

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Heterogene Mechanismen der
Entmarkung und Axondegeneration in
Multiple-Sklerose-Herden:
diagnostische und therapeutische
Konsequenzen**

Lassmann H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (3), 11-15

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroI NeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.-4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.-13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria/THP/Alto/Warri | Stock Adobe

Heterogene Mechanismen der Entmarkung und Axondegeneration in Multiple-Sklerose-Herden: diagnostische und therapeutische Konsequenzen

H. Lassmann

Die multiple Sklerose ist eine Erkrankung, die im Rahmen eines chronisch entzündlichen Prozesses im zentralen Nervensystem zu einer Zerstörung der Myelinscheiden und – in geringerem Ausmaß – der Axone führt. Man nimmt an, daß die Entzündung durch eine Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des Nervensystems initiiert wird. Rezente Untersuchungen zeigen eine interindividuelle Heterogenität der Pathogenese der Entmarkungsherde. Diese Heterogenität dürfte auf genetische Einflüsse zurückzuführen sein, die das Ausmaß und die Qualität der Immunantwort sowie die Suszeptibilität des Zielorgans für immunmedierte Schädigung steuern. Untersuchungen zur Erfassung der unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen bei betroffenen Patienten könnten zu effizienteren, auf das Einzelindividuum abgestimmten Therapien führen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Pathogenese, Demyelinisation, Axonschädigung

Heterogeneity of Multiple Sclerosis Pathogenesis: Implications for Diagnosis and Therapy. Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of the nervous system, leading to demyelination with relative axonal preservation. Inflammation seems to be driven by an autoimmune response against CNS antigens. The mechanisms of demyelination and axonal injury in this disease are heterogeneous between different MS patients. This heterogeneity appears to be due to genetic factors, which determine the quantity and quality of the immune response as well as the susceptibility of the tissue for immune mediated injury. Identification of the dominant immune mechanisms leading to demyelination and tissue damage in individual patients may lead to more effective subtype-specific therapeutic strategies. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (3): 11–5.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, demyelination, axonal injury

Die multiple Sklerose ist eine entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems [1, 2]. Die pathologischen Veränderungen im Gehirn und Rückenmark der betroffenen Patienten sind durch große, scharf begrenzte Herde gekennzeichnet, die überwiegend in der weißen Substanz des zentralen Nervensystems lokalisiert sind [3]. In diesen Herden sind die Myelinscheiden komplett zerstört und die entmarkten Axone in ein dichtes, durch Astrozyten gebildetes Narbengewebe eingebettet [4] (Abb. 1). Obwohl in Relation zu den Myelinscheiden weniger betroffen, werden Axone in MS-Plaques zum Teil ebenfalls zerstört [5]. Die durch Entzündung und Entmarkung induzierten funktionellen Ausfälle sind zum größten Teil reversibel; dies erklärt die rasche Rückbildung der klinischen Ausfälle in der Phase des schubförmigen klinischen Verlaufs. Durch Axonschädigung ausgelöste funktionelle Defizite sind irreversibel und können nur in beschränktem Ausmaß funktionell kompensiert werden. Die Degeneration von Axonen ist daher ein wesentliches Korrelat der permanenten funktionellen Ausfälle im chronisch progredienten Stadium der Erkrankung.

Eine der multiplen Sklerose ähnliche chronisch entzündliche Entmarkungserkrankung kann im Tiermodell durch aktive Immunisation mit Nervengewebe induziert werden [6, 7]. In diesem Modell, der experimentellen Autoimmunenzephalitis, wird die Entzündung durch T-Lymphozyten ausgelöst, die verschiedene Eiweißmoleküle des zentralen Nervensystems als fremd erkennen und angreifen. Die Zerstörung der Myelinscheiden und – in geringerem Ausmaß – der Axone erfolgt einerseits durch aktivierte Makrophagen und Mikrogliazellen, andererseits durch spezifische Antikörper, die gegen Moleküle gerichtet sind, die an der Oberfläche der Myelinscheiden lokalisiert sind. Autoreaktive T-Zellen sind Teil des normalen Immunsystems und scheinen eine physiologische Rolle in der Abräumung geschädigten Nervengewebes zu spielen. Durch die Immunisation werden sie massiv vermehrt und

