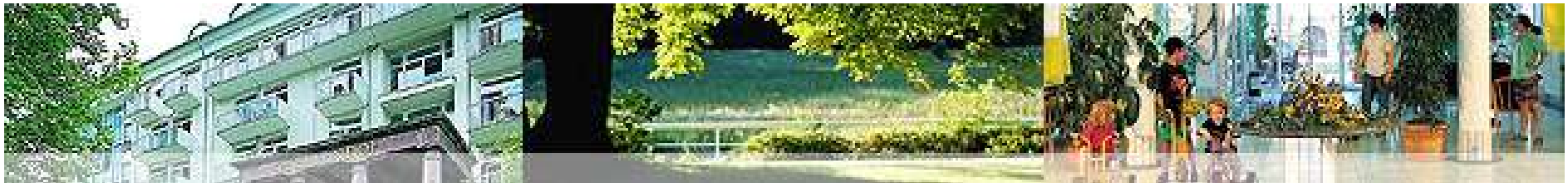


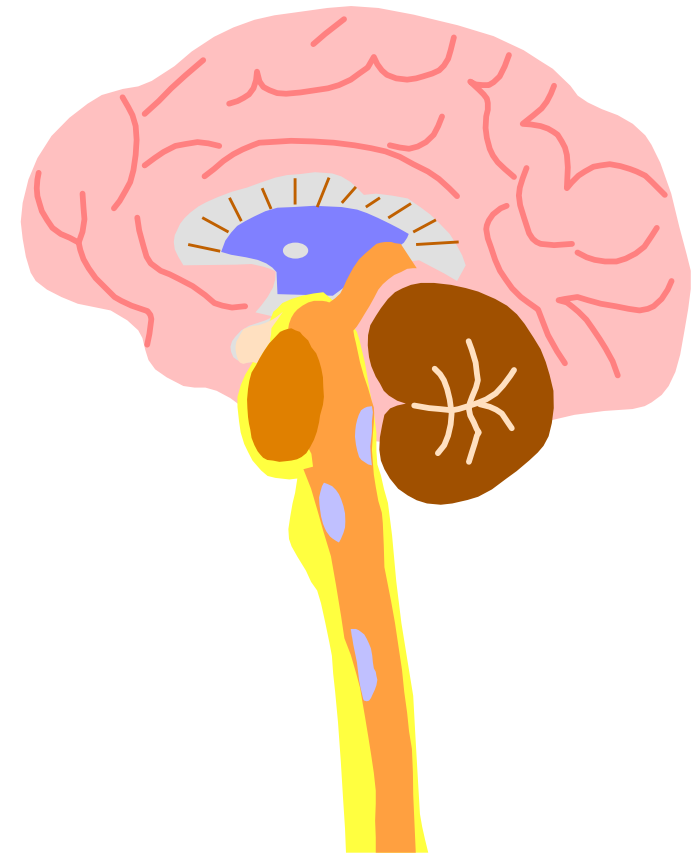
Grundlagen der Multiplen Sklerose



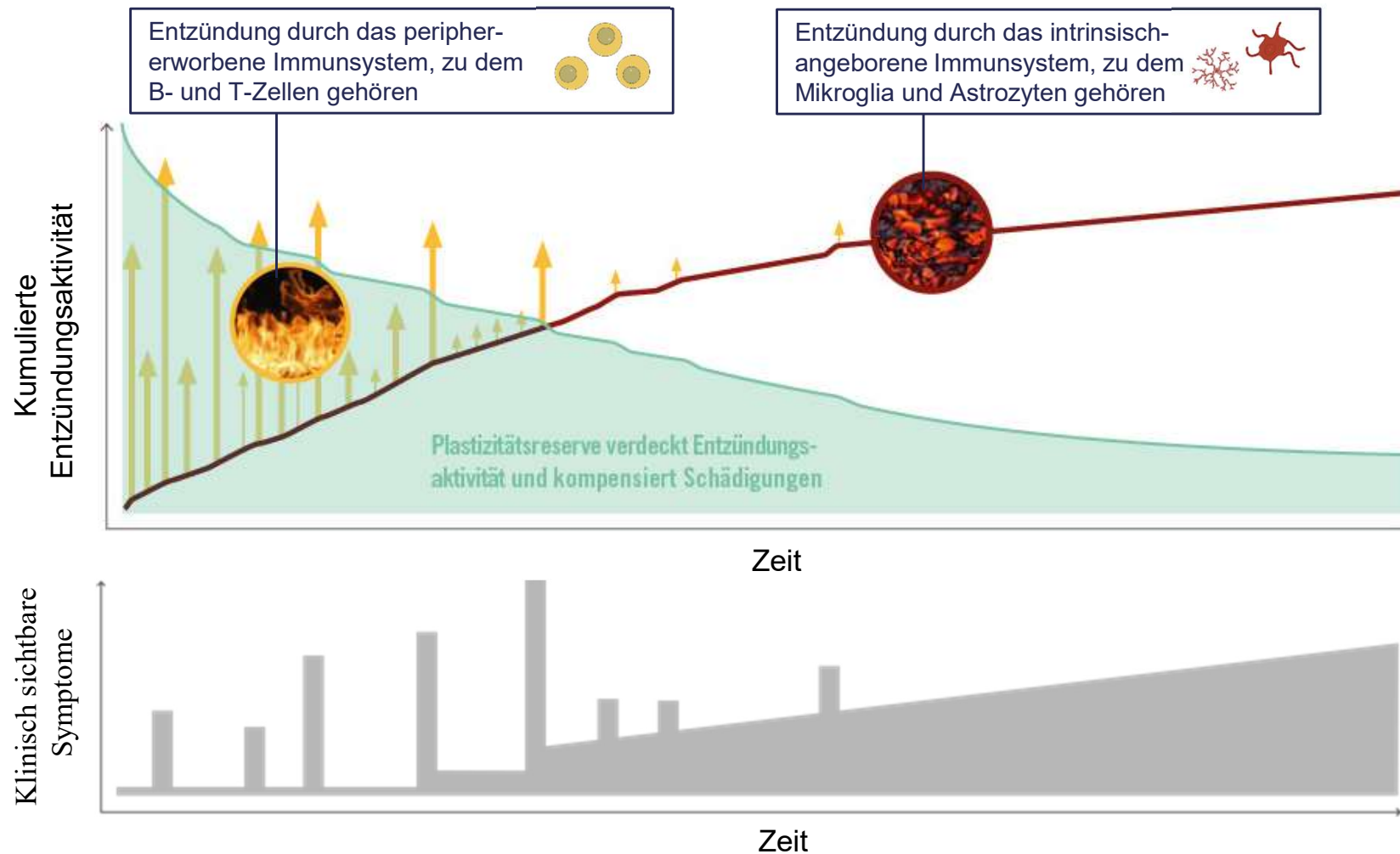
**Prof. Dr. med. Peter Flachenecker
Chefarzt
Neurologisches Rehabilitationszentrum
Quellenhof Bad Wildbad**

Was ist Multiple Sklerose?

- **Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems**
- **Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung**
- **Multiple Sklerose ist auch eine neurodegenerative Erkrankung**



