

# Die Rolle der grauen Substanz bei Multipler Sklerose

**Traditionell wird die Multiple Sklerose (MS) als Erkrankung des Myelins und somit der weissen Substanz interpretiert. Die Rolle der grauen Substanz wurde bis vor Kurzem unterschätzt. Dank verfeinerter histopathologischer und bildgebender Verfahren gilt mittlerweile als gesichert, dass auch sie in Mitleidenschaft gezogen wird und einen substanzialen Anteil an der MS-Erkrankung hat. Kortikale Veränderungen können fokal, regional oder global auftreten. Sie sind von klinischer Relevanz, da sie die körperliche und mentale Leistungsfähigkeit beeinflussen. Schädigungen der grauen Substanz treten oft schon in einem frühen Krankheitsstadium auf und nehmen mit der Zeit zu. Das Vorliegen einer kortikalen Beteiligung ist mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert.**



Olivia A. Geisseler

von Olivia A. Geisseler

Lange galt die Multiple Sklerose (MS) als Krankheit der weissen Substanz. Das Myelin wurde als wichtigster Angriffspunkt der fehlgeleiteten Immunreaktion gesehen, die zu einer fokalen entzündlichen Demyelinisierung innerhalb der weissen Substanz führt. In den letzten Jahren hat sich immer deutlicher gezeigt, dass auch die graue Substanz am Krankheitsgeschehen beteiligt ist. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts lieferten pathologische Post-mortem-Untersuchungen entsprechende Hinweise. Auch Brownell und Hughes (1962, [5]) berichten, dass Läsionen der grauen Substanz 26 Prozent aller Läsionen im Zentralnervensystem (ZNS) ausmachen. Dennoch hat man der grauen Substanz bis vor wenigen Jahren nur geringe Beachtung geschenkt. Zurzeit werden die kortikalen Veränderungen bei MS-Patienten intensiv erforscht. Insbesondere wurde bereits versucht, die Pathologie zu beschreiben und zu klassifizieren sowie die Veränderungen der grauen Substanz mit klinischen Beeinträchtigungen in Verbindung zu bringen.

## Pathogenese von fokalen und globalen kortikalen Veränderungen

Kortikale Veränderungen können sowohl fokal in Form von Läsionen, regional wie auch global als Atrophie auftreten und sowohl den Neokortex wie auch tiefe Hirnkerne betreffen. Es werden vier Arten kortikaler Läsionen unterschieden. Den bedeutendsten Anteil nehmen subpiale Läsionen ein, die häufig langstreckig angrenzend an den Subarachnoidalraum verlaufen (Typ III). Davon unterschieden werden intrakortikale Läsionen (Typ II), Läsionen mit Übergang zur weissen Substanz (Typ I) und grosse Läsionen, die sich über alle sechs Kortexschichten ausdehnen, ohne in die weisse Substanz zu reichen (Typ IV) (13). Die Atrophie kann sämt-

liche kortikale Areale betreffen, wobei bekannt ist, dass sie nicht homogen über das gesamte Gehirn verteilt ist. Temporale und frontal kortikale Areale (inkl. der Motor-kortex) sind, vor allem in frühen Erkrankungsstadien, eher betroffen. Auch tiefe Hirnkerne können degenerative Veränderungen aufweisen, wobei Atrophien des Thalamus, der Basalganglien (Caudatus und Striatum) sowie der infratentoriellen Strukturen gut dokumentiert sind (3, 4, 9, 14).

Die Entstehung kortikaler Schädigung bei MS ist weitgehend ungeklärt und Gegenstand intensiver Forschung. Derzeit werden primäre und sekundäre Pathomechanismen diskutiert, die zur Schädigung der grauen Substanz führen könnten. Bei sekundären Pathomechanismen nimmt man an, dass die Demyelinisierung der weissen Substanz der Pathologie der grauen vorausgeht und somit eine retrograde, Myelin-axonale Degeneration zu Defekten der grauen Substanz führt. Im Gegensatz dazu geht man bei primären Pathomechanismen davon aus, dass die graue Substanz unabhängig von der Affektion der weissen direkt geschädigt wird. Studien haben gezeigt, dass sich kortikale Läsionen von Läsionen der weissen Substanz hinsichtlich des Ausmasses der Mikroglia-Aktivierung, der reaktiven Gliose und T-Zell-Infiltration unterscheiden. Möglicherweise kommt es nicht zu Entzündungen innerhalb der kortikalen Läsionen selber. Vielmehr haben jüngste Studien vorgeschlagen, dass meningeale Entzündungen die kortikale Demyelinisierung verursachen. Von den Meningen werden toxische Stoffe (Zytokine, Chemokine) produziert, die in den Kortex diffundieren, das Myelin angreifen und schliesslich zur Entmarkung in der grauen Substanz führen. Primäre und sekundäre Pathomechanismen schliessen sich gegenseitig nicht aus. Es ist eher wahrscheinlich, dass sie gleichzeitig auftreten und einen kumulativen Effekt auf die Demyelinisierung und die Degeneration der grauen Substanz haben.

