie (CAMMS223, Coles et al. 2008) konnte Alemtuzumab die Schubfrequenz gegenüber Interferon- $\beta$ -1a (Rebif 44  $\mu$ g 3-mal wöchentlich s.c.) um 74% ( $p < 0,001$ ) reduzieren, ebenso die Behinderungsprogression um 71% ( $p < 0,001$ ). Dieser Effekt blieb auch nach 3 und 4 Jahren Beobachtungszeit konstant erhalten.


Die Patientenrekrutierung für zwei Phase-III-Studien (CARE-MS I, therapie-naive Patienten mit bis zu 3 Jahren Krankheitsverlauf, und CARE-MS II, mit Basistherapie vorbehandelte Patienten mit bis zu 10 Jahren Krankheitsverlauf) mit Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon- $\beta$ -1a ist abgeschlossen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren eine immunvermittelte thrombozytopenische Purpura (ITP, ein Todesfall) und in ca. 30% der Fälle Schilddrüsenfunktionsstörungen.


**Weitere Medikamente** Weitere Studien mit Daclizumab (Bielekova et al. 2009), Laquinimod (Comi et al. 2008; Preiningerova 2009), Teriflunomid und Rituximab befinden sich in der Rekrutierungsphase (Hauser et al. 2008).

Für alle neuen Substanzen, insbesondere die monoklonalen Antikörper, gilt aufgrund ihres komplexen Nebenwirkungsprofils, dass hier besondere, standardisierte Überwachungsprogramme (s. Natalizumab,  Abb. 45.13) erforderlich sind und die Anwendung eine besondere Expertise in der Behandlung der MS voraussetzt.

#### Fall 1: S. L., weiblich 29 Jahre


- Erstdiagnose: 05/2006
- Erstmanifestation: 2004 (2 Schübe) nach Anamnese
- Verlaufsform: Schubförmig remittierende Verlaufsform
- Begleiterkrankungen: Hypertonie, Depression
- EDSS: 3,5
- Baseline-MRT 05/06: Multiple T2-Läsionen supratentoriell in MS-typischer Konfiguration, 4 infratentorielle T2-Läsionen, 2 Gd-Herde
- Basistherapie: 06/2006 – 03/2007, Interferon- $\beta$ -1b, keine Vorbehandlung mit Chemotherapie
- Schübe unter Basistherapie: 09/2006, 02/2007, 03/2007
- MRT vor Natalizumab: 03/2007: 20 T2-Läsionen, mindestens 12 Gd-Herde
- Beginn Natalizumab: 04/2007, EDSS 4,0
- Verlaufs-MRT ( Abb. 45.14):
  - 07/2007: unveränderte Anzahl T2-Läsionen, 2 Gd-Herde
  - 11/2007: unveränderte Anzahl T2-Läsionen, keine Gd-Herde
  - 05/2008: keine Änderung
  - 12/2009 26 T2-Läsionen, keine Gd-Herde, Balkenatrophie
- EDSS im Verlauf:
  - 07/2007: 3,0 (schubfrei)
  - 09/2007: 3,0 (subjektiv gebessert, schubfrei)
  - 01/2008: 3,0 (schubfrei)
  - 05/2008: 3,0 (schubfrei)
  - 01/2009: 3,0 (schubfrei)
  - 06/2009: 3,0 (schubfrei)
  - 12/2009: 3,0 (schubfrei)
- Laborauffälligkeiten: Kontinuierliche leichte Leukozytose und leichte CRP-Erhöhung
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Natalizumab: Rezidivierende Infekte der oberen Luftwege
- Letzte Gabe Natalizumab: 12/2009, 35. Zyklus

#### Fall 2: G. H., weiblich, 42 Jahre

- Erstdiagnose: 12/2007
- Erstmanifestation: Schubverdächtige Symptome seit 2000 (Schwindel, Konzentrationsstörungen, Schmerzen)
- Verlaufsform: Schubförmig remittierende Verlaufsform
- Begleiterkrankungen: Keine
- EDSS: 3,5
- Baseline-MRT 12/2007: Multiple T2-Läsionen infra- und supratentoriell in MS-typischer Konfiguration, keine Gd-Herde
- Basistherapie: 02/2008 – 04/2008 Interferon- $\beta$ -1b, keine Vorbehandlung mit Chemotherapie, 04/2008 Plasmaseparation
- Schübe unter Basistherapie: 03/2008, 04/2008
- MRT vor Natalizumab:
  - 04/2008: Multiple T2-Läsionen und infra- und supratentorielle Herde
  - 05/2008: Zunahme und Vergrößerung der Gd-Herde
- Beginn Natalizumab: 05/2008; EDSS 5,5
- Verlaufs-MRT: 06/2009: multiple infra- und supratentorielle T2-Läsionen, keine Befundprogredienz, keine Gd-Herde
- EDSS im Verlauf ( Abb. 45.15):
  - 06/2008: 4,0 (deutliche klinische Besserung)
  - 07/2008: 4,0 (schubfrei)
  - 10/2008: 3,5 (Besserung, schubfrei)
  - 01/2009: 3,5 (schubfrei)
  - 06/2009: 3,0 (schubfrei)
  - 08/2009: 2,5 (Besserung, schubfrei)
  - 12/2009: 2,5 (schubfrei)
- Laborauffälligkeiten: keine
- UAW unter Natalizumab: keine
- Letzte Gabe Natalizumab: 12/2009, 21. Zyklus