Pathomechanismen der MS



Zahlen und Fakten

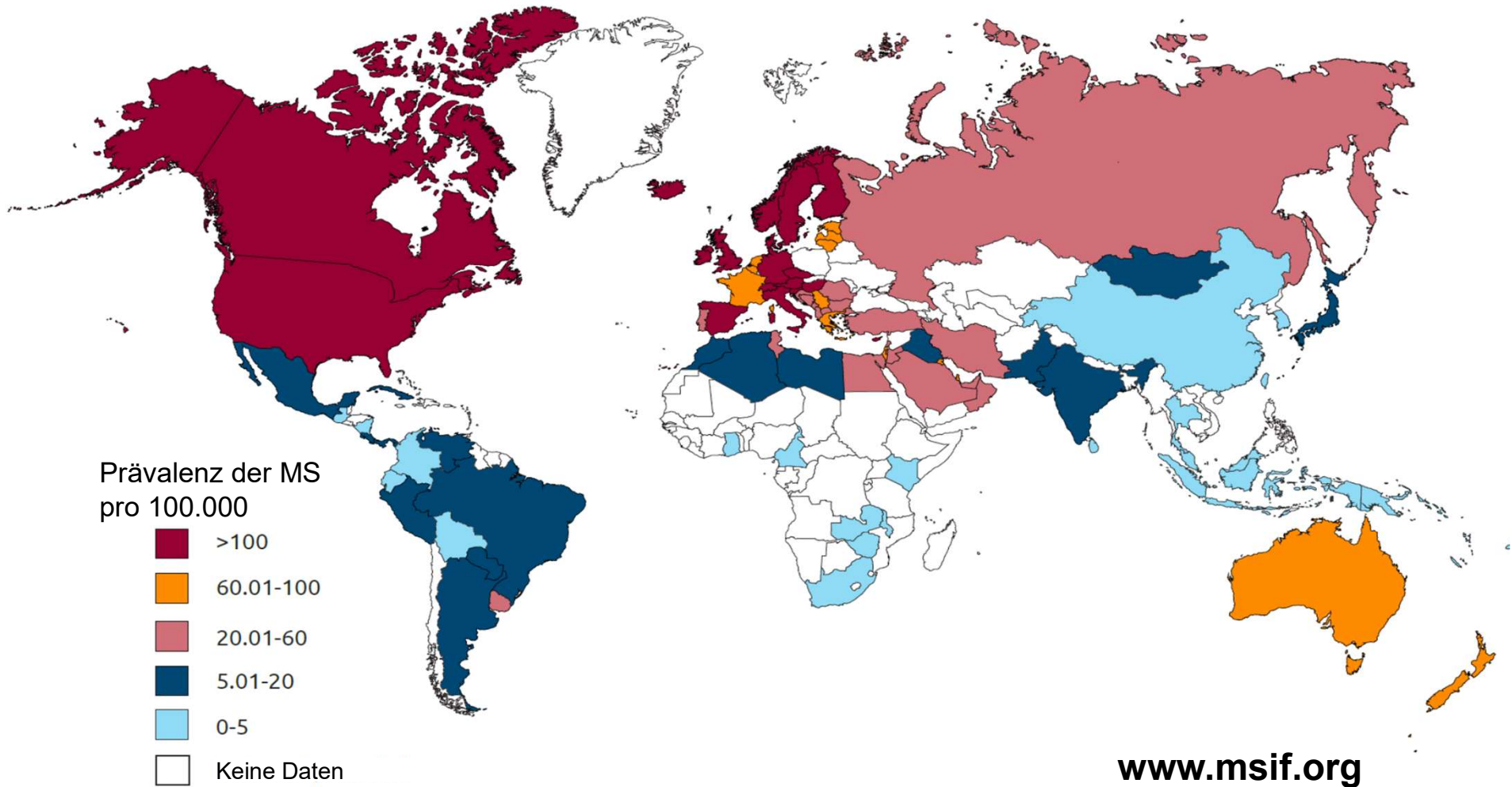
- **Weltweit 2,8 Millionen Betroffene**
- **In Deutschland ca. 300.000 Patienten**
- **Neuerkrankungen etwa 15.000/Jahr in Deutschland**

→ MS ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu einer dauerhaften Behinderung führen kann

→ MS ist nicht heilbar, aber behandelbar

d. h. der Krankheitsverlauf kann günstig beeinflusst werden!

Epidemiologie der MS



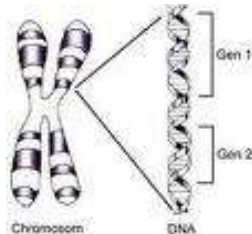
Genetische Faktoren

- **MS ist häufiger bei Weißen als bei Asiaten oder Farbigen**
- **Es gibt eine familiäre Häufung**
 - Eineiige Zwillinge 30 %
 - Zweieiige Zwillinge 3 – 5 %
 - Verwandte 1. Grades 3 – 5 %
 - Verwandte 2. Grades 0,1 %
- **„Das“ MS-Gen gibt es nicht**
 - Assoziation zu HLA-Genen (Immunologie)

Wie entsteht MS?

30 %

Genetik

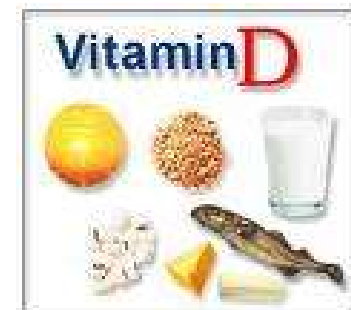


> 250 Gene

überwiegend immunologisch

70 %

Umweltfaktoren



Vitamin D Mangel
Nikotin
Epstein-Barr-Virus
Übergewicht

...

M
S

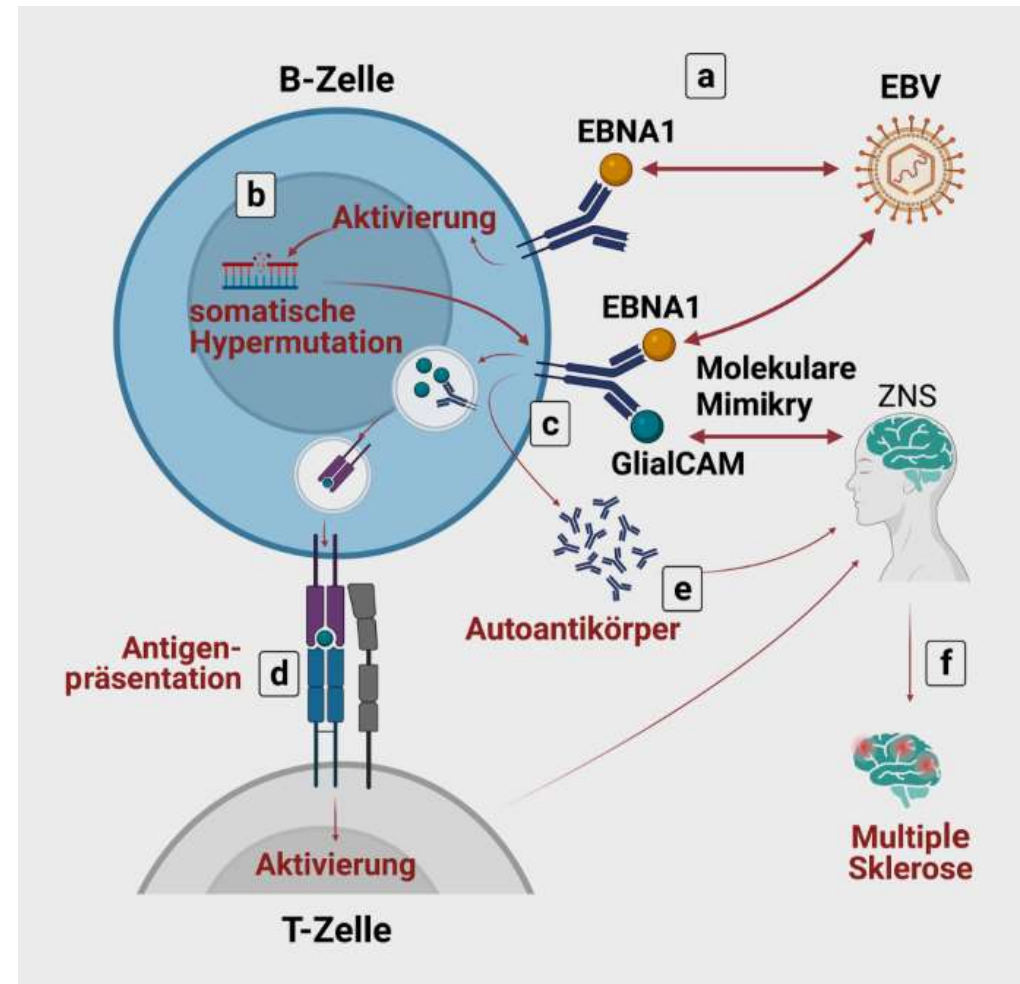
Epstein-Barr Virus (EBV) und MS

- **Längsschnittuntersuchung bei mehr als 10 Millionen Militärangehörigen mit mehr als 62 Millionen Serumproben zwischen 1993 und 2013**
- **801 MS-Fälle im Studienzeitraum neu aufgetreten, davon alle bis auf einen Fall EBV-positiv**
- **35 MS-Fälle waren zu Studienbeginn EBV-negativ; bis auf diesen einen Fall infizierten sich alle vor Ausbruch der MS mit EBV (im Mittel 5 Jahre, 0 – 10 Jahre)**
 - Serokonversionsrate 97 % (vgl. mit 57 % bei EBV-negativen)
 - Risiko für MS bei EBV-positiven 32fach erhöht
 - Kein Unterschied bei anderen Viren (CMV und 200 andere)

Epstein-Barr Virus (EBV) und MS

Kreuzreaktion („molecular mimicry“) von Antikörpern gegen EBNA1 mit dem glialen Adhäsionsmolekül GlialCAM:

- B-Zellen erkennen im Zuge einer EBV-Infektion das EBV-Protein EBNA1, werden dadurch aktiviert und wandern ins ZNS
- Dort reagieren die EBNA1-spezifischen B-Zell-Rezeptoren mit dem glialen Protein GlialCAM
- GlialCAM B-Zellen halten die Entzündungsreaktion aufrecht (Autoantikörper, T-Zell-Aktivierung)



Wie entsteht also MS?