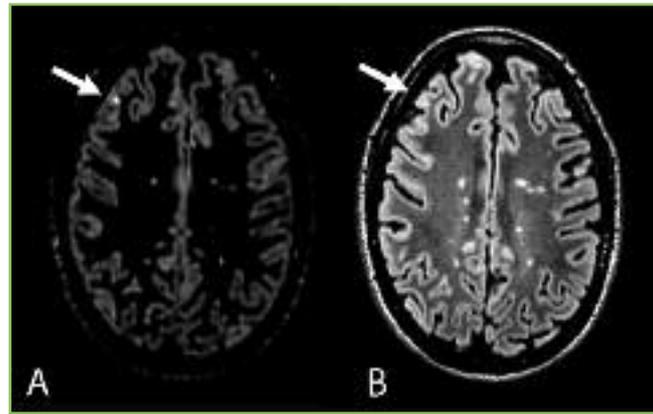
Die Ursache kortikaler Atrophie ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ebenso der Zusammenhang zwischen Demyelinisierung der weissen und grauen Substanz mit der Neurodegeneration. In vivo gemessene kortikale Atrophie spiegelt möglicherweise eine Kombination von Demyelinisierung, Durchtrennungen von Neuriten und einer reduzierten Dichte an Synapsen und Gliazellen wider.

**Bildgebung**

Histopathologisch wurden Läsionen der grauen Substanz bereits vor vielen Jahren entdeckt. Während sich Veränderungen in der weissen Hirnsubstanz mittels konventioneller Magnetresonanztomografie (MRT) gut bildlich darstellen liessen, stand eine In-vivo-Methode zur genauen Darstellung und Quantifizierung kortikaler Läsionen bis vor wenigen Jahren nicht zur Verfügung. Die Entwicklung neuer bildgebender Verfahren, wie der Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR)-MR-Sequenzen, hat den Nachweis von juxtakortikalen Läsionen wesentlich verbessert. Dennoch wird die Sensitivität dieser Verfahren für rein kortikale Läsionen als eher gering eingeschätzt. Erst mit dem Einsatz einer speziellen MRT-Sequenz, der Double Inversion Recovery (DIR), wurde es möglich, intrakortikale Läsionen in vivo besser darzustellen. DIR-Sequenzen dienen zur selektiven Darstellung der grauen Substanz und sind nachweislich bedeutend sensitiver für intrakortikale Läsionen als FLAIR oder konventionelle T2-gewichtete Bilder. Sie ermöglichen, selbst kleine Läsionen nachzuweisen. Die Erkennungsrate kortikaler Läsionen liegt dabei fast 5 Mal so hoch wie bei einer herkömmlichen MRT-Untersuchung (10). Dennoch haben Post-mortem-Untersuchungen gezeigt, dass mit DIR-Sequenzen nicht sämtliche kortikale Läsionen visualisiert werden. Erstaunliche 80 Prozent der kortikalen Läsionen bleiben auf DIR-Bildern unsichtbar. Trotz moderner bildgebender Techniken können wir somit nur die Spitze des Eisberges abbilden. Weshalb einige kortikale Läsionen sichtbar werden und andere nicht, ist noch unbekannt. Seewann und Kollegen (2011, [19]) zeigten, dass sich Läsionen, die sichtbar werden, in ihrem pathologischen Profil (z.B. Entzündung, Gliose) nicht von denjenigen unterscheiden, die mittels DIR-Sequenz nicht visualisiert werden können. Die Visualisierung scheint vielmehr von der Grösse der kortikalen Läsionen abzuhängen. Läsionen, die sich über mehrere kortikale Schichten und mehrere Gyri erstrecken, sind besser erkennbar. Da die Anzahl sichtbarer Läsionen stark mit der tatsächlichen Anzahl kortikaler Läsionen zusammenhängt (19), reicht womöglich die Visualisierung der Spitze des Eisberges, um eine Vorstellung des Ausmasses kortikaler Beteiligung zu erlangen. Im Gegensatz zu Läsionen der grauen Substanz kann das Ausmass kortikaler Atrophie mittels Nachbearbeitung konventioneller MRT-Bilder erfasst werden. Mit oberflächen- oder voxelbasierter Morphometrie können die globale graue Substanz, der Kortex oder spezifische Hirnkerne (Thalamus, Hippocampus) segmentiert und vermessen werden.

