



## **Seminar Funktionelle Neuroanatomie**

## Referat: Schandry, Kapitel 7 - Aufteilung und Struktur des peripheren Nervensystems

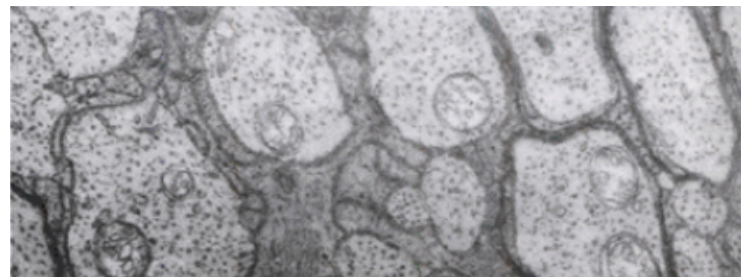
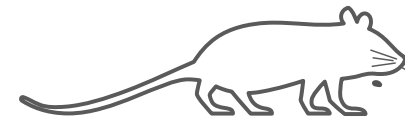
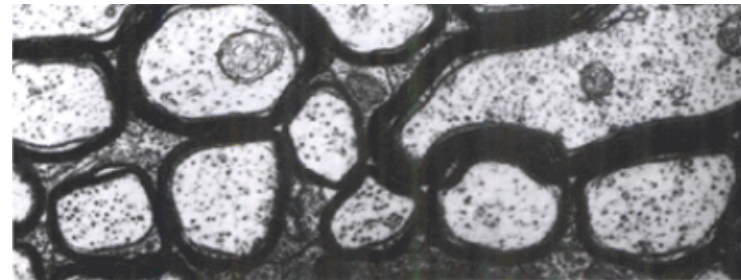
### Multiple Sklerose

- Symptome
- Verlauf
- Diagnostik
- Geschichte
- Ursachen
- Medizinische Behandlung von MS

### Gruppenarbeit: Multiple Sclerosis Review

## Abbildung 1

Myelinisierung bei gesunden Mäusen (oben) und Shiverer-Mäusen mit allergischer Encephalomyelitis (unten).



Kandel et al., 2012, S. 91

- MS = Multiple („mehrere“) Sklerose („Verfestigungen“/„Narben“)
  - neurodegenerative Autoimmun-Erkrankung
  - neurologische Symptome u.a.:
    - Funktionsausfälle (z.B. Lähmungen, Seh- oder Sprachstörungen)
    - störende Sinnesempfindungen („Missempfindungen“)
    - Kognitive Störungen
    - Fatigue
    - Schmerzen
- > zeitlich begrenzt („Schübe“) oder progredienter Verlauf

Sklerose = Narben —> Gliose: Vernarbung durch Gliazellen, wenn im ZNS Axone zerstört wurden

Ca 2,5 Millionen Menschen weltweit betroffen, in Deutschland ca. 250.000 Menschen  
Wird meistens zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr festgestellt

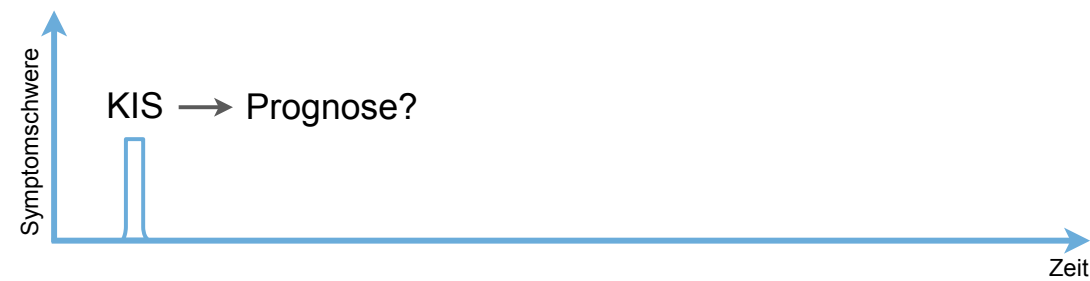
Missempfindungen: Kribbeln, Taubheitsgefühle  
Im Verlauf der Krankheit auch Blasenstörungen bis hin zu Inkontinenz

Fatigue: Erschöpfung

Kognitive Störungen: Störungen von Konzentration, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit

## Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)

- allein noch keine MS
- neurologische Symptome wie bei MS Schub
- wenn Symptombdauer > 24h —> mögliches Anzeichen für MS
- bei 85% der Patient\*innen später schubförmig remittierende MS (RRMS)

