

## 3.5 Molekulare Aspekte der Behandlung der Multiplen Sklerose

BRANISLAVA MITROVIC, GÜNTER STOCK, H. DANIEL PEREZ und HARALD DINTER<sup>1</sup>

### Inhaltsverzeichnis

3.5.1	Einleitung . . . . .	411	3.5.4.2.2	Umweltfaktoren – die Rolle verschiedener Pathogene . . . . .	422
3.5.2	Epidemiologie . . . . .	413	3.5.4.2.3	Die Rolle der Blut-Hirn-Schranke bei der Pathogenese der MS . . . . .	423
3.5.2.1	Prävalenzstudien . . . . .	413	3.5.4.2.4	Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung	424
3.5.2.2	Studien zur geographischen Verteilung . .	413	3.5.4.2.5	Proinflammatorische Zytokine und MS . . .	425
3.5.2.3	Migrationsstudien . . . . .	414	3.5.4.2.6	Antiinflammatorische Zytokine und MS . .	427
3.5.2.4	Epidemiologische Untersuchungen isolierter Bevölkerungsgruppen . . . . .	414	3.5.4.2.7	Rolle der Mikroglia und Makrophagen bei der MS . . . . .	428
3.5.3	Ätiologie und Pathologie der MS . . . . .	414	3.5.5	Klassische Diagnose und Therapie . . . . .	430
3.5.3.1	Ätiologie der Demyelinisierung . . . . .	414	3.5.5.1	Diagnose . . . . .	430
3.5.3.1.1	Struktur des Myelins . . . . .	414	3.5.5.1.1	Diagnostische Kriterien . . . . .	430
3.5.3.1.2	Pathophysiologie der Entmarkung und des Leitungsblocks . . . . .	415	3.5.5.1.2	Klinische Zeichen und Symptome . . . . .	431
3.5.3.2	Pathologie der MS . . . . .	416	3.5.5.1.3	Differentialdiagnose . . . . .	433
3.5.3.2.1	Klassische Form (Typ Charcot) . . . . .	416	3.5.5.1.4	Verlauf und Prognose . . . . .	434
3.5.3.2.2	Akute Multiple Sklerose (Typ Marburg) . .	417	3.5.5.2	Therapie . . . . .	435
3.5.3.2.3	Schilder-Erkrankung (Zerebralsklerose nach Schilder, sudanophile diffuse Sklerose)	418	3.5.5.2.1	Palliative Therapien . . . . .	435
3.5.3.2.4	Balo-konzentrische Sklerose . . . . .	419	3.5.5.2.2	Symptomatische Therapien . . . . .	436
3.5.3.2.5	Neuromyelitis optica (Devic-Typ) . . . . .	419	3.5.6	Molekulare Diagnose und Therapie . . . . .	438
3.5.4	Molekulare Grundlagen der Pathogenese der MS . . . . .	419	3.5.6.1	Laborbefunde . . . . .	438
3.5.4.1	Genetische Faktoren und Ätiologie der MS	419	3.5.6.1.1	Liquor cerebrospinalis . . . . .	438
3.5.4.1.1	Rassische Suszeptibilität . . . . .	420	3.5.6.1.2	Bildgebende und andere Verfahren . . . . .	439
3.5.4.1.2	Familiäre Häufung der MS . . . . .	420	3.5.6.2.	Zukünftige kausale Therapien . . . . .	442
3.5.4.1.3	Histokompatibilitätssystem und MS . . . . .	420	3.5.6.2.1	Therapieansätze mit dem Ziel einer Entzündungshemmung . . . . .	442
3.5.4.2	Molekulare Mechanismen der Demyelinisierung . . . . .	421	3.5.6.2.2	Zukünftige Therapien mit dem Ziel einer Remyelinisierung . . . . .	443
3.5.4.2.1	Antikörper gegen Bestandteile von Oligodendrozyten . . . . .	421	3.5.7	Literatur . . . . .	445

### 3.5.1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des Nervensystems und mit die Hauptursache einer neurologischen Behinderung junger Erwachsener. Pathologie, Pathophysiologie und Pathogenese der MS, die als Prototyp einer

Entmarkungskrankheit angesehen wird, werden zunehmend besser verstanden.

Die Entmarkungskrankheiten sind durch eine Zerstörung der Markscheide bei relativem Intaktbleiben von Neuronen und Axonen charakterisiert. Die Markscheide wird im zentralen Nervensystem (ZNS) durch Oligodendrozyten und im peripheren Nervensystem (PNS) durch Schwann-Zellen gebildet, deren Membranen sich um das Axon herumwickeln, und fungiert als Isolator. Es ist also nicht überraschend, daß es bei einem Verlust der Markscheide zu beträchtlichen Störungen der Nervenleitung kommt.

<sup>1</sup> Die Autoren danken Dr. Meredith Halks-Miller für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die Erstellung der Fotografien; Dr. Donald W. Paty, Paul Berry und der Marketing Abteilung von Berlex Biosciences für die MRT-Bilder sowie Mirna Faulds für die Anfertigung der Zeichnungen.

**Tabelle 3.5.1.** Klassifikationsschema der Erkrankungen des Myelins. Die Multiple Sklerose wird klassifiziert als erworbene, entzündliche, primäre Erkrankung des Myelins und ist charakterisiert durch eine Entmarkung

1.	<b>Erkrankungen der weißen Substanz (mit axonaler Beteiligung)</b> Folge axonaler, vaskulärer und anderer Schädigung
2.	<b>Primäre Erkrankungen des Myelins (ohne axonale Beteiligung)</b>
2.1	Angeboren
2.1.1	Mitochondriopathien (Amyelinisierung <sup>a</sup> oder Hypomyelinisierung <sup>b</sup> )
2.1.2	Leukodystrophien (Dysmyelinisierung <sup>c</sup> )
2.1.3	Adrenoleukodystrophien
2.2	Erworben
2.2.1	Entzündliche Demyelinisierung <sup>d</sup>
2.2.1.1	Adrenoleukodystrophien
2.2.1.2	Primäre Demyelinisierung (MS)
2.2.1.3	Sekundäre Demyelinisierung (Enzephalitis)
2.2.2	Nichtentzündliche Demyelinisierung
2.2.2.1	Toxische und metabolische Demyelinisierung

<sup>a</sup> Amyelinisierung – Fehlen von Myelin. <sup>b</sup> Hypomyelinisierung – Myelin gering oder verzögert entwickelt.

<sup>c</sup> Dysmyelinisierung – anomales, instabiles Myelin. <sup>d</sup> Demyelinisierung – Zerstörung von „normalem Myelin“.

Die Schädigung der Markscheide kann die unterschiedlichsten Ursachen haben und ist z.B. in einigen Fällen die Folge einer Schädigung der Nervenzelle (Antel 1983; Raine et al. 1977; Waxman 1982). Trophische Effekte betreffen nämlich sowohl Axon als auch Markscheide und auch die Differenzierungen von Axon und Markscheide scheinen voneinander abzuhängen. Nichtsdestoweniger kann eine Gruppe von Krankheiten abgegrenzt und nach ätiologischen, pathologischen und klinischen Kriterien klassifiziert werden, bei der die Markscheide der primäre Angriffspunkt des krankheitsverursachenden Prinzips zu sein scheint.

Es ist wahrscheinlich nicht möglich, eine Klassifikation der Krankheiten der Markscheide zu erarbeiten, die alle Neurowissenschaftler befriedigen würde. Die demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems des Menschen sind in primäre und sekundäre Myelinkrankheiten unterteilt worden. Ein zusammenfassendes Klassifikationsschema der Myelinkrankheiten wird in Tabelle 3.5.1 vorgestellt. Vom pathophysiologischen Standpunkt aus ist bei den primären Myelinkrankheiten das Axon nicht mitbetroffen, während zu den sekundären Formen grundsätzlich solche Myelinkrankheiten gehören, die Folge einer axonalen, vaskulären oder anderen Schädigung sind.

Typischerweise überwiegt bei einer MS zunächst der schubförmige Verlauf, wobei die Schübe durch Remissionen unterbrochen werden. Dieser Verlaufstyp kann länger als 10 Jahre anhalten. Remissionen treten oft nach Virusinfektionen der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts auf. Bei etwa der Hälfte der Kranken nimmt die MS einen eher chronischen Verlauf. Zu den klini-

schen Symptomen gehören Minderung der Sehschärfe bis hin zur Erblindung, Doppelbilder, Gangstörungen und Ungeschicklichkeit der Hände, Koordinationsstörungen, Blaseninkontinenz und Defäkationsstörungen, Spastik sowie Sensibilitätsstörungen im Bereich der Berührungs-, Schmerz- und Temperaturwahrnehmung und propriozeptiven Wahrnehmung. Kognitive Funktionen sind bei der MS nicht beeinträchtigt. Die gesamte klinische Symptomatik der Erkrankung lässt sich aus der Pathologie der weißen Substanz des zentralen Nervensystems ableiten, die durch das klassische Bild einer chronischen Entzündung charakterisiert ist, die von der Umgebung der Venolen aus in die Markscheiden vordringt und dort oft zu einer umfangreichen Zerstörung des Myelins führt.

Die Pathologie der MS wurde vor etwa 150 Jahren zum ersten Mal beschrieben. Dr. R. Carswell, Professor der Pathologie am University College in London, und Dr. Cruveilhier, Mitglied der medizinischen Fakultät der Universität Paris, publizierten unabhängig voneinander Atlanten der Pathologie, die auch Darstellungen neuropathologischer Befunde enthielten. Unter diesen Darstellungen gab es detaillierte Zeichnungen eines „*krankhaften Zustandes der weißen Substanz von Rückenmark und Pons*“ (Carswell 1938), die im Nachhinein als Folge einer MS interpretiert werden können. Weitere Details der klinischen und pathologischen Aspekte einer Erkrankung des ZNS, bei der es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine MS handelte, wurden von einem Schüler Cruveilhier's, Vulpian, mitgeteilt (Vulpian 1866). Charcot war der Erste, der aufgrund einer äußerst detaillierten Beschreibung der charakteristischen klinischen und patho-

logischen Eigenschaften die MS als ein klinisch klar abgrenzbares Krankheitsbild erfaßte (Charcot 1866). Er beschrieb als Erster die bekannte Symptomentrias (Nystagmus, Intentionstremor und skandierende Sprache), die später nach ihm benannt wurde. Auf der Grundlage seiner sorgfältigen pathologischen und klinischen Studien lieferte Charcot eine exakte Beschreibung der Entmarkungsherde (Plaques), die charakteristisch für die MS sind. Er vermutete, daß die Entmarkung eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Erkrankung spielen könnte. Die Arbeiten Charcots und seiner Schüler standen am Anfang einer Entwicklung, in deren Verlauf bereits 1869 ein speziell der MS gewidmetes Buch (Bourneville et al. 1869) erschien, dem später eine umfangreiche Literatur zu Entmarkungskrankheiten folgte.

Eines der ersten tierexperimentellen Modelle für akute entzündliche Entmarkungskrankheiten, die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis, wurde 1933 von Rivers und Schwendtker publiziert (Rivers et al. 1933). Die MS wird im englischsprachigen Raum nach Wilson (Wilson 1940) als disseminierte Sklerose bezeichnet, eine Bezeichnung, die vielleicht besser als die Bezeichnung Multiple Sklerose die diagnostischen Kriterien der „Multiplizität der Orte“ und „Multiplizität in der Zeit“ berücksichtigt.

Trotz aller durch intensive Forschung erzielten Fortschritte muß zugegeben werden, daß die MS immer noch eine der kompliziertesten Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems ungeklärter Ursache ist.

## 3.5.2 Epidemiologie

Da die MS anscheinend eine multifaktorielle Erkrankung ist, bei der Umgebungsfaktoren und genetische Faktoren eine Rolle spielen, hat man vorgeschlagen, daß die Erkrankung durch eine Immunantwort ausgelöst wird, die durch das Zusammenwirken der beiden Faktoren provoziert wird.

### 3.5.2.1 Prävalenzstudien

Das Prädilektionsalter für die Erkrankung an MS ist die Zeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr; bei mehr als 50% aller Erkrankungen kommt es in dieser Zeit zur ersten Manifestation neurologischer Symptome. Es besteht keine enge Korrelation zwischen dem Alter bei Beginn der Erkrankung und

der Häufigkeit derselben. Die meisten epidemiologischen Studien zeigen, daß Frauen 1,4- bis 2mal häufiger erkranken als Männer und daß sie bei Beginn der Erkrankung jünger sind als Männer.

Die Prävalenz einer Entmarkungserkrankung ist unter Verwandten von MS-Patienten höher als im Bevölkerungsdurchschnitt. Die familiäre Inzidenz, d. h. der Anteil der MS-Patienten mit unmittelbaren Verwandten, die ebenfalls eine MS haben, liegt zwischen 2,5% und 12%. Es gibt eine Reihe von Veröffentlichungen, die über mehrere Erkrankungen innerhalb einer Familie berichten.

Epidemiologische Studien weisen klar auf eine rassische Suszeptibilität hin. Das MS-Risiko liegt bei Angehörigen der kaukasischen Rasse signifikant höher als bei Angehörigen der afrikanischen und asiatischen Rasse. Interessanterweise ist trotz der extrem niedrigen Prävalenz der klassischen MS in Japan die Neuromyelitis optica (Devic-Typ) sehr viel häufiger als in westlichen Ländern.

Es scheint auch insofern eine Beziehung zum sozioökonomischen Status zu geben, als einkommensstarke Gruppen ein höheres MS-Risiko haben. Es bleibt abzuklären, inwieweit dies auf das Ausmaß der Urbanisierung zurückzuführen ist.

Es gibt eine Reihe von neuen Publikationen, in denen eine Beziehung zwischen Streß (Franklin et al. 1989; Warren et al. 1988; Warren 1990) oder Trauma (McAlpine et al. 1972; Poser 1987) und dem Wiederaufflammen oder der Verschlimmerung einer MS vermutet wird. Obwohl bei einigen MS-Patienten verhaltenskorrelierte Ereignisse zu einer Verschlechterung des Zustands oder zur Ausbildung von Symptomen bei vorher symptomlosen Läsionen führen können, sollte darauf hingewiesen werden, daß die Hypothese einer krankheitsauslösenden Rolle von Streß oder Trauma bisher wissenschaftlich nicht gestützt ist.

### 3.5.2.2 Studien zur geographischen Verteilung

Die MS wird epidemiologisch oft als „Platzterkrankung“ (Kurtzke 1983) beschrieben. Klassische epidemiologische Studien (Kurland 1970; Kurtzke et al. 1979a) haben nachgewiesen, daß geographische Faktoren hoch korreliert sind mit dem Risiko, an einer MS zu erkranken. Generell nehmen die Inzidenz und die Prävalenz sowohl auf der nördlichen als auch auf der südlichen Halbkugel mit wachsender Entfernung vom Äquator zu. Diese Beziehung gilt für alle bisher untersuchten Kontinente, wobei die vollständigsten Untersuchungen in Nordamerika, Europa und Australien durchge-

führt wurden. Als Zonen mit hohem Risiko werden Gebiete bezeichnet, in denen die Prävalenz einer MS höher als 40/100 000 liegt; Zonen mit mittlerem Risiko sind solche mit einer Prävalenz von 5–40/100 000 (McAlpine 1972). In Europa sind Zonen hoher und mittlerer Prävalenz abhängig von der geographischen Breite und folgen Küstenlinien und Gebirgsverläufen.

### 3.5.2.3 Migrationsstudien

Außerordentlich wertvolle Informationen zur Epidemiologie der MS haben Studien erbracht, in denen die Auswirkungen der Migration auf die Entstehung einer MS untersucht wurden. Die Ergebnisse von Migrationsstudien stützen die Hypothese, daß das Risiko einer MS-Erkrankung zumindest teilweise in Abhängigkeit von Umgebungsbedingungen erworben wird. Diese Studien deuten an, daß Einwanderer einen Teil des Risikos aus dem Ursprungsland mitbringen. Die aussagekräftigsten Migrationsstudien sind solche, in denen die Migration von einer Zone hohen Risikos in eine Zone niedrigen Risikos erfolgte. Alter et al. haben die Einwanderung nach Israel untersucht, während Dean et al. die Prävalenz der MS in Südafrika zwischen Einheimischen und Einwanderern kaukasischer Rasse aus Westeuropa verglichen (Alter et al. 1962; Dean et al. 1970). In beiden Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Prävalenz bei Personen, die in einem Alter von weniger als 15 Jahren einwanderten, mit 10/100 000 deutlich niedriger lag als bei Einwanderern, die in einem Alter von mehr als 15 Jahren das Einwanderungsland erreichten (fast 50/100 000). Das Erkrankungsrisiko für MS ist also wesentlich höher, wenn die Migration von einer Zone hohen Risikos in eine Zone niedrigen Risikos in einem Alter von mehr als 15 Jahren erfolgt. Aus diesen Untersuchungen wurde übereinstimmend geschlossen, daß das Risiko für die Entwicklung einer MS zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr erworben wird und daß die Krankheit nach einer Latenz von etwa 20 Jahren klinisch manifest wird.