#### ■ Therapie des schubförmig progredienten und sekundär chronisch-progredienten Verlaufs

Eine Wirksamkeit von Interferon- $\beta$ -1b ist auch bei den schubförmig progredienten und sekundär progredienten Verläufen in einer großen Studie belegt, und Betaferon ist für diese Indikation zugelassen. Bei schweren Verläufen bleibt mit der Eskalationstherapie weiterhin der Zugriff auf die chemotherapeutisch wirksamen Medikamente wie **Mitoxantron** und **Cyclophosphamid**.

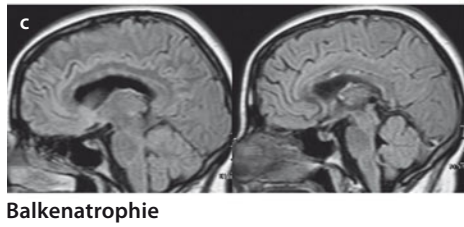
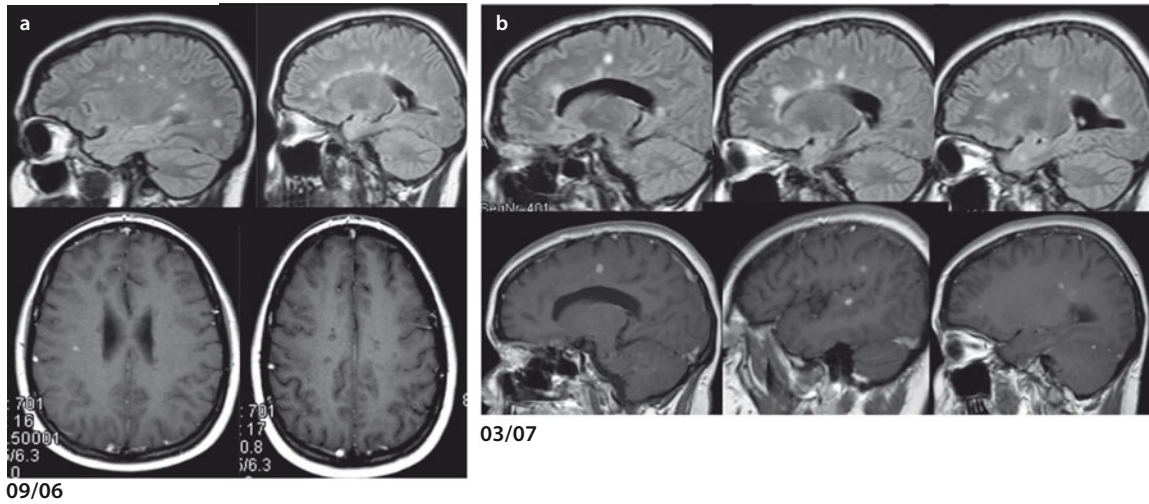
Durch Quervernetzung der DNA wirkt **Cyclophosphamid** als Alkylans sowohl zytotoxisch als auch immunsuppressiv. Nach anfänglich widersprüchlichen Ergebnissen weist eine randomisierte kontrollierte Studie bei schwerer progredienter MS darauf hin, dass die sonst in der Regel innerhalb von 1 ½ Jahren nach Induktionsbehandlung auftretende erneute Progression durch eine intermittierende Cyclophosphamidbehandlung verhindert werden kann (Gladstone et al. 2006). Patienten mit häufigen oder schweren Schüben, die durch andere Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren nicht zu beeinflussen sind, so dass kurzfristig ein kritisches Ausmaß der Behinderung zu befürchten wäre, sind Kandidaten für eine intermittierende Pulstherapie ( Therapieempfehlungen).

#### Cyclophosphamid bei schubförmig progredienter, sekundär progredienter und primär chronisch-progredienter MS

- Intermittierende Pulstherapie
  - 700 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) i.v. alle 2 Monate (12-mal)