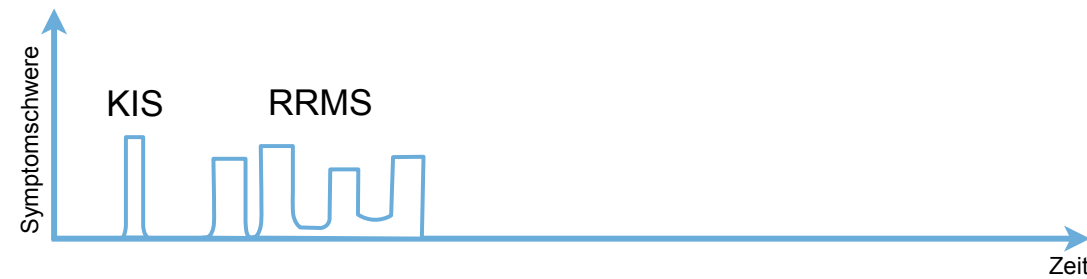


## Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)

- allein noch keine MS
- neurologische Symptome wie bei MS Schub
- wenn Symptombdauer > 24h → mögliches Anzeichen für MS
- bei 85% der Patient\*innen später schubförmig remittierende MS (RRMS)

## 1. schubförmig remittierende MS (relapsing-remitting MS = RRMS)

- häufigste Art der MS (85% der MS-Fälle sind RRMS)
- Schübe mit neurologischen Symptomen, klingen nach Tagen oder Wochen ab oder bilden sich völlig zurück



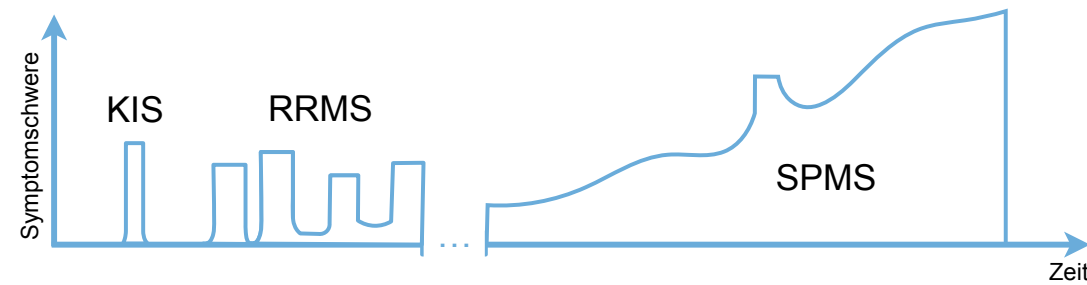
# Diagnostik: Die 4 Arten von MS

## 1. schubförmig remittierende MS (relapsing-remitting MS = RRMS)

- häufigste Art der MS
- Schübe mit neurologischen Symptomen, klingen nach Tagen oder Wochen ab oder bilden sich völlig zurück

## 2. sekundär progrediente MS (secondary-progressive MS = SPMS)

- wenn nach Jahren der RRMS Schübe selten / nicht mehr auftreten und Symptome schlimmer werden



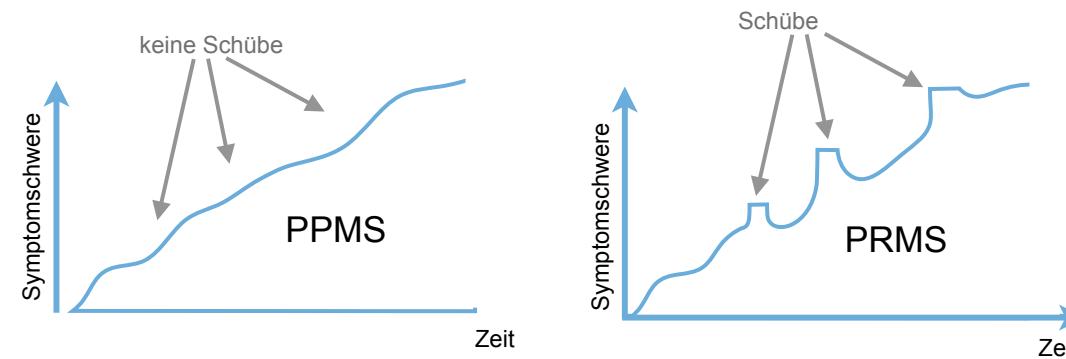
## Diagnostik: Die 4 Arten von MS

### 3. primär progrediente MS (primary-progressive MS = PPMS)

- fortschreitende Verschlechterung ohne Schübe
- selten (10%), meist erst bei höherem Alter, eher bei Männern

