Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Die Zukunft - Definition von Subtypen aus dem Formenkreis der Multiplen Sklerose

Berger T

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2001; 2 (4), 16-22

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

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,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Die Zukunft – Definition von Subtypen aus dem Formenkreis der Multiplen Sklerose

Th. Berger
Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

The future – definition of subtypes in multiple sclerosis

Summary

Rather being a homogenous disease entity, multiple sclerosis represents a family of heterogenous inflammatory-demyelinating CNS-diseases. The heterogeneity is demonstrated by well-known various clinical disease courses and, more important, by inhomogenous and unpredictable therapeutic effects. Recent neuropathological evidence initiated a process of re-evaluation of our immunopathogenetic concepts in multiple sclerosis. Multiple sclerosis heterogeneity claims to subtype our patients more distinctively in the future – by genetical, clinical, neuroradiological, neuropathological and neuroimmunological parameters. This will be the future pathway to establish a differential therapeutic concept. According to their immunopathogenetic subtype, individual patients may therefore be selected for a more specific therapeutic strategy.

Keywords: *multiple sclerosis, subtypes, differential therapeutic concept*

Zusammenfassung

Multiple Sklerose ist keine homogene Krankheitsentität, sondern ein heterogener Formenkreis entzündlich-demyelinisierender ZNS-Erkrankungen mit variablen klinischen Verläufen und vor allem unterschiedlichem, nicht prognostizierbarem Ansprechen auf therapeutische Interventionen. Rezente neuropathologische Erkenntnisse haben ein Umdenken in der immunpathogenetischen Betrachtung der Multiplen Sklerose eingeleitet. Die Heterogenität der Multiplen Sklerose erfordert eine zukünftig differenziertere Subtypisierung der Patienten nach genetischen, klinischen, neuroradiologischen, neuropathologischen und neuroimmunologischen Parametern. Damit wäre es erstmals möglich, Patienten nach einem differentialtherapeutischen Konzept spezifisch für eine individuelle Therapie zu selektionieren und damit den Erfolg bisheriger Therapiestrategien drastisch zu verbessern. *J Neurol Neurochir Psychiatr 2001; 2 (4): 16–22.*

Einleitung

Die neuropathologischen Charakteristika [1] der Multiplen Sklerose (MS) sind seit mehr als 120 Jahren [2, 3] bekannt: chronischer Entzündungsprozeß verbunden mit selektiver Demyelinisierung, variablem Oligodendrozytenverlust, relativer Axondestruktion und reaktiver Gliose. Andererseits finden sich aber auch Zeichen der Regeneration (= Remyelinisierung) innerhalb von MS-Plaques, diese sog. Markschattenherde sind auch bereits vor knapp 100 Jahren beschrieben worden [4]. Pathogenetisch geht man heute davon aus, daß auf Grundlage einer genetischen Suszeptibilität und eines eventuellen, bislang nicht identifizierten, exogenen Triggers (Virusinfektion?) das Immunsystem eine wesentliche autodestruktive Rolle in der Entwicklung der Gewebezerstörung im zentralen Nervensystem (ZNS) spielt. Diese Annahme stützt sich auf mehrere Tatsachen, unter anderem die neuropathologisch bewiesene Entzündungsreaktion, die Assoziation mit bestimmten immunregulatorischen Genen, den Nachweis von autoreaktiven T- und B-Lymphozyten, Entzündungsmediatoren und Antikörpern im Liquor und Serum von MS-Patienten sowie schließlich den zumindest partiellen Effekt von immunsuppressiven und immunmodulatorischen Therapien. Zusätzlich existieren Tiermodelle unterschiedlicher Tierspezies, die als experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) der Pathologie und Klinik der MS ähnlich sind.

Die klinischen Manifestationen der MS sind dementsprechend äußerst variabel und heterogen. Zusätzlich ist der individuelle Verlauf bzw. die Prognose der MS gegenwärtig nicht voraussagbar, ebensowenig der individuelle therapeutische Effekt von Immunsuppression oder Immunmodulation. Selbst in vermeintlich sehr homogenen Patientengruppen, z. B. Patienten mit schubhaft remittierendem Verlauf bei diversen rezenten Therapiestudien [5–10], konnte durch die angewandten immunmodulatorischen Therapien kein einheitlicher therapeutischer Effekt erzielt werden.