### 3.5.2.4 Epidemiologische Untersuchungen isolierter Bevölkerungsgruppen

Hinweise auf ein infektiöses Agens als risikobestimmenden Umgebungsfaktor ergeben sich aus Untersuchungen über das plötzliche Auftreten der MS in isolierten Bevölkerungsgruppen (Wilson 1970; Johnson et al. 1980). Verschiedene Veröffent-

lichungen haben über den Ausbruch einer „MS-Epidemie“ auf den Faröer-Inseln berichtet. Eine sorgfältige Analyse der entsprechenden Unterlagen ergab, daß bei den Einheimischen vor 1939 kein MS-Fall aufgetreten war. Zwischen 1943 und 1960 wurden unter den Bewohnern der Faröer-Inseln 24 Fälle von MS festgestellt, dann verschwand die Erkrankung – mit Ausnahme eines einzigen zusätzlichen Falls 1970 – genauso abrupt, wie sie aufgetreten war. Das auffallendste Ereignis, das mit diesem punktuellen Ausbruch zeitlich zusammenfiel, war die Besetzung der Faröer-Inseln durch britische Truppen im 2. Weltkrieg. Auffällig waren einige Parallelen zwischen dem Aufenthaltsort der Besatzungstruppen und den Wohnorten der Personen, die später an einer MS erkrankten. Eine etwas weniger dramatische Häufung von MS-Fällen wurde über etwa 10 Jahre von 1945–1955 auf Island beobachtet. Auch Island war während des 2. Weltkriegs von größeren Truppenverbänden Großbritanniens und den USA besetzt. Diese Beobachtungen lassen die Schlußfolgerung zu, daß die ethnisch ähnlichen einheimischen Bevölkerungen von Island und den Faröer-Inseln einem oder mehreren Faktoren ausgesetzt waren, die MS verursachen.

Die herdförmigen Ausbrüche der MS stimmen mit einer Ätiologie überein, die eine Infektion als Krankheitsursache annimmt. Allerdings ist die Hypothese, daß ein übertragbares infektiöses Agens eine kausale Rolle bei der Ätiologie der MS spielt, bisher nicht bewiesen, obwohl zur Klärung dieser Frage zahlreiche Untersuchungen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der zahlreichen Studien, die zur geographischen Verbreitung und Prävalenz der MS durchgeführt worden sind, können durch einzelne bekannte Umgebungsfaktoren oder genetische Faktoren allein nicht erklärt werden. Um die zur Verfügung stehenden Daten zur MS und zur geographischen Verteilung zu interpretieren, bedarf es offensichtlich einer Kombination der unterschiedlichsten genetischen und Umgebungsfaktoren.

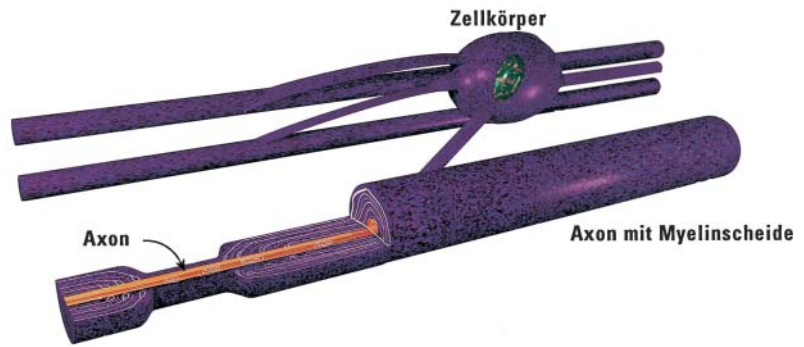
## 3.5.3 Ätiologie und Pathologie der MS

### 3.5.3.1 Ätiologie der Demyelinisierung

#### 3.5.3.1.1 Struktur des Myelins

Myelin besteht zu 70% aus Lipiden und zu 30% aus Protein. Die hauptsächlichen Strukturproteine

**Abb. 3.5.1.** Schematische Darstellung eines Oligodendrozyten und seiner zahlreichen Zellfortsätze, die sich als Myelin um die Axone herumwickeln. Jeder Oligodendrozyt produziert viele Zellfortsätze und kann bis zu 60 Axonen myelinisieren



sind Myelin-basisches Protein (MBP) und Proteolipidprotein (PLP), während Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG, ein Mitglied der Immunglobulin-superfamilie) und Myelinoligodendrozytenglykoprotein (MOG) einen geringeren Anteil ausmachen. Die Markscheiden dickerer Axonen im ZNS werden von den Membranen der Oligodendrozyten gebildet, die um ein Axon bis zu 90 konzentrisch angeordnete Schichten bilden (Abb. 3.5.1). Im ZNS bildet ein Oligodendrozyt viele Segmente um verschiedene Axone, während im PNS eine Schwann-Zelle jeweils nur ein Internodium an einem Axon ausbildet. Die eingestülpten äußeren Zellmembranen des Oligodendrozyten lagern sich dicht aneinander, die Außenblätter der Membran fusionieren und bilden ultrastrukturell eine feine Linie (intraperiod line). Durch die Fusion der aneinandergelagerten Innenflächen der Zellmembran entsteht die dickere „major dense line“. Das Zytoplasma wird in die Peripherie des Zellinnern gequetscht und bildet am Ende des Myelinsegments einen dünnen Rand, die paranodale Region, die in Kontakt mit der Axonmembran steht. Kurze myelinfreie Abschnitte der Axonmembran, die von den paranodalen Regionen der angrenzenden Myelinsegmente flankiert werden, werden als Ranvier-Schnürringe bezeichnet. Die Axonmembran der Ranvier-Schnürringe ist dicht mit Natriumkanälen besetzt, die die Erregungsweiterleitung ermöglichen. Diese hochspezialisierten Myelin- und Axonstrukturen gewährleisten die schnelle und effiziente saltatorische Erregungsleitung in zentralen Nervenbahnen.

### 3.5.3.1.2 Pathophysiologie der Entmarkung und des Leitungsblocks

Die typische Plaque bei der MS besteht aus Abbauprodukten des Myelins in umschriebenen Regionen der weißen Substanz und enthält relativ intakte Axone. In fortgeschrittenen Stadien der Er-

krankung werden akute und chronische Plaques unterschiedlicher Größe in verschiedenen pathologischen Stadien gefunden. Plaques findet man v.a. im Rückenmark, N. opticus und in der periventrikulären weißen Substanz einschließlich des Corpus callosum. Akute Plaques liegen oft periventrikulär und enthalten eine Mischung aus T-Lymphozyten, Entzündungszellen und Makrophagen. Chronische Plaques enthalten fast keine Zellen und bestehen hauptsächlich aus Astrozytennarbengewebe und einigen axonalen Abbauprodukten. Die Beeinträchtigung der axonalen Erregungsleitung hängt vom Ausmaß der Zerstörung der Markscheide, der Länge des defekten Segments und dem Grad der sekundären Axonschädigung ab. In der frühesten Phase ist die Erregungsweiterleitung nur in einigen Axonen einer zentralen Bahn verlangsamt, wodurch sich die zeitliche Variabilität der Weiterleitung in dieser Bahn erhöht. Kommt es zur ephaptischen Übertragung, also zum „Übersprechen“ der Erregung zwischen benachbarten demyelinisierten Nervenfasern, so berichten MS-Patienten über „positive“ Übererregbarkeitssymptome wie Mißempfindungen im sensorischen Bereich, Trigeminusneuralgie, schmerzhafte tonische Spasmen sowie Koordinationsstörungen und Schwäche. Nach umfassender Zerstörung der Markscheiden wird die Funktion der entsprechenden Nervenbahn komplett unterbrochen. Art und Ausmaß der neurologischen Störung hängen von der Zahl der betroffenen Axone und der funktionellen Bedeutung der Nervenbahn ab. Die zur Aufrechterhaltung der neuronalen Erregungsweiterleitung bestehenden Sicherungsmechanismen können auch im Fall weitergehender Myelinverluste funktionieren. Werden diese Mechanismen unter bestimmten Umständen – z.B. bei einer Hyperthermie – beeinträchtigt, dann entwickeln die Patienten Symptome, die Ausdruck eines Leitungsblocks sind. Es wurde versucht, mit der Variabilität derartiger Mechanismen die Sym-



ptomfluktuationen wie z.B. die vorübergehende Verschlechterung des Visus nach körperlicher Betätigung im Verlauf einer MS zu erklären.

In Plaques mit fortschreitender Demyelinisierung kann es nach Abklingen der akuten Entzündung und des Ödems zu Rückbildungsphänomenen kommen. Aller Wahrscheinlichkeit nach entstehen aus undifferenzierten Vorläuferzellen Oligodendrozyten, die in der Lage sind, Myelin zu produzieren und so durch die Bildung kompakter Markscheiden eine Remyelinisierung einleiten. Zusätzlich kann die Funktion der betroffenen Nervenbahn durch andere intakte Bahnen übernommen werden, oder das Nervensystem kann mit Hilfe anderer Mechanismen die Defizite kompensieren.

### 3.5.3.2 Pathologie der MS

Das charakteristische pathologische Merkmal einer MS sind scharf abgegrenzte, demyelinisierte Gebiete (Plaques), die über die gesamte weiße Substanz verstreut und zeitlich unabhängig voneinander auftreten können. Alle klinischen und pathologischen Untersuchungen zeigen, daß es sich bei der MS um ein Kontinuum handelt, aus dem sich allerdings auf der Grundlage klinisch und pathologisch definierter Kriterien gewisse eigenständige Formen herausarbeiten lassen (Lumsden 1970; Prineas et al. 1993). Die histologische Beschaffenheit und die Verteilung der Läsionen hängen also nicht nur vom Stadium, sondern auch von der Form der Erkrankung ab (Raine et al. 1977). Die klassische Form der MS wird auch als Charcot-Typ bezeichnet; andere Formen der Entmarkungskrankheit wie die akute Multiple Sklerose oder der Marburg-Typ, die Zerebralsklerose nach Schilder, die Balokonzentrische Sklerose und die Neuromyelitis optica, die auch Devic-Typ genannt wird, sind wesentlich seltener.

#### 3.5.3.2.1 Klassische Form (Typ Charcot)

Charakteristisch für diesen Typ sind umschriebene Läsionen der weißen Substanz. Bei der Autopsie erscheinen die Plaques in der weißen Substanz als scharf abgegrenzte, eingesunkene Gebiete von grauer Farbe (Abb. 3.5.2). Obwohl die Plaques bei der MS überall im ZNS lokalisiert sein können, werden sie v.a. im N. opticus und in der Sehnervenkreuzung, im Rückenmark, im Hirnstamm, in der weißen Substanz des Zerebellums, in der subkortikalen weißen Substanz und v.a. auch in der an die Seitenventrikel angrenzenden weißen Sub-

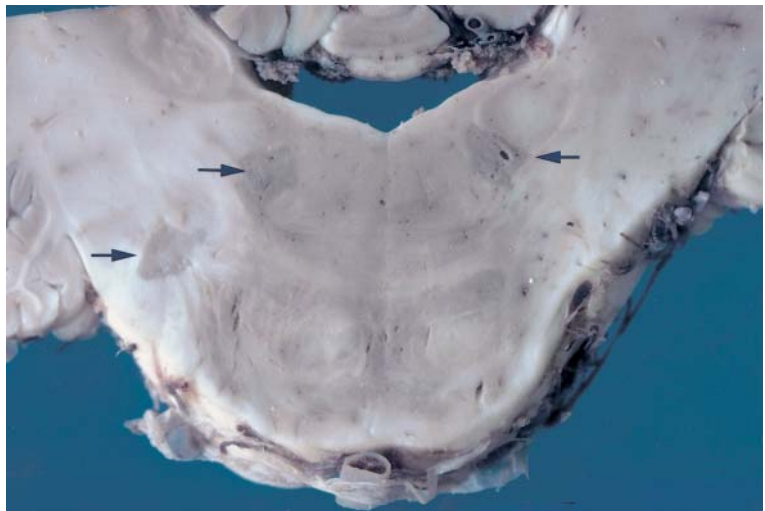
stanz gefunden (Abb. 3.5.3). Plaques können gelegentlich von der weißen auf die graue Substanz übergreifen. Schattenplaques sind in ihrer Peripherie nicht de-, sondern hypomyelinisiert und haben deswegen diffuse Grenzen.

Die lichtmikroskopische Untersuchung alter, „ausgebrannter“ chronischer Plaques (Abb. 3.5.4 a) zeigt ein völliges Fehlen von Myelin und eine Proliferation hypertropher, reaktiver Astrozyten (Abb. 3.5.4 b). Axone bleiben gewöhnlich in diesen Läsionen erhalten, obgleich die absolute Zahl der Axone reduziert sein kann. Bei den eher akuten Läsionen stehen eine perivaskuläre Entzündung und ein Ödem im Vordergrund, eine Gliose ist noch kaum entwickelt. Gehen die Läsionen aus dem akuten in einen subakuten Zustand über, rückt die aktive Demyelinisierung mehr in den Vordergrund. Im Zentrum subakuter Plaques können aktivierte Mikrogliazellen (Phagozyten) gesehen werden, die gewöhnlich mit Abbauprodukten des Myelins gefüllt sind. Die Ränder subakuter Plaques enthalten vermehrt perivaskuläre Entzündungszellen, v.a. Lymphozyten (Abb. 3.5.5).

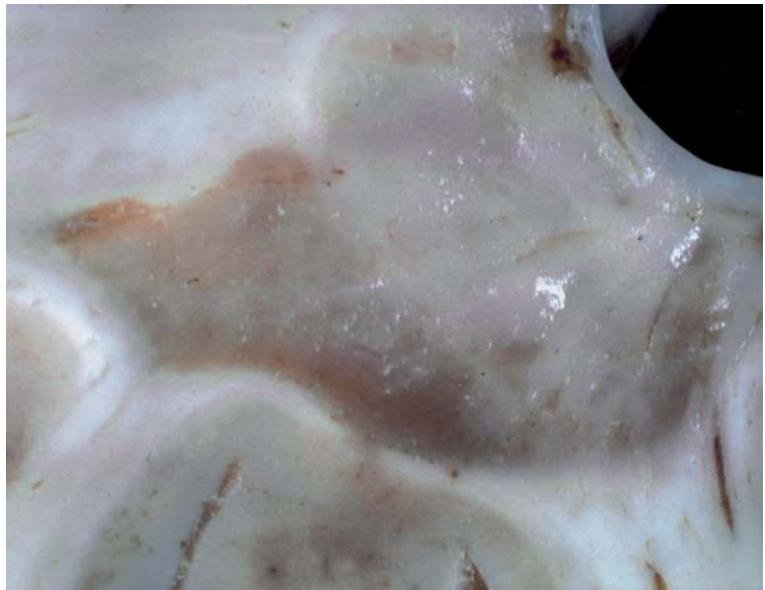
Während in den meisten MS-Läsionen die Axone in der Regel gut erhalten sind, werden die Oligodendrozyten, also die Produzenten des Myelins im ZNS, im Verlauf eines akuten Schubs zerstört und sind in den meisten Plaques entweder nur noch in verminderter Zahl oder überhaupt nicht mehr vorhanden. Prineas et al. (1984) haben allerdings darauf aufmerksam gemacht, daß es in vielen Plaques verstreut liegende, offensichtlich intakte Oligodendrozyten gibt und daß es in den Randgebieten subakuter Plaques zur Remyelinisierung kommen kann, die anscheinend in der Nähe solcher Gebiete stattfindet, in denen gerade Markscheiden aktiv abgebaut werden. Interessant sind in diesem Zusammenhang neuere Befunde, die vermuten lassen, daß Oligodendrozyten in einigen Gebieten des ZNS, in denen eine Entmarkung stattfindet, proliferieren und darüber hinaus auch die Fähigkeit der Myelinproduktion behalten können (Aravella et al. 1984; Ludwin 1988). Die Pathohistologie der MS-Plaques ist in Tabelle 3.5.2 zusammengefaßt; aus dieser Tabelle werden die Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung und Myelinenexpression zwischen Plaquezentrum, Plaqueperipherie und dem umgebenden gesunden Gewebe deutlich.