### 4. progredient-schubförmige MS (progressive-relapsing MS = PRMS)

- fortschreitende Verschlechterung mit Schüben



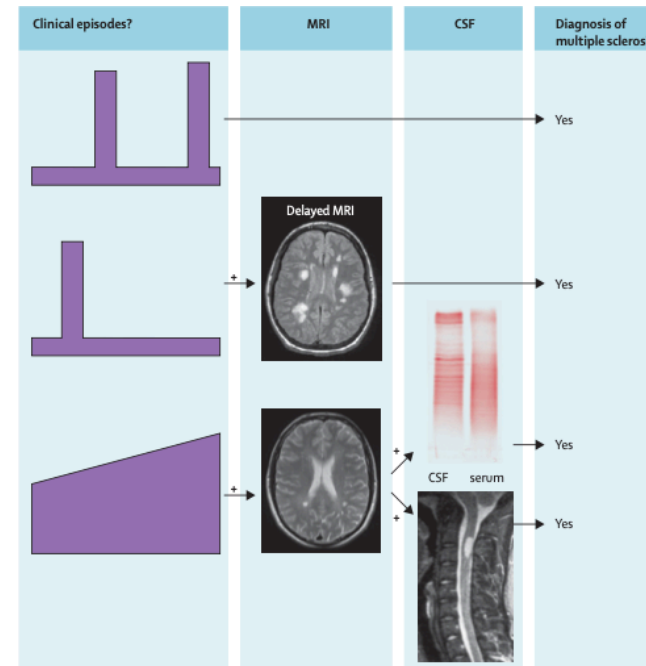


## Hinweise auf MS-Erkrankung:

- Anzahl der Schübe
- ggf. Läsionen im MRT
- diagnostische Marker im Liquor:
  - Können oligoklonale Banden nachgewiesen werden?
  - Hinweis auf Entzündungsprozess im ZNS

**Abbildung 2**

Grafische Darstellung der McDonald Kriterien. CSF = Liquor



Compston & Coles, 2008, S.1504

**Abbildung 3**  
Augustus d'Esté (1794–1848)



(Rochard, 1815)

**Abbildung 4**  
Eislauf-Unfall der 16-Jährigen Lidwina von Schiedam (14. Jh.)



(Brugman, 1498)

Augustus d'Esté, Enkel von King George dem 3.

Dokumentierte seine Krankheit in Tagebüchern und gilt als der erste relativ gesicherte Fall von MS.

Lidwina von Schiedam: Unfall beim Eislaufen mit 16, von da an krank. Wird verehrt, weil ihr Anblick & Blut angeblich Menschen heilen konnten. Symptome: Probleme beim Gehen, Zahnschmerzen, Kopfschmerzen, 3 Jahre später (mit 19) Lähmung ihrer Beine und Störung ihrer visuellen Wahrnehmung. Keine Phasen der Remission, wo Symptome besser waren. Starb mit 53. Ist jetzt die römisch-katholische Schutzheilige für Eislaufen und Krankheiten.

Wissenschaftlich dokumentiert und benannt wurde die MS erst 1868

—> Warum ist es wichtig, sich den geschichtlichen Verlauf einer Krankheit anzuschauen? MS-Fälle in der Geschichte eher selten, erste echte Beschreibung erst durch Augustus d'Este, Häufung der Fälle ab dem 19. Jahrhundert. Was schließen wir daraus? Die Krankheit scheint abhängig von Umwelteinflüssen zu sein, um genau zu sein scheint sich in der Umwelt ab dem 19. Jahrhundert ein zentraler Einflussfaktor verändert zu haben. —> Hygienehypothese in der Gruppenarbeit!

- 1868 erste umfassende Beschreibung der MS durch den Neurologen **Jean-Martin Charcot**
- Identifikation als eigenständige Erkrankung
- trotzdem bis in die 1960er: Annahme von psychischen Gründen für MS
- Idee: MS ist eigentlich eine „**Konversionshysterie**“

**Abbildung 5**

Männer, die auf Frauen starren: Charcot führt eine „hysterische“ Patientin in der Salpêtrière vor



Bildarchiv Preußischer Kulturbesitz, o. D.

Konversionshysterie = Begriff auf der Psychoanalyse: psychische Abwehrreaktion führt zu somatischen Symptomen

Unbedingt dazu sagen, dass Hysterie kein Störungsbild ist und früher nur als „Diagnose“ für unliebsam gewordene Frauen benutzt wurde.

Problem: man dachte lange MS wäre eine psychische Störung, nichts rein Medizinisches

# Was sind T-Lymphozyten?

- weiße Blutkörperchen
- **autoreaktive** Zellen werden im Thymus ausgemustert
- bei Fehlfunktion u.a. Autoimmunerkrankungen

## Arten von T-Lymphozyten:

### T-Helfer-Zellen (= CD4+-Lymphozyten)

—> regen B-Lymphozyten dazu an, Antikörper herzustellen; regen Immunabwehr durch T-Killer-Zellen an

### T-Suppressor-Zellen (= CD8+-Lymphozyten)

—> erkennen, wann eine Immunantwort gestoppt werden muss

Wichtig: Blut-Hirn-Schranke versperrt normalerweise Zellen des Immunsystems den Weg ins ZNS

Die T-Zellen entstehen im Knochenmark und wandern dann zum Thymus, wo sie „ausgebildet“ werden. Daher kommt auch der Name T-Zelle, T steht für Thymus.