Aus der Heterogentität der klinischen Präsentationen und Verläufe sowie der unvorhersagbaren und sehr variablen therapeutischen Effekte ergibt sich die Notwendigkeit, Patienten mit einer Erkrankung aus dem Formenkreis der MS besser als bislang zu charakterisieren und ihren möglicherweise individuellen immunpathogenetischen Subtyp zu definieren. Gelängen diese Bemühungen, so wäre es erstmals möglich, Patienten nach einem differentialtherapeutischen Konzept für eine spezifischere Therapie zu selektionieren bzw. zu stratifizieren und damit den therapeutischen Erfolg drastisch zu verbessern.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie: http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Definition von Subtypen aus dem Formenkreis der Multiplen Sklerose (Tabelle 1)

Genetische Subtypen

Das Risiko, an MS zu erkranken, dürfte durch eine individuelle genetische Disposition bedingt sein. Die deutlichste genetische Assoziation besteht mit bestimmten MHC-Haplotypen auf Chromosom 6p21 – diese ist jedoch nicht weiter verwunderlich, da T-Zell-vermittelte Autoimmunkrankheiten prinzipiell sogenannt MHC-restringiert sind. Obwohl also ein gewisser Einfluß dieser MHC-Haplotypen auf die Entwicklung einer MS besteht, wurde einerseits gezeigt, daß auch völlig gesunde Individuen diese genetischen Merkmale tragen (d. h., das Risiko an MS zu erkranken, ist nicht allein mit solch einem Gen verbunden), und andererseits wurden zahlreiche andere Genorte als assoziativ mit MS identifiziert. Schließlich haben rezente Studien durch Genomscreening gezeigt, daß das Risiko von MS unter polygenetischer statt monogenetischer Kontrolle steht [11–17]. Das könnte letztlich bedeuten, daß eine Kombination verschiedener suszeptibler Gene das Risiko eines Menschen diktiert, aber auch möglicherweise die individuelle Immunpathogenese bzw. die Entwicklung eines pathologischen oder klinischen Subtyps von MS bestimmt.

Klinische Subtypen (Tabelle 2)

Das klinische Spektrum umfaßt die akute MS vom Typ Marburg, primär und sekundär chronisch progrediente Verlaufsformen, die klassische schubhaft remittierende Form sowie seltene (Neuromyelitis optica Devic, konzentrische Sklerose Balo, myelinoklastische Sklerose Schilder) und monophasische Krankheitsbilder, wie die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) und die akute transverse Myelitis.

Etablierte Kriterien, die sowohl die Diagnose [18] als auch die Verlaufsform [19] der MS definieren, müssen jedoch reevaluiert bzw. ergänzt werden. Die Rationale dazu geben die quantitative und qualitative Zunahme von MRT-Untersuchungen, mehr noch aber Erkenntnisse aus rezenten Therapiestudien. Die divergenten Ergebnisse der Studien zur Interferon-beta-Therapie bei sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) [20–22] bestätigen die immunologische, neuropathologische, neuroradiologische und klinische Notwendigkeit der Subtypisierung in SPMS mit und ohne superponierte Schübe. Das klingt verlokkend einfach, beinhaltet aber einen enorm bedeutsamen Zukunftsaspekt, daß nämlich die inflammatorisch-demyelinisierende versus der neuro/axonodegenerativen Krankheitsphase differenziert werden muß, implizierend, daß sowohl neuro/axonoprotektive als auch reparative therapeutische Strategien entwickelt werden müssen [23].

Andererseits zeigen die Resultate (und Begehren) der „early treatment studies" [24, 25], daß Patienten mit einer MS-Erstmanifestation (R0-MS) besonderen Augenmerks bedürfen. Die Zeiten sind vorbei, wo bei dieser Patientengruppe „nur" die Diagnostik durchgeführt und dann (un)ruhigen Gewissens auf den weiteren Verlauf (zumindest bis zum zweiten Krankheitsschub) gesetzt wurde. Diese R0-MS-Patienten stellen die zukünftig größte Herausforderung dar: Es müssen neue diagnostische Kriterien diskutiert werden; es müssen individuelle prognostische Parameter etabliert werden (siehe unten); dieser R0-Zeitpunkt ist der frühestmögliche Zeitpunkt, um individuelle immunpathogenetische Subtypen zu differenzieren (siehe unten); in Abhängigkeit dieser genannten Forderungen müssen konsequenterweise dann auch differentialtherapeutische Überlegungen für den individuellen Patienten, insbesondere zu diesem frühen Zeitpunkt, folgen [26].