stimuliert und können dadurch das normale Nervengewebe angreifen. Autoreaktive T-Zellen finden sich auch bei gesunden Probanden und – deutlich vermehrt – bei Multiple-Sklerose-Patienten [6]. Die Vermehrung und Aktivierung dieser Zellen kann durch unspezifische Immunstimulation oder durch immunologische Kreuzreaktion zwischen viralen und endogenen Proteinen erfolgen [7]. Man nimmt daher an, daß zur Auslösung der multiplen Sklerose zwei verschiedene Faktoren notwendig sind: erstens eine genetische Disposition, die die Entstehung von Autoimmunreaktionen erleichtert, und zweitens ein exogener Faktor in Form einer oder mehrerer Infektionen, der die spezifische Autoimmunreaktion induziert.

Gegenwärtige Therapiestrategien beruhen auf diesem pathogenetischen Konzept. Sie umfassen die antientzündliche Schubtherapie (zum Beispiel mit hochdosierten Kortikosteroiden) sowie die immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapie. Viele der im Modell der Autoimmunenzephalitis entwickelten Therapien sind jedoch bei der multiplen Sklerose deutlich weniger wirksam, und einzelne im EAE-Modell entwickelte und getestete Therapien führten bei MS-Patienten zu paradox divergenten Ergebnissen [8]. Die Pathogenese der multiplen Sklerose dürfte daher komplexer sein als bislang angenommen.

Genetische Heterogenität der multiplen Sklerose

Die Bedeutung der genetischen Disposition bei multipler Sklerose ist durch Studien an eineiigen Zwillingen belegt. Ist ein Zwilling an multipler Sklerose erkrankt, ist das Risiko des anderen Zwillingen, ebenfalls die Erkrankung zu entwickeln, etwa 300mal größer als das allgemeine MS-Risiko [9]. Dies zeigt, daß genetische Faktoren eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielen. Da jedoch auch bei langer Beobachtungszeit nicht jeder Zwilling erkrankt, muß ein zweiter, exogener Faktor

Aus dem Institut für Hirnforschung, Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Lassmann, Institut für Hirnforschung, Universität Wien, A-1090 Wien, Spitalgasse 4;

E-Mail: hans.lassmann@univie.ac.at

an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein. Rezente genetisch-epidemiologische Untersuchungen ergaben, daß am genetischen Gesamtrisiko zahlreiche verschiedene Genregionen beteiligt sind [10]. Mehrere mögliche Risikogene wurden bislang identifiziert (Tab. 1). Ihre Bedeutung für die Pathogenese der multiplen Sklerose muß jedoch noch weiter erhärtet werden. Sie scheinen drei verschiedene Bereiche der Erkrankungskaskade zu beeinflussen:

1. Die erste Gruppe umfaßt Gene, die die Immunreaktivität quantitativ steuern. Ein Beispiel dafür ist das Gen für CTLA-4, ein Oberflächenmolekül auf T-Lymphozyten, das eine wesentliche Rolle in der Immunregulation spielt. Ein Polymorphismus in diesem Gen könnte bewirken, daß manche Personen eher zu T-Zell-vermittelter Autoimmunität neigen als andere [11]. Ähnlich ist auch die Assoziation von multipler Sklerose mit Genen des Histokompatibilitätskomplexes und der T-Lymphozyten-Rezeptoren zu erklären [9].
2. Andere Gene dürften die Qualität der Immunantwort bestimmen. Beispielsweise wurde eine Assoziation zwischen der Prävalenz der multiplen Sklerose und einem genetischen Polymorphismus der schweren Ketten der Immunglobuline beschrieben [9]. Dies könnte in einer Subgruppe von Patienten zu einer vermehrten Produktion von Autoantikörpern oder zu einer verbes-

serten Effizienz antikörpermediierter Gewebeschädigung führen.