Der Thymus ist eine Drüse, liegt in der Brust zwischen den Lungenflügeln

Dort lernt ein Teil der T-Lymphozyten, welche Zellen angegriffen werden sollen und welche nicht  
Autoreaktive Zellen werden ausgemustert

T-Helfer-Zellen töten keine schädlichen Zellen ab, können aber Antigene erkennen, die ihnen von anderen Zellen des Immunsystems präsentiert werden, und eine Immunantwort auslösen, indem sie Zytokine ausschütten. Antigene sind quasi die Erkennungsmerkmale bestimmter schädlicher körperfremder Stoffe, wie z.B. von einem Virus.  
Die Zytokine locken T-Killerzellen an, die cytotoxische Stoffe ausschütten und so die schädlichen Zellen töten können, und B-Lymphozyten, die Antikörper (Immunglobuline) bilden. Antikörper können an Antigene auf schädlichen Zellen wie Viren binden und sie so markieren.

T-Suppressorzellen stoppen diesen Prozess, damit körpereigene Zellen nicht geschädigt werden.

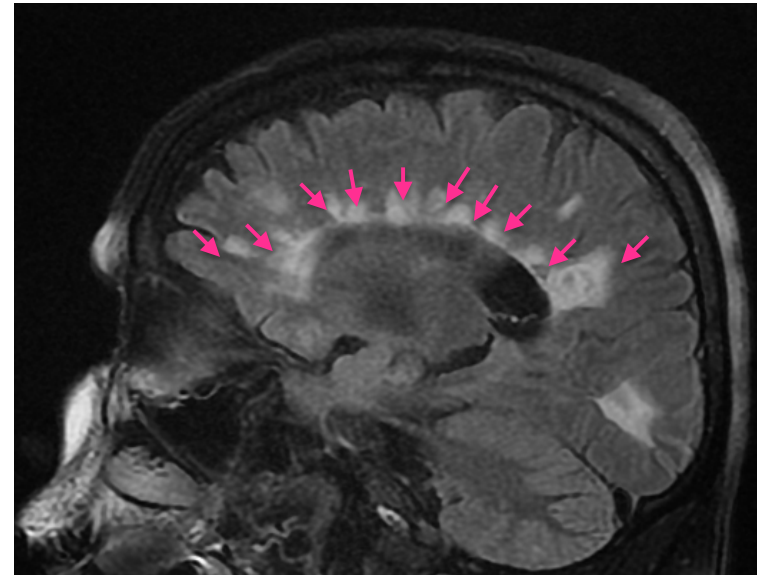
Entzündungszellen und Immunzellen können normalerweise nicht durch die Blut-Hirn-Schranke

Problem: Bei der MS wird die Barriere aus Endothel-Zellen durchlässig, es können T-Lymphozyten ins Gehirn einströmen und dort Entzündungen auslösen. Entzündet sich die Endothelzellen, wird die Blut-Hirn-Schranke noch durchlässiger.

- 1916 erstmals beschrieben von James Walker Dawson
- Auslöser der Läsionen: **autoreaktive T-Lymphozyten**, die die Blut-Hirn-Schranke durchbrechen und ins Hirngewebe eindringen
  - > Entzündungsprozess
  - > Zerstörung der Myelinisierung & der Axone

**Abbildung 6**

Sagittalschnitt des Gehirns einer Patientin mit MS. Dawson's Fingers (periventrikuläre Demyelinisierungsherde) markiert durch pinke Pfeile.



Gaillard, o.D.

1916 entdeckt durch Pathologe James Walker Dawson (1870-1927)

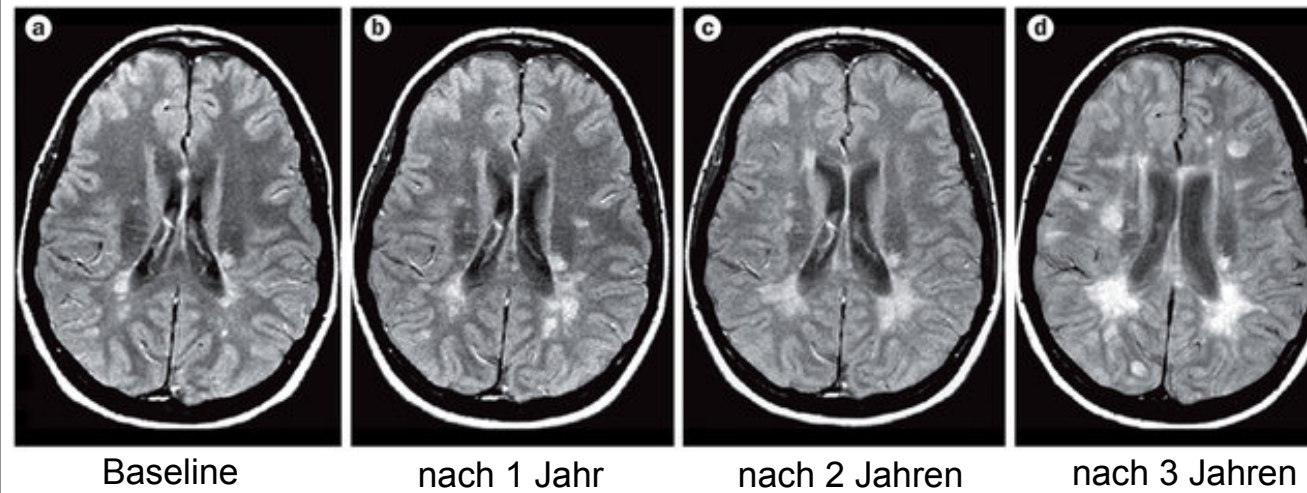
periventrikuläre Demyelinisierungsherde, die aussehen wie Finger (daher der Name Dawson's Fingers); verlaufen quasi aufrecht über den Ventrikeln.