Neuroradiologische Subtypen (Tabelle 3)

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der MRT-Techniken, inklusive des zunehmenden interpretativen Ver-

Tabelle 1: Definition von Subtypen aus dem Formenkreis der Multiplen Sklerose

a. Genetische Subtypen
b. Klinische Subtypen
c. Neuroradiologische Subtypen
d. Neuropathologische Subtypen
e. Neuroimmunologische Subtypen

a + b + c + d + e =

Zukunft rationaler therapeutischer Strategien **(differentialtherapeutisches Konzept)** bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Multiplen Sklerose

Tabelle 2: Klinische Subtypen

Alt	**Neu**
RR (relapsing remitting)	R0 (Erstschub)
SP (secondary progressive)	SPO (SP ohne Schübe)
	SPR (SP mit Schüben)
PP (primary progressive)	RP (relapsing progressive)
Monophasisch (ADEM, AHLE, ATM)	
Akute MS (Typ Marburg)	
Seltene Formen (Devic, Balo, Schilder)	

ständnisses der erhobenen Befunde, haben die MRT zu dem wichtigsten *in-vivo*-diagnostischen Instrumentarium bei MS werden lassen [27, 28]. In Routineuntersuchungen (T1, T2, Kontrastmittelapplikation) kann mittlerweile die von den Poser-Kriterien geforderte zeitliche und topographische Dissemination visualisiert werden. Differenziertere Techniken [29, 30] wurden und werden nunmehr entwickelt und dazu eingesetzt, um entsprechende MRT-Daten mit neuropathologischen Veränderungen [31, 32] in MS-Plaques, aber auch distinkten Regionen (z. B. „normal appearing white matter" und Kortex), zu korrelieren. Darüber hinausgehend soll in Zukunft mittels solcher MRT-Untersuchungen eine nichtinvasive *In-vivo*-Technik etabliert werden, die in individuellen MS-Patienten Auskunft über die morphologischen Charakteristika [33] bzw. deren Dynamik geben kann (Tab. 3).

Tabelle 3: MRT-Techniken und morphologische Korrelate

MRT-Technik	Morphologisches Korrelat
Kontrastmittel-(Gadolinium)-Speicherung	Disruption der Bluthirnschranke
T2-gewichtete Läsionen	Entzündung
T1-gewichtete Läsionen („Black holes")	Gewebedestruktion, Gliose
MR-Spektroskopie: Laktat	Entzündung, Makrophagenaktivierung
Mobile Lipide	Demyelinisierung
NAA erniedrigt	Axonschaden
Magnetization Transfer Imaging	Demyelinisierung, Axonschaden
Diffusionsgewichtetes Imaging	Ödem, Gewebedestruktion
Funktionelles MRT	?

Tabelle 4: Neuropathologische Subtypen (nach H. Lassmann)

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
T-Zellen	+	+	(+)	(+)
Makrophagen	+	+	+	+
Immunoglobulin	–	+	–	–
Komplementfaktoren	–	+	–	–
MAG-Verlust	–	–	+	–
Apoptose Oligodendrozyten	–	–	+	–
Remyelinisierung	+	+	(+)	–

Neuropathologische Subtypen (Tabelle 4)

Die Arbeiten von Hans Lassmann haben zu einer neuen neuropathologischen Definition der MS geführt [34] und die Erkenntnisse über die Immunpathogenese der MS revolutioniert. Gemeinsam mit Claudia Lucchinetti und Wolfgang Brück gelang es Lassmann, vier neuropathologische Subtypen von Demyelinisierung und Oligodendrozytenpathologie bei MS zu unterscheiden [35–37].

Typ I ist gekennzeichnet durch eine starke inflammatorische Reaktion, wobei insbesondere Makrophagentoxine zur Myelindestruktion führen.

Typ II zeigt neben einer starken Makrophageninfiltration vor allem aber eine massive Ablagerung von Immunglobulin und Komplementfaktoren in den MS-Plaques. Diese immunologischen Charakteristika sprechen dafür, daß in diesem Subtyp Antikörper gegen Myelin eine entscheidende Rolle spielen dürften [38].