3. Eine dritte Gruppe von Genen dürfte die Suszeptibilität des Nervengewebes für immunmedierte Schädigung beeinflussen. Dies kann bei gleicher immunologischer Ausgangslage zu einem malignen Krankheitsverlauf und zu extensiver Schädigung von Myelin und Axonen führen. Kandidatengene für solche Effekte sind jene, die für Apolipoprotein E [12], Ciliary Neurotrophic Factor [13] oder mitochondriale Gene kodieren [14].

Aufgrund des komplexen polygenen Hintergrunds ist es nicht überraschend, daß die multiple Sklerose in vielen verschiedenen klinischen Bildern und Verlaufsformen auftritt. Dies ist auch in einer Heterogenität der pathologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem reflektiert.

Pathologie der multiplen Sklerose

Wie bereits oben erwähnt, ist die Grundläsion im zentralen Nervensystem aller Multiple-Sklerose-Patienten der fokale entzündliche Entmarkungsherd. Die zytotoxischen Mechanismen der Entmarkung und Gewebeschädigung sind komplex, und verschiedene Komponenten des Immunsystems (T-Lymphozyten, Makrophagen und Antikörper) sind daran beteiligt (Tab. 2).

Die entzündlichen Infiltrate bestehen vorwiegend aus Lymphozyten und Makrophagen [15]. In der Lymphozytenpopulation dominieren T-Zellen, die überwiegend der Gruppe der zytotoxischen T-Zellen zugerechnet werden können und in besonders hoher Zelldichte in aktiven Entmarkungsherden angetroffen werden [16]. Rezente neuropathologische Ergebnisse sprechen dafür, daß diese zytotoxischen T-Zellen eine sehr wichtige Rolle in der Pathogenese der Gewebeschädigung spielen [17]. So ste-

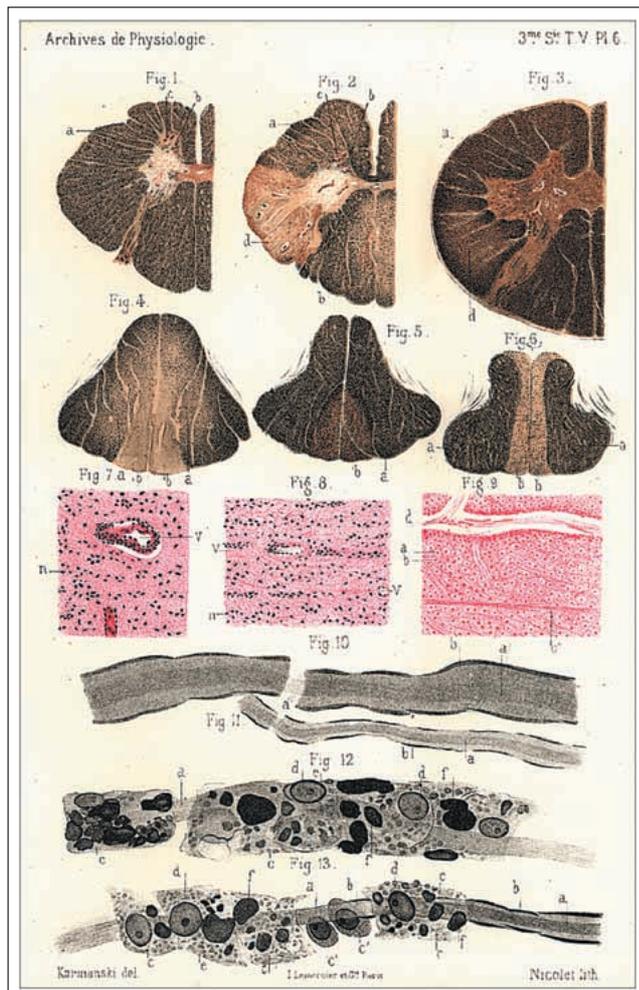


Abbildung 1: Originalabbildung der Multiple-Sklerose-Pathologie aus der Arbeit von Babinski [2]. Die Abbildung zeigt die fokale Entmarkung im Rückenmark, die perivaskuläre Entzündungsreaktion sowie die selektive Zerstörung der Myelinscheiden. Das zerstörte Myelin wird von Makrophagen aufgenommen und abgebaut.