S.L., w., 29 Jahre



S.L., w., 29 Jahre

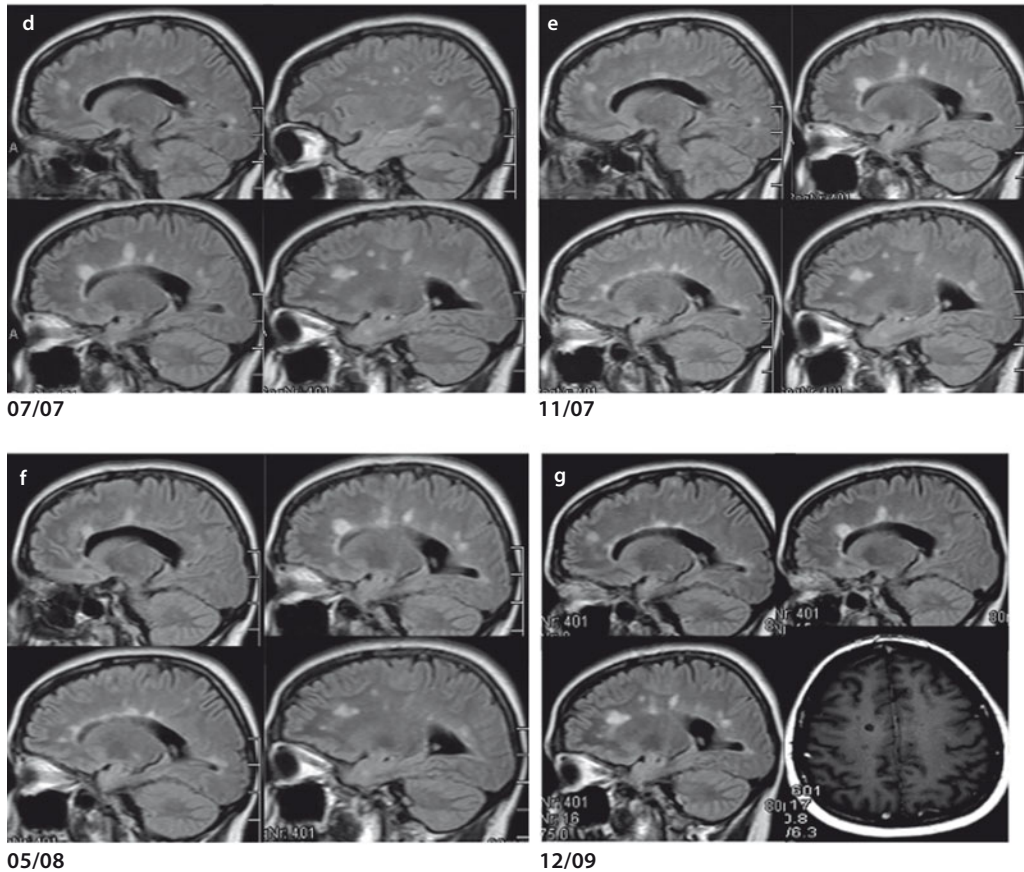
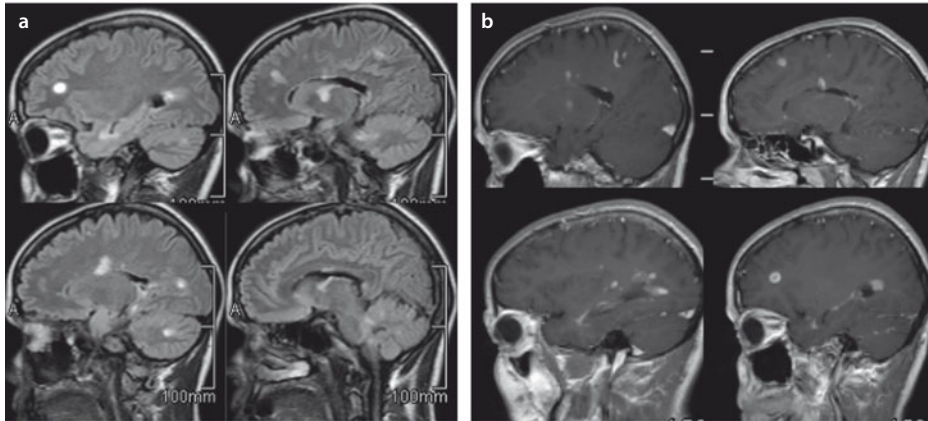


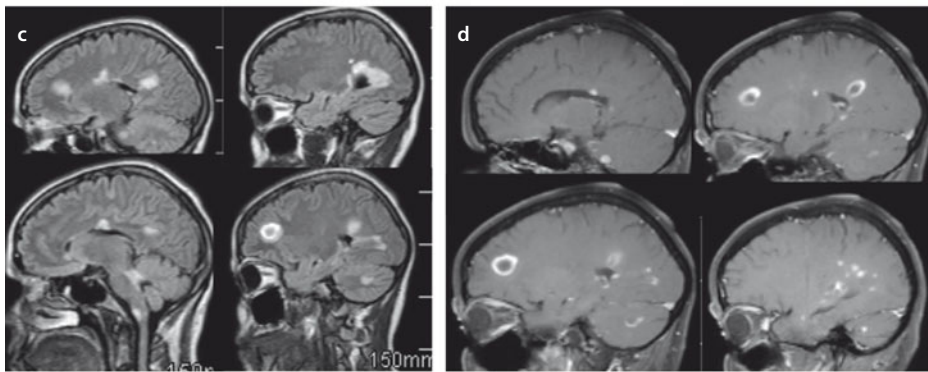
Abb. 45.14a–g Verlaufs-MRT Fall 1. a 09/2006, b 03/2007, c Balkenatrophy, d 07/2007, e 11/2007, f 08/2008, g 12/2009