Genetische Faktoren

+

**Umwelteinflüsse
in der frühen Kindheit**

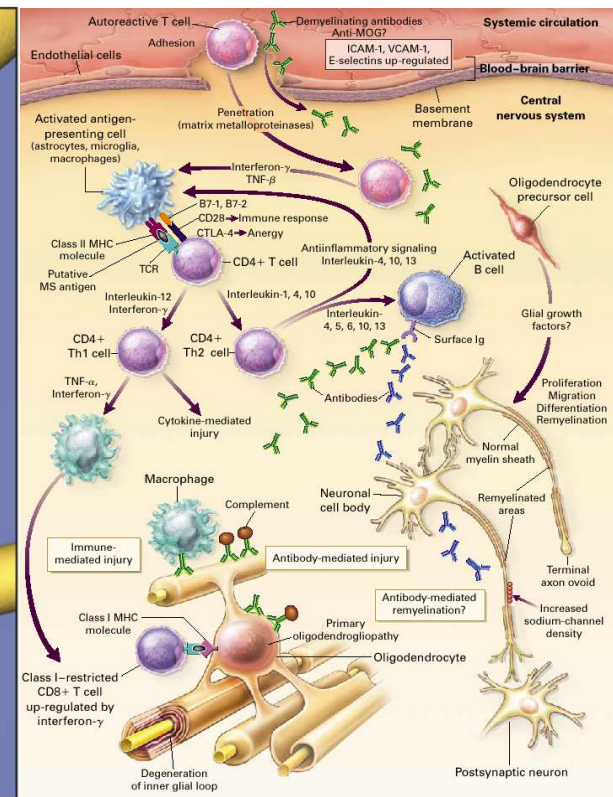
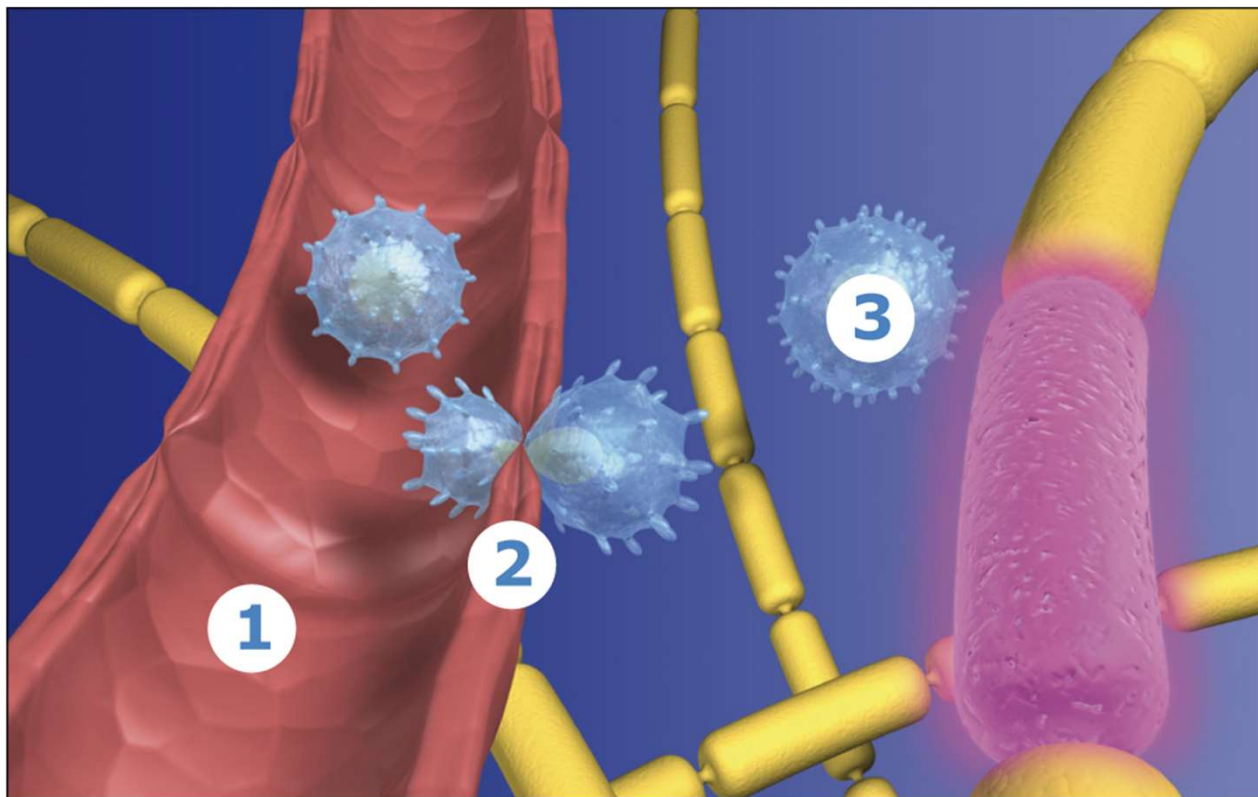
→ lösen einen Krankheitsprozess aus

mit

Entzündung und

Markscheidenschädigung (Demyelinisierung)

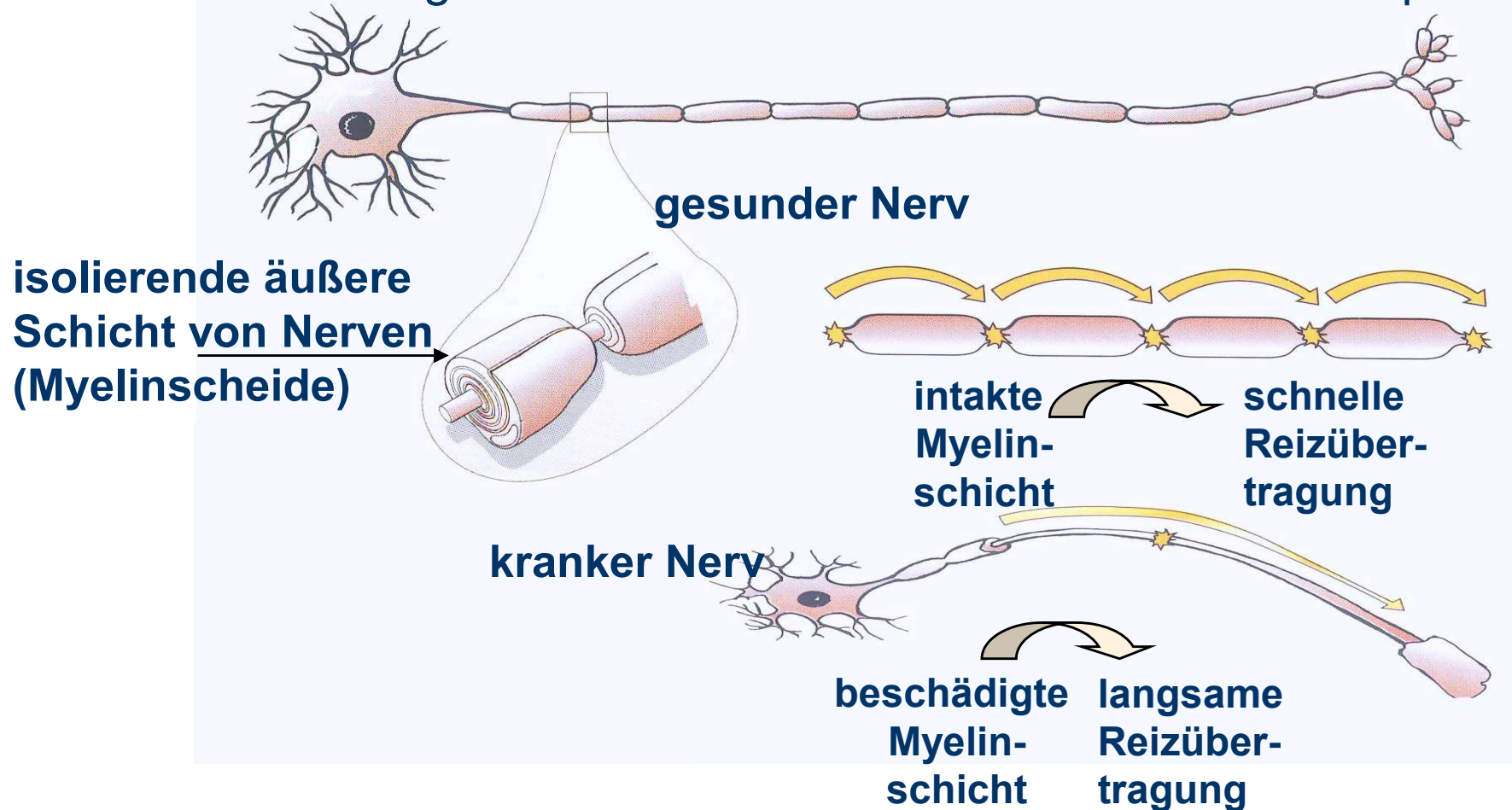
Die Blut-Hirn-Schranke



1. normalerweise undurchlässig für Zellen
2. aktivierte Entzündungszellen dringen ins ZNS ein
3. Entzündungszellen greifen die Myelinscheiden an