Im Gegensatz zu den peripheren Entmarkungskrankheiten, bei denen es gewöhnlich zu einer Remyelinisierung kommt, ist bei Entmarkungskrankheiten im ZNS eine Remyelinisierung eher selten. Dies könnte durch die Tatsache bedingt sein, daß

**Abb. 3.5.2.** Makroskopische Pathologie des MS-Gehirns. Ein Schnitt durch den Hirnstamm in Höhe der Pons zeigt 3 MS-Plaques (*Pfeile*), die graue und weiße Substanz befallen haben. Beachte die scharfe Begrenzung der Plaques



**Abb. 3.5.3.** MS-Plaque. Große, graue, geschrumpfte Plaque neben einem Seitenventrikel. Plaques treten bevorzugt periventriculär auf

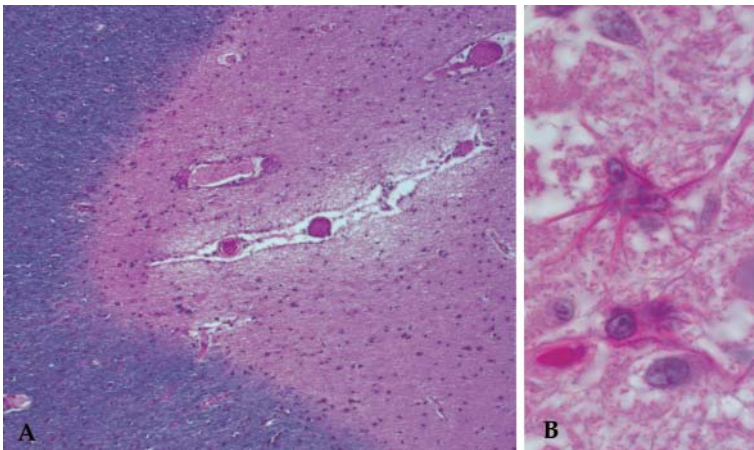


im ZNS ein einzelner Oligodendrozyt für die Myelinisierung vieler in seiner Nachbarschaft liegenden Axone (bis zu 60) verantwortlich ist, während im PNS eine einzige Schwann-Zelle jeweils nur ein Axon myelinisiert. Einige Untersucher haben im Rückenmark gelegentlich Schwann-Zellen beobachtet, die in Plaques offensichtlich neues Myelin gebildet hatten; allerdings sind derartige Beobachtungen nicht sehr häufig. Die bei der MS zu beobachtende Proliferation der Astrozyten ist umfangreicher als bei jeder anderen Nervenerkrankung. Die Gliose beginnt bereits vor Abschluß der Demyelinisierung und resultiert in einer dichten Sklerose. Nach Meinung einiger Untersucher ist

die Gliose dafür verantwortlich, daß es im ZNS zu keiner Remyelinisierung kommt.

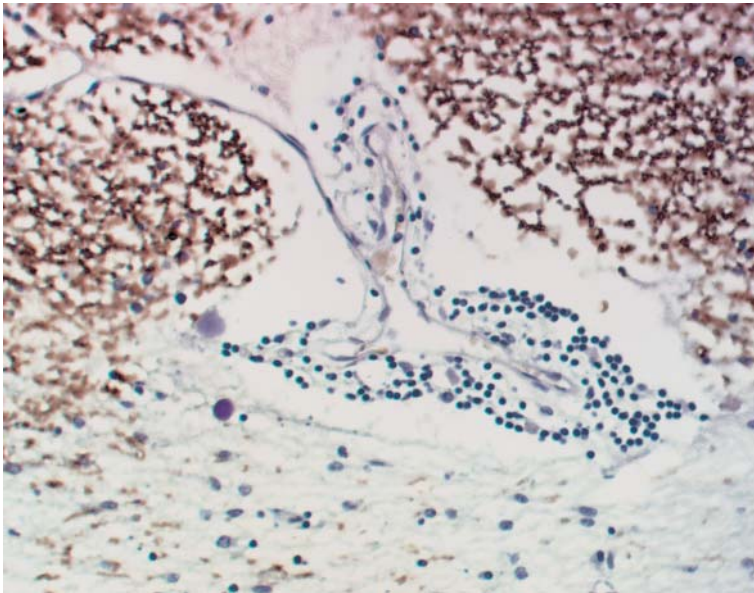
#### 3.5.3.2.2 Akute Multiple Sklerose (Typ Marburg)

Diese Form der MS kommt gewöhnlich bei relativ jungen Erwachsenen vor, tritt im Gefolge einer fieberhaften Erkrankung auf und ist dadurch gekennzeichnet, daß sich der Zustand der Patienten rasch verschlechtert und diese innerhalb weniger Monate sterben. Eher selten kommt es bei chronischen Verläufen zu foudroyanten Schüben mit Todesfolge. Bei der pathologischen Untersuchung finden sich neben einer umfangreichen Demyelinisie-



**Abb. 3.5.4 A, B.** Lichtmikroskopische Darstellung von Schnitten einer chronischen, inaktiven Plaque. **A** Scharf abgegrenzte Läsion, normales Myelin ist *blau* gefärbt. Die *rosa* erscheinende Plaque enthält viele reaktive Gliazellen. Beachte

das Fehlen perivaskulärer Infiltrate. Färbung mit Luxol-fast-Blue. **B** Vergrößerter Ausschnitt aus **A** mit 2 reaktiven Astrozyten. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung bewirkt eine kräftige Rosafärbung der sternförmigen Fortsätze der Astrozyten



**Abb. 3.5.5.** Immunzytochemie einer MS-Plaque. Histologische Schnitte dieser aktiven Plaque wurden mit Antikörpern gegen Myelin-basisches Protein (MBP) immungefärbt. Am oberen Rand dieser Plaque lassen sich normal aussehende myelinisierte Axonen (*braune Färbung* am oberen Rand des

Bilds), am unteren Rand demyelinisierte (*blasse*) Areale nachweisen. Beachte am Rand der Plaque die Entzündungszellen (meist Lymphozyten), die sich um kleine Blutgefäße herum angehäuft haben

runge und einer massiven Axonzerstörung Zeichen einer schweren Entzündung und eines Ödems, die sehr viel ausgeprägter sind als bei der klassischen Verlaufsform.

### 3.5.3.2.3 Schilder-Erkrankung (Zerebralsklerose nach Schilder, sudanophile diffuse Sklerose)

Mit der Zerebralsklerose nach Schilder wurde ursprünglich eine akute Entmarkungserkrankung bei bisher gesunden Kindern benannt. Es ist heute bekannt, daß es sich in den meisten Fällen einer



**Tabelle 3.5.2.** Pathohistologie der Plaque-Veränderungen der zellulären Bestandteile und der Expression von Myelinproteinen. Im Bereich der Plaqueumgebung sind die Axone trotz des Rückgangs der Expression von Myelinproteinen und Oligodendrozytenzahl noch relativ gut erhalten; im Plaquezentrum sind Oligodendrozyten nicht mehr nachzuweisen. Im Gegensatz zu den Oligodendrozyten ist die Zahl der Astrozyten und Mikroglia in der Plaqueumgebung und v. a. im Plaquebereich selbst signifikant erhöht. Die Gegenwart von Oligodendrozytenvorläuferzellen v. a. im Randbereich der Plaques ist Ausdruck des Beginns einer spontanen Remyelinisierung

	Normal aussehende weiße Substanz	Plaquerand	Plaque
Axone	erhalten	erhalten	gering bis mäßig geschädigt
Myelinscheide	erhalten	schwer geschädigt	nicht vorhanden oder stark geschädigt
MBP	anwesend	stark verringert	nicht vorhanden
PLP	anwesend	stark verringert	nicht vorhanden
MAG	anwesend	stark verringert	nicht vorhanden
Oligodendrozyten	anwesend	stark geschädigt	nicht vorhanden
Oligodendrozyten-vorläuferzellen	selten anwesend	proliferierend	geschädigt oder nicht vorhanden
Astrozyten	nicht aktiviert	aktiviert	stark aktiviert
Mikroglia	nicht aktiviert	aktiviert und proliferierend	stark aktiviert und proliferierend

Schilder-Erkrankung um eine Adrenoleukodystrophie handelte, die ätiologisch nicht mit einer MS in Zusammenhang steht.

#### 3.5.3.2.4 Balo-konzentrische Sklerose

Es handelt sich hierbei um eine seltene Form einer Entmarkungskrankheit, die gewöhnlich im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt auftritt und durch akuten Beginn und foudroyanten Verlauf gekennzeichnet ist. Bei der Autopsie werden oft Herde gesehen, in denen in konzentrisch angeordneten Lamellen demyelinisierte Gebiete mit intakten Gebieten abwechseln. V. a. bei älteren Patienten sind auch Fälle beschrieben worden, bei denen bandförmige Gebiete mit lockerem Gewebe mit schwammartigen, demyelinisierten Narbengebieten alternieren, in denen noch intakte Axone enthalten sind.

#### 3.5.3.2.5 Neuromyelitis optica (Devic-Typ)

Die Devic-Erkrankung (Neuromyelitis optica) beginnt gewöhnlich im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt und wird entweder als besondere Form der MS, als besondere Form der ADE oder als eigenständige Krankheit angesehen. Die Devic-Erkrankung ist charakterisiert durch einen Befall des Rückenmarks (gewöhnlich im thorakalen Bereich) und des(r) optischen Nerven und der Sehnervenkreuzung (McAlpine 1938; Scott 1988). Obwohl auch bei einer MS eine Neuritis des Sehnervs mit einer Affektion des Rückenmarks kombiniert sein kann, unterscheidet sich der Devic-Typ von der MS inso-

fern, als er im 1. Lebensjahrzehnt und nach dem 50. Lebensjahr häufiger als die MS auftritt (Scott 1988). Darüber hinaus sind Befunde beim Devic-Typ wie nekrotische Läsionen oder die Anwesenheit von GFAP im Liquor eher ungewöhnlich bei einer MS. Deswegen wird von einigen Autoren die Neuromyelitis optica als eigenständige klinische Einheit klassifiziert, die möglicherweise in einer gewissen Beziehung zur MS steht. Allen Fällen einer Neuromyelitis optica mit tödlichem Ausgang ist die partielle oder totale Entmarkung des Sehnervs und des Rückenmarks gemeinsam. Bei chronischen Verläufen der Erkrankung findet man in den betroffenen Segmenten des Rückenmarks eine ausgeprägte Reaktion der Glia und des Mesoderms. In der Gegend des Eintritts der sensiblen Wurzel in das Hinterhorn des Rückenmarks wird oft eine für die peripheren Nerven typische Remyelinisierung gesehen.

### 3.5.4 Molekulare Grundlagen der Pathogenese der MS

#### 3.5.4.1 Genetische Faktoren und Ätiologie der MS

Zwar ist die Ätiologie der MS bisher noch nicht bekannt, doch lassen klinische, immunologische und genetische Daten vermuten, daß es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, an der wahrscheinlich mehrere Gene beteiligt sind. Für eine Reihe von Genen ist nachgewiesen worden, daß sie zur

Bereitschaft beitragen, an MS zu erkranken; zumindest eines dieser Gene ist im Bereich des HLA-Komplexes (Humanes-Leukozytenantigen-Komplex) lokalisiert. Weitere Suszeptibilitätsgene werden in Regionen vermutet, die für Komponenten des Immunsystems oder des Myelins kodieren.

#### 3.5.4.1.1 Rassistische Suszeptibilität

Epidemiologische Studien zeigen (s. oben), daß es eine rassistische Suszeptibilität für MS gibt. Die Bedeutung genetischer Determinanten wird in mehreren Übersichtsarbeiten unterstrichen (Kurland 1970; McAlpine et al. 1972). Bei Angehörigen der kaukasischen Rasse ist das Risiko einer MS-Erkrankung signifikant höher als bei Afroamerikanern oder Angehörigen der asiatischen Rasse. Obwohl in Japan anscheinend die MS-Suszeptibilität relativ gering ist, ist die Inzidenz einer akuten disseminierten Enzephalitis (ADE) im Gefolge einer Tollwutimpfung bemerkenswert hoch; die ADE verläuft dabei in vielen Fällen ganz ähnlich wie eine MS. Interessant wäre die Beantwortung der Frage, ob Japaner neben einem oder mehreren Genen, die den Ausbruch einer MS verhindern, vermehrt andere Gene exprimieren, die für die ungewöhnlich hohe Suszeptibilität gegenüber ADE verantwortlich sind.

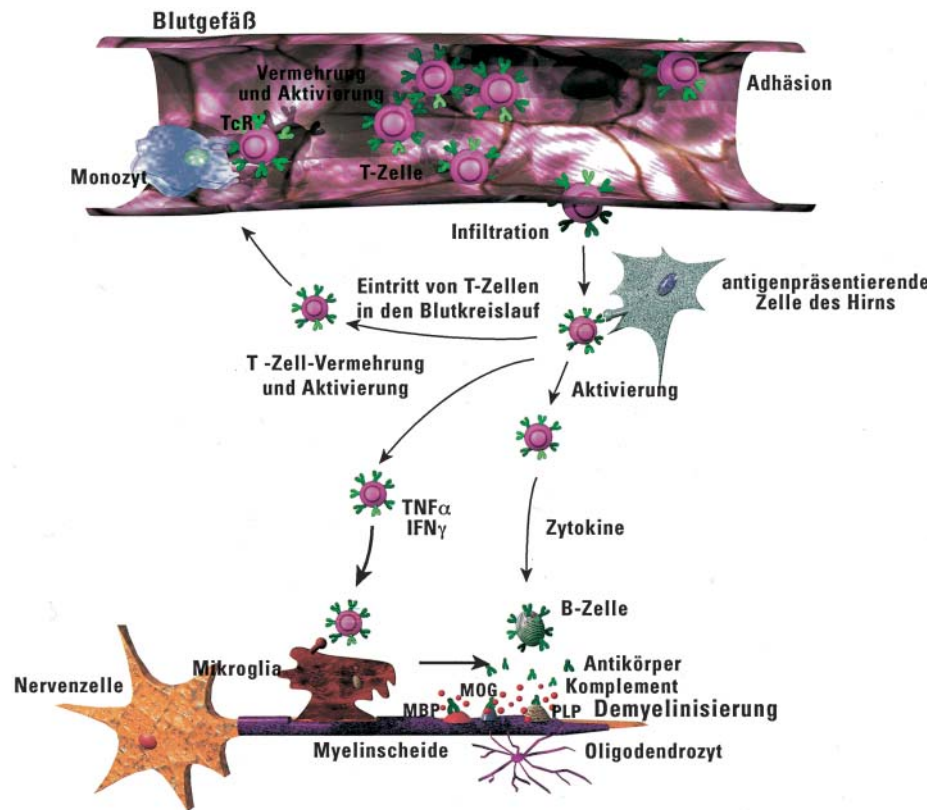
#### 3.5.4.1.2 Familiäre Häufung der MS

Zwillingsstudien im Zusammenhang mit MS sprechen ganz klar dafür, daß genetische Determinanten eine wichtige Rolle spielen (Oksenberg et al. 1993). Ebers et al. haben im Gegensatz zu früheren Studien, bei denen Zwillingspaare durch öffentliche Appelle rekrutiert und ausgewählt wurden, eine populationsgestützte Zwillingsstudie an MS-Kranken durchgeführt. Die Konkordanzrate monozygoter Zwillinge lag bei 30% und damit 10mal höher als bei dizygoten Zwillingen und Verwandten ersten Grads (Ebers et al. 1986 1995). Die hohe Inzidenz bei monozygoten Zwillingen betont die Bedeutung genetischer Faktoren, während gleichzeitig die Diskordanzrate von 70% bei den monozygoten Zwillingen dafür spricht, daß bei der Manifestation der MS nichtgenetische Faktoren eine Rolle spielen. Die Tatsache, daß die Prävalenz der MS bei nichtbiologischen Verwandten ersten Grads von MS-Indexkranken etwa so groß ist wie im Bevölkerungsdurchschnitt, ist eine wichtige Stütze der Hypothese, daß die familiäre Häufung von MS genetisch bedingt ist (Ebers et al. 1995). Während die hohe Konkordanzrate monozygoter Zwillinge frühere Beobachtungen bestätigt, wurde

die Annahme, daß genetische Determinanten allein für die Entwicklung der Erkrankung verantwortlich sind, durch die Konkordanzrate dizygoter Zwillinge nicht unterstützt.