G.H., weibl., 42 Jahre



03/08

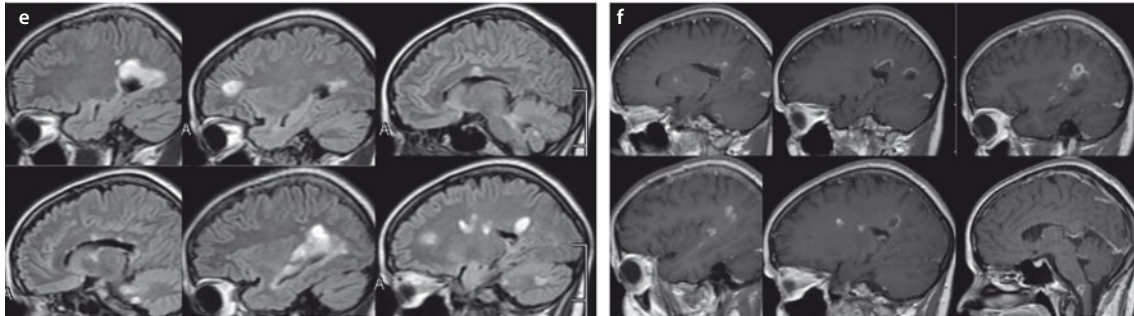
03/08 Gd



04/08

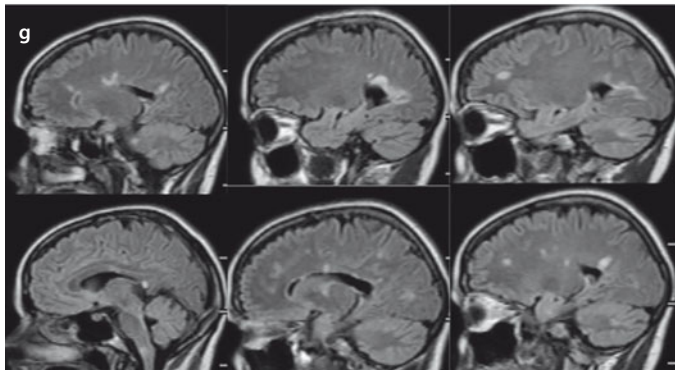
04/08 Gd

G.H., weibl., 42 Jahre



05/08

05/08 Gd



06/09

■ Abb. 45.15a–g Verlaufs-MRT Fall 2. a 03/2008, b Gd 03/2008, c 04/2008, d Gd 04/2008, e 05/2008, f Gd 05/2008, g 06/2008



- Dosisanpassung bei den jeweils folgenden Applikationen je nach Tiefststand der Leukozyten (angestrebt werden etwa 2000/μl)
- Begleitmedikation
  - Flüssigkeitszufuhr >3 l/24 h
  - Mesna 200 mg i.v. Stunde 0, 4, 8, 12 (Zystitisprophylaxe)
  - Ondansetron 8 mg i.v. 15–30 min vorher, 4 und 8 h danach
  - Prednisolon 1 mg/kg KG i.v. morgens
- Kontrollen
  - Differenzialblutbild 2-mal/Woche, bis Tiefstpunkt der Leukozytenzahl durchschritten ist

Neben einer knochenmarkdepressiven Wirkung, Blasentoxizität, Übelkeit und Erbrechen sind die Patienten über das **erhöhte Malignomrisiko** aufzuklären. Außerdem wird eine Azoospermie induziert.

#### ■ Therapie des primär chronisch-progredienten Verlaufs

Der primär chronisch-progrediente Verlauf ist am schwierigsten medikamentös zu beeinflussen. Neben den bereits erwähnten Therapien gibt es positive Berichte über **Methotrexat** und **Cladribin**. **Methotrexat** führt als Folsäureantagonist zu einer Störung der Nukleinsäuresynthese. In einer relativ kleinen Studie erhielten Patienten 7,5 mg Methotrexat oral einmal pro Woche über 2 Jahre. Der Effekt war nur unter Berücksichtigung spezieller klinischer Skalen zur Beurteilung der Kraft in den oberen Extremitäten und nur für die Untergruppe der Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS signifikant. In einer anderen placebokontrollierten Studie fand sich eine Verminderung von Schüben und von Progressionen bei schubförmiger MS, kein Effekt jedoch bei Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf.

Methotrexat ist in der Dosierung von 7,5 mg einmal pro Woche gut verträglich. Stomatitis, Haarausfall, Leukozytopenien und Leberwertveränderungen können auftreten, werden aber kaum beobachtet. Eine Tumorinduktion durch diese Applikation ist bisher nicht belegt.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf erhielten Patienten zwei Jahre 0,7 mg/kg KG/Monat als Dauerinfusion jeweils über eine Woche. Bis auf eine Knochenmarkdepression wurde die Behandlung gut vertragen und führte zu einer häufigeren Stabilisierung des Schweregrades und einer Abnahme des Läsionsvolumens im MRT.