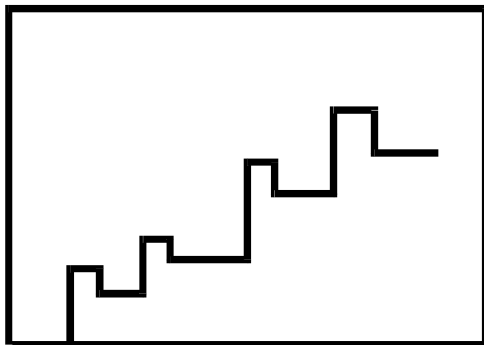
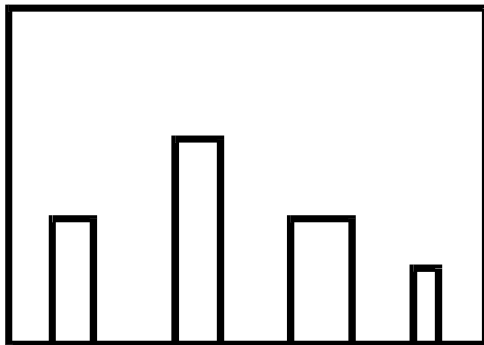
Die Bedeutung des Myelins

Nerven übertragen Reize zwischen den verschiedenen Körperteilen

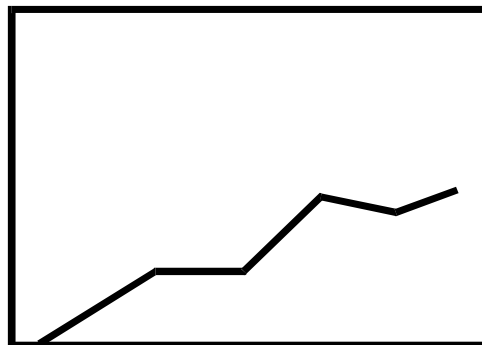
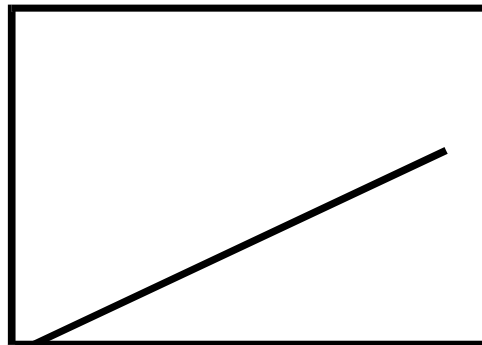


Die Verlaufsformen der MS

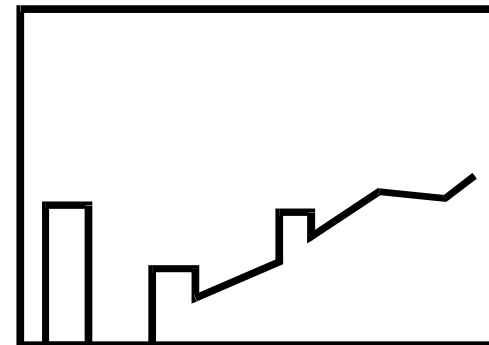
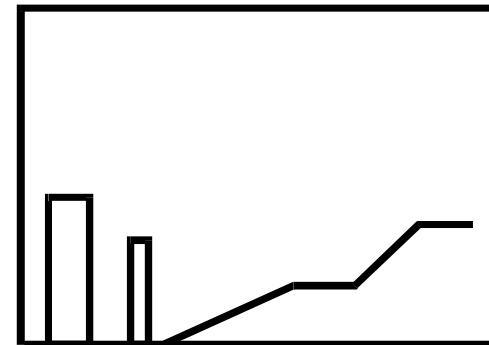
Schubförmig-
remittierend
(RR-MS)



Primär-
chron.-progredient
(PP-MS)



Sekundär-
chron.-progredient
(SP-MS)



Symptome der Multiplen Sklerose



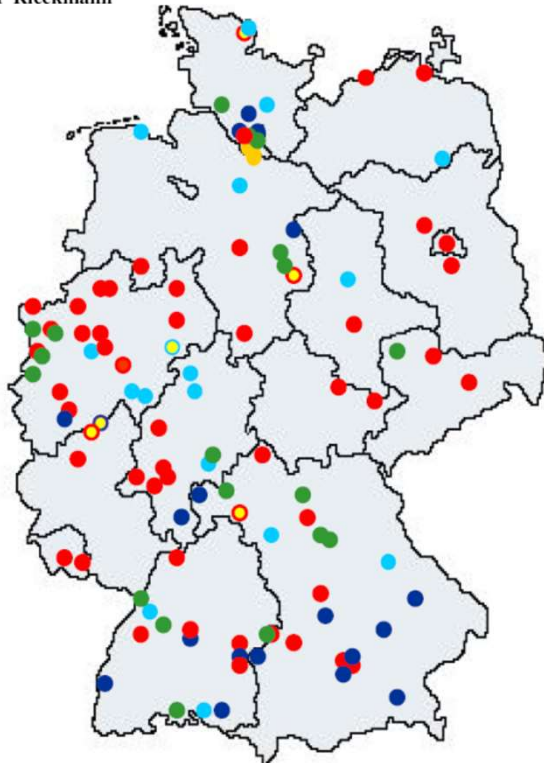
Die Symptome der MS

J Neurol (2009) 256:1932–1935
DOI 10.1007/s00415-009-5257-5

LETTER TO THE EDITORS

Symptomatology of MS: results from the German MS Registry

Kristin Stuke · Peter Flachenecker · Uwe K. Zettl · Wolfgang G. Elias ·
Matthias Freidel · Judith Haas · Dorothea Pitschnau-Michel ·
Sebastian Schimrigk · Peter Rieckmann



	n	Häufigkeit	KHD < 2 Jahre	KHD > 15 Jahre
Anzahl	10.465		675	2.914
Spastik	4.917	3.106 (63,2 %)	56 (20,4 %)	1.347 (78,0 %)
Fatigue	4.671	3.024 (64,7 %)	138 (47,8 %)	1.059 (67,5 %)
Schmerzen	4.551	1.775 (39,0 %)	77 (27,6 %)	688 (44,1 %)
Miktionsstörung	4.610	2.800 (60,7 %)	68 (25,8 %)	1.210 (75,2 %)
Defäkationsstörung	4.183	949 (22,7 %)	16 (6,3 %)	462 (31,9 %)
Sexuelle Störung	3.426	775 (22,6 %)	19 (8,1 %)	291 (26,1 %)
Ataxie/Tremor	4.417	2.140 (48,4 %)	59 (22,1 %)	840 (55,5 %)
Kognitive Störung	4.328	1.669 (38,6 %)	53 (19,9 %)	621 (42,0 %)
Depression	4.641	1.762 (38,0 %)	72 (25,7 %)	590 (37,9 %)
Okulomot. Störung	4.468	923 (20,7 %)	46 (16,8 %)	371 (24,9 %)
Dysarthrie/Dysphonie	4.287	671 (15,7 %)	11 (4,2 %)	315 (21,4 %)
Dysphagie	4.284	369 (8,6 %)	4 (1,5 %)	199 (13,5 %)
Epileptische Anfälle	4.315	127 (2,9 %)	6 (2,3 %)	47 (3,2 %)
Sonst. Paroxysmen	4.138	156 (3,8 %)	8 (3,1 %)	50 (3,5 %)