Tabelle 1: Mögliche Kandidatengene, die die Pathogenese der multiplen Sklerose steuern

Regulation der Autoimmunität

- HLA-DR, HLA-A, T-Zell-Rezeptor, CTLA-4, CD45, Fas-670*G, Fas-L, TSAd, PAI-1, CCR5, IL-1 β , IL-1Ra

Regulation des immunologischen Mechanismus der Gewebedestruktion

- IL-4R, schwere Ketten der Immunglobuline

Regulation der Suszeptibilität des ZNS-Gewebes

- APO-E, CNTF, mt-DNA, SCA-2

HLA: human leucocyte antigen; CTLA-4: aktivierungsabhängiges T-Zell-Antigen; Fas: Zelltod-Rezeptor; TSAd: T-cell specific adaptor; PAI: Plasminogen-Activator-Inhibitor; CCR: Chemokin-Rezeptor; IL: Interleukin; APO-E: Apolipoprotein-E; CNTF: ciliary neurotrophic factor; mt-DNA: mitochondriale DNA; SCA-2: spino cerebellar ataxia gen 2

Tabelle 2: Zytotoxische Mechanismen der Gewebedestruktion in Multiple-Sklerose-Läsionen

T-Lymphozyten

- Granzyme, Perforin, Lymphotoxin, Fas/Fas-L

Makrophagen

- TNF- α , NO- und Sauerstoffradikale, Proteasen, Lipasen, Exzitotoxine, Komplement

Autoantikörper

- Demyelinisierende Antikörper (z. B. anti-MOG)
- Antikörper gegen Oligodendroglia-Progenitor-Zellen
- Antiaxonale Antikörper

TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor-alpha; NO: nitric oxide; MOG: Myelin-Oligodendroglia-Glykoprotein

hen beispielsweise in aktiven Entmarkungsherden zahlreiche zytotoxische T-Zellen in sehr engem Kontakt mit degenerierenden Oligodendrozyten und Axonen.

B-Lymphozyten und Plasmazellen finden sich in deutlich geringerer Zahl [18]. Sie sind vorwiegend in den Meningen und perivaskulären Räumen lokalisiert und für die diagnostisch wichtige intrathekale Antikörpersynthese verantwortlich. Ein Teil dieser Zellen produziert Autoantikörper gegen Bestandteile der Myelinscheiden [19].

Die überwiegende Mehrzahl der Entzündungszellen in aktiven MS-Herden sind jedoch Makrophagen und aktivierte Mikrogliazellen [15]. Diese Zellen stehen in engem Kontakt mit degenerierenden Myelinscheiden und Axonen und dürften über die von ihnen produzierten zytotoxischen Mediatoren für einen Großteil der Gewebeschädigung verantwortlich sein. Geschädigte Gewebestandteile werden von Makrophagen aufgenommen und in diesen Zellen abgebaut [20].