#### 3.5.4.1.3 Histokompatibilitätssystem und MS

Mit spezifischen Produkten von HLA-DR-Genen wie HLA-DR2, HLA-DR3 und HLA-DR4 sind etwa 50 Krankheiten des Menschen assoziiert, wobei es sich bei fast allen Krankheiten um Autoimmunkrankheiten handelt. Immungenetische Studien, die in den letzten 20 Jahren von einer Reihe von Untersuchern in den verschiedensten Ländern der Erde durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß die MS schwach mit HLA-A3 und HLA-B7, stark dagegen mit der D2-Region, insbesondere mit HLA-DR2/Dw2 assoziiert ist (Fredrikson et al. 1987). HLA-DR2 tritt in Nordeuropa bei MS-Patienten 4fach häufiger auf als bei der Durchschnittsbevölkerung (Oksenberg et al. 1993). Es ist bekannt, daß die DR-Allele-Klasse-II-Gen-Produkte kodieren, die die Immunantwort modulieren. Eine HLA-DR2-Allotypisierung kann für die Praxis sehr nützlich sein, da sie z.B. eine Prognose bei Patienten erlaubt, die an einer unilateralen Neuritis des Sehnervs vom Typ Devic erkranken. Sind diese Patienten HLA-DR2-positiv, so tragen sie ein gegenüber der Durchschnittsbevölkerung 4fach erhöhtes Risiko, an einer MS zu erkranken. Diese Assoziationen zwischen HLA-DR2 und MS sind zwar höchst interessant und wahrscheinlich auch von pathogenetischer Relevanz, konnten allerdings bei den Zwillingsstudien an MS-Patienten nicht überzeugend nachgewiesen werden. Die individuelle MS-Suszeptibilität muß also durch Gene beeinflusst werden, die außerhalb des HLA-Komplexes liegen. Beispielsweise haben genetische Studien Assoziationen der MS sowohl mit Bf-Komplexe-kodierenden Genorten, die mit dem alternativen Weg der Komplementaktivierung (C') assoziiert sind, als auch mit Genorten auf Chromosom 14, die mit dem IgM-System verbunden sind, aufgezeigt. Eine neuere genetische Studie bei klinisch gut charakterisierten MS-Patienten in Deutschland ergab, daß das relative Risiko für eine MS bei Menschen mit HLA-DRB1\*15+ 3,64 und bei Individuen mit HLA-DRB1\*03+ 1,42 betrug. In beiden Gruppen erwiesen sich bestimmte Polymorphismen des TCRB-Gens als Risikofaktoren. Bei Trägern von DRB1\*03+ war das relative Risiko erheblich höher (>22), wenn auch ein spezifisches TCRBV6S3-Allel ererbt worden war. Außerdem sprechen erhebliche Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollproban-



**Abb. 3.5.6.** Schematische Darstellung der molekularen Vorgänge, die zur Entmarkung führen. Die Zerstörung des Myelins ist das Ergebnis einer komplexen Kette zellulärer und molekularer Interaktionen. Die Antigenpräsentation entweder durch Makrophagen im Blut oder durch Gliazellen führt in Kombination mit einer Schrankenstörung im Bereich der BHS zur Proliferation, Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen. Aktivierte T-Zellen differenzieren und sezernieren

Zytokine wie  $\text{IFN}\gamma$  und  $\text{TNF}\alpha$ , die für die Aktivierung von Zellen der Mikroglia im Gehirn und die Myelinzerstörung verantwortlich sind. Für die Induktion der Produktion von Antikörpern gegen Oligodendroglia durch B-Zellen sind T-Helferzellen verantwortlich. Bei MS-Patienten wurden Antikörper gegen *MBP*, *PLP*, *MOG* und *MAG* entdeckt, die für die Zerstörung der Markscheiden und die Entmarkung verantwortlich gemacht werden

den hinsichtlich der Linkage von TCRBV6S1-TCRBV6S3-Elementen ganz deutlich dafür, daß bei  $\text{DRB1}^*15+$ -Trägern ein zusätzlicher Risikofaktor in der TCRBV-Region vorliegt (Epplen et al. 1997). Die kürzlich durchgeführte gründliche Studie der Multiple Sklerosis Genetics Group (Haines et al. 1996) läßt allerdings vermuten, daß die Assoziation zwischen MS und Genregionen nicht durch einen einzelnen Genort dominiert wird. Aus den Ergebnissen dieser Studie läßt sich außerdem ableiten, daß für die Entstehung der MS eine multifaktorielle Ätiologie sehr viel wahrscheinlicher ist als ein einfacher Mendel-Erbgang.

Zukünftige molekulargenetische Studien dieser komplexen Erkrankung dürften die Kenntnis der Pathogenese der MS um wichtige Befunde erweitern und damit schließlich dazu beitragen, wirksamere Strategien für Therapie und Prävention zu entwickeln.

### 3.5.4.2 Molekulare Mechanismen der Demyelinisierung

Die Vorgänge auf molekularer Ebene, die bei MS zur Entmarkung führen, sind in Abb. 3.5.6 in schematischer Form zusammengefaßt. Zu ihnen gehören die Produktion von Antikörpern gegen Oligodendroglia, die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke (BHS), die Antigenpräsentation und die T-Zell-Aktivierung sowie die Produktion von Zytokinen. Die Bedeutung dieser einzelnen Vorgänge für die Entmarkung im Verlauf einer MS wird in den folgenden Kapiteln diskutiert.

#### 3.5.4.2.1 Antikörper gegen Bestandteile von Oligodendrozyten

Bei MS-Patienten können Immunantworten gegen die verschiedenen Bestandteile der Markscheide

nachgewiesen werden. Entdeckt wurden Antikörper gegen Myelin-basisches Protein (MBP), Proteolipidprotein und 2',3'-zyklische Nukleotid-3'-Phosphodiesterase (CNP) sowie gegen 2 myelinspezifische Mitglieder der Produkte der Immunglobulinsupergenfamilie: Myelinoligodendrozytenglykoprotein (MOG) und Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) (Lisak et al. 1984; Johnson et al. 1986). Im ZNS von MS-Patienten, bei denen HLA-DR2 erhöht ist, finden die hauptsächlichen T-Zell- und B-Zell-Antworten gegen Myelin-basisches Protein in einer Region zwischen den Aminosäureresten 43 und 103 statt. Viele dieser Myelinkomponenten verursachen bei Versuchstieren eine experimentelle allergische Enzephalomyelitis (EAE), die mit einer Entzündung und Demyelinisierung im ZNS einhergeht (Zamvil et al. 1986; Hafler et al. 1987; Kono et al. 1988; Sato et al. 1988).

Bei Patienten, die an einer Autoimmunkrankheit leiden, kommt es gewöhnlich zu multiplen Immunantworten gegen mehrere Komponenten einer supramolekularen Struktur (wie etwa gegen die Markscheide bei der MS). Die große Zahl von Antigenen, die bei MS-Patienten eine Immunantwort auslösen können, könnte durch intermolekulare Dispersion erklärt werden; die Immunantwort wäre also zunächst nur gegen eine einzige Myelin-komponente gerichtet und würde in der Folge auf weitere Myelinantigene übergreifen.

Früher wurde angenommen, daß Gliaantigene wie MBP, PLP, MAG und MOG vor dem Immunsystem „geschützt“ seien, weil sie überwiegend im ZNS exprimiert werden, das ja vom Immunsystem durch die Blut-Hirn-Schranke getrennt ist. Die Theorie des immunologischen Privilegs des ZNS mußte allerdings ad acta gelegt werden, als gezeigt wurde (Hafler et al. 1987), daß im peripheren Blut Gesunder MBP- und PLP-reaktive T-Zellen leicht nachgewiesen werden können. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß einige im Golli-Gen kodierte MBP-Exons (Pribyl et al. 1993) während der Entwicklung des Immunsystems und sogar bei Erwachsenen im Thymus exprimiert werden. Der Befund der Expression von MBP im Thymus widerspricht der Hypothese, daß es sich bei MBP um ein Antigen handelt, das vom Immunsystem getrennt lokalisiert ist. In-vivo-Studien haben bestätigt, daß T-Zell-Epitope von MBP, die bei verschiedenen Mäusearten pathogen sind, ebenfalls im Thymus exprimiert werden (McAlpine 1989). Diese Befunde haben gezeigt, daß die normalerweise bestehende negative Selektion von T-Zellen, die gegen bestimmte Myelinbestandteile reagieren, nicht mehr funktioniert.

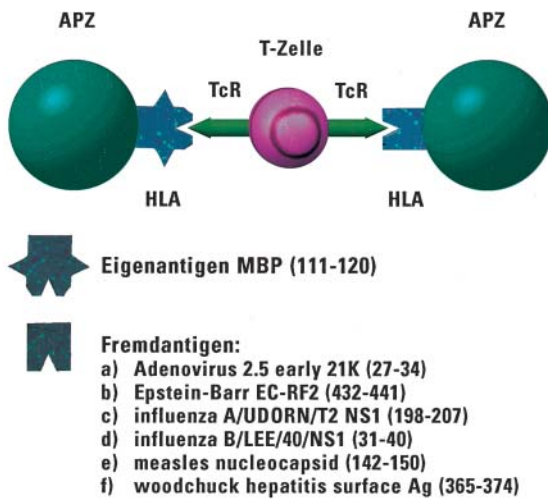
### 3.5.4.2.2 Umweltfaktoren – die Rolle verschiedener Pathogene

Im Gefolge von Virusinfektionen kann es bei Menschen zu einer Sensibilisierung gegen Myelin kommen. Myelinreaktive T-Zellen können also im peripheren Blut von MS-Patienten durch unterschiedliche Pathogene aktiviert werden. Die Ähnlichkeiten zwischen pathogenen Keimen und Selbstantigenen könnten im Verlauf der Immunantwort gegen das infektiöse Agens zu einer Autosensibilisierung führen. Dieses Konzept wird als molekulare Mimikry bezeichnet und basiert auf Aminosäuresequenzhomologien zwischen einem Selbstprotein und Proteinen pathogener Viren oder Bakterien. MBP z. B. hat Sequenzhomologien mit verschiedenen häufig vorkommenden Pathogenen, u. a. mit dem Masern-, dem Hepatitis-B-, dem Grippe- und dem Adenovirus (Cook et al. 1980; Swingle et al. 1987; Haile et al. 1982; Goswami et al. 1984 1987; Koprovski et al. 1985; Sibley et al. 1985; Vanvik et al. 1989). Vergleichende Studien an Kindern, die entweder an unkomplizierten Masern erkrankten oder im Verlauf der Masernerkrankung eine Masernenzephalitis entwickelten, zeigten, daß letztere eine lymphoproliferative Antwort auf MBP entwickelten. Teilsequenzen der MBP-Epitope 84–101 und 111–120 sind bis auf eine Länge von 4–6 Aminosäuren mit Teilsequenzen des Adeno-, des Epstein-Barr-, des Grippevirus sowie der Masern- und Hepatitisviren identisch (Zusammenfassung s. Abb. 3.5.7).

Bei pathogenen Erregern wurden auch eine Reihe von Aminosäuresequenzen gefunden, die für die Bindung von Molekülen des Histokompatibilitätshauptkomplexes (MHC) und des T-Zell-Rezeptors (TZR) wichtig sind. So können bestimmte Mikroorganismen mit ihren Aminosäuresequenzen, die den Sequenzen im Bereich der MHC- und TZR-Kontaktstellen ähnlich sind, MBP-spezifische T-Zell-Klone von MS-Patienten stimulieren (Hafler et al. 1987). Offensichtlich reicht dazu eine Sequenzhomologie von nur wenigen Aminosäuren im Bereich der T-Zell-Epitope aus.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, daß eine Erkrankung durch die Immunisierung mit solchen Peptidsequenzen pathogener Erreger ausgelöst werden kann, die eine Sequenzhomologie zu MBP aufweisen. Die Konservierung von 4 der 11 Aminosäuren eines MBP-Epitops reicht aus, um eine EAE auszulösen. Die Selbsttoleranz gegenüber Bestandteilen des Myelins wurde in diesen Fällen also durch die Immunantwort auf einen Erreger unterbrochen; dies könnte eine Art Auslöser für den Beginn der





**Abb. 3.5.7.** Molekulare Mimikry zwischen glialen Selbstantigenen und Fremdantigenpeptid. T-Zellen erkennen Fremdantigene, die durch HLA-Moleküle präsentiert werden. Bei Patienten mit bestimmten HLA-Typen können Strukturähnlichkeiten eines Fremdantigens wie z.B. eines Viruspeptids mit Myelinproteinen T-Zellen dazu provozieren, Markscheiden zu attackieren. Die meisten Virusantigene weisen mit Myelin-basischem Protein (MBP) Sequenzhomologien über 2–6 Aminosäurereste auf (Alviord et al. 1985)

Erkrankung darstellen, zu immunologischen Kreuzreaktionen mit Myelin führen und damit die Schübe auslösen.

Diese Befunde, deren Bedeutung im Rahmen der MS-Forschung unklar ist, zeigen immerhin, daß Virusinfektionen eine Sensibilisierung gegen ZNS-Antigene wie MBP auslösen können.

#### 3.5.4.2.3 Die Rolle der Blut-Hirn-Schranke bei der Pathogenese der MS

Zellen und Makromoleküle im Blut werden von der Blut-Hirn-Schranke (BHS) daran gehindert, die zerebralen Gefäße zu verlassen und in das Gehirnparenchym einzutreten. Die BHS besteht aus einem Netzwerk von Endothelzellen, das außen von einer mit Perizyten assoziierten Basalmembran umgeben ist. Die dem Gefäßlumen zugewandte Oberfläche ist von einem Netzwerk bedeckt, das aus den Fußchenfortsätzen von Typ-I-Astrozyten besteht (Bradbury 1983). Diese spezialisierten Gliazellen induzieren in den Epithelzellen die Ausbildung von Tight Junctions. Diese komplexen Strukturen gewährleisten den Durchtritt von Wasser und Lipiden und schließen gleichzeitig den Übertritt großer Moleküle aus dem Blut aus. Die Passage einiger wichtiger Nahrungsbestandteile wie Glukose oder anderer metabolisch aktiver

Substanzen durch die BHS wird durch aktiven Transport bewerkstelligt. Regionale Besonderheiten in der Struktur der BHS sind die Grundlage selektiver Permeabilität; physiologische und pathophysiologische Mechanismen einschließlich des makromolekularen vesikulären Transports und der Endozytose sind allerdings wichtiger und letztendlich für die selektive Permeabilität verantwortlich.

Viele Untersucher haben gezeigt, daß T-Zellen, die gegen verschiedene neuronale und gliale Antigene aktiviert sind, die intakte Blut-Hirn-Schranke passieren können (Wekere et al. 1986; Simmons et al. 1987). Bei einigen Immunkrankheiten des ZNS wird die Passage von Immunmediatoren durch eine partielle Lockerung der Tight Junctions ermöglicht (Hirano et al. 1981). Diese und viele andere Befunde haben zu der Hypothese geführt, daß eine Schädigung der BHS (Schrankenstörung) ein notwendiger und ausreichender Grund für die Auslösung einer Entmarkungskrankheit des Menschen und im Tierexperiment ist.