Grund: aktivierte T-Lymphozyten wandern „durch“ die Blut-Hirn-Schranke von kleinen Blutgefäßen an den Ventrikeln direkt ins Gehirngewebe und attackieren die Myelinisierung der dort liegenden Neurone.

Läsionen wie diese findet man sonst bei fast keiner anderen neurologischen Krankheit, ist typisch für MS und kann bei den meisten MS-Patient\*innen gefunden werden. Es kann sein, dass man trotz Läsionen keine funktionellen Einschränkungen bemerkt.

## Abbildung 7

MRT-Scans eines Patienten mit RRMS. Fokale Läsionen erscheinen im Scan weiß



Rovira et al., 2015

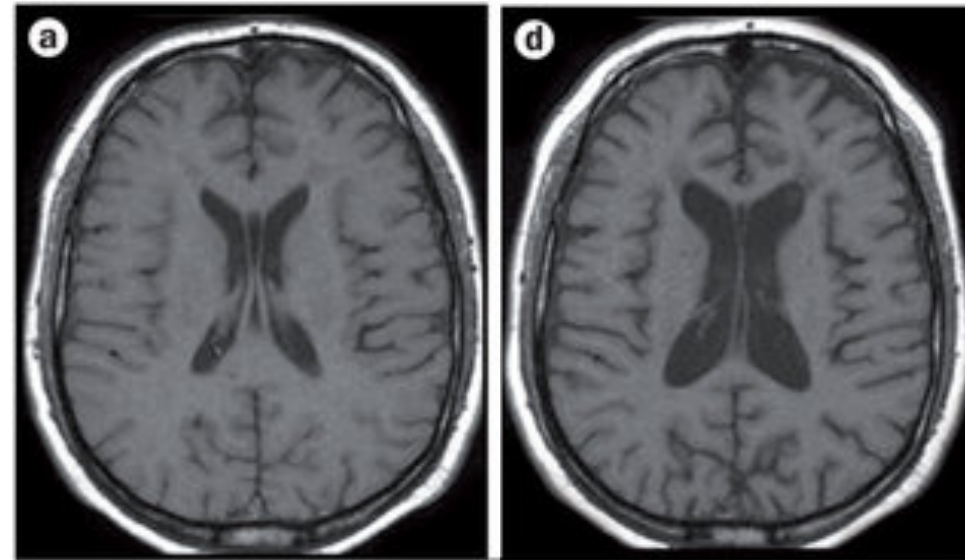
RRMS = Relapsing remitting MS = schubförmig remittierende MS, häufigste Form der MS, 80% der MS Patient\*innen haben die Form

Nimmt man serielle MRTs auf, kann man den Krankheitsverlauf dokumentieren und bessere Prognosen stellen (z.B. zum Zeitpunkt des nächsten Schubs)

Läsionen im Rückenmark sind in jeder Altersgruppe auffällig. Hirnläsionen (v.a. ganz kleine) nicht unbedingt.



**Abbildung 8**  
MRT-Scans eines Patienten mit Multipler Sklerose.



Rovira et al., 2015

Baseline

nach 6 Jahren

## Schub-Prophylaxe:

- klassischer Ansatz: Therapie mit beta-Interferonen
  - Problem: grippeähnliche Symptome, Resistenzen
- modernere Medikamente sind wirksamer (Reduktion von Schüben: 75%)
  - Problem: sehr starken Nebenwirkungen

## Behandlung eines akuten Schubs:

- intravenöse Behandlung mit hochdosiertem Cortison
- „Blutwäsche“ (Plasmapharese und Immunadsorption)
  - weitgehend schmerzfrei & nebenwirkungsarm
  - nur bei schweren Schüben vorgesehen

**Abbildung 9**  
Immunadsorptionsgerät



Dorst, 2016

beta-Interferon-Therapie - entdeckt 1993: Reduktion von Schüben um 30%, v.a. am Anfang der Krankheit wichtig

Wirkung: Unterstützt die Barrierefunktion der Endothel-Zellen in der Blut-Hirn-Schranke, damit Immunzellen nicht ins Gehirn wandern können

Problem: Grippeähnliche Nebenwirkungen am Anfang, Körper entwickelt über die Zeit manchmal Resistenzen

Im Verlauf der Therapie kann bei progredienter Krankheit auch andere Medikamente genommen werden, die t-Lymphozyten hemmen, die dadurch jedoch auch meist schwerere Nebenwirkungen haben (Autoimmunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Anfälligkeit für Viruserkrankungen, Hirnhautentzündungen,...)