Typ III-Läsionen sind durch einen selektiven Verlust eines Myelinproteins (MAG, myelinassoziiertes Glykoprotein) sowie durch Apoptose von Oligodendrozten bestimmt. Die Pathologie des Typ III ähnelt neuropathologischen Veränderungen, die bei Ischämien und viralen Enzephalitiden auftreten. Daher wird in diesem Subtyp eine (zusätzliche) entzündlich bedingte ischämische Komponente in der Myelin- bzw. Oligodendrozytenpathologie vermutet.

Typ IV ist durch eine primäre Oligodendrozytenpathologie mit sekundärer Demyelinisierung und fehlender Remyelinisierung charakterisiert.

Diese Charakteristika der MS-Immunpathologie sind zwar unterschiedlich bei unterschiedlichen Patienten, aber stets einheitlich in individuellen Patienten!

Neuroimmunologische Subtypen

Diese oben genannten Ergebnisse sind neuropathologische, gewonnen anhand von Biopsien und Autopsien. Es wurden jedoch erste Schritte unternommen, diese Erkenntnisse in die klinische Immunologie (und damit in den klinisch-diagnostischen bzw. therapeutischen Alltag) umzusetzen. Wir konnten jüngst das erste Mal beweisen, daß eine Subgruppe von MS-Patienten (30–40 %) mit dem neuropathologischen Subtyp II korreliert. Diese Patienten entwickeln eine profunde und permanente Antikörperreaktion gegen ein ZNS-spezifisches, oberflächliches Antigen (= MOG, Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) der Myelinscheide, die im Liquor und Serum nachweisbar ist [39, 40]. Diese sog. MOG-Antikörper sind bei diesen Patienten bereits zum Zeitpunkt ihrer ersten Krankheitsmanifestation vorhanden, wäh-

rend andere Antikörper gegen andere, tiefer in der Myelinscheide gelegene Antigene (z. B. MBP, Myelin-Basisches-Protein) erst mit Fortdauer der MS auftreten. Weitere Studien werden demnächst zeigen, ob auf diesem Wege klinisch ein antikörpermediierter Subtyp der MS definiert werden kann [41]. Das frühe Vorhandensein dieser Antikörper bei R0-MS-Patienten erlaubt auch prognostische Aussagen hinsichtlich des Auftretens weiterer Krankheitsschübe und damit die Konversion zur klinisch definitiven MS [42].

In Kooperation mit Hans Lassmann haben wir schließlich jüngst ein neues Protein im Liquor identifiziert, welches vornehmlich in jener Subgruppe von MS-Patienten nachweisbar ist, die dem neuropathologischen Subtyp III zuzuordnen sind.

All diese Bemühungen dienen der bestmöglichen immunpathogenetischen Charakterisierung von MS-Patienten [43] – zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt und mit dem erklärten Ziel, dem Patienten in Zukunft bessere, fokussiertere, individuellere und damit effizientere Therapiestrategien im Sinne eines differentialtherapeutischen Konzeptes anbieten zu können.

Literatur:

1. Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A (ed). Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 3rd ed. Churchill Livingstone, London, 1998; 323–58.

2. Charcot JM. Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la salpetriere. Cerf et fils, Paris, 1880; 189–220.

3. Babinski J. Recherches sur l'anatomie pathologique de la sclerose en plaque et etude comparative des diverses varietes de la scleroses de la moelle. Arch Physiol (Paris) 1885; 5–6: 186–207.

4. Schlesinger H. Zur Frage der akuten multiplen Sklerose und der encephalomyelitis disseminata im Kindesalter. Arb Neurol Inst (Wien) 1908; 17: 410–32.

5. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon-beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Neurology 1993; 43: 655–61.

6. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995; 45: 1277–85.

7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartodszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, Priore RL, Pulliciano RM, Scherckmann BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996; 39: 285–94.

8. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1498–504.

9. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo controlled trial. Neurology 1995; 45: 1268–76.

10. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Neurology 1998; 50: 701–8.

11. Chataway J, Feakes R, Coraddu F, Gray J, Deans J, Fraser M, Robertson N, Broadley S, Jones H, Clayton D, Goodfellow P, Sawcer S, Compston A. The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the UK systematic genome screen. Brain 1998; 121: 1869–87.