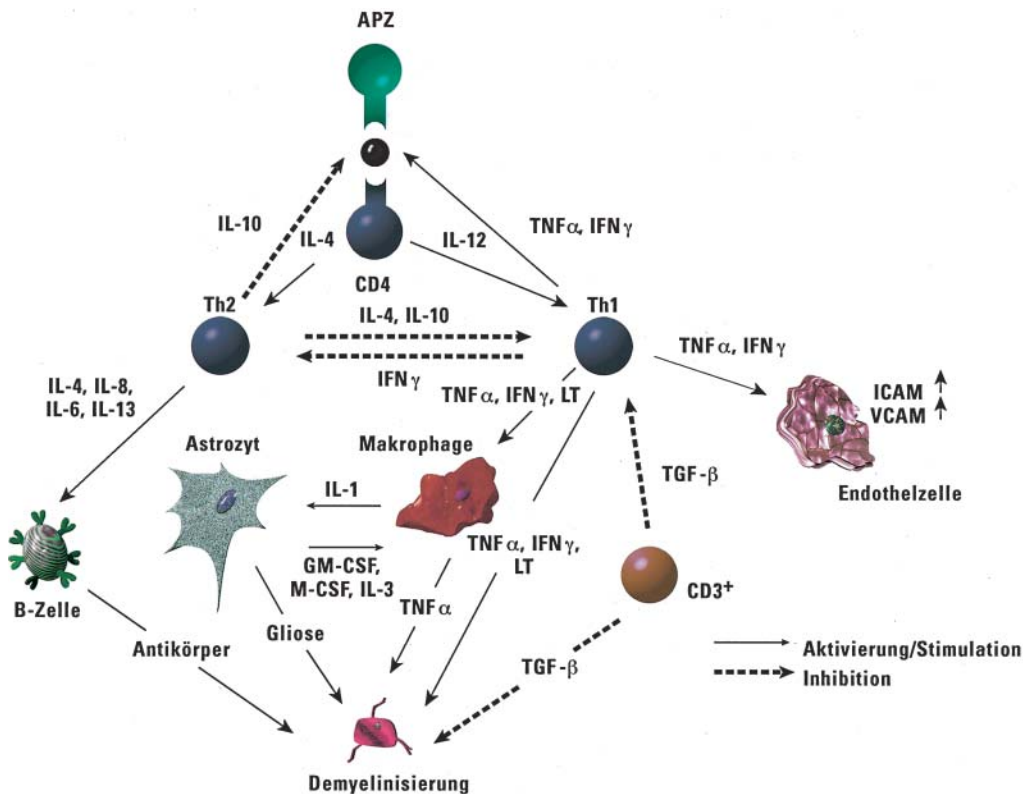
Untersuchungen an Tiermodellen der MS haben einen äußerst wichtigen Beitrag zu unserem Verständnis der Bedeutung einer Schrankenstörung für die Entwicklung einer Demyelinisierung geleistet. Zwar können durch die Erhöhung der Permeabilität der BHS bei intakten Versuchstieren klinische Zeichen einer EAE ausgelöst werden, für die experimentell induzierte Demyelinisierung im ZNS reicht allerdings die Infiltration von Lymphozyten nicht aus. Klinische Zeichen einer EAE, die sich kurz nach Beginn der Permeabilitätssteigerung der BHS entwickeln, treten nicht auf, wenn das Antihypertensivum Prazosin verabreicht wurde. Versuchstiere zeigen eine gewisse Resistenz gegenüber einer EAE, wenn ihnen vorher durch Vorbehandlung mit Kobravenomfaktor Makrophagen und Komplement entzogen wurden (Brosnan et al. 1981; Linington et al. 1989). Zwar kommt es in dieser Situation wie erwartet zu einer Permeabilitätssteigerung der BHS und zu einer Infiltration des ZNS durch T-Zellen, die klinischen Zeichen der Erkrankung sind aber entweder nicht oder nur in deutlich veränderter Form vorhanden. Die Ergebnisse von In-vivo-Studien sprechen sehr dafür, daß bei Tiermodellen der MS die Infiltration des ZNS durch T-Zellen nicht direkt für die Demyelinisierung von Axonen verantwortlich ist. In Studien über den möglichen Zusammenhang zwischen einer Schrankenstörung und der Schädigung des Myelins wurde gezeigt, daß bei Versuchstieren, bei denen die T-Zell-Antworten des Wirts durch die Induktion einer Leukopenie gehemmt waren, zwar eine schwere Störung der BHS-Funktion und

ein Gewebsödem mit den klinischen Zeichen einer EAE, nicht aber perivaskuläre zelluläre Infiltrate vorhanden waren (Sedwick et al. 1987). Man hat auch vermutet, daß die Interaktion von APZ mit infiltrierenden T-Zellen die vaskuläre Permeabilität weiter erhöhen und es dadurch zu einer Schrankenstörung kommen könnte (Bradbury 1983).

Klinische und pathologische Studien an MS-Patienten unterstützen die Vorstellung, daß eine Schrankenstörung allein nicht ausreicht, um eine Entmarkung in Gang zu setzen. Diese Untersuchungen haben u. a. gezeigt, daß bei einer MS anatomisch nur eine geringe Korrelation zwischen den Gebieten einer perivaskulären Infiltration und der Entmarkung besteht und daß bei einem hohen Prozentsatz von MS-Patienten eine Umscheidung der Blutgefäße der Retina zu beobachten ist (Brostoff et al. 1986; Lightman et al. 1987).

### 3.5.4.2.4 Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung

Eine Aktivierung von T-Lymphozyten erfordert die Interaktion der Lymphozyten mit antigenpräsentierenden Zellen (APZ), die MHC-Antigene exprimieren. Die Ergebnisse einer Anzahl von Studien lassen vermuten, daß während einer aktiven EAE oder MS Myelinproteine wie MBP und MOG proteolytisch gespalten und die Spaltprodukte von APZ im Kontext von MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert werden. Bei den antigenpräsentierenden Zellen im Gehirn handelt es sich in der Regel um Mikroglia. Andere Zellen exprimieren bei einer Stimulation Klasse-II-Moleküle und sind deswegen evtl. auch in der Lage, Antigen zu präsentieren. Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) induziert in Astrozyten und Epithelzellen der Gehirnkapillaren die Expression von MHC-Klasse-II-Proteinen (Sobel et al. 1985). Sowohl bei der EAE als auch bei der MS werden MHC-Klasse-II-Proteine regelmäßig auf der Oberfläche von Astrozyten gefunden (Fontana et al. 1984; Traugott et al. 1985).



**Abb. 3.3.8.** Zytokine und ihre Rolle bei der MS. Eine Antigenpräsentation regt T-Zellen zur Differenzierung in entweder *Th1*- oder *Th2*-Subtypen an, die pro- bzw. antiinflammatorische Zytokine produzieren. *Th1*-Zellen und *Th2*-Zellen kontrollieren sich gegenseitig bei der Proliferation mit

Hilfe eines über Zytokine vermittelten negativen Feedbacks. Mikroglia, Astrozyten und B-Zellen werden durch Zytokine aus *Th1*-Zellen aktiviert und perpetuieren damit bestehende Immunantworten, die zur Zerstörung von Oligodendrozyten führen

Das Antigen im Kontext mit Klasse-II-Molekülen wird vom T-Zell-Rezeptor erkannt. Der T-Zell-Rezeptor besteht aus mehreren Glykoproteinketten, von denen mindestens 2 Ketten im Verlauf der Entwicklung rearrangiert werden, was die Diversifizierung der T-Zell-Antworten erklärt. Zur vollständigen T-Zell-Aktivierung wird jedoch ein 2. Signal benötigt, das durch die Bindung kostimulatorischer Moleküle auf den APZ (z.B. B-7) an ihre Liganden (z.B. CD 28) auf den T-Zellen ausgelöst wird. Vollständig aktivierte T-Zellen können proliferieren und verschiedene Zytokine sezernieren. Zytokine, die in Entzündungsherden produziert werden, können die Differenzierung so beeinflussen, daß 2 Subtypen von Zellen entstehen. Es gibt mindestens 3 unterschiedliche Subtypen von T-Helferzellen (Th-Zellen): Th1, Th2 und Th0 (s. Übersichtsarbeit von Liblau et al. 1995). Th1-Zellen sind dadurch charakterisiert, daß sie Interleukin-2 (IL-2),  $\text{IFN}\gamma$  und  $\text{TNF}\beta$  produzieren und die zellvermittelte Immunität unterstützen, also z.B. die virale Immunität und die Übersensibilisierung vom verzögerten Typ. Th2-Zellen sind durch ihre Fähigkeit charakterisiert, humorale Immunreaktionen durch die Produktion von Interleukinen (IL-4, IL-5 und IL-13) zu regulieren; sie nehmen außerdem an der B-Zell-Aktivierung und der Antikörperproduktion sowie am IgE-antibody-switching teil. Th2-Lymphozyten sind auch an der Abwehr gegen Parasiten und an der Pathogenese allergischer Reaktionen beteiligt. Th0-Lymphozyten, die Vorläufer von Th1- und Th2-Zellen sein sollen, produzieren sowohl Th1- als auch Th2-Zytokine.

Kürzlich wurde in Adoptive-transfer-Experimenten gezeigt, daß MBP- oder PLP-spezifische Th1-Zellen bei unbehandelten Tieren eine EAE induzieren können; Th2-Zellen, die spezifisch für den gleichen MHC-Peptid-Komplex waren, waren hierzu nicht in der Lage (van der Ween et al. 1993; Barten et al. 1994; Cua et al. 1995). Th2-Zellen können den Schweregrad einer Erkrankung mindern (Cua et al. 1995). Diese Wirkung könnte über von Th2-Zellen sezerniertes IL-4 vermittelt werden, da durch die Gabe von IL-4 die klinischen Zeichen einer Erkrankung bei Mäusen zurückgehen (Racke et al. 1994). Diese Befunde zeigen, daß viele der zellulären Interaktionen, die im Rahmen der Immunantwort stattfinden, durch Zytokine ersetzt oder alleinig durch Zytokine vermittelt werden. Die Rollen der verschiedenen Zytokine bei der Entwicklung einer MS sind in Abb. 3.5.8 zusammengefaßt.

### 3.5.4.2.5 Proinflammatorische Zytokine und MS

$\text{IFN}\gamma$  ist ein Zytokin, dem wegen seiner Schlüsselrolle in der Pathogenese der MS besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde (Beck et al. 1988). Zu den Zellen, die  $\text{IFN}\gamma$  produzieren, gehören aktivierte Th1-Lymphozyten und NK-Zellen. Eine Reihe von immunologischen Prozessen wie Aktivierung von Makrophagen, Induktion der MHC-Expression, Förderung des T-Zell-Homings und Induktion der Gliose kann der Aktivität von  $\text{IFN}\gamma$  zugeschrieben werden. Bei MS-Patienten wurde eine dramatische Vermehrung von MBP- und PLP-spezifischen T-Zellen festgestellt, die  $\text{IFN}\gamma$  exprimieren (Link et al. 1994). Während dieses Zytokin im Blutserum oder Liquor von MS-Patienten nur in geringer Konzentration oder überhaupt nicht vorhanden ist, ließ sich im Liquor von MS-Patienten ein signifikanter Anstieg in der Zahl  $\text{IFN}\gamma$ -produzierender mononukleärer Zellen feststellen (Olsson et al. 1990; Link et al. 1992; Sun et al. 1991). Der Widerspruch zwischen diesen beiden Befunden läßt sich durch die extrem kurze biologische Halbwertszeit von  $\text{IFN}\gamma$  erklären. Es wurde nachgewiesen, daß einer Exazerbation einer MS ein Anstieg der  $\text{IFN}\gamma$ -Produktion vorangeht und daß die systemische Gabe von  $\text{IFN}\gamma$  zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands von MS-Patienten führt (Panich et al. 1987 a,b). Kürzlich wurde in In-vitro-Studien gezeigt, daß  $\text{IFN}\gamma$  zu einer Apoptose von Oligodendrozyten führt, also einen direkten zytotoxischen Effekt auf Myelin-produzierende Zellen ausübt. Seit kurzem stehen transgene Mäuse zur Verfügung, die das cDNA-kodierende murine  $\text{IFN}\gamma$  im ZNS mit Hilfe eines oligodendrozytenspezifischen Promotors exprimieren. Mit der transgenen Expression ging direkt eine primäre Demyelinisierung einher und gleichzeitig traten klinische Anomalien auf. Außerdem kam es zu immunvermittelten Veränderungen im ZNS wie z.B. Hochregulation von MHC-Molekülen, Gliose und Lymphozyteninfiltration (Horwitz et al. 1997). Interessanterweise können sowohl die Produktion von  $\text{IFN}\gamma$  in vitro als auch die durch  $\text{IFN}\gamma$  induzierte Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen durch  $\text{IFN}\beta$  gehemmt werden. Dies wurde als einer der Mechanismen vorgeschlagen, die dem therapeutische Effekt von  $\text{IFN}\beta$  bei der MS zugrundeliegen könnten.

Die anderen proinflammatorischen Zytokine, die nachgewiesenermaßen bei der Pathogenese der MS eine wichtige Rolle spielen, sind die Tumornekrosefaktoren  $\text{TNF}\alpha$  und  $\text{TNF}\beta$ , letzterer auch als Lymphotoxin ( $\text{LT}\alpha$ ) bekannt. Diese Zytokine wurden in-

nerhalb akuter und aktiver chronischer MS-Läsionen in Astrozyten, Mikroglia und Endothelzellen entdeckt, nicht dagegen in inaktiven chronischen Läsionen (Hofman et al. 1989; Selmaj et al. 1991 a,b; Sharief et al. 1991; Cannella et al. 1995). TNF $\alpha$  wird von verschiedenen Zellen produziert, u. a. von T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Mikroglia und Astrozyten. Die Rolle von TNF $\alpha$  bei der Pathogenese der Entmarkung wurde in Gewebe von MS-Fällen, bei der EAE und auch bei In-vitro-Modellen der Myelinzerstörung demonstriert. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß die Erhöhung der TNF $\alpha$ -Produktion positiv mit einer klinischen Exazerbation und dem Schweregrad der MS korreliert ist. Vor Beginn eines Schubs wurde bei MS-Patienten in MNZ des Bluts und im MS-Gewebe eine Erhöhung von TNF $\alpha$ -mRNA festgestellt (Rieckmann et al. 1994, 1995). Zu den pathophysiologischen Effekten von TNF $\alpha$  gehören auch die Induktion von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-I und VCAM-I (Barten et al. 1994; Hurwitz et al. 1992). Zusätzlich soll TNF $\alpha$  auch bei der Schrankenstörung eine Rolle spielen. Die Lokalisation von Orten erhöhter Permeabilität in der BHS stimmt bei der MS gut mit den lokalen Konzentrationen von TNF $\alpha$  überein (Sharief et al. 1992). Bei transgenen Mäusen, die konstitutiv ein murines TNF $\alpha$ -Transgen unter Kontrolle durch den eigenen Promotor exprimieren, entsteht ab der 3. bis 8. Lebenswoche spontan eine chronisch-entzündliche Demyelinisierungserkrankung, die durch Ataxie, Krämpfe und Paresen gekennzeichnet ist und frühzeitig zum Tod führt. Histopathologisch finden sich eine Infiltration des ZNS-Parenchyms durch T-Lymphozyten sowie eine reaktive Astrozytose und Mikrogliose und eine herdförmige Entmarkung. Diese bei TNF $\alpha$ -transgenen Mäusen auftretende Erkrankung zeigt also charakteristische klinische und histopathologische Merkmale von entzündlichen Demyelinisierungserkrankungen des ZNS beim Menschen (Probert 1995). Neuere Studien unter Verwendung von Mäusen mit gezielter Ausschaltung des TNF $\alpha$ -Gens kamen allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen (Liu 1998; Körner et al. 1997). Dies deutet darauf hin, daß die Rolle von TNF bei der Induktion von entzündlichen und demyelinisierenden Läsionen komplexer sein könnte als bisher angenommen. LT $\alpha$ , das andere Mitglied der TNF-Familie, das kompetitiv mit TNF $\alpha$  mit den gleichen Rezeptoren interagiert, wird hauptsächlich von T-Zellen und Astrozyten produziert (Thompson 1994; Lieberman et al. 1989). Bei der MS werden vor einem Schub hohe Konzentrationen von LT $\alpha$ -mRNA gemessen (Rieckmann et al. 1994, 1995). Die Bedeutung von TNF $\alpha$

und LT $\alpha$  für die Pathogenese der MS wird durch weitere In-vivo- und In-vitro-Studien betont. Antikörper gegen beide Zytokine können eine EAE hemmen (Selmaj et al. 1991 b). LT $\alpha$  induziert in vitro eine Apoptose bei Oligodendrozyten (Selmaj et al. 1991 c). Zwischen TNF $\alpha$ - und IFN $\gamma$ -exprimierenden MNZ des Bluts wurde bei MS-Patienten eine positive Korrelation beobachtet. Es wurde nachgewiesen, daß TNF $\alpha$  mit IFN $\gamma$  bei der Induktion der Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen zusammenarbeitet. TNF $\alpha$  aktiviert in Mikroglia und Makrophagen die Produktion von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen (s. nächster Paragraph). Möglicherweise führt also bei der MS der Synergismus entzündungsfördernder Zytokine wie TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$  zu einem Andauern der entzündlichen Antwort.

Auch die Rolle des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-12 (IL-12) ist untersucht worden. IL-12 wird hauptsächlich von Makrophagen und B-Zellen produziert und führt allein oder im Zusammenwirken mit IL-2 zu einer kräftigen Induktion der IFN $\gamma$ -Produktion in Th1- und NK-Zellen. IL-12 wird als wichtig für die Pathogenese der MS angesehen, weil es entscheidend für die Differenzierung der Th0-Vorläuferzellen in Th1-Zellen ist (Trinchieri 1995). In MS-Plaques und auch im Blut und Liquor von MS-Patienten wurde eine erhöhte Expression von IL-12 festgestellt (Windhagen et al. 1995). Da es jedoch auch bei Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen zu einer erhöhten Expression von IL-12 kommt, wird vermutet, daß IL-12 nicht spezifisch für die MS ist, sondern ganz generell eine entzündungsfördernde Rolle spielt. Die entzündungsfördernde Rolle von IL-12 ist in Tiermodellen demonstriert worden; hier führte die Gabe von IL-12 zu einer Verschlimmerung der Erkrankung, während die Gabe von Anti-IL-12-Antikörpern gegen eine EAE schützte (Santambrogio et al. 1995; Leonard et al. 1995). Die Exazerbation der Erkrankung ging bei den mit IL-12 behandelten Tieren mit einem Anstieg des Makrophagen-T-Zell-Quotienten im Gehirn und der Expression induzierter Stickoxidsynthetase in den MNZ einher (Smith et al. 1997).