Sämtliche bisher durchgeführten Studien mit  $\beta$ -Interferonen und Glatirameracetat verliefen negativ bzw. es zeigten sich nur marginale Effekte (Wolinsky et al. 2007). In einer randomisierten doppelblinden multizentrischen placebokontrollierten Studie mit **Rituximab** konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe gefunden werden – allerdings zeigte sich in einer Subgruppenanalyse, dass jüngere Patienten mit einer höheren Entzündungsaktivität von der Behandlung profitierten (Hawker et al. 2009).

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie wird die Sicherheit und Wirksamkeit von 0,5 mg/Tag **FTY720** oral gegen Placebo bei Patienten mit

primär progredienter MS untersucht (INFORMS – INvestigating FTY720 ORal in primary progressive MS). Primäres Studienziel ist der Zeitpunkt bis zum Eintritt einer messbaren Zunahme der Behinderung. Dies ist definiert durch drei verschiedene Modalitäten:

- 3 Monate kontinuierliche Verschlechterung (20% bezogen auf die Baseline im »25 foot walk test«) oder
- 3 Monate kontinuierliche Verschlechterung bezogen auf den EDSS (1 Punkt bei Patienten mit einem Baseline-EDSS von 3,5–5,0 und 0,5 Punkten bei Patienten mit einem Baseline-EDSS von 5,5 oder 6,0) oder
- 3 Monate kontinuierliche Verschlechterung (20% bezogen auf die Baseline im »nine hole peg test«).

Geplant ist die Rekrutierung von 650 Patienten in einer 1:1-Randomisierung.

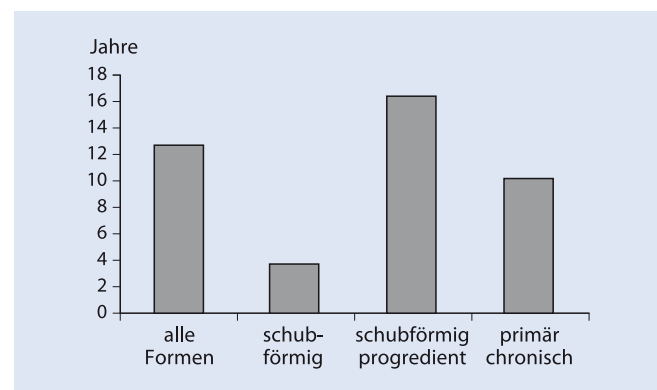
#### ■ Prognose

##### ■ Lebenserwartung und Mortalität

Nach neueren Daten beträgt die mittlere Lebenserwartung nach Diagnosestellung 28 Jahre für Männer und 33 Jahre für Frauen. Damit verkürzte sich die Lebenszeit durch die MS bei Frauen um 16,4 Jahre, bei Männern um etwa 11,6 Jahre. Genauer lässt sich dies abschätzen, wenn man die Lebenserwartung in Bezug zur Verlaufsform setzt (■ Abb. 45.16).

Ein wichtiger Zusammenhang besteht zwischen der Progressionsgeschwindigkeit (Progressionsindex = Behinderung nach EDSS geteilt durch Krankheitsdauer) und der Lebenserwartung. Auch die Länge des Intervalls zwischen dem ersten und zweiten Schub gilt als prognostischer Marker. Die Hälfte der Patienten, die 40 Jahre nach Krankheitsbeginn noch lebten, hatte ein mindestens 10-jähriges Intervall zwischen dem 1. und 2. Schub. Zu einem gegebenen Zeitpunkt entscheidet der Behinderungsgrad über die Überlebenswahrscheinlichkeit: Von Patienten ohne Behinderung leben nach 10 Jahren noch 94%, von denen mit leichter Behinderung noch 80%, von denen mit mäßiggradiger Behinderung noch 69%, und bei schwerer Behinderung erreichen nur noch 28% 10-Jahre-Überlebenszeit.

MS-Patienten sterben selten unmittelbar an der MS, sondern zumeist an den MS-Komplikationen, am häufigsten an Broncho-



■ Abb. 45.16 Verkürzung der Lebenserwartung (in Jahren) durch die MS entsprechend der verschiedenen Verlaufsformen. (Mod. nach Brønnum-Hansen et al. 1994, mit freundlicher Genehmigung)



pneumonien, Pyelonephritiden oder einer Sepsis (zwei Drittel der Patienten), ein Drittel verstirbt an MS-unabhängigen Erkrankungen.

### ■ Faktoren mit Einfluss auf die Prognose

**Erkrankungsalter und Geschlecht** Ein frühes Erkrankungsalter vor dem 30. Lebensjahr ist im Vergleich zum späteren Beginn nach dem 40. Lebensjahr mit einer besseren Prognose verknüpft. Dies liegt an dem signifikant häufigeren primär chronischen Verlauf bei älteren Patienten.

Die meisten Autoren finden keinen geschlechtsspezifischen Unterschied der Prognose.

**Erstsymptome** Patienten, die zu Beginn eine Optikusneuritis und lediglich Sensibilitätsstörungen entwickeln, haben in der Regel eine günstige Prognose. Entwickeln Patienten bereits in den ersten 5 Jahren nach Krankheitsbeginn deutliche zerebellare und pyramidale Ausfälle, muss nach 15 Jahren in 90% der Fälle mit einer schweren Behinderung gerechnet werden.