12. Coraddu F, Sawcer S, Feakes R, Chataway J, Broadely S, Jones HB, Clayton D, Gray J, Smith S, Taylor C, Goodfellow P, Compston A. HLA conditioning in a multiple sclerosis genome screen. Neurogenetics 1999; 2: 24–33.

13. Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, Armstrong H, Cousin K, Bell RB, Hader W, Paty DW, Hashimoto S, Oger J, Duquette P, Warren S, Gray T, O'Connor P, Nath A, Auty A, Metz L, Francis G, Paulseth JE, Murray TJ, Pryse-Phillips W, Risch N. A full genome search in multiple sclerosis. Nature Genet 1996; 13: 472–6.

14. Multiple Sclerosis Genetics Group. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatability complex. Nature Genet 1996; 13: 469–71.

15. Olerup O, Hillert J. HLA-class II associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. Tiss Antigens 1991; 38: 1–15.

16. Sadovnick AD, Ebers GC and the Candian Collaborative Study Group. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. Lancet 1996; 347: 1728–30.

17. Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J, Robertson N, Clayton D, Goodfellow PN, Compston A. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. Nature Genet 1996; 13: 464–8.

18. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227–31.

19. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 1996; 46: 907–11.

20. European Study Group on interferon β-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1491–7.

21. SPECTRIMS Study Group. Results of the 3 year, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a (Rebif) in secondary progressive MS. J Neurol 1999; 246 (Suppl 1): 15.

22. North American Interferon beta in SPMS Study Group. Subcutaneous IFN beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. 52nd Annual meeting American Academy Neurology, San Diego, 2000.

23. Berger T, Kappos L, Archelos J, Hartung HP. Disease modifying therapies for secondary progressive multiple sclerosis: the more understanding the less limitations. CNS Drugs 2001; in print.

24. Jacobs L, Beck R, Simon J, Kinkel RP, Brownscheidle LM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. New Engl J Med 2000; 343: 898–904.

25. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung HP, Seeldrayers P, Soelberg Sorensen P, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR and theETOMS Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. Lancet 2001; 357: 1576–82.

26. Berger T. Frühe Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose – die CHAMPS Studie und ihre Konsequenzen. J Neurol Neurochir Psychiatr 2000; 1 (1): 27–32.

27. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossmann R, Li D, McDonald W, McFarland H, Paty D, Simon J, Wolinsky J, Miller D. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of mul-tiple sclerosis. Neurology 1999; 53: 448–56.

28. Miller DH, Grossmann RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance

techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain 1998; 121: 3–24.

29. Rovaris M, Filippi M. The value of new magnetic resonance techniques in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2000; 13: 249–54.

30. Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzone PJ, Weiner MW. What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy? J Neurol 1994; 241: 354–71.

31. Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of MRI findings with lesion pathology. Ann Neurol 1997; 42: 783–93.

32. Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, Stringaris A, Lassmann H, Frahm J, Brück W. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative MR spectroscopy. Am J Neuroradiol 1999; 20: 1619–27.

33. Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. Phil Trans R Soc London 1999; 354: 1675–86.

34. Lassman H. The new pathology of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2000; 6: 409–10.

35. Lucchinetti CF, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. Brain 1999; 122: 2279–95.

36. Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. Brain Pathology 1996; 6: 259–74.

37. Lucchinetti CF, 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.

38. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Livanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement mediated demyelination. Ann Neurol 1998; 43: 465–71.

39. 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.

40. Egg R, Reindl M, Deisenhammer F, Linington C, Berger T. Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis. Mult Scler 2001; in print.

41. Berger T, Reindl M. Immunopathogenic and clinical relevance of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in multiple sclerosis. J Neural Transm 2000; 60 (Suppl): 351–60.

42. Berger T, Rubner P, Egg R, Deisenhammer F, Linington C, Reindl M. Anti-MOG antibodies as early predictors for conversion to relapsing-remitting disease course in patients suggestive of MS. Revue Neurol 2000; 3 (Suppl): 3S33.

43. Brück W, Neubert K, Berger T, Weber JR. Clinical, radiological, immunological and pathological findings in inflammatory CNS demyelination – possible markers for an antibody mediated process. Mult Scler 2001; 7: 173–7.

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**