Diagnose der Multiplen Sklerose



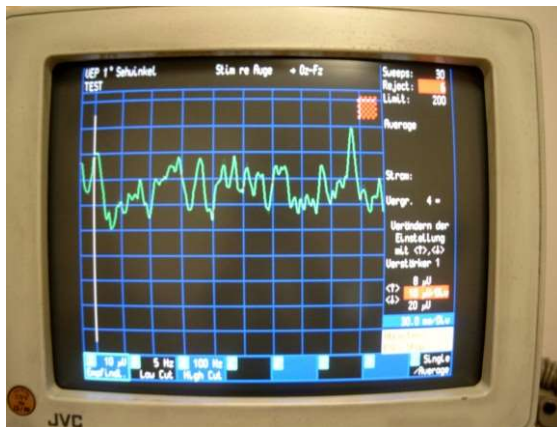
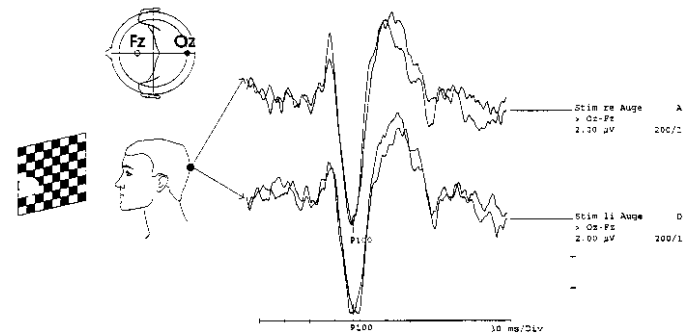
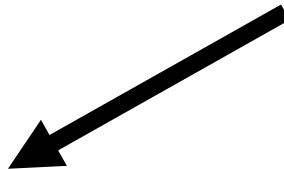
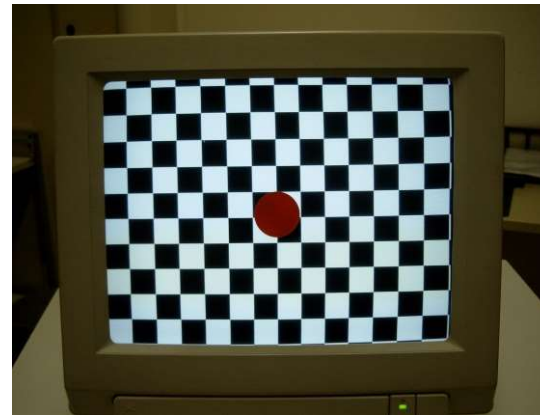
Wie diagnostiziert man MS?

- **Klinisch**
 - Dissemination in Ort und Zeit
- **Liquor**
 - Oligoklonale Banden
- **Magnetresonanztomographie (MRT)**
 - Multiple, periventrikuläre Läsionen
- **Evozierte Potentiale**
 - Paraklinische Dissemination im Ort



Evozierte Potentiale

Visuell-evozierte Potentiale (VEP)

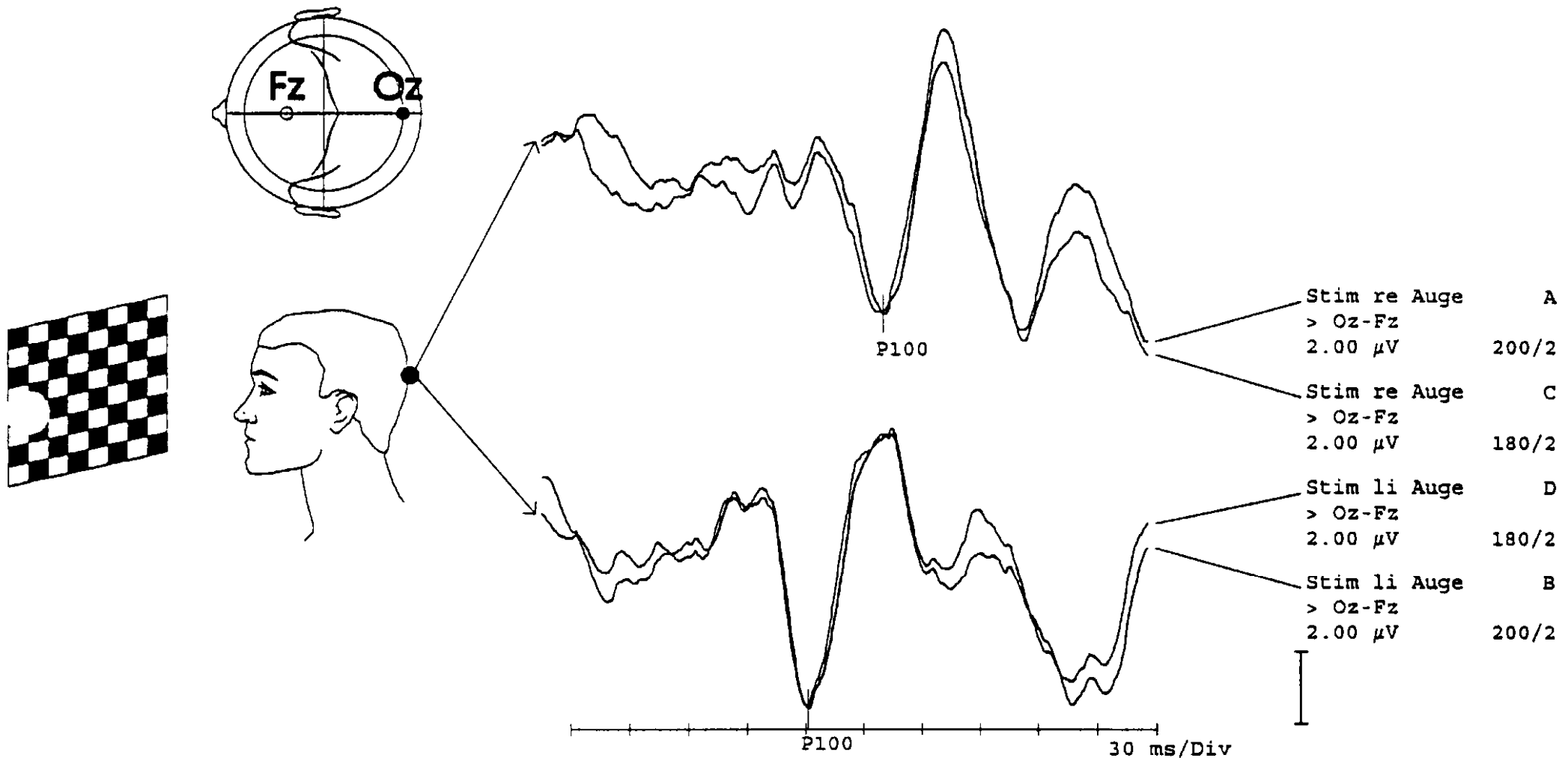


VEP 1° Schinkel

Visuell Evozierte Potentiale: Stimulation der Retina eines Auges mit alternierendem Schachbrettmuster. Ableitung der Antwort occipital über der primären Sehrinde.

BEFUND:

Die Latenz zur Sehrinde beträgt bei Stimulation vom
 Auge re 110.4 ms
 Auge li 110.4 ms (Norm < 120 ms)



VEP 1° Sehwinkel

Visuell Evozierte Potentiale: Stimulation der Retina eines Auges mit alternierendem Schachbrettmuster. Ableitung der Antwort occipital über der primären Sehrinde.

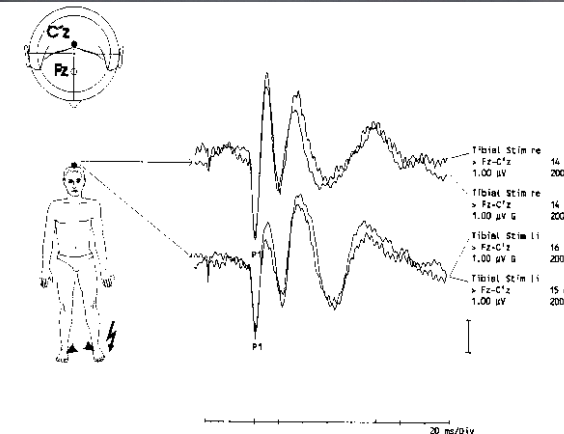
BEFUND:

Die Latenz zur Sehrinde beträgt bei Stimulation vom
 Auge re 158.4 ms
 Auge li 120.0 ms (Norm < 120 ms)

Somatosensibel-evozierte Potentiale (SSEP)