Dieser chronisch entzündliche Prozeß führt primär zu einer selektiven Zerstörung der Myelinscheiden. Die Axone bleiben initial erhalten, werden jedoch in der weiteren Entwicklung der Entmarkungsherde zum Teil ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen [5, 21]. Nachdem die Phase der aktiven Entmarkung und Entzündung abgeklungen ist, bleibt somit eine Residualläsion, die durch komplette Zerstörung der Markscheiden und einen variablen Axonverlust – im Durchschnitt sind ca. 30 % der ursprünglich vorhandenen Axone betroffen – gekennzeichnet ist. Bei einem Teil der MS-Patienten können die Entmarkungsherde durch Remyelinisierung wieder repariert werden [22]. Remyelinisierung findet sich vor allen bei jungen Patienten und in der frühen Phase der Erkrankung. Mit zunehmender Chronifizierung der Erkrankung nimmt die Fähigkeit des Gewebes zur Remyelinisierung ab. Im späten Stadium der Erkrankung, vor allem bei Patienten mit einer sekundär chronisch progredienten Form, überwiegen daher komplett entmarkte Herde ohne Myelinregeneration. In diesen Herden sind die entmarkten Axone in ein dichtes gliales Narbengewebe eingebettet. Diese permanent entmarkten Axone befinden sich in einem sehr vulnerablen Zustand und werden in einem langsamen – von der primären Entzündung weitgehend unabhängigen – Prozeß kontinuierlich weiter zerstört [21]. Dies kann zu einer Progredienz der klinischen Ausfälle selbst bei Patienten führen, in denen das immunologisch bedingte Entzündungsgeschehen weitgehend erloschen ist (in der späten Phase der chronisch progredienten Erkrankung).

Die oben beschriebenen Grundprinzipien der MS-Pathologie erklären wesentliche Aspekte des klinischen Verlaufs und sind wegweisend für die therapeutischen Konsequenzen. In den frühen Stadien der Erkrankung überwiegen die Entzündung und Entmarkung. Die dadurch ausgelösten klinisch-funktionellen Defizite sind prinzipiell reversibel, und der Myelindefekt wird auch zum Teil durch Remyelinisierung behoben. Toxische Entzündungsmediatoren, wie zum Beispiel Sauerstoff- und NO-Radikale, können die Erregungsleitung in Axonen reversibel blockieren [23]. Der durch die frische Entmarkung ausgelöste akute Leitungsblock wird durch die Umverteilung der Ionenkanäle in chronisch entmarkten Axonen kompensiert. Daneben werden jedoch sowohl in frischen als auch in chronischen Entmarkungsherden Axone zerstört. Dieser progrediente Axonausfall kann über längere Zeit kompensiert werden. Wird jedoch eine kritische Schwelle des Axonausfalls überschritten, bleiben permanente neurologische Ausfälle, die darüber hinaus durch die weiter fortschreitende Axonzerstörung langsam progredient zunehmen [24]. Eine immunsupprimierende oder immunmodu-

lierende Therapie wirkt daher vor allem in der frühen (schubhaften) Phase der Erkrankung, kann jedoch die Progredienz der Erkrankung im späten Stadium kaum beeinflussen. Aus diesem Grund wird gegenwärtig intensiv nach neuroprotektiven Therapiestrategien gesucht, die die immunmedierte Schädigung des Myelins und insbesondere jene der Axone verhindern [8].

Heterogenität der Immunpathologie des aktiven Entmarkungsherdes

In den letzten Jahren wurden große Anstrengungen unternommen, jene immunologischen und zellbiologischen Mechanismen zu definieren, die zur Zerstörung des Gewebes in Multiple-Sklerose-Läsionen führen. Obwohl diese Studien die mögliche pathogene Rolle von T-Lymphozyten, aktivierten Makrophagen und demyelinisierenden Antikörpern dokumentieren, blieb die Frage weitgehend ungeklärt, welche dieser Mechanismen dominieren und daher als primäres Ziel einer spezifischen Therapie anzusehen seien. Selbst die Frage, ob Myelinscheiden oder die myelinbildenden Oligodendrogliazellen das primäre Ziel der Immunreaktion seien, blieb offen. Aufgrund der sehr limitierten Verfügbarkeit von geeignetem Untersuchungsmaterial waren alle früheren Untersuchungen auf die Analyse einzelner MS-Fälle beschränkt. Wir haben daher versucht, in einer großangelegten internationalen Kooperation eine ausreichende Zahl von Autopsien und Biopsien von Multiple-Sklerose-Patienten zu gewinnen und damit eine systematische Klassifizierung der Immunpathologie dieser Erkrankung zu ermöglichen.