Kürzlich wurde berichtet, daß Mitglieder einer neuen Klasse kleiner Peptide, Chemokine genannt, bei der EAE entzündungsfördernd wirken. Da Chemokine mit der chemisch vermittelten Anlockung von Leukozyten assoziiert werden, wird angenommen, daß sie wahrscheinlich die Migration von Entzündungszellen in das Gehirn von MS-Patienten fördern. Tierexperimentelle Studien haben bestätigt, daß die Expression von Chemokinen – RANTES, das makrophageninflammatorische Pro-



tein  $\alpha$  bzw.  $\beta$  (MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$ ), das inflammatorische Protein-10 (IP-10) und andere Chemokine – im Rückenmark von EAE-Tieren erhöht und ihre Expression mit dem klinischen Schweregrad und dem Verlauf der Erkrankung korreliert ist (Godiska et al. 1995). Darüber hinaus wurde gezeigt, daß die Gabe von Anti-MIP-1 $\alpha$ -Antikörpern bei EAE-Tieren die Entwicklung sowohl einer akuten als auch schubförmig verlaufenden paralytischen Erkrankung verhinderte und daß es zu keiner Infiltration des ZNS mit mononukleären Zellen kam (Karpus et al. 1995). Vor kurzem wurde gezeigt, daß die MIP-1 $\alpha$ -Konzentration im Liquor bei MS-Patienten im Schub signifikant höher ist als in einer Kontrollgruppe von Patienten mit nicht-entzündlichen neurologischen Erkrankungen (Miyagishi et al. 1995). Interessanterweise induzierten proinflammatorische Zytokine, die von Th1-Zellen im Bereich der Entzündungsherde produziert wurden, Chemokine wie MIP-1 und IP-10 (s. die Übersichtsarbeit von Majumder et al. 1996). Ein genaueres Verständnis der Expression von Chemokinen und der entzündungsfördernden Wirkung von Chemokinen dürfte neue Wege für die Entwicklung kausaler und wirksamerer MS-Therapien eröffnen.

#### 3.5.4.2.6 Antiinflammatorische Zytokine und MS

Den von Th1-Zellen produzierten Zytokinen wie IL-4 und IL-10 sowie dem transformierenden Wachstumsfaktor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) wird eine entzündungshemmende Rolle bei der Pathogenese der MS zugeschrieben.

TGF $\beta$  wird von aktivierten T-Lymphozyten, B-Zellen und Makrophagen produziert. Die Ausschaltung des TGF $\beta$ -Gens in Tierexperimenten führt zu multiplen Organentzündungen (Shull et al. 1992). Im Blut von MS-Patienten wurde während der Remission eine erhöhte TGF $\beta$ -Aktivität entdeckt (Beck et al. 1991). Die Zahl der TGF $\beta$ -mRNA-exprimierenden Zellen ist mit dem Schweregrad der Erkrankung negativ korreliert (Link et al. 1994). TGF $\beta$  vermindert die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen wie IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  und LT $\alpha$  und unterdrückt die Antigenpräsentation durch Astrozyten durch eine Verminderung der IFN $\gamma$ - und TNF $\alpha$ -induzierten Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen. Alle diese Befunde unterstützen die Vorstellung, daß eine Förderung der Expression von TGF $\beta$  bei solchen Krankheiten einen günstigen Effekt haben könnte, bei denen es, wie bei der MS, überwiegend zu einer Th1-vermittelten Immunantwort kommt.

IL-10 ist ein stark wirksames antiinflammatorisches Zytokin, das von T-Zell-Subtypen und von Monozyten, Makrophagen und B-Zellen produziert wird. Zu den zahlreichen entzündungshemmenden Wirkungen von IL-10 gehören: Hemmung der Antigenpräsentation durch Monozyten und Makrophagen aufgrund einer verminderten Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen; Hemmung der Proliferation und Differenzierung von Th1-Zellen und v.a. auch Hemmung der Zytokinproduktion derselben. Zu den günstigen Effekten von IL-10 im Sinn einer Entzündungshemmung zählt auch eine Unterdrückung der Produktion von Stickstoffmonoxyd (NO) in Makrophagen (Oswald et al. 1992). Die mögliche Bedeutung von IL-10 für eine Remission einer MS-Symptomatik ergibt sich aus der Beobachtung, daß bei MS-Patienten die Expression von IL-10 dem Expressionsmuster von TGF $\beta$  folgt. IL-10 ist ein stark wirksamer Suppressor der EAE bei Ratten; der Effekt wird über eine Unterdrückung der von TNF $\gamma$  und TNF $\alpha$  induzierten Expression von MHC-Klasse-II-Proteinen erzielt (Rott et al. 1994). In einem anderen, von Th1-Zellen vermittelten Tiermodell, dem experimentellen Autoimmundiabetes, hat IL-10 allerdings immunstimulierende Eigenschaften (Wogensen et al. 1994). Dieser Befund und weitere widersprüchliche Befunde über die Effekte von IL-10 bei der EAE lassen vermuten, daß zusätzliche Studien mit unterschiedlichen experimentellen Ansätzen durchgeführt werden müssen, um die Rolle von IL-10 bei der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten zu klären.

Die Hauptrolle des von Th2-Zellen produzierten Zytokins IL-4 ist die Stimulation ruhender B-Zellen und damit die Verwandlung dieser Zellen in Antikörper-produzierende Zellen. Während die Bestimmung der Konzentration von IL-4 im Liquor cerebrospinalis und im Blutserum von MS-Patienten keine klaren Ergebnisse brachte, wurde die Beteiligung von IL-4 bei der MS durch eine Erhöhung von MNZ demonstriert, die IL-4-mRNA exprimieren (Link et al. 1994; Lu et al. 1993). Eine Korrelation zwischen der Induktion von IL-4 und dem Schweregrad und dem Verlauf der MS wurde nicht beobachtet. Eine Bedeutung von IL-4 für die Entwicklung einer EAE kann jedoch aus der Beobachtung abgeleitet werden, daß sich die klinischen Zeichen der Erkrankung nach Gabe von rekombinantem IL-4 besserten. Die Besserung der klinischen Bewertungsindizes wurde von einer verminderten Expression entzündungsfördernder Zytokine und einer Hemmung der Entmarkung begleitet (Racke et al. 1994). Eine 2. Studie zeigte, daß es im Verlauf einer EAE durch die Stimulation der

Expression von IL-4-Genen während der oralen Toleranzinduktion gegenüber MBP zu einer Erholung kam (Khoury et al. 1992). Die Ergebnisse dieser In-vivo- und In-vitro-Studien lassen vermuten, daß IL-4 möglicherweise eine Rolle bei der Dämpfung der entzündlichen Immunantwort spielt.

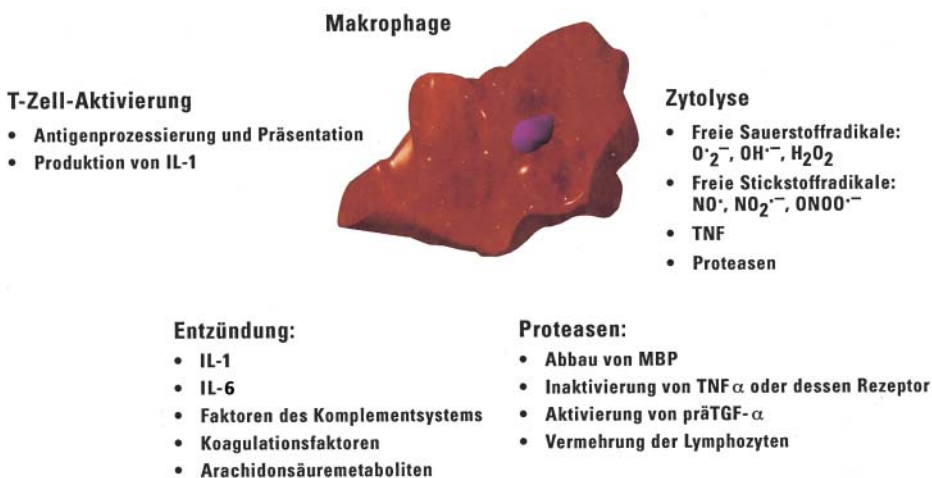
Die Rolle einer Reihe weiterer Zytokine wie IL-6, IL-13 und IL-15 bei der MS und bei Tiermodellen der MS ist untersucht worden. Widersprüchliche Berichte über die Rolle von IL-6 bei der Pathogenese der MS könnten dadurch erklärt werden, daß IL-6 sowohl entzündungshemmend wirkt als auch B-Zellen stimuliert; letzterer Effekt könnte für eine fortgesetzte Produktion myelinspezifischer Antikörper verantwortlich sein. Die genaue Rolle anderer Zytokine bei der Pathogenese der MS muß noch bestimmt werden.

In Abb. 3.5.8 sind solche Zytokine, die an der Pathogenese der MS beteiligt sein sollen, mit ihren zellulären Produktionsstätten und Angriffspunkten zusammenfassend dargestellt; besonders hingewiesen wird auf ihre Rolle bei der Demyelinisierung im Gefolge der Zerstörung von Oligodendrozyten. Man sollte hier darauf aufmerksam machen, daß trotz der gut dokumentierten Stimulation der verschiedenen Th1- und Th2-Zytokine im Verlauf einer MS die genaue Rolle dieser Substanzen noch nicht geklärt ist. Es besteht die Möglichkeit, daß der Verlauf einer MS durch die Balance zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen mitbestimmt wird. Bestimmungen der Zytokinkonzentrationen während der Entstehung von MS-Läsionen dürften deshalb in Zukunft

wichtige Informationen vermitteln, die für die Identifizierung und Entwicklung kausaler Therapien der MS entscheidend sein könnten.

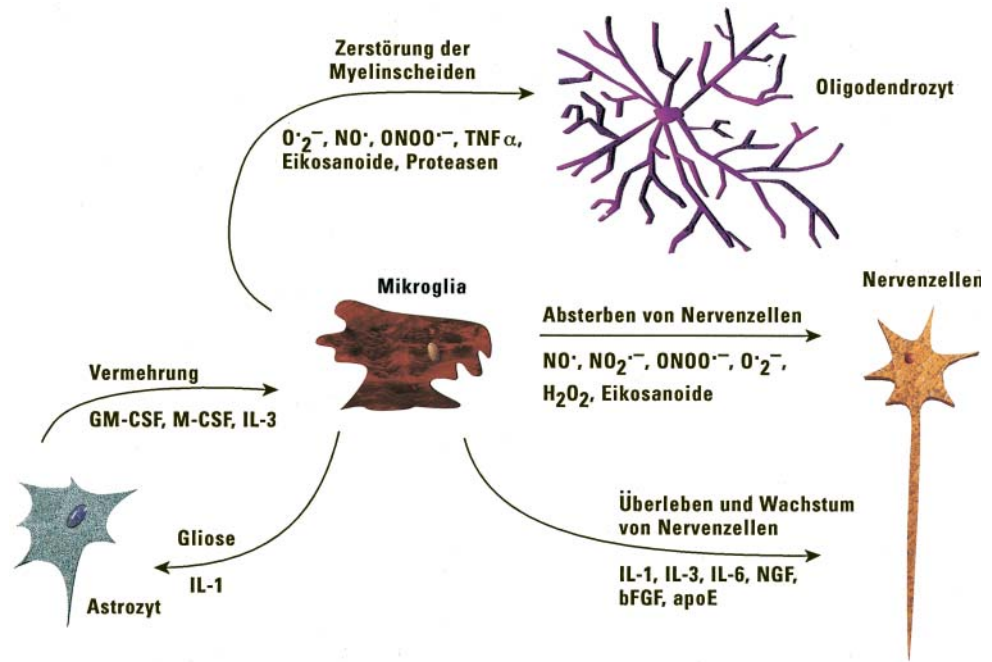
### 3.5.4.2.7 Rolle der Mikroglia und Makrophagen bei der MS

Zahlreiche licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß Makrophagen und Mikroglia zu Markscheiden Kontakt aufnehmen, die Markscheiden von den Axonen wegziehen und damit letztendlich für die Zerstörung der Markscheide bei der MS verantwortlich sind (s. die Übersichtsarbeit von Adams et al. 1984). Makrophagen scheinen Kontakt mit Oligodendrozyten und Markscheiden aufzunehmen, die mit Antikörpern bedeckt sind. Myelinlamellen werden entfernt, indem sich die mit Antikörpern bedeckten Markscheiden an Makrophagen anheften; der Prozeß wird wahrscheinlich über Rezeptoren vermittelt. Die Herkunft der phagozytierenden Zellen im Gehirn wird kontrovers diskutiert. Normalerweise enthält das intakte Gehirn keine primär immunkompetenten Zellen. Während der Entwicklung passieren zirkulierende Makrophagen offensichtlich als Reaktion auf absterbende Neuronen die intakte BHS, treten in das ZNS über und etablieren sich als dendritische Mikrogliazellen (Kazuyaki et al. 1993). Zirkulierende aktivierte Makrophagen können ebenfalls die BHS passieren und zum örtlichen Entzündungsprozeß beitragen. Die Rolle von Makrophagen bei der Pathogenese der Entzündung, der Aktivierung von T-Zellen und der Zerstörung von Zellen ist schema-



**Abb. 3.5.9.** Die Rolle der Makrophagen bei der entzündlichen Demyelinisierung. Makrophagen sollen zusammen mit Zellen der Mikroglia die ausführenden Zellen bei der entzündlichen Demyelinisierung sein. Zur Zerstörung des Mye-

lins tragen sie entweder durch die Produktion einer Reihe proinflammatorischer Zytokine oder durch direkten Kontakt mit Myelin und die Freisetzung toxischer freier Sauerstoff- und Stickstoffradikale bei



**Abb. 3.5.10.** Wirkungen der Mikroglia auf Gehirnzellen. Zellen der Mikroglia sezernieren eine Anzahl von Substanzen, entweder Zytokine oder kleine Moleküle, die toxisch auf andere Zellen des Gehirns wie Oligodendrozyten, Astrozyten und Neuronen wirken. Zytokine, die von Mikroglia sezerniert werden, können auch bei Astrozyten und Neuronen

proliferative Effekte haben und/oder zum Überleben dieser Zellen beitragen. Werden Astrozyten chronisch  $IL-1$  ausgesetzt, zeigen sie Hypertrophie und Hyperplasie und lösen eine astrozytäre Narbe, also eine Gliose aus, die ein typischer pathologischer Befund einer chronischen MS ist

tisch in Abb. 3.5.9 dargestellt. Bedenkt man, daß es zwischen den verschiedenen Makrophagen im Blut und Zellen der Mikroglia keine wesentlichen Unterschiede gibt, dürfte es schwierig sein, festzustellen, welche dieser Zellen letztendlich für die Zerstörung der Myelinscheide verantwortlich sind. Im ZNS findet sich jedenfalls eine große Zahl von Zellen, die alle in der Lage sind, zum einen intakte Zellen und Zelltrümmer zu phagozytieren und zum anderen eine große Zahl unterschiedlicher Mediatoren der Entzündungsreaktion zu sezernieren und selbst auf derartige Substanzen zu reagieren (Adams et al. 1984). Die Liste der löslichen Faktoren, die mit Makrophagen interagieren, ist außerordentlich lang.  $IFN\gamma$  ist ein wirksamer Aktivator von Makrophagen und fördert auch die über Makrophagen vermittelte Zytotoxizität. Vermittels der Induktion durch  $IFN\gamma$  setzen Makrophagen Interleukine frei, dazu  $TNF$ , freie Sauerstoffradikale sowie einige frühe Komplementkomponenten. Einige dieser Makrophagenprodukte wie etwa Tumornekrosefaktor, Leukotriene, freie Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid schädigen in vitro entweder direkt oder indirekt über die Zerstörung von Oligodendrozyten die Markscheide.

Eine der charakteristischen Eigenschaften der Mikroglia in Kultur ist die Sekretion verschiedener biologisch aktiver Substanzen. Zu diesen Substanzen gehören einige Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Mediatoren, die wiederum die unterschiedlichsten Effekte auf andere Gliazellen und auf Neuronen haben. Einige der Faktoren, die von Mikroglia produziert werden, sind neben ihrer Rolle bei einer Entzündung im ZNS in Abb. 3.5.10 skizziert. Viele dieser Zytokine und Mediatoren der Entzündungsreaktion sind Teil eines wirkungsvollen positiven Feedbacks. Zum Beispiel führt die Komplementaktivierung zur Produktion von chemotaktischen Faktoren, die für die Aktivierung von Makrophagen verantwortlich sind; letztere produzieren wiederum vermehrt frühe Komponenten des Komplementsystems. Die örtlichen Bedingungen, die Voraussetzung für die Aktivierung von Makrophagen sind, werden durch Komplementaktivierung, intrathekale Antikörpersynthese und weitere entzündungsfördernde Zytokine hergestellt. Die stimulierte Mikroglia sezerniert neben Zytokinen und Wachstumsfaktoren auch zytotoxische Produkte. Lipopolysaccharide oder Zytokine können in vitro in Mikrogliazellen die Synthese von  $NO$  und reaktiven

Stickoxiden ( $\text{ONOO}^-$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2^-$ ) sowie von Superoxidation ( $\text{O}_2^-$ ) induzieren, also von Substanzen, die auf Oligodendrozyten toxisch wirken (Merril et al. 1993; Mitrovic et al. 1994). Von der Mikroglia produzierte Eikosanoide (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene) sind nachgewiesenermaßen ebenfalls zytotoxisch. Mikrogliazellen enthalten sowohl Zyklooxygenase und Lipoxygenase, die beide eine wichtige Rolle beim Entzündungsgeschehen spielen. Es gibt Hinweise, daß die Blockade beider Wege den Verlauf einer EAE mildert. Immer noch nicht entschieden ist die Frage, ob aktivierte Makrophagen direkt für die Destruktion des Myelins und das Absterben von Oligodendrozyten verantwortlich sind oder ob sie lediglich als „Straßenkehrer“ Gewebe beiseite schaffen, das durch humorale Mechanismen bereits irreversibel geschädigt ist.