**200
elektrische
Reize**



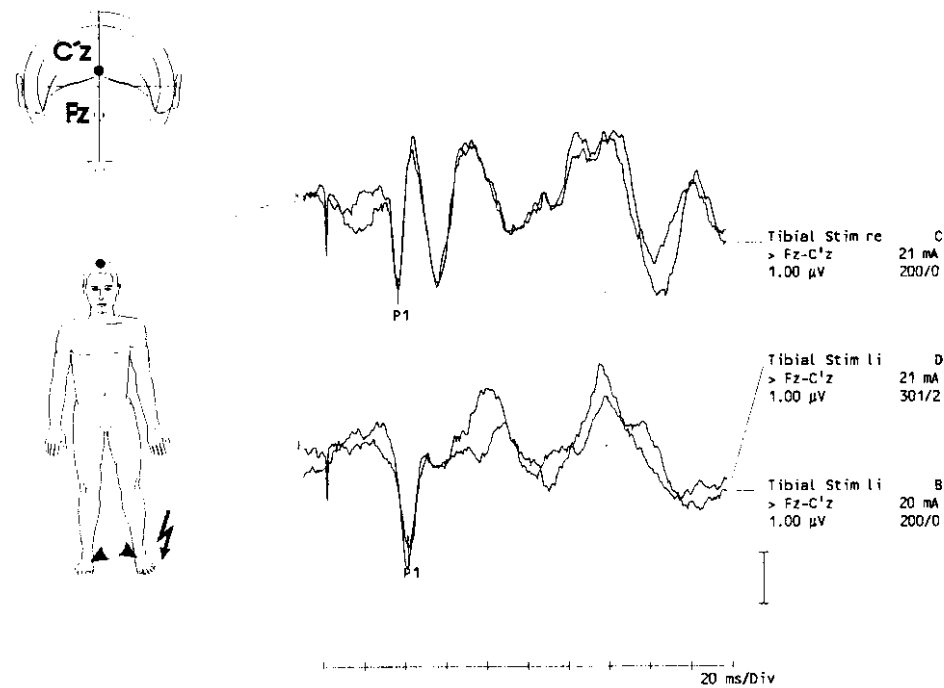
Tibialis-SEP

Elektrische Stimulation des N Tibialis am oberen Sprunggelenk einer Seite. Ableitung der sensiblen Antwort vom Cortex cerebri (Mantelkante).

BEFUND:

Sensible Latenz zum Cortex bei Stimulation des N Tibialis re 39.2 ms
li 40.0 ms (Norm < ca. 45 ms)

SSEP bei MS



Tibialis-SEP

Elektrische Stimulation des N Tibialis am oberen Sprunggelenk einer Seite.
Ableitung der sensiblen Antwort vom Cortex cerebri (Mantelkante).

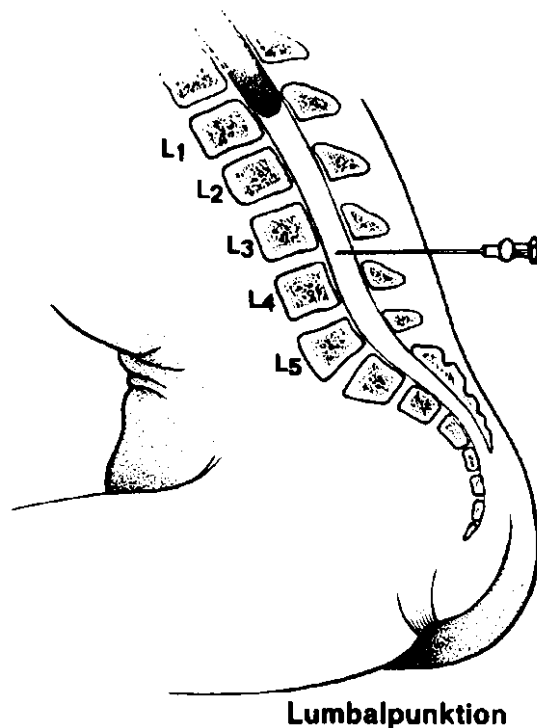
BEFUND:

Sensible Latenz zum Cortex bei Stimulation
des N Tibialis re 36.0 ms
li 40.8 ms (Norm < ca. 45 ms)



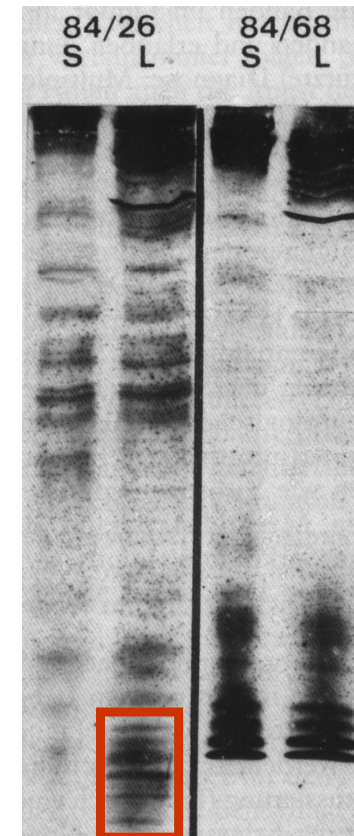
Liquor- untersuchung

Liquordiagnostik bei MS



Leichte Zellzahlerhöhung 10 – 20/ μ l
Intrathekale IgG-Synthese
Oligoklonale Banden (OKB)

OKB
nur im
Liquor

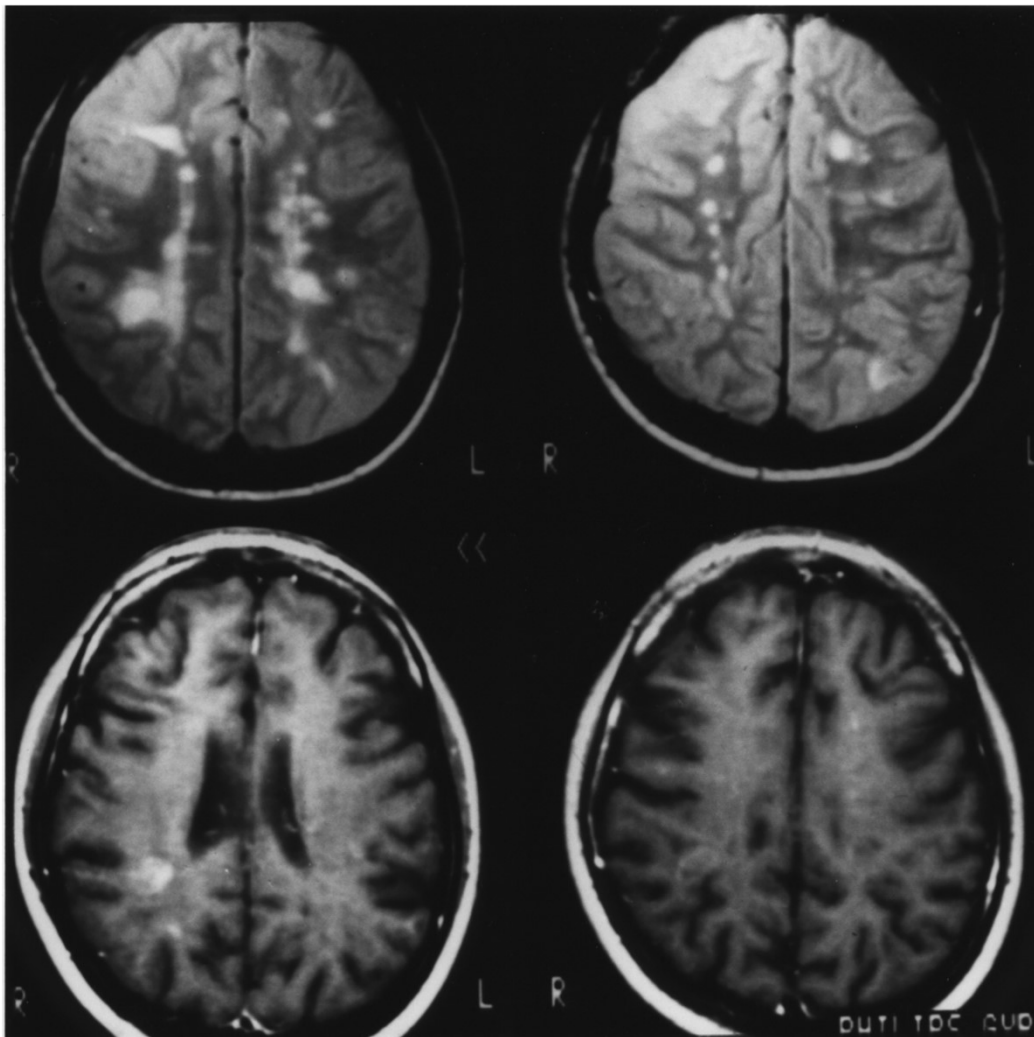


MS

OKB
in
Liquor
und
Serum

Magnet-Resonanz- Tomographie (MRT)