**Klinische Relevanz**

Kortikale Veränderungen sind von entscheidender klinischer Relevanz. Dies auch deshalb, weil bisherige Studien gezeigt haben, dass Läsionen der weissen Sub-



**Abbildung: MRT-Sequenzen des Gehirns eines Patienten mit schubförmiger MS. A) Eine DIR-Sequenz mit einer sichtbaren Kortex-involvierenden Läsion. B) FLAIR-Sequenz desselben Patienten. Die auf der DIR-Sequenz gut sichtbare Läsion ist auf der FLAIR-Sequenz nicht vergleichbar gut zu erkennen.**

stanz, die auf MRT-Bildern sehr prominent erkennbar sind, nur eine geringe pathologische Spezifität aufweisen und somit krankheitsbedingte Defizite von MS-Patienten nicht vollumfänglich erklären können. Diese Diskrepanz zwischen klinischem und radiologischem Befund wird in der Literatur als klinisch-radiologisches Paradoxon beschrieben. Trotz limitierter Visualisierbarkeit kortikaler Läsionen haben mittlerweile zahlreiche Studien überzeugende Beweise für einen Zusammenhang zwischen kortikalen Veränderungen (Läsionen und Atrophie) und körperlichen Einschränkungen sowie deren Fortschreiten geliefert. Gemäss mehreren Studien soll dieser Zusammenhang stärker sein als derjenige zwischen weisser Substanz und körperlicher Beeinträchtigung (2, 12, 16, 17). Ausserdem wurde eine enge Korrelation zwischen kortikalen Veränderungen und globalen respektive selektiven neurokognitiven Defiziten (Defizite im verbalen Gedächtnis, Disinhibition, verminderte verbale Fluenz, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen) in zahlreichen Studien untersucht und bestätigt (1, 18). Es scheint jedoch, dass die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit stärker mit Atrophie- als mit Läsionsmassen zusammenhängt. Die kortikale Beteiligung ist nicht ein reines Phänomen der späten Krankheitsphase, sondern tritt bereits früh im Krankheitsverlauf auf. In einer grossen Studie wurde gezeigt, dass mehr als ein Drittel der Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom und 64 Prozent der Patienten mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf Läsionen der grauen Substanz aufweisen (6). Dennoch treten kortikale Läsionen im primär- und sekundär-chronisch progredienten Verlauf vermehrt auf (70–90%). Daher wird angenommen, dass diese Läsionen zumindest zum Teil für die progrediente Phase der Erkrankung verantwortlich sind. Sowohl den Läsionen als auch der Atrophie der grauen Substanz wird ein prädiktiver Wert zugeschrieben. Mehrere longitudinale Studien haben eine Korrelation zwischen der Zunahme der kortikalen Schädigung und der gleichzeitigen klinischen Verschlechterung ergeben. So wurde etwa gezeigt, dass bei Patienten mit einer starken klinischen Verschlechterung die Last kortikaler Läsionen bedeutend mehr zunahm als bei Patienten mit einem klinisch

stabilen Verlauf. Zudem haben Calabrese und Kollegen in ihrer Studie gezeigt, dass eine niedrige kortikale Beteiligung mit einem benignen Krankheitsverlauf assoziiert ist (8). Patienten mit einem benignen Verlauf zeigten, trotz erheblich längerer Erkrankungsdauer, deutlich weniger kortikale Läsionen als Patienten mit einem ungünstigeren Verlauf. In der Zusammenschau lassen diese Beobachtungen vermuten, dass eine kortikale Schädigung in frühen Krankheitsstadien der Multiplen Sklerose mit einem ungünstigen klinischen Verlauf in Verbindung steht.