Bei Schüben wird meist über einen kurzen Zeitraum Kortison gegeben

Plasmapharese: körpereigenes Plasma wird komplett durch synthetische Plasmalösung ersetzt, dadurch werden Entzündungsmediatoren entfernt

Immunadsorption: Plasma wird gereinigt, indem Immunglobuline (Antikörper) gebunden und dem Plasma entzogen werden

Zusätzlich kann man die Symptome behandeln, neben Medikamenten z.B. durch Logopädie, Physiotherapie oder Ergotherapie, aber auch durch Psychotherapie z.B. wenn Patienten depressiv sind, oder um zu lernen mit den Schmerzen / der Krankheit zu leben.



## Multiple sclerosis

*Alastair Compston, Alastair Coles*

*Lancet* 2008; 372: 1502–17

Department of Clinical  
Neurosciences, University of  
Cambridge Clinical School,  
Addenbrooke's Hospital,  
Cambridge, UK  
(A Compston FRCP,  
A Coles FRCP)

Correspondence to:  
Dr Alastair Coles, University of  
Cambridge Clinical School,  
Addenbrooke's Hospital, Hills  
Road, Cambridge CB2 2QQ, UK  
ajc1020@medschl.cam.ac.uk

Multiple sclerosis is primarily an inflammatory disorder of the brain and spinal cord in which focal lymphocytic infiltration leads to damage of myelin and axons. Initially, inflammation is transient and remyelination occurs but is not durable. Hence, the early course of disease is characterised by episodes of neurological dysfunction that usually recover. However, over time the pathological changes become dominated by widespread microglial activation associated with extensive and chronic neurodegeneration, the clinical correlate of which is progressive accumulation of disability. Paraclinical investigations show abnormalities that indicate the distribution of inflammatory lesions and axonal loss (MRI); interference of conduction in previously myelinated pathways (evoked electrophysiological potentials); and intrathecal synthesis of oligoclonal antibody (examination by lumbar puncture of the cerebrospinal fluid). Multiple sclerosis is triggered by environmental factors in individuals with complex genetic-risk profiles. Licensed disease modifying agents reduce the frequency of new episodes but do not reverse fixed deficits and have questionable effects on the long-term accumulation of disability and disease progression. We anticipate that future studies in multiple sclerosis will provide a new taxonomy on the basis of mechanisms rather than clinical empiricism, and so inform strategies for improved treatment at all stages of the disease.

Abschnitt „Diagnosis“ S. 1502-1503:

1a) Nennt einige der Hauptsymptome der MS und deren Verortung im Nervensystem (Tabelle 1).

- Was ist das Lhermitte-Symptom?
- Was ist das Uthoff-Phänomen?
- Haben Sie Ideen zur Erklärung der beiden Phänomene?

**Tabelle 1**

Ausschnitt aus Tabelle 1 aus dem Paper von Compston & Coles (2008, S.1503)

	Symptoms	Signs
Cerebrum	Cognitive impairment	Deficits in attention, reasoning, and executive function (early); dementia (late)
	Hemisensory and motor	Upper motor neuron signs
	Affective (mainly depression)	
	Epilepsy (rare)	
	Focal cortical deficits (rare)	
Optic nerve	Unilateral painful loss of vision	Scotoma, reduced visual acuity, colour vision, and relative afferent pupillary defect
Cerebellum and cerebellar pathways	Tremor	Postural and action tremor, dysarthria
	Clumsiness and poor balance	Limb incoordination and gait ataxia
Brainstem	Diplopia, oscillopsia	Nystagmus, internuclear and other complex ophthalmoplegias
	Vertigo	
	Impaired swallowing	Dysarthria
	Impaired speech and emotional lability	Pseudobulbar palsy
	Paroxysmal symptoms	
Spinal cord	Weakness	Upper motor neuron signs
	Stiffness and painful spasms	Spasticity
	Bladder dysfunction	
	Erectile impotence	
	Constipation	
Other	Pain	
	Fatigue	
	Temperature sensitivity and exercise intolerance	