### 3.5.5 Klassische Diagnose und Therapie

#### 3.5.5.1 Diagnose

##### 3.5.5.1.1 Diagnostische Kriterien

Die Diagnose einer MS stützt sich auf die klinischen Befunde, wobei neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung auch die Ergebnisse von Laboruntersuchungen herangezogen werden (s. Zusammenfassung in Tabelle 3.5.3). Differentialdiagnostisch muß eine Reihe progredienter, therapierbarer Erkrankungen ausgeschlossen werden, die ein der MS ähnliches klinisches Bild bieten können.

Zu den Faktoren, die bei der Diagnose einer MS eine besonders wichtige Rolle spielen, gehören Hinweise auf Schwankungen im klinischen Verlauf der Erkrankung; diese Schwankungen äußern sich entweder als Exazerbationen, die von klaren Remissionen gefolgt sind, oder überlagern in milderer Form eine relativ stetige Progredienz des Krankheitsgeschehens. Der letztendliche Beweis für das Vorliegen einer MS ist dann gegeben, wenn sich Hinweise für Läsionen in der weißen Substanz des ZNS finden, die die Kriterien der „Multiplizität der Orte“ und „Multiplizität in der Zeit“ erfüllen.

Die gegenwärtige Klassifikation der MS ist für klinische Prüfungen und andere Studien entwickelt worden und setzt die diagnostischen Kategorien „klinisch als sicher diagnostiziert“, „laborunterstützt als sicher diagnostiziert“, „klinisch als wahrscheinlich diagnostiziert“ und „laborunterstützt als wahrscheinlich diagnostiziert“ (Tabelle

**Tabelle 3.5.3.** Kriterien für die Diagnose einer MS. Zu fordern sind die typischen klinischen Manifestationen des schubförmigen oder chronisch-progredienten Verlaufs und das Ausbleiben des Nachweises eines verursachenden Agens. Zusätzliche, unterstützende Faktoren sind eine Reihe von Laborbefunden und prädisponierende Faktoren wie Alter, Geschlecht, Familie und Rasse

#### Obligatorische Befunde

- Ätiologie  
Unbekannt  
und
- Klinische Zeichen  
Mindestens 2 Schübe mit neurologischen Zeichen einer Schädigung der weißen Substanz, die die Kriterien der Multiplizität des Ortes und in der Zeit erfüllt *oder*  
Neurologische Zeichen chronisch-progredienter Defekte der weißen Substanz über mindestens 6 Monate

#### Zusätzliche unterstützende Befunde

- Klinische Befunde  
Schubweiser Verlauf mit Remissionen  
Alter (junge Erwachsene)  
Abstammung (nordeuropäische kaukasische Rasse)  
Familiäre Belastung
- Laborbefunde  
Struktur- und Funktionsdarstellung des Gehirns  
Herde in der weißen Substanz in MRT's und CT's  
Veränderungen von evozierten Potentialen bei Läsionen der weißen Substanz  
Liquorbefunde  
Oligoklonale IgG-Banden  
Erhöhter IgG-Umsatz

3.5.4) ein. Im Rahmen dieses Klassifikationsschemas wird ein Schub als „Manifestation von einem/mehreren Symptom(en) neurologischer Funktionsstörung(en) von mehr als 24 h Dauer mit oder ohne objektive Bestätigung“ definiert. Nach solchen für eine MS typischen Attacken kann es zu einer Rückbildung der Symptome kommen. Nach Poser gibt es 4 Arten von Hinweisen, die es erlauben, einen Patienten in eine der Kategorien des Klassifikationsschemas einzuordnen:

- anamnestische Hinweise,
- klinische Hinweise für eine Läsion,
- paraklinische Hinweise für eine Läsion,
- Nachweis von Immunglobulin in oligoklonalen Banden im Liquor cerebrospinalis (Poser 1983).

Unter „paraklinisch“ versteht Poser „verschiedene Tests und Verfahren, mit deren Hilfe eine Läsion im ZNS nachgewiesen werden kann, die akut keine neurologischen Ausfälle verursacht und in der Vergangenheit Symptome verursacht haben mag oder auch symptomlos geblieben sein kann“. Zu diesen Tests gehören bildgebende Verfahren, elektrophysiologische und neuropsychiatrische Techniken,



**Tabelle 3.5.4.** Kriterien für die klinische Diagnose einer Multiplen Sklerose. Die z.Z. im Rahmen klinischer Prüfungen und anderer Studien verwendete Klassifikation einer MS baut auf klinischen und paraklinischen Zeichen, u.a. also Laborbefunden, auf. Diese Kriterien wurden v.a. erarbeitet, um die MS von anderen therapierbaren Erkrankungen wie etwa der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADE) abgrenzen zu können (s. Tabelle 3.5.7)

Gegenwärtige Klassifikation	Anzahl der Schübe	Anzahl der klinischen Zeichen (s. Tabelle 3.5.3)		Paraklinische Hinweise		
				MRT (Herde)		OB/IgG
KSMS	2	2	und	1		
	2	1				
LSMS	1	1	und	1	oder	+
KWMS	2	1	oder	2	oder	+
	1	2				
LWMS	2				und	+

KSMS Klinisch sichere MS. LSMS Laborunterstützte sichere MS. KWMS Klinisch wahrscheinliche MS. LWMS Laborunterstützte wahrscheinliche MS. OB Oligoklonale Banden. + anwesend im Liquor.

Test auf Wärmeabhängigkeit der Symptomatik und ein fachgerecht erhobener neurologischer Status.

### 3.5.5.1.2 Klinische Zeichen und Symptome

Angesichts der Art und Verteilung der Läsionen ist die Vielfalt des Formenreichtums des klinischen Erscheinungsbilds der MS keine Überraschung. Man nimmt an, daß die klinischen Symptome Ausdruck eines vorübergehenden oder permanenten Verlusts der Impulsleitung in myelinisierten Axonen sind. Einige der häufig vorkommenden klinischen Bilder und deren anatomische Korrelate (Lokalisation der Plaques) sind in Tabelle 3.5.5 vorgestellt. Die Inzidenz initialer Symptome wird von McAlpine et al. (1972) wie folgt angegeben: motorische Schwäche in einem oder mehr als einem Glied: 40%; Neuritis des N. opticus: 22%; Parästhesien und andere Gefühlsstörungen: 21%; Doppelbilder: 12%; Drehschwindel oder Erbrechen: 5%; Störungen der Blasenfunktion: 5%. In frühen Stadien der Erkrankung sind die klinischen Defizite oft asymmetrisch verteilt. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es als Ausdruck der Läsionsbildung auf beiden Seiten der Neuraxis zu einer eher bilateralen Manifestation klinischer Symptome. Wird in späteren Stadien der Erkrankung ein ausschließlich unilateral lokalisiertes Defizit beobachtet, sollte dies Anlaß sein, die MS-Diagnose zu überprüfen.

Eine Zusammenfassung der ätiologischen, pathologischen und klinischen Befunde inklusive einer Bewertung ihrer relativen Bedeutung für die Entwicklung einer MS wird in Tabelle 3.5.6 gegeben.

**Tabelle 3.5.5.** Die häufigsten klinischen Symptome einer MS und ihre anatomischen Korrelate. Die häufigsten klinischen Symptome einer MS korrelieren mit demyelinisierenden Läsionen in den in der Tabelle angegebenen Gehirnregionen. Klinische Befunde können in der Regel durch Lokalisation und Ausmaß der Läsionen erklärt werden, die mit Hilfe der MRT bestimmt werden

Symptome	Lokalisation der Plaque
Subakuter Visusverlust auf einem Auge	N. opticus
Horizontale Doppelbilder	Fasciculus longitudinalis medialis
Trigeminusneuralgie	Ort des Eintritts des N. trigeminus in die Pons
Dysarthrie, Ataxie	Zerebelläre weiße Substanz und Truncus dentatorubralis
Positives Nackenbeugezeichen	Hinterstränge des zervikalen Rückenmarks
Parästhesien (Kribbeln) und Ungeschicklichkeit beim Hantieren	Fasciculus cuneatus ipsilateralis
Schwäche und Schweregefühl in einem Bein	Ipsilaterale Pyramidenbahn im Bereich des Rückenmarks
Spastische Paraparese unterhalb der Taille und/oder Restharnbildung	Querschnittläsionen im unteren Bereich des thorakalen Rückenmarks

### Symptome bei Störungen im Bereich des ZNS

**Motorische Symptome.** Motorische Symptome können sich besonders bei MS-Patienten mit einem polysymptomatischen Erscheinungsbild relativ früh einstellen. Zunächst klagt der Patient über eine schlecht definierbare „Schwäche“ oder „Schwere“ des betroffenen Glieds und/oder über eine Tendenz, zu stolpern oder zu fallen. Der Befall der Pyramidenbahnen im Bereich des Rückenmarks oder

**Tabelle 3.5.6.** Zusammenfassung der ätiologischen, pathologischen und klinischen Befunde und ihrer Implikationen für die Entstehung einer MS. In der Tabelle sind die wichtigsten epidemiologischen, genetischen, pathologischen und klinischen Befunde zusammengefaßt und in Beziehung zu pathophysiologischen, zellulären und molekularen Vorgängen gesetzt

Studien	Befunde	Implikationen
Epidemiologische Daten (Migrationsstudien)	Alter, Entfernung des Einwanderungs- bzw. Auswanderungslandes vom Äquator	Umgebungsfaktoren können die Erkrankung auslösen
Genetische Studien (Genetische Suszeptibilität)	Erhöhte Suszeptibilität bei – rassischen und ethnischen Gruppen – Verwandten ersten Grades – HLA-Typen	Multigenetische Faktoren tragen zur Erkrankungsbereitschaft bei
Pathologische Studien (Effektor- und Zielzellen)	Entzündung und perivaskuläre Zellinfiltration Zellinfiltrate: T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen Myelinzerstörung und Absterben von Oligodendrozyten	Übertritt auslösender Agentien in das ZNS Immunantwort wird vor allem von T-Zellen und Makrophagen vermittelt Myelin produzierende Zellen (Oligodendrozyten) sind Ziel von Immunantwort
Klinische Studien (Beginn und Dauer der Krankheit)	Erster Schub bei jugendlichen Erwachsenen Schubförmiger Verlauf	Latente persistierende Infektion des ZNS Zyklischer klinischer Verlauf als Ausdruck einer Störung der Immunregulation
Laboruntersuchungen (LCS-Diagnostik)	Erhöhte intrathekale IgG-Synthese  Veränderung der Proportionen von T-Zell-Subtypen und ihrer Aktivierung	Intrathekale Immunantwort trägt zur Progredienz der Erkrankung bei Mit der Progredienz der Krankheit sind Proliferation, Differenzierung und Aktivierung von T-Zellen assoziiert

in supraspinalen Bereichen der Neuraxis führt zur Muskelschwäche, wobei zum klinischen Bild die Zeichen einer zentralen Lähmung wie Spastik, Reflexsteigerung, Kloni und pathologische Reflexe (positiver Babinski-Reflex) beitragen. Ein Masseterklonus, der bei Patienten mit einem bilateralen kortikobulbären Befall vorhanden sein kann, spricht generell für pathologische Veränderungen oberhalb des Foramen magnum. Eine Abschwächung tiefer Sehnenreflexe ist selten; wird sie aber nachgewiesen, so spricht dies dafür, daß die pathologischen Veränderungen in der Nähe des Reflexbogens im Rückenmark stattfinden. Eine Beeinträchtigung der Bauchhautreflexe, die als empfindlicher Indikator einer Funktionsstörung des Pyramidentrakts gilt, wird oft beobachtet. Bei einigen Patienten kommt es zu einer bilateralen kortikobulbären Störung, die mit den Zeichen einer Pseudobulbärparalyse wie Dysarthrie, Dysphagie, gesteigertem Masseterreflex und scheinbarer emotionaler Labilität einhergeht. Im Prinzip kann es bei einer MS überall im Bereich des Hirnstamms zu Läsionen kommen. Der häufig zu beobachtende Befall des okulomotorischen Systems manifestiert sich in Ophthalmoplegien und Nystagmus. Ein Nystagmus tritt bei mehr als der Hälfte aller MS-Patienten auf; ist ein horizontaler oder vertikaler Nystagmus auch der häufigere Befund, so ist das Vorkommen eines Pendelnystagmus fast pathogno-

monisch für eine MS. Schwindel kommt als Initialsymptom bei etwa 5% aller Fälle vor und ist in späteren Stadien der Erkrankung bei etwa 40–50% aller Patienten vorhanden. Entwickeln sich die MS-Läsionen in den Kleinhirnstielen oder im Kleinhirn selbst, ist das klinische Bild durch einen Intentionstremor bei Zeigebewegungen und dissoziierten Bewegungen charakterisiert. Oft sind auch Rumpf- und Gangataxie vorhanden. Bei vielen Patienten wird die Dysarthrie z. T. durch eine Ataxie der Muskeln verursacht, die für die Artikulation notwendig sind; eine weitere Ursache der Dysarthrie ist die Muskelschwäche im Gefolge der Pseudobulbärparalyse. Skandierendes Sprechen, das durch einen gestörten Synergismus der Artikulationsmuskulatur verursacht ist, ist oft vorhanden und weist bei einer MS auf einen zerebellären Befall hin.

*Sensorische Symptome.* Im Frühstadium der Erkrankung werden bei einer neurologischen Untersuchung Störungen der Sensibilität als „nicht faßbar“, „kaum zu beschreiben“ und „schwierig zu demonstrieren“ charakterisiert. Sensibilitätsstörungen bei der MS sind oft zurückzuführen auf Entmarkungen im Bereich der

- Hinterstränge des Rückenmarks,
- der medialen Schleifen,
- thalamischer Bahnen,

- der Capsula interna oder
- der subkortikalen weißen Substanz.

Viele Patienten klagen über Parästhesien und Taubheit, die in schneller Folge auftreten und wieder verschwinden. Die Lokalisation des Taubheitsgefühls kann zusammen mit anamnestischen Erhebungen zu seiner Entstehung Hinweise auf die Lokalisation zentraler Läsionen geben. Das Gefühl eines bandförmig um den Thorax verlaufenden „Drückens“, „Brennens“ oder „Pressens“ spricht gewöhnlich für eine Plaque im Rückenmark. In anderen Fällen beklagen sich die Patienten über Parästhesien in den Gliedern. Das Nackenbeugezeichen nach Lhermitte (einschießende Mißempfindungen in den Gliedern und am Rumpf bei Beugung des Kopfs nach vorn) ist nicht pathognomonisch für eine MS, da es auch bei anderen Erkrankungen wie kompressiven Myelopathien im Bereich der Hinterstränge zu beobachten ist. Bei einigen Patienten ist die Temperaturempfindung gestört; in Frühstadien der Erkrankung kann sich diese Störung unilateral ausbilden und zunächst das Bild eines partiellen Brown-Séquard-Syndroms bieten. In verschiedenen Untersuchungen wurde festgestellt, daß sich Sensibilitätsstörungen tendenziell häufiger zurückbilden als andere Symptome. Im Gesichtsbereich sind Taubheit und muskuläre Schwäche, die auf Läsionen im Hirnstamm hinweisen, eher selten, während paroxysmale unilaterale Gesichtsschmerzen bei etwa 2% aller Patienten vorkommen. Bei Patienten mit einer Trigeminusneuralgie, die jünger als 50 Jahre sind, sollte immer an eine MS gedacht werden.