Magnetresonanztomographie



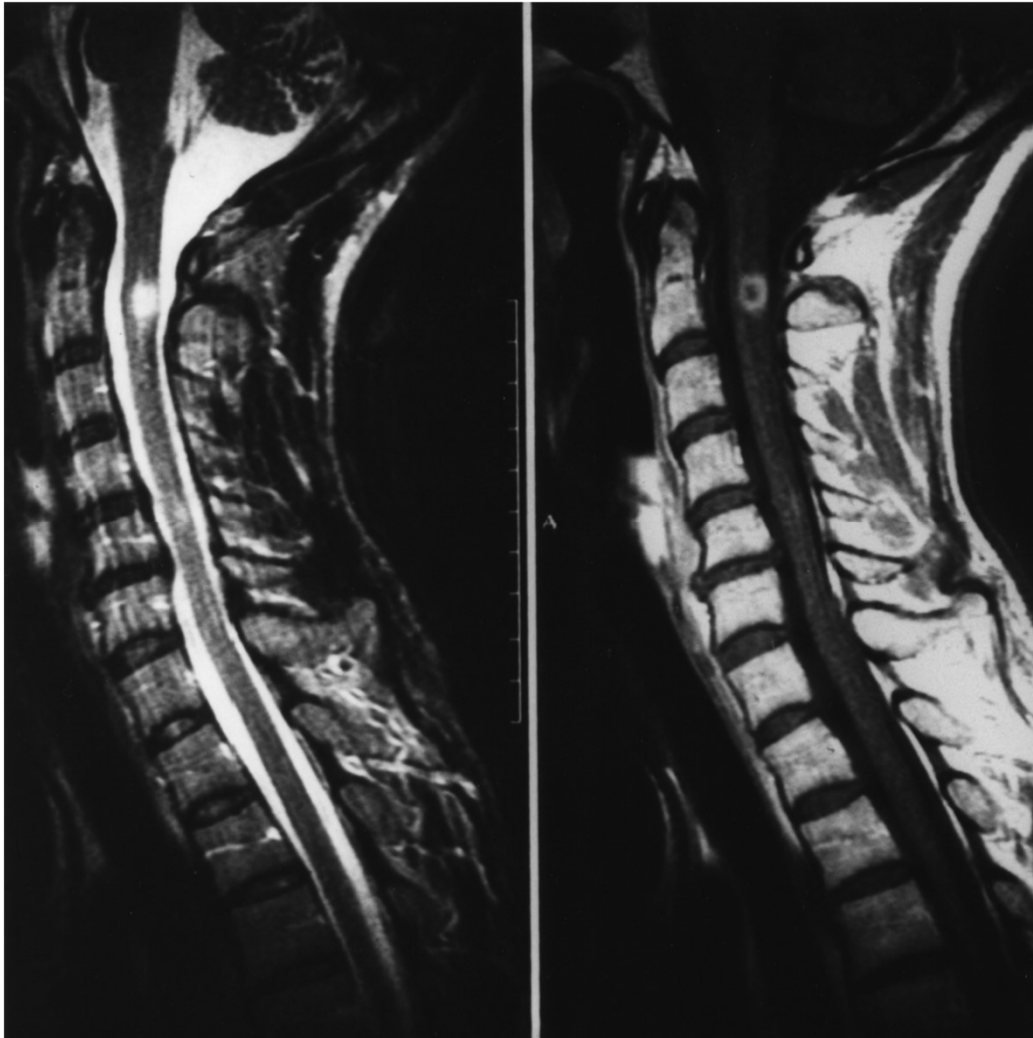
Oben:

Multiple, überwiegend periventriculäre, z.T. konfluierende Herde (Läsionen)

Unten:

**Nach Gabe von Gadolinium
Anreicherung von Kontrastmittel**

Spinale MRT



Links:

T₂ gew.

Rechts:

T₁ mit Gd

Die Bedeutung der MRT bei MS

Risiko, eine MS zu entwickeln:

	MRT abnormal	MRT normal
5 Jahre	65 %	3 %
10 Jahre	83 %	11 %
14 Jahre	88 %	19 %
20 Jahre	82 %	22 %

Läsionsvolumen nach 5 Jahren mäßig mit EDSS korreliert
(Morrissey 1993, O'Riordan 1998, Brex 2002, Fisniku 2008)



Diagnose- kriterien

Poser-Kriterien (1983 – 2001)

	<i>Schübe</i>	<i>Läsionen</i>		<i>OKB</i>
		klinisch	paraklinisch	
Klinisch sichere MS	2	2		
	2	1	und 1	
Laborunterstützt sicher	2	1	oder 1	+
	1	2		+
	1	1	und 1	+
Klinisch wahrscheinliche MS	2	1		
	1	2		
	1	1	und 1	
Laborunterstützt wahrscheinlich	2			+

McDonald-Kriterien (2001 – 2017)

SPECIAL REPORT

Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis

W. Ian McDonald, FRCP,¹ Alistair Compston, FRCP,² Gilles Edan, MD,³ Donald Goodkin,⁴ Hans-Peter Hartung, MD,⁵ Fred D. Lublin, MD,⁶ Henry F. McFarland, MD,⁷ Donald W. Paty, MD,⁸ Chris H. Polman, MD,⁹ Stephen C. Reingold, PhD,¹⁰ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD,¹¹ William Sibley, MD,¹² Alan Thompson, MD,¹³ Stanley van den Noort, MD,¹⁴ Brian Y. Weinshenker, MD,¹⁵ and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁶

The International Panel on MS Diagnosis presents revised diagnostic criteria for multiple sclerosis (MS). The focus remains on the objective demonstration of dissemination of lesions in both time and space. Magnetic resonance imaging is integrated with clinical and other paraclinical diagnostic methods. The revised criteria facilitate the diagnosis of MS in patients with a variety of presentations, including “monosymptomatic” disease suggestive of MS, disease with a typical relapsing-remitting course, and disease with insidious progression, without clear attacks and remissions. Previously used terms such as “clinically definite” and “probable MS” are no longer recommended. The outcome of a diagnostic evaluation is either MS, “possible MS” (for those at risk for MS, but for whom diagnostic evaluation is equivocal), or “not MS.”

Ann Neurol 2001;50:121–127

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”

Chris H. Polman, MD, PhD,¹ Stephen C. Reingold, PhD,² Gilles Edan, MD,³ Massimo Filippi, MD,⁴ Hans-Peter Hartung, MD,⁵ Ludwig Kappos, MD,⁶ Fred D. Lublin, MD,⁷ Luanne M. Metz, MD,⁸ Henry F. McFarland, MD,⁹ Paul W. O'Connor, MD,¹⁰ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD,¹¹ Alan J. Thompson, MD,¹² Brian G. Weinshenker, MD,¹³ and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁴

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

Chris H. Polman, MD, PhD,¹ Stephen C. Reingold, PhD,² Brenda Banwell, MD,³ Michel Clanet, MD,⁴ Jeffrey A. Cohen, MD,⁵ Massimo Filippi, MD,⁶ Kazuo Fujihara, MD,⁷ Eva Havrdova, MD, PhD,⁸ Michael Hutchinson, MD,⁹ Ludwig Kappos, MD,¹⁰ Fred D. Lublin, MD,¹¹ Xavier Montalban, MD,¹² Paul O'Connor, MD,¹³ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD, PhD,¹⁴ Alan J. Thompson, MD,¹⁵ Emmanuelle Waubant, MD, PhD,¹⁶ Brian Weinshenker, MD,¹⁷ and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁸

New evidence and consensus has led to further revision of the McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis. The use of imaging for demonstration of dissemination of central nervous system lesions in space and time has been simplified, and in some circumstances dissemination in space and time can be established by a single scan. These revisions simplify the Criteria, preserve their diagnostic sensitivity and specificity, address their applicability across populations, and may allow earlier diagnosis and more uniform and widespread use.