**Zahl der Schübe** Die Zahl und Schwere der Schübe lässt keine eindeutige prognostische Beurteilung zu, da die bisherigen Literaturangaben widersprüchlich sind.

**Entwicklung des Behinderungsgrades** Hier gilt die »Fünfjahresregel nach Kurtzke«: Der Behinderungsgrad 5 Jahre nach Krankheitsbeginn entspricht durchschnittlich etwa Dreiviertel desjenigen nach 10 und 15 Jahren. Liegt ein gutartiger Verlauf in den ersten 5 Krankheitsjahren vor (0–2 Punkte auf der Kurtzke-Skala, 5 Jahre nach Krankheitsbeginn), so ergibt sich auch 15 Jahre nach Krankheitsbeginn in zwei Dritteln der Fälle der gleiche Befund und nur bei 10% eine ausgeprägte Behinderung (mehr als 6 Punkte). Liegt dagegen bereits nach 5 Jahren eine ausgeprägte Behinderung vor, so kann nach 15 Jahren nur ganz ausnahmsweise mit einem besseren Befund gerechnet werden.

**MRT** Zumindest bei der Optikusneuritis lassen Zahl und Größe der Herde im MRT zu Beginn der Erkrankung eine prognostische Aussage zu. Bei Optikusneuritis und anderen monosymptomatischen Initialformen war der Nachweis mehrerer Herde im MRT häufiger in der Gruppe zu finden, die bald eine MS entwickelten.

**Arbeits- und Gehfähigkeit** Trotz großer Unterschiede in den einzelnen Untersuchungen lassen sich folgende Aussagen machen: 30% der Patienten sind nach 15- bis 20-jähriger Krankheitsdauer zumindest noch teilweise gehfähig. Die Arbeitsfähigkeit wird in erster Linie durch spastische Paresen, Koordinations- und Blasenstörungen eingeschränkt.

Zusammengefasst gelten als prognostische Indikatoren für einen günstigeren Verlauf:

- Gehfähigkeit,
- minimale pyramidale und zerebellare Ausfälle in den ersten 5 Krankheitsjahren,
- prompte Rückbildung der Initialsymptome,
- Alter zu Beginn unter 35 Jahren,
- monofokaler Beginn,

- rasches Auftreten der Initialsymptome,
- kurze Dauer des letzten Schubes,
- Fehlen von zerebellaren Ausfällen zu Beginn der Krankheit.

### ? Facharztfragen

1. Nennen Sie mindestens 4 wichtige Differenzialdiagnosen der MS.
2. Welche diagnostischen Methoden sind zur Diagnosesicherung besonders hilfreich?
3. Warum sollte zur Diagnostik der MS auch eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis erfolgen?
4. Welche Faktoren zur Ätiologie und Pathogenese der MS werden als bedeutend diskutiert?
5. Welche Bedeutung wird den autoreaktiven T-Lymphozyten in der Pathophysiologie zugeschrieben?
6. Welche Bedeutung hat die Blut-Hirn-Schranke?
7. Nennen Sie die typischen Verlaufsformen der MS.
8. Wie ist ein Krankheitsschub definiert?
9. Welches sind vorherrschende Initialsymptome der MS?
10. Gibt es MS-spezifische Patterns kognitiver Defizite?
11. Nennen Sie Varianten der MS.
12. Welche Basistherapeutika der MS kennen Sie?
13. Warum ist ein früher Therapiebeginn sinnvoll und welche Studien stützen diesen Ansatz?
14. Wie häufig leiden MS-Patienten unter einem Fatigue-Syndrom?
15. Welche Substanzen stehen für die Eskalationstherapie zur Verfügung?

## 45.1 Literatur

### 45.1.1 Zitierte Literatur

- Achiron A, Barak Y (2003) Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 443–446
- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L et al. (1994) Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 44: 420–425
- Barkhof F, Filippi M, Miller D et al. (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120: 2059–2069
- Bartt RE (2006) Multiple sclerosis, Natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 19: 341–349
- Bates D (1994) The diagnosis of multiple sclerosis. Proceedings of the MS forum modern management workshop. Professional Postgraduate Services Europe, Worthing, U.K.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al. (1992) A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 326: 581–588
- Bielekova B, Howard T, Packer AN et al. (2009) Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66: 483–489
- Brønnum-Hansen H, Koch-Hendriksen N, Hyllested K (1994) Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: A nation-wide, longterm epidemiologic survey. *Neurology* 44: 1901–1907
- Brück W, Stadelmann C (2005) The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol* 18(3): 221–224
- Burt RK, Loh Y, Cohen B et al. (2009) Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: phase I/II study. *Lancet Neurol* 8: 244–253