**Korrespondenzadresse:**

*Olivia Geisseler, MSc*

*Neuropsychologin*

*Klinik für Neurologie*

*UniversitätsSpital Zürich*

*Frauenklinikstrasse 26*

*8091 Zürich*

*E-Mail: olivia.geisseler@usz.ch*

**Merksätze:**

- **Wissenschaftlich wurde der grauen Substanz bis vor wenigen Jahren nur geringe Beachtung geschenkt, obwohl sie einen substanziellen Anteil an der MS-Erkrankung hat und von entscheidender klinischer Relevanz ist.**
- **Kortikale Veränderungen können sowohl fokal in Form von Läsionen, regional wie auch global als Atrophie auftreten und sowohl den Neokortex wie auch tiefe Hirnkerne betreffen. Die Entstehung ist weitgehend ungeklärt.**
- **Trotz moderner bildgebender Techniken/Verfahren ist die Visualisierung kortikaler Läsionen schwierig, und es scheint, dass nur die Spitze des Eisberges abgebildet werden kann.**
- **Eine kortikale Schädigung in frühen Krankheitsstadien der Multiplen Sklerose lässt einen ungünstigen klinischen Verlauf vermuten.**

Literaturangaben:

1. Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., et al. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(1), 89–93.
2. Bakshi, R., Benedict, R. H., Bermel, R. A., & Jacobs, L. (2001). Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 11(2), 129–136.
3. Benedict, R. H. B., Zivadinov, R., Carone, D. A., Weinstock-Guttman, B., Gaines, J., Maggiore, C., et al. (2005). Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 26(7), 1824–1831.
4. Bermel, R. A., Innus, M. D., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2003). Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport*, 14(3), 335–339. doi:10.1097/01.wnr.0000059773.23122.ce
5. Brownell, B., & Hughes, J. T. (1962). The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 25, 315–320.
6. Calabrese, M., De Stefano, N., Atzori, M., Bernardi, V., Mattisi, I., Barachino, L., et al. (2007). Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 64(10), 1416–1422. doi:10.1001/archneur.64.10.1416
7. Calabrese, M., Favaretto, A., Martini, V., & Gallo, P. (2013). Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. *Prion*, 7(1), 20–27. doi:10.4161/pri.22580.
8. Calabrese, M., De Stefano, N., Poretto, V., Romualdi, C., Rinaldi, F., Mattisi, I., et al. (2012). Low degree of cortical pathology is associated with benign course of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. doi:10.1177/1352458512463767.
9. Cifelli, A., Arridge, M., Jezzard, P., Esiri, M. M., Palace, J., & Matthews, P. M. (2002). Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 52(5), 650–653. doi:10.1002/ana.10326.
10. Geurts, J. J. G., Bö, L., Pouwels, P. J. W., Castelijns, J. A., Polman, C. H., & Barkhof, F. (2005). Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 26(3), 572–577.
11. Geurts, J. J. G., Calabrese, M., Fisher, E., & Rudick, R. A. (2012). Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet neurology*, 11(12), 1082–1092. doi:10.1016/S1474-4422(12)70230-2.
12. Khaleeli, Z., Cercignani, M., Audoin, B., Ciccarelli, O., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2007). Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *NeuroImage*, 37(1), 253–261. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.056.
13. Klaver, R., De Vries, H. E., Schenk, G. J., & Geurts, J. J. G. (2013). Grey matter damage in multiple sclerosis: a pathology perspective. *Prion*, 7(1), 66–75. doi:10.4161/pri.23499.
14. Minagar, A., Barnett, M. H., Benedict, R. H. B., Pelletier, D., Pirko, I., Sahrainen, M. A., et al. (2013). The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*, 80(2), 210–219. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b910b.
15. Pirko, I., Lucchinetti, C. F., Sriram, S., & Bakshi, R. (2007). Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*, 68(9), 634–642. doi:10.1212/01.wnl.0000250267.85698.7a.
16. Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schönfeld, M. A., Busa, E., et al. (2003). Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 126(Pt 8), 1734–1744. doi:10.1093/brain/awg175.
17. Sanfilippo, M. P., Benedict, R. H. B., Sharma, J., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2005). The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *NeuroImage*, 26(4), 1068–1077. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.03.008.
18. Sanfilippo, M. P., Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 66(5), 685–692. doi:10.1212/01.wnl.0000201238.93586.d9.
19. Seewann, A., Vrenken, H., Kooi, E.-J., van der Valk, P., Knol, D. L., Polman, C. H., et al. (2011). Imaging the tip of the iceberg: visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(10), 1202–1210. doi:10.1177/1352458511406575.

Reviewarbeiten:

7. Calabrese, M., Favaretto, A., Martini, V., & Gallo, P. (2013).
11. Geurts, J., Calabrese, M., Gisher, E., & Rudick, R. A. (2012).
13. Klaver, R., De Vries, H., Schenk, G. & Geurts, J. (2013).
15. Pirko, I., Lucchinetti, C., Sriram, S. & Bakshi, R. (2007).