In einem ersten Schritt wurden stringente Kriterien zur Definition verschiedener Läsionsstadien (aktiv entmarkende, inaktive demyelinisierte und remyelinisierte Herde) etabliert [20]. Läsionen im aktiven Stadium der Entmarkung wurden dann mit einer breiten Palette von immunologischen Markern untersucht. Bereits eine erste Analyse der Daten zeigte eine deutliche interindividuelle Heterogenität der Erkrankungsherde. Während aktive Plaques beim selben Patienten im wesentlichen gleiche Muster der Entmarkung zeigten, unterschieden sich die Muster deutlich, wenn aktive Herde unterschiedlicher Patienten verglichen wurden [25]. Auf dieser Basis konnten wir vier verschiedene Muster der Demyelinisation bei MS-Patienten charakterisieren [26] (Abb. 2).

Das erste Muster (Pattern I) ist durch eine T-Zell- und makrophagendominierte Entzündungsreaktion gekennzeichnet. In der Lymphozytenpopulation dominieren zytotoxische T-Zellen, die in engem Kontakt mit degenerierenden Oligodendrogliazellen und Axonen gefunden werden. Aktivierte Makrophagen und Mikrogliazellen umgeben die zerfallenden Myelinscheiden. Sie scheinen durch ihre zytotoxischen Moleküle an der Zerstörung der Markscheiden beteiligt zu sein und sind für die Phagozytose und den

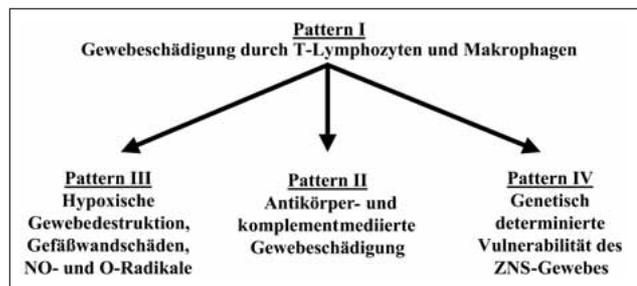


Abbildung 2: Heterogene Muster der Entmarkung und Gewebeschädigung bei Multiple-Sklerose-Patienten

Abbau des Myelins verantwortlich. Dieses Grundmuster der entzündlichen Entmarkung findet sich in allen MS-Läsionen. Es kann in ausschließlicher Form (als Pattern I) vorkommen oder von anderen immunologischen Mechanismen der Gewebeerzörung überlagert werden.

Das zweite Muster (Pattern II) ist in den Grundzügen der Entzündung mit dem ersten vergleichbar. In den Zonen der aktiven Entmarkung findet sich jedoch eine massive Ablagerung von Antikörpern und aktiviertem Komplement an der Oberfläche der degenerierenden Myelinscheiden und Oligodendrogliazellen [27]. In diesem Muster spielen offensichtlich entmarkende Antikörper eine dominierende Rolle für die Pathogenese der Läsion. Patienten mit antikörpermediierter Pathologie und besonders fulminanter Verlaufsform entwickeln Herde, die vorwiegend im optischen System und im Rückenmark lokalisiert sind (Neuromyelitis optica oder Devic'sche Erkrankung [28]).

Das dritte Muster (Pattern III) zeigt Myelinveränderungen, die denen einer akuten hypoxischen Läsion in der weißen Substanz entsprechen [29]. Es ist gegenwärtig ungeklärt, ob diese Läsionen durch eine begleitende Vasculitis mit einer Störung der Mikrozirkulation entstehen, oder ob bestimmte Mediatoren der Entzündung über eine Schädigung der Mitochondrien zur Energiedefizienz in den Herden führen.

Das vierte Muster (Pattern IV) zeigt eine ähnliche Entzündungsreaktion wie das erste Muster, ist jedoch durch eine wesentlich ausgeprägtere Zerstörung von Myelinscheiden und eine nahezu vollkommen fehlende Remyelinisierung gekennzeichnet [26]. Experimentelle Studien am Modell der Autoimmunenzephalitis zeigen, daß ein ähnliches Muster der entzündlichen Entmarkung auftreten kann, wenn durch einen genetischen Defekt im Nervensystem die immunmedierte Zerstörung des Gewebes begünstigt wird [30].