- Calabrese M, Filippi M, Rovaris M et al. (2008) Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis. A longitudinal MRI study. *NeuroImage* 42: 1324–1328
- Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C et al. (2007) The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 69: 1391–1403
- Chang A, Smith MC, Yin X et al. (2008) Neurogenesis in the chronic lesion of multiple sclerosis. *Brain* 131: 2366–2375
- Chen JT, Collins DL, Atkins HL et al. (2008) Magnetisation transfer ratio evolution with demyelination and remyelination in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 63: 254–262
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al. (2008) Alemtuzumab vs interferon- $\beta$ -1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 359: 1786–1801
- Comi G, Pulizzi A, Rovaris M et al. (2008) Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 371: 2085–2092
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M et al. (2009) Effect of Glatirameracetat on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 374: 1503–1511
- De Seze J, Arndt C, Jeanjean L (2008) Relapsing inflammatory optic neuritis: Is it neuromyelitis optica. *Neurology* 70: 2075–2076
- De Stefano N, Matthews PM, Filippi M et al. (2003) Evidence of early cortical atrophy in MS: Relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 60: 1157–1162
- Ebers GC (2008) Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7: 268–277
- Faiss JH (2006) MS – Nursing. In: Schmidt RM, Hoffmann F (Hrsg) *Multiple Sklerose* 4. Aufl. Urban & Fischer, München, S 389–394
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. (1988) Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38: 1822–1825
- Fernando KTM, Tozer DJ, Miszkil KA et al. (2005) Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 128: 2911–2925
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS (2006) Multiple Sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354: 942–955
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A et al. (2009) The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 132: 1175–1189
- Gauthier SA, Berger AM, Liptak Z et al. (2009) Rate of brain atrophy in benign versus early multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66: 234–237
- Gladstone DE, Kenneth W, Zamkoff W et al. (2006) High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 63: 1388–1393
- Goodin DS (2008) Disease-modifying therapy in multiple sclerosis. Update and clinical implications. *Neurology (Suppl)* 71: S8–S13
- Hardt C (2006) Genetik und Umweltfaktoren. In: Schmidt RM, Hoffmann F (Hrsg) *Multiple Sklerose*. Urban & Fischer, München, S 19–31
- Hartung HP, Gonsette R, König N et al. (2002) Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 360: 2018–2025
- Hartung HP, Warnke C, Hohlfeld R, Kieseier BC (2009) Progressive multifokale Leukencephalopathie. *Nervenarzt* 80: 1143–1153
- Hauser SL, Oksenberg JR (2006) The neurobiology of multiple sclerosis: Genes, inflammation, and neurogeneration. *Neuron* 52: 61–76
- Hauser SL, Weiner HL (2006) Natalizumab: immune effects and implications for therapy. *Ann Neurol* 59: 731–732
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. (2008) B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358: 676–688
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al. (2009) Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 66: 460–471
- Heckl RW (1994) *Multiple Sklerose: Klinik, Differenzialdiagnose, Behandlung*. Thieme, Stuttgart
- Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG et al. (2008) An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 131: 277–287
- Henze T (2005) Mitoxantron und Immunglobuline. *Nervenheilkunde* 24: 287–293
- Hohlfeld R (1995) Multiple Sklerose. *Akt Neurol* 22: 125–130
- 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
- Kappos L, Bates D, Hartung HP et al. (2007) Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 6: 431–441
- Kesselring J (1997) *Multiple Sklerose*, 3. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart (2. Aufl. 1993)
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG et al. (1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 45: 435–437
- 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
- Kumar R (2008) Approved and investigational uses of Modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 68: 1803–1839
- Kunkel A, Deppe R, Faiss J et al. (2009) Psychoedukatives Training für Patienten mit Multipler Sklerose: Inhalte und Evaluation. Poster 669; 82. Kongress der DGN. *Aktuelle Neurologie* 36 (Suppl 2): S 172
- Kurtzke JF (1983) Epidemiology of multiple sclerosis. In: Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW (eds) *Multiple sclerosis*. Chapman & Hall, London, pp 47–95
- Littleton ET, Hbart JC, Palace J (2010) Modafinil for multiple sclerosis fatigue: Does it work? *Clin Neurol Neurosurg* 112 (1): 29–31
- McDonald W, Compston A, Edan G et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121–127
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. (2008) Comparison of subcutaneous interferon- $\beta$ -1a with glatirameracetate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (The Rebif vs GlatiramerAcetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study) a multicenter, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 7: 903–914
- Miller DH, Leary SM (2007) Primary progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 6: 903–912
- Miller DH, Soon D, Fernando KT et al. (2007) MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 68: 1390–1401
- Mills RJ, Yap L, Young CA (2007) Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1 Art No: CD005029
- MSTKG (2006) Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 77: 1506–1518
- Multiple Sklerose Konsensus Gruppe (MSTKG) (2004) *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. *Nervenarzt* 75(Suppl 1): S2–S39
- Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H (1994) The British isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 44: 11–15
- Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP (2006) Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 109: 198–209
- O'Connor P, Comi G, Montalban X et al. (2009a) Oral fingolimod (FTY 720) in multiple sclerosis: Two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 72: 73–79
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. (2009b) 250  $\mu$ g or 500  $\mu$ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 8: 889–897
- Paty DW, Li DK, the UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43: 662–667
- Pittock SJ, Weinshenker BG, Noseworthy JH et al. (2006) Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. *Arch Neurol* 63: 611–614
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions of the »McDonald criteria«. *Ann Neurol* 58(6): 840–846

- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354: 899–910
- Poser S, Wikström J, Bauer HJ et al. (1979) Clinical data and identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J Neurol Sci* 40: 159–168
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227–231
- Preiningerova J (2009) Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 18(7): 985–989
- Pueyo V, Martin J, Fernandez J et al. (2008) Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14: 609–614
- Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ et al. (2007) Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 69: 2085–2092
- Ramsaransing GSM, De Keyser J (2007) Predictive value of clinical characteristics for »benign« multiple sclerosis. *Europ J Neurol* 14: 885–889
- Ransohoff RM (2007) Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 356: 2622–2629
- Rieckmann P (2006) Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose (MSTKG). *Nervenarzt* 77: 1506–1518
- Rieckmann P, Kallmann B (2005) Neue Therapieansätze bei Multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 24: 294–300
- Robinson I (1991) The context and consequences of communicating the diagnosis of multiple sclerosis. In: Wiethölter H, Dichgans J, Mertin J (eds) *Current concepts in multiple sclerosis*. Elsevier, Amsterdam, pp 17–22
- Rocca MA, Colombo B, Falini A et al. (2005) Cortical adaption in patients with MS: A cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 4: 618–626
- Ropper AH (2006) Selective treatment of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354: 965–967
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. (2006) Natalizumab plus Interferon beta – 1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354: 911–923
- Sailer M, Fazekas F, Gass A et al. (2008) Zerebrale und spinale MRT-Untersuchung bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom oder gesicherter Multipler Sklerose. *Fortschr Röntgenstr* 180: 994–1001
- Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H (2007) Longitudinal follow-up of »benign« multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 68: 496–500
- Scheglmann K (1995) Multiple Sklerose: Multimodal evozierte Potenziale in der Diagnose. *TW Neurol Psychiatr* 9: 562–573
- Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH (2006) Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 253: 1002–1010
- Seidel D (1995) MS – Symptomatische Therapie und Rehabilitation. *TW Neurol Psychiatr* 9: 578–582
- Simon JH, Jacobs LD, Campion MK et al. (1999) A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 53: 139–148
- Sloka JS, Stefanelli M (2005) The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11: 425–432
- Steinbrecher A, Dichgans J, Martin R (1995) Diagnostik und Therapie der multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 14: 180–188
- Stüve O, Marra CM, Jerome KR et al. (2006) Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with Natalizumab. *Ann Neurol* 59: 743–747
- Stüve O, Marra CM, Cravens PD et al. (2007) Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with Natalizumab therapy: Possible interventions. *Arch Neurol* 64: 169–176
- Thompson A (2004) Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): Similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler* 10: S2–S7
- Tintoré M, Rovira A, Rio J et al. (2008) Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 70: 1079–1083
- 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
- Vetrugno R, Stecchi S, Scandellari C et al. (2007) Sleep-wake and body core temperature rhythms in multiple sclerosis with fatigue. *Clinical Neurophys* 118: 228–234
- Villar LM, Garcia-Barragán N, Sádaba MC et al. (2008) Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sciences* 266: 34–37
- Walderveen MAA van, Barkhof F, Pouwels PJW et al. (1999) Neuronal damage in T1-hypointensive multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 46: 79–87
- Weiner HL (2009) The challenge of multiple sclerosis: How do we cure an chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 65: 239–248
- Weinschenker 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
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittok SJ et al. (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66: 1485–1489
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P et al. (2007) Glatiramer Acetat in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 61: 14–24
- Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA (1996) Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol* 40: 18–24
- 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
- Zivadinov R (2007) Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? *Neurology* 68 (Suppl): S72–S82

### 45.1.2 Weiterführende Literatur

- Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, Fowler CJ (1994) Erectile dysfunction in multiple sclerosis; associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain* 117: 1303–1310
- Compston A (2006) *McAlpine's multiple sclerosis*. 4<sup>th</sup> edn. Churchill Livingstone, London
- Giovannoni G, Hartung H-P (1996) The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Curr Op Neurol* 9: 165–177
- Kesselring J (1997) *Multiple Sklerose*. Kohlhammer, Stuttgart
- Leary SM, Thompson AJ (2005) Primary progressive multiple sclerosis: Current and future treatment options. *CNS Drugs* 19(5): 369–376
- McFarland HF, Frand JA, Albert PS et al. (1992) Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 32: 758–766
- Moulin DE (1989) Pain in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 7: 321–331
- Poser S (1996) *Diagnose*. In: Poser S (Hrsg) *Taschenbuch Multiple Sklerose*. Blackwell, Berlin, S 53–87
- Seidel D (1995) *Multiple Sklerose – Symptomatische Therapie und Rehabilitation*. *TW Neurol Psychiatr* 9: 574–582
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43: 655–661
- Wiethölter H (2005) *Schubprophylaxe mit Interferonen und Glatirameracetat*. *Nervenheilkunde* 24: 279–286