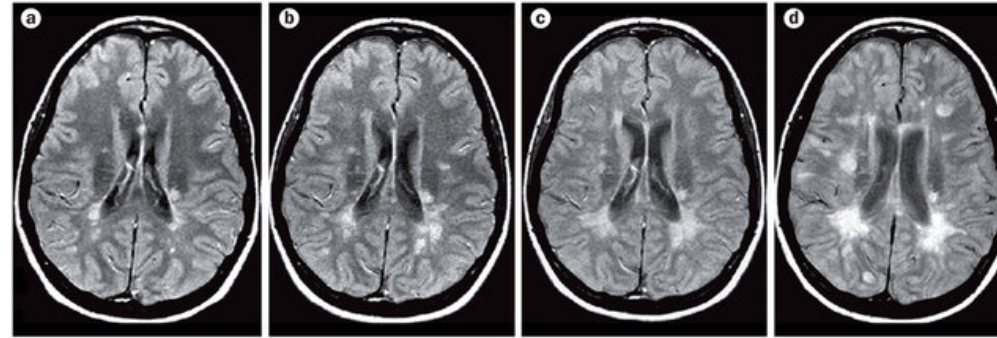
## Aufgabe 1: Symptome und Diagnose

Abschnitt „Diagnosis“ S. 1502-1503:

1b) Welche Rolle spielt das MRT bei der Diagnosestellung?

**Abbildung 10**

MRT-Scans eines Patienten mit RRMS

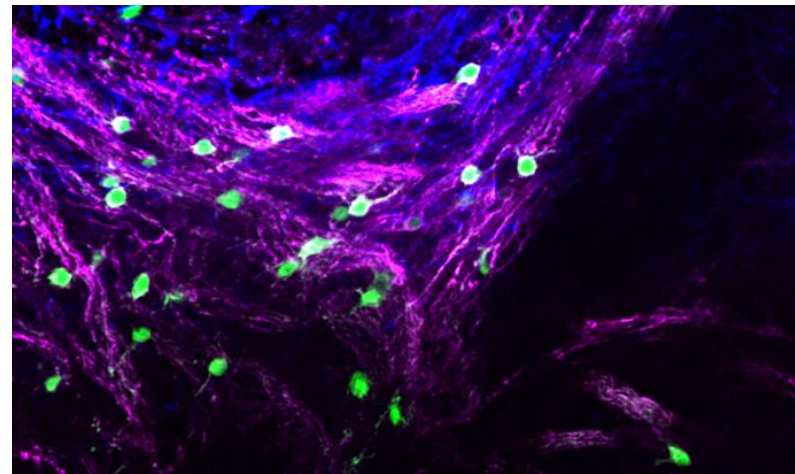


Rovira et al., 2015

## Aufgabe 2: Krankheits-Mechanismen

2a) Abschnitte „Disease mechanism“ und „Pathophysiology“, S. 1506-1509:  
Was sind das zentrale Kennzeichen von MS und was sind die daran beteiligten Mechanismen?

**Abbildung 11**  
eGFP-fluoreszente Oligodendrozyten im Corpus Callosum



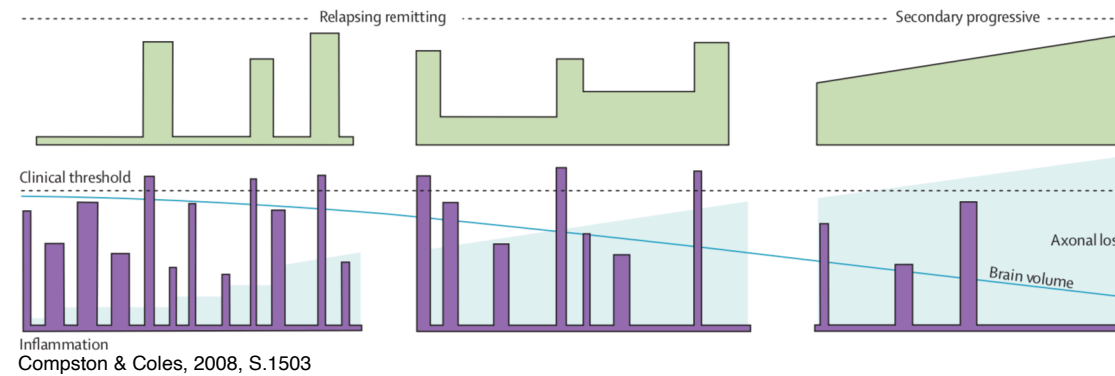
Richter, o.D.

## Aufgabe 2: Krankheits-Mechanismen

2b) Abschnitte „Disease mechanism“ und „Pathophysiology“,  
S. 1506-1507 & 1507 (ganz unten links) –1509:

Erklärt die dargestellten klinischen Verlaufsformen der MS und die zugrundeliegenden Prozesse anhand der Abbildung.

**Abbildung 12**  
Klinische Verlaufsformen der MS.



2c) Welche Erklärungen werden angeboten für:

- das Lhermitte-Symptom?
- das Uthoff-Phänomen?