Diese Ergebnisse zeigen, daß im Rahmen der multiplen Sklerose der chronisch entzündliche Prozeß im Nervensystem bei unterschiedlichen Patienten abhängig von Quantität und Qualität der Immunreaktion und der Suszeptibilität des Zielorgans in unterschiedlicher Form abläuft. Insbesondere die Qualität der Immunantwort und die Suszeptibilität des Zielorgans dürften durch den genetischen Hintergrund des einzelnen Patienten definiert werden. Die polygene Natur der MS-Suszeptibilität scheint sich daher in der Heterogenität der Pathologie der Erkrankung widerzuspiegeln.

Diagnostische und therapeutische Perspektiven

Die verschiedenen pathologischen Muster lassen sich nur in ihren extremen Varianten eindeutig einem klinischen Bild zuordnen. Neuromyelitis optica ist immer mit einer besonders ausgeprägten antikörpermedierten Gewebeschädigung (Pattern II) assoziiert [28]. Konzentrischen Läsionen vom Typ der Baló'schen Erkrankung liegt eine hypoxisch modifizierte entzündliche Entmarkungsläsion (Pattern III) zugrunde. Pattern-IV-Läsionen sind auf sehr wenige Patienten beschränkt, die sich durch einen schweren und raschen primär progredienten Verlauf der Erkrankung auszeichnen. Bei Patienten mit klassischem chronischem Verlauf der Erkrankung können jedoch sowohl die Muster I und II wie auch III gefunden werden, und es zeigt sich auch keine Assoziation zu bestimmten Verlaufsformen der Erkrankung (schubhaft, primär- oder sekundär progredient).

In dieser Situation erscheint es besonders wichtig, andere, paraklinische Marker zu etablieren, die eine Differenzierung der pathologischen Subtypen ermöglichen.

Diese Untersuchungen sind gegenwärtig noch nicht abgeschlossen, erste Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß sich die oben definierten pathologischen Muster zum Teil durch kernspintomographische Untersuchungen oder Analysen des Liquor cerebrospinalis unterscheiden lassen. In der Kernspintomographie finden sich charakteristische Unterschiede in Form und Lokalisation der Herde sowie im Muster der Kontrastmittelanreicherung. Antikörpermedierte Verlaufsformen können möglicherweise durch Antikörperbestimmungen im Serum und Liquor cerebrospinalis erfaßt werden [31]. MS-Läsionen mit hypoxischer Komponente könnten durch die Freisetzung von hypoxie-assoziierten Molekülen im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden [32]. Darüber hinaus ist zu hoffen, daß eine Genotypisierung der Patienten ebenfalls zur Identifikation unterschiedlicher pathogenetischer Muster beitragen wird. Alle diese Ergebnisse sind jedoch gegenwärtig präliminär und müssen im Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit überprüft werden.

Die neuen Befunde zur Immunpathologie der multiplen Sklerose können zum Teil auch erklären, warum der Therapieerfolg bei unterschiedlichen Patienten variabel ist. Eine Therapie, deren Wirkungsweise in der Modulation der T-Lymphozyten-Antwort begründet ist, wird eine pathogene Antikörperreaktion nur in sehr beschränktem Ausmaß beeinflussen. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, daß bei einem Teil von MS-Patienten mit fulminantem Verlauf, die auf klassische MS-Therapien nicht ansprechen, Plasmapherese sehr wirksam den Krankheitsverlauf beeinflussen kann [33]. Bei einigen dieser Patienten konnte in einer Biopsie der Pathologietyp klassifiziert werden. Es zeigte sich, daß nur Patienten mit antikörpervermittelter Entmarkung von dieser Therapie profitierten [Lucchinetti, persönliche Mitteilung]. Es ist daher zu hoffen, daß die genaue Kenntnis der pathogenetischen Mechanismen in verschiedenen Läsionstypen sowie die klinische/paraklinische Identifikation der bei den einzelnen Patienten relevanten pathogenetischen Wege eine effizientere Behandlung ermöglichen wird.