ANN NEUROL 2011;69:292–302

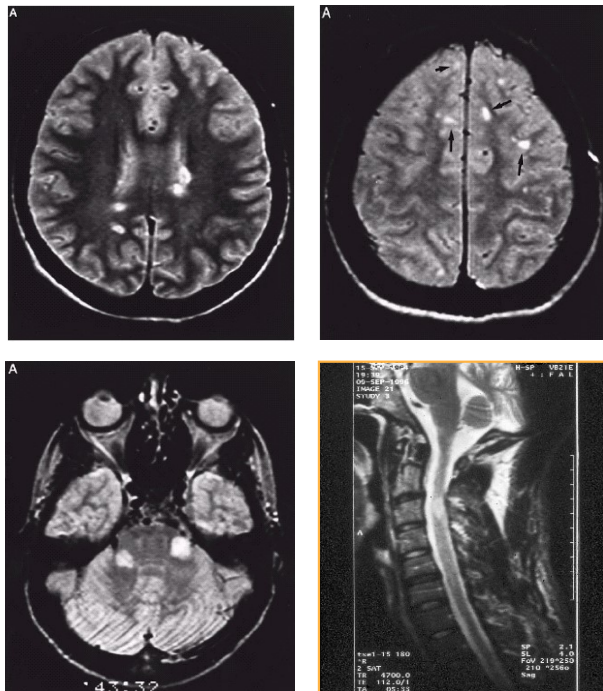
Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria

Alan J. Thompson, Brenda L. Banwell, Frederik Barkhof, William M. Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, Franz Fazekas, Massimo Filippi, Mark S. Freedman, Kazuo Fujihara, Steven L. Galetta, Hans Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Ruth Ann Marrie, Aaron E. Miller, David H. Miller, Xavier Montalban, Ellen M. Mowry, Per Soelberg Sorensen, Mar Tintoré, Anthony L. Traboulsee, Maria Trojano, Bernard M. J. Uitendaele, Sandra Vukusic, Emmanuelle Waubant, Brian G. Weinshenker, Stephen C. Reingold, Jeffrey A. Cohen

The 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis are widely used in research and clinical practice. Scientific advances in the past 7 years suggest that they might no longer provide the most up-to-date guidance for clinicians and researchers. The International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis reviewed the 2010 McDonald criteria and recommended revisions. The 2017 McDonald criteria continue to apply primarily to patients experiencing a typical clinically isolated syndrome, define what is needed to fulfil dissemination in time and space of lesions in the CNS, and stress the need for no better explanation for the presentation. The following changes were made: in patients with a typical clinically isolated syndrome and clinical or MRI demonstration of dissemination in space, the presence of CSF-specific oligoclonal bands allows a diagnosis of multiple sclerosis; symptomatic lesions can be used to demonstrate dissemination in space or time in patients with supratentorial, infratentorial, or spinal cord syndrome; and cortical lesions can be used to demonstrate dissemination in space. Research to further refine the criteria should focus on optic nerve involvement, validation in diverse populations, and incorporation of advanced imaging, neurophysiological, and body fluid markers.

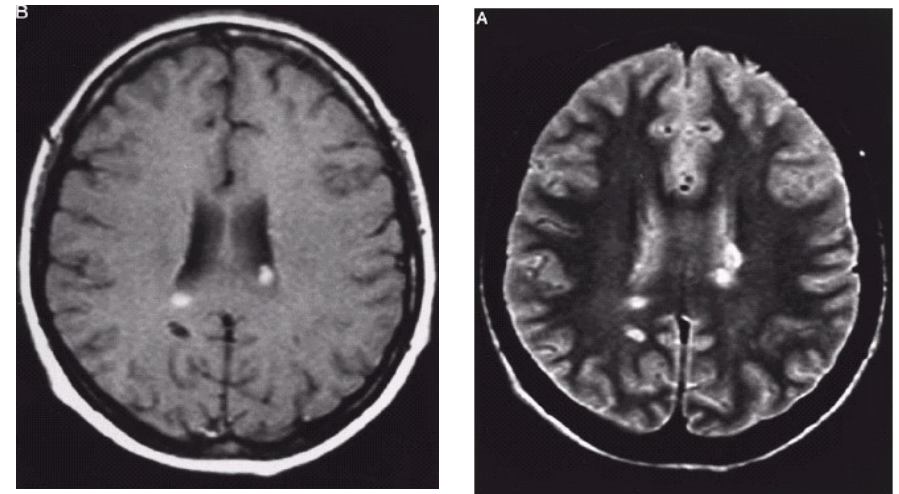
McDonald-Kriterien 2017

Räumliche Dissemination



2 von 4 Kriterien

Zeitliche Dissemination



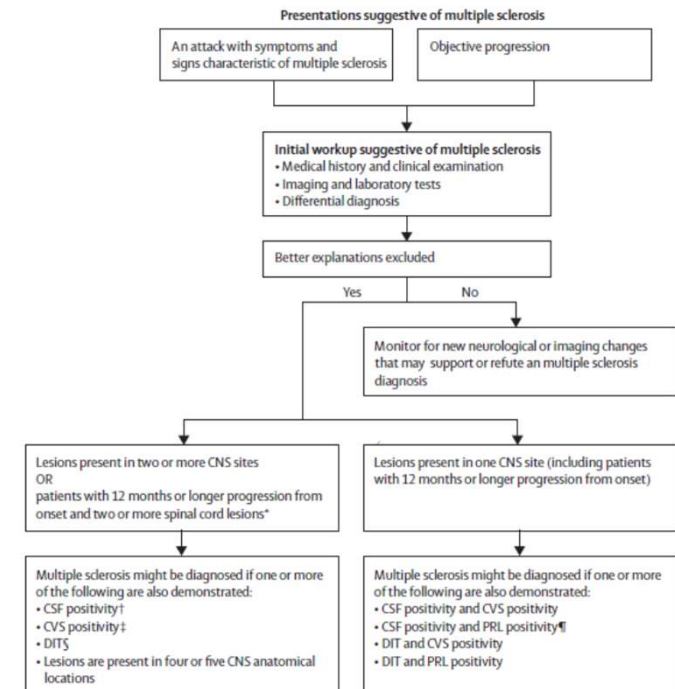
Neue Herde im Verlauf bzw.
Nachweis von Herden mit und
ohne KM-Aufnahme
oder
positiver Liquor

McDonald-Kriterien 2024

- Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) wird in speziellen Situationen als MS definiert
- Der Sehnerv wird als 5. Topografie definiert
- Dissemination in der Zeit (DIT) ist keine notwendige Voraussetzung
- Anpassung der Kriterien für die Dissemination im Raum (DIS)
- kFLCs wird als Diagnosemarker aufgenommen
- Gleiche Diagnosekriterien für PPMS und RMS
- Anwendung paraklinischer Kriterien für die Diagnosestellung einer MS
- Strengere Kriterien für die Diagnosestellung bei Patienten über dem 50. Lebensjahr, mit Kopfschmerz (z.B. Migräne) oder vaskulären zerebralen Veränderungen
- Ergänzung von zentralem Venenzeichen (CVS) und paramagnetischen Randsaumläsionen (PRLs) als optionales Diagnosekriterium
- Nutzung von Labortests (MOG-IgG Ab) zur Diagnosebestätigung bei Kindern und Jugendlichen

Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria

Xavier Montalban, Christine Lebrun-Frény, Jiwon Oh, Georgina Arrambide, Marcello Moccia, Maria Pia Amato, Llyana Amézaga, Brenda Banwell, Amit Bar-Or, Frederik Barkhof, Helmut Butzkueven, Olga Ciccarelli, Jeremy Chataway, Jeffrey A Cohen, Giancarlo Comi, Jorge Correale, Florian Deisenhammer, Massimo Filippi, Julie Fiol, Mark S Freedman, Kazuo Fujihara, Cristina Granziera, Ari J Green, Hans-Peter Hartung, Kerstin Hellwig, Ludwig Kappos, Dorlan Kimbrough, Joep Killestein, Fred Lublin, Romain Marignier, Ruth Ann Marrie, Aaron Miller, Susana Otero-Romero, Daniel Ontaneda, Sudarshini Ramanathan, Daniel Reich, Maria A Rocca, Alex Rovira, Shiv Saidha, Amber Salter, Jaume Sastre-Garriga, Deanna Saylor, Andrew J Solomon, Maria Pia Sormani, Bruno Stankoff, Mar Tintore, Helen Tremlett, Anneke Van der Walt, Shanthi Viswanathan, Heinz Wiendl, Brigitte Wildemann, Bassem Yamout, Paola Zaratin, Peter A Calabresi, Timothy Coetzee, Alan J Thompson



Quellenhof *Exklusiv*

Informationsportal für Patient:innen

Wir möchten Sie während und auch nach Ihrer Rehabilitation nachhaltig unterstützen. Über diesen QR-Code können Sie auf das exklusive Informationsportal für Patient:innen zugreifen und ganz einfach und bequem Handouts, Dokumente und Vorträge unserer Ärzt:innen und Therapeut:innen sowie Informationen rund um den Quellenhof abrufen. Um zum geschlossenen Downloadbereich zu gelangen, geben Sie bitte folgende Informationen auf der Internetseite ein:

Benutzername: Downloads

Passwort: QWild2024