## Aufgabe 3: Umweltfaktoren

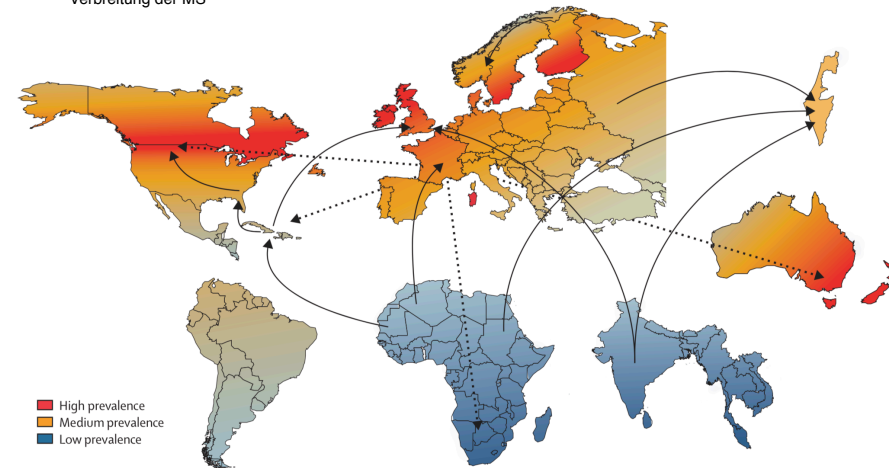
Abschnitt  
„environmental factor“,  
S. 1504 - 1505:

3a) Wo finden sich  
regionale Häufungen  
von MS?

3b) Welche Rolle  
spielt dabei das Alter?

3c) Was ist die  
Hygiene-Hypothese?

Abbildung 13  
Verbreitung der MS



Compston & Coles, 2008, S.1505

- **Referat:** Das visuelle System
- **Vorbereitung auf die nächste Sitzung:**  
Schauen Sie sich den Artikel von Zeki et al. (1999) zuhause an und zwar...
  - **Vornamen mit A-L:** die psychophysikalische Untersuchung und Ergebnisse
  - **Vornamen mit M-Z:** die fMRI Untersuchung und Ergebnisse

- Compston, A. & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648), 1502–1517. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61620-7
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A. & Hudspeth, A. J. (2012). *Principles of Neural Science (Principles of Neural Science (Kandel))* (5. Aufl.). New York, NY, USA: McGraw-Hill Education Ltd.
- Schandry, R. (2016). Aufbau und Funktion des Nervensystems. In *Biologische Psychologie* (4. überarbeitete Auflage, S. 109–162). Weinheim, Deutschland: Beltz Verlag.
- Schandry, R. (2016). Steuerung vegetativer Funktionen. In *Biologische Psychologie* (4. überarbeitete Auflage, S. 163–177). Weinheim, Deutschland: Beltz Verlag.



- Compston, A. & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648), 1502–1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Dorst, J. (2016). *Immunadsorptionsgerät* [Fotografie]. Abgerufen von [https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/de/images/Healthcare\\_Professionals/Therapeutic\\_apheresis/DE/IA\\_Fachartikel\\_Johannes\\_Dorst-Immunapherese-Multiple\\_Sklerose-2016.pdf](https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/de/images/Healthcare_Professionals/Therapeutic_apheresis/DE/IA_Fachartikel_Johannes_Dorst-Immunapherese-Multiple_Sklerose-2016.pdf)
- Gaillard, F. (o. D.). Multiple sclerosis [MRT-Scan]. Abgerufen von <https://radiopaedia.org/cases/ms02>
- *Lidwina von Schiedam*. (o. D.). [Holzschnitt]. <https://multiple-sclerosis-research.org/2011/06/history-of-ms-2-st-lidwina-of-schiedam-1380-1433/>
- NHLinfo. (o. D.). *Eine T-Helferzelle unterstützt die Bildung von Antikörpern* [Illustration]. Abgerufen von <https://www.nhlinfo.de/exec/start?site=/infopool/321.htm&check=0>
- Richter, N. (o. D.). *eGFP-fluoreszente Oligodendrozyten im Corpus Callosum* [Fotografie]. Abgerufen von <https://www.dasgehirn.info/grundlagen/glia/oligodendrozyten-tankstellen-der-nervenbahnen>
- Rochard, J. (1815). *portrait miniature of Sir Augustus Frederick d'Este* [Ölgemälde]. [https://en.wikipedia.org/wiki/Augustus\\_d%27Este#/media/File:Detail\\_from\\_Augustus\\_d'Este\\_young\\_\(cropped\).jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Augustus_d%27Este#/media/File:Detail_from_Augustus_d'Este_young_(cropped).jpg)
- Rovira, A., Wattjes, M. P., Tintoré, M., Tur, C., Yousry, T. A., Sormani, M., et al. (2015). MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*, 11(10), 597–606. doi: 10.1038/nrneurol.2015.157