Literatur

1. Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaque. *Gaz Hôpital (Paris)* 1868; 41: 554–66.
2. Babinski J. Recherches sur l'anatomie pathologique de la sclerose en plaque et étude comparative des diverses variétés de la sclerose de la moelle. *Arch Physiol (Paris)* 1885; 5–6: 186–207.
3. Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, New York, 1970; Vol 9: 217–309.
4. Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. Churchill Livingstone, London, 1998; 323–58.
5. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–85.
6. Martin R, McFarland HF, McFarlin DE. Immunological aspects of demyelinating diseases. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 153–87.
7. Wekerle H. Immunology of multiple sclerosis. In: Compston A (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. Churchill Livingstone, London, 1998; 379–407.
8. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis: Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997; 120: 865–916.
9. Compston A. Genetic susceptibility to multiple sclerosis. In: Compston A (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. Churchill Livingstone, London, 1998; 101–42.
10. Kalman B, Lublin FD. The genetics of multiple sclerosis. A review. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 358–70.
11. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000; 1: 170–84.
12. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, Enginger C, Ropele S, Lechner A, Flooh E, Schmidt R, Hartung HP. Apolipoprotein E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69: 25–8.
13. Giess R, Maurer M, Linker R, Gold R, Warmuth-Metz M, Toyka KV, Sendtner M, Rieckmann P. Association of a null mutation in the CNTF gene with early onset of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 407–9.
14. Mojon D, Fujihara K, Hirano M, Miller C, Lincoff N, Jacobs D, Greenberg S. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in familial multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 348–50.
15. Esiri MM, Reading MC, Squier MV, Hughes JT. Immunocytochemical characterization of the macrophage and lymphocyte infiltrate in the brain in six cases of human encephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15: 289–305.
16. Gay FW, Drye TJ, Dick GW, Esiri MM. The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. Identification and characterization of primary demyelinating lesion. *Brain* 1997; 120: 1461–83.

17. Neumann H, Medana I, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trend Neurosci* 2002; 25: 313–9.
18. Esiri MM. Immunoglobulin-containing cells in multiple sclerosis plaques. *Lancet* 1977; 2: 478–80.
19. Gerritse K, Deen C, Fasbender M, Ravid R, Boersma W, Claassen E. The involvement of specific anti myelin basic protein antibody-forming cells in multiple sclerosis immunopathology. *J Neuroimmunol* 1994; 49: 153–9.
20. Brück W, Porada P, Poser S, Riechmann P, Hanefeld F, Kretschmar H-A, Lassmann H. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 38: 788–96.
21. Kornek B, Storch M, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 267–76.
22. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 1993; 33: 137–51.
23. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2002; 1: 232–41.
24. Bjartmar C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2000; 48: 893–901.
25. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 117 cases. *Brain* 1999; 122: 2279–95.
26. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–17.
27. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998; 43: 465–71.
28. Lucchinetti CF, Mandler R, McGavern D, Brück W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinschenker B, Wingerchuck D, Parisi J, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450–61.
29. Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornek B, Stadelmann C, Stefferl A, Brück W, Lucchinetti C, Schmidbauer M, Jellinger K, Lassmann H. Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 25–33.
30. Linker RA, Maurer M, Gaupp S, Martini R, Holtmann B, Giess R, Rieckmann P, Lassmann H, Toyka KV, Sendtner M, Gold R. CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: a neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation. *Nat Med* 2002; 8: 620–4.
31. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, Poewe W, Berger T. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999; 122: 2047–56.
32. Lassmann H, Reindl M, Rauschka H, Aboul-Enein F, Berger Th, Zurbriggen A, Lutterotti A, Brück W, Weber JR, Ullrich R, Schmidbauer M, Jellinger K, Vandeveld M. A new paraclinical marker for hypoxia-like tissue damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 2003; in press.
33. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–86.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)