**Visuelle Symptome.** Sehstörungen sind bei MS-Patienten ein häufiges Symptom. Ursache der Sehstörung sind meist Läsionen im Bereich des N. opticus und der Sehnervenkreuzung (Abb. 3.5.4) und seltener Läsionen im Bereich des Tractus opticus. Sogar bei Patienten, bei denen eine Sehstörung klinisch nicht nachweisbar ist, ergeben elektrophysiologische Untersuchungen oft Hinweise auf Läsionen im Bereich der Sehbahn. Eine Optikusneuritis kann akut oder subakut verlaufen, wobei die akute Form häufiger vorkommt. Der Patient berichtet über „Schleiersehen“, das sich entweder rasch wieder zurückbildet, bestehen bleibt oder aus dem sich ein kompletter Visusverlust entwickelt. Dem Visusverlust kann über Stunden oder auch Tage ein Retrobulbärschmerz vorausgehen. Die ophthalmoskopischen Befunde hängen vom Ort der Läsion und der Chronizität der Erkrankung ab. Die Optikusneuritis ist für die Frühdi-

agnostik der MS von besonderer Bedeutung; allerdings entwickelt sich nicht bei allen Patienten mit einer Optikusneuritis eine klassische MS. Schätzungen der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer MS nach einer Episode einer Optikusneuritis liegen zwischen 15% und 85%. Wiederholte Episoden einer Optikusneuritis, der Nachweis des Gens HLA-DRw2 und ein Beginn der Sehstörung im Winter sollten mit einem erhöhten MS-Risiko assoziiert sein (Waxman 1989).

**Störungen der höheren kortikalen Funktionen.** Störungen höherer kortikaler Funktionen sind bei der MS häufig vorhanden, wobei exakte Angaben über die Inzidenz dieser Symptome fehlen. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kommt es oft zur Euphorie und zum Fehlen einer Betroffenheit über die Erkrankung. Oft entwickelt sich eine Depression, auch kann es beim Fortschreiten der Erkrankung zu einer Demenz kommen. Häufig entwickeln sich Entmarkungsherde im Corpus callosum mit der gelegentlichen Folge von Leitungsstörungen (disconnection syndrome). Die Zahl der Patienten mit nachweisbaren Leitungsstörungen ist allerdings gering verglichen mit der Zahl von Patienten, bei denen Läsionen im Balkenbereich vorhanden sind.

### Symptome bei Läsionen außerhalb des ZNS

**Symptome im Urogenitalbereich.** Blasenstörungen sind bei der MS häufig, in einigen Fällen sogar das einzige Initialsymptom. Das häufigste Symptom einer MS im Urogenitalbereich ist Harndrang, oft verbunden mit Pollakisurie. Da bei vielen Patienten die Blase nicht vollständig geleert werden kann, kommt es als Konsequenz der Restharnbildung häufig zu aufsteigenden Infektionen der Harnwege. Etwa 50% aller männlichen Patienten klagen über Störungen im Sexualbereich und zwar in der Regel über Impotenz; in einigen Fällen ist die Impotenz psychogen, meist ist sie jedoch durch pathologische Veränderungen im Rückenmark verursacht.

#### 3.5.5.1.3 Differentialdiagnose

Entwickeln sich bei jungen Erwachsenen subakut neurologische Störungen, muß in erster Linie an eine MS gedacht werden. Die Diagnose einer MS kann allerdings erst nach sorgfältigem differentialdiagnostischem Ausschluß anderer Krankheiten gestellt werden. Hier sollte besonders auf einige therapierbare Krankheiten geachtet werden, die bei jüngeren Patienten schubförmig verlaufen können (s. Tabelle 3.5.7). Weitere differentialdiagnostisch auszuschließende Krankheiten sind die dissemi-

**Tabelle 3.5.7.** Klinische und pathologische Zeichen der Multiplen Sklerose und anderer Entmarkungskrankheiten, die für die Differentialdiagnose wichtig sind. In der Tabelle sind die wichtigsten klinischen und pathologischen Zeichen einer MS und zweier anderer Entmarkungskrankheiten einander gegenübergestellt. Wichtig ist beim neurologischen Patienten v. a. die Unterscheidung zwischen MS und ADE, da letztere Krankheit therapierbar ist und eine gute Prognose hat

	Akute hämorrhagische Enzephalopathie	Akute disseminierte Enzephalomyelitis	Multiple Sklerose
<b>Klinische Zeichen</b>			
Ursache der Krankheit	Unbekannt	Postinfektiöse Tollwutimpfung	Autoimmunreaktion
Krankheitsverlauf	Foudroyant	Akut	Subakut oder chronisch
Dauer der Erkrankung	Stunden bis Tage	Tage bis Wochen	Wochen bis Jahre
Prognose	Infaust	Gut	Schubförmig, progredient
<b>Pathologische Zeichen</b>			
Läsionstyp	Disseminiert herdförmig perivaskulär	Disseminiert herdförmig perivaskulär und periventriculär	Plaquesähnlich perivaskulär und periventriculär
Zelluläres Infiltrat der Läsion	Erythrozyten, segmentkernige Neutrophile	Mononukleäre Zellen	T-Zellen und einige mononukleäre Zellen
Myelinzerstörung	Sehr selten bis gering	Gering bis mäßig	Mäßig bis stark
Axonzerstörung	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
Astrozytenproliferation	Sehr selten	Gering	Mäßig bis stark

nierte subpiale Demyelinisierung, die progressive multifokale Leukenzephalopathie, die Neuropathie bei Diphtherie, die akute hämorrhagische Leukenzephalopathie und die zentrale pontine Myelolyse. Schubförmige Verlaufsformen werden auch bei Krankheiten des ZNS wie dem Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Neuroborreliose beobachtet. Zu den Krankheiten mit schubförmigem Verlauf und unifokaler Symptomatik, die mit einer MS verwechselt werden können, gehören kavernöse Angiome des Hirnstamms, die zervikale Spondylose und die Arnold-Chiari-Mißbildung. Andere therapierbare Krankheiten, die oft mit einer MS verwechselt werden, sind raumfordernde Prozesse mit der Folge einer Myelopathie, Platybasie, basiläre Impression, intrakraniale Tumoren, kollagene Gefäßkrankheiten, postinfektiöse Enzephalomyelitis (PIEM), akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), spinocerebellare Degeneration, hereditäre degenerative Krankheiten, Leber-Optikusatrophie, diffuse Sklerose sowie progressive spinale Muskelatrophie, Bulbärparalyse und amyotrophische Lateralsklerose.

Solange es keine kausale Therapie bei der MS gibt, müssen andere, therapierbare Krankheiten unbedingt ausgeschlossen werden. Ist die MS diagnostisch abgesichert und gegenüber anderen Krankheiten, für die spezifische Therapien zur Verfügung stehen, differentialdiagnostisch abgegrenzt, sollte der Arzt den Patienten über die Erkrankung und die Therapiemöglichkeiten aufklären.

### 3.5.5.1.4 Verlauf und Prognose

Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der MS sind äußerst variabel, so daß beim einzelnen Patienten kaum eine Prognose des Krankheitsverlaufs gegeben werden kann. Die MS hat eine bessere Prognose als allgemein angenommen wird: 25 Jahre nach der Diagnosenstellung sind etwa 3/4 aller Patienten noch am Leben, von denen 1/3 noch in einem Beschäftigungsverhältnis steht, während 2/3 ambulatorisch betreut werden müssen. Die Mehrzahl der Studien über den Verlauf und die Prognose einer MS gibt ein verfälschtes Bild, da viele Patienten mit asymptomatischen Formen der Erkrankung nicht berücksichtigt sind; viele dieser Patienten begeben sich nicht in ärztliche Behandlung oder werden nicht sorgsam genug nachkontrolliert. Eine derartige „benigne“ MS kann monophasisch verlaufen; die Häufigkeit dieser Form ist unbekannt, da diese Patienten nicht um ärztliche Hilfe nachsuchen oder eine falsche Diagnose gestellt wird. Die klassische Form der MS verläuft schubförmig: Schübe lassen sich klar von Perioden der Remission unterscheiden, in denen es zu einer partiellen oder kompletten Rückbildung der Symptomatik kommt. Normalerweise bleibt aber nach jedem Schub ein neurologisches Defizit zurück, das mit der Zahl der Schübe zunimmt. Die Länge der Intervalle zwischen den ersten Schüben ist prognostisch von Bedeutung, da kürzere Intervalle mit einem früheren Beginn eines chronisch-progredienten Verlaufs assoziiert sind (Kurtzke et al. 1979 a; Swanson 1989). Bei der



chronisch-progredienten Form der MS kommt es zu einer fortschreitenden Verschlechterung ohne Schübe. Bei etwa 10% der Patienten nimmt die MS von Anfang an einen chronisch-progredienten Verlauf. Bei anderen Patienten kann ein zunächst schubförmiger Verlauf in einen chronisch-progredienten übergehen.

Eine Reihe von Untersuchern hat versucht, Kriterien zu erarbeiten, die für den Krankheitsverlauf prognostische Aussagekraft besitzen. Einige Autoritäten sehen eine Beziehung zwischen dem Erkrankungsalter und der Progredienz der Erkrankung: Demnach ist die chronisch-progrediente Form der MS bei niedrigem Erkrankungsalter weniger häufig als bei höherem Erkrankungsalter. Übereinstimmend wird in der Literatur festgestellt, daß bei sensiblen Symptomen Remissionen häufiger sind als bei motorischen Symptomen, Hirnnervensymptomen oder Sehstörungen.

### 3.5.5.2 Therapie

Bei der Therapie der MS lassen sich 2 Formen unterscheiden: zum einen die palliativen Therapien, die den Verlauf der Entmarkung im ZNS beeinflussen sollen, zum anderen symptomatische Therapien, die v. a. auf eine Erleichterung der Symptomatik und weniger auf die Beeinflussung der Entmarkung abzielen. Beide Therapieformen sind in den letzten Jahren weiterentwickelt worden. Bei der folgenden Diskussion sollte bedacht werden, daß die vorgeschlagenen palliativen Therapien den Prozeß der Entmarkung unterbrechen oder verlangsamen und nicht eine Remyelinisierung einleiten sollen. Ziel dieser Therapien ist es also, eine Progredienz der neurologischen Störungen aufzuhalten oder zu verlangsamen; die Therapien zielen nicht auf eine Rückbildung neurologischer Defizite ab, die beim Patienten bei Behandlungsbeginn bereits bestanden. Diese wichtige Unterscheidung darf nicht vergessen und muß v. a. dem Patienten klargemacht werden, damit er die zu erwartenden Behandlungsergebnisse realistisch einzuschätzen vermag.

#### 3.5.5.2.1 Palliative Therapien

##### Interferone

Im Verlauf der letzten Jahre sind verschiedene Applikationsorte und Dosierungen getestet und aus diesen Studien wertvolle Einsichten in die Pathogenese der MS gewonnen worden. Interferon- $\beta$  ist die erste Substanz, für die bei der MS in überzeugender Weise eine signifikante Reduktion der Schubrate

und der neurologischen Defizite nachgewiesen wurde (Paty et al. 1993). Außerdem wurde vor kurzem in einer streng kontrollierten klinischen Studie gezeigt, daß IFN $\beta_{1b}$  die Häufigkeit von Schüben und die Invalidisierung bei chronisch-progredienter MS signifikant vermindern kann. Der Wirkungsmechanismus ist bisher nicht geklärt; möglicherweise ist die durch IFN $\beta$  ausgelöste Hemmung der Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen in Astrozyten beteiligt. Aus den Ergebnissen neuerer Studien ist außerdem zu schließen, daß der klinische Nutzen der Therapie mit IFN $\beta_{1b}$  bei MS-Patienten vermutlich z. T. der signifikanten Aktivitätsminderung von MMP-9 zuzuschreiben ist, die zu einer Abnahme der T-Lymphozyten-Infiltration im ZNS führt (Stuve et al. 1996; Leppert et al. 1996). IFN $\alpha$  wurde in mehreren klinischen Prüfungen an MS-Patienten untersucht (Panitch et al. 1985; Rice et al. 1985). Nach Abschluß der Therapie mit IFN $\alpha_2$  kam es bei den behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten einer Kontrollgruppe eher zu einer Verschlechterung des klinischen Bilds und häufiger zur Entwicklung einer chronisch-progredienten Verlaufsform. Gabe von IFN $\alpha$  hat demnach bei der MS keinen therapeutischen Nutzen. Eine Behandlung von MS-Patienten mit IFN $\gamma$  führte zu einem deutlichen Anstieg der Exazerbationsrate, so daß entsprechende klinische Prüfungen vorzeitig abgebrochen werden mußten. Die Verschlechterung des Zustands ist anscheinend auf die durch IFN $\gamma$  induzierte Zunahme der Dichte des Haupthistokompatibilitätsproteins (HLA) auf Immunzellen und verschiedenen anderen Zellen und die dadurch verursachte Aktivierung und Funktion von T-Lymphozyten zurückzuführen. Obwohl die Studie auf der einen Seite demonstrierte, daß IFN $\gamma$  eine Verschlimmerung der Erkrankung verursacht, haben ihre Ergebnisse auf der anderen Seite doch einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Funktion des Immunsystems bei der MS geleistet.

##### Kortikosteroide und ACTH

Die Wirkungsmechanismen von Steroiden bei Entmarkungskrankheiten sind bisher relativ wenig untersucht. Eine wichtige therapeutische Wirkung der Steroide ist neben der Förderung der Ödem-ausschwemmung mit nachfolgender Änderung elektrophysiologischer Parameter v. a. die Immunsuppression. ACTH soll neben seiner physiologischen Aktivität – Stimulation der Nebennierenrinde – auch eine Wirkung bei der MS haben, doch ist dieser Effekt bisher nicht überzeugend demonstriert. Die unterschiedlichen klinischen Befunde im Gefolge einer Therapie mit ACTH sind mögli-

cherweise darauf zurückzuführen, daß die Auswirkungen einer Gabe von ACTH auf die endogene Kortikosteroidproduktion nicht vorhergesagt werden können. Da sowohl ACTH als auch Kortikosteroide eine Tuberkulose aktivieren können, sollte vor Beginn einer Therapie mit diesen Mitteln eine Röntgenaufnahme des Thorax vorgenommen werden. Vorsicht ist auch beim Einsatz dieser Mittel bei Diabetes mellitus, peptischen Ulzera, Hypertonie und Nierenerkrankungen geboten. Die Zufuhr von Salz sollte eingeschränkt werden, es sollten die Serumelektrolyte in regelmäßigen Abständen kontrolliert und bei Bedarf Kalium substituiert werden. Patienten, die sich einer ACTH- oder Kortikosteroidtherapie unterziehen, erhalten gewöhnlich auch Antazida. Als Nebenwirkungen einer ACTH- oder Kortikosteroidtherapie wurden psychische Störungen wie Euphorie, Depression oder psychotische Zustände berichtet. Es ist wichtig, die Komplikationen einer Steroidtherapie zu erkennen und sie von den Symptomen einer progredienten Entmarkung zu unterscheiden.

#### **Zytotoxische Arzneimittel (Immunsuppressiva)**

Unter Berücksichtigung der möglichen Rolle einer immunologischen Funktionsstörung bei der Pathogenese der MS sind in einer Reihe klinischer Prüfungen die Wirkungen von Immunsuppressiva untersucht worden (Myers et al. 1987; Carter et al. 1989; Ellison 1989; Goodin 1991). ACTH und Cyclophosphamid wurden bei Patienten mit schwerer, progredienter MS hochdosiert eingesetzt (Hauser et al. 1983), wobei diese intensive immunsuppressive Behandlung insofern einen Effekt zu haben schien, als sich der Zustand dieser Patienten stabilisierte. Ein Regime mit hochdosiertem ACTH/Cyclophosphamid kann bei etwa 2/3 der Patienten mit einer chronisch-progredienten MS die Progredienz unterbrechen (Carter et al. 1989). Da diese Remission allerdings nur 6 Monate–2 Jahre anhält und es im Verlauf der Therapie zu toxischen Nebenwirkungen kommt, ist die Therapie wahrscheinlich nur bei solchen Patienten von Nutzen, bei denen eine aggressiv-progrediente Verlaufsform vorliegt. Zur palliativen Behandlung einer MS ist ein anderes Immunsuppressivum, Azathioprin, in zahlreichen Studien eingesetzt und untersucht worden; Azathioprin hat weniger Nebenwirkungen als ein Regime mit hochdosiertem ACTH/Cyclophosphamid. Unglücklicherweise konnte in einer kürzlich abgeschlossenen, umfangreichen multizentrischen Studie ein günstiger therapeutischer Effekt von Azathioprin per os nicht demonstriert werden (Newsom-Davis et al. 1988).

#### **Kopolymer-1**

Kopolymer-1 ist ein Polypeptid, das durch zufällige Polymerisation der Aminosäuren Alanin, Glutaminsäure, Lysin und Tyrosin in den Verhältnissen 6,0:1,9:4,7:1,0 synthetisiert wird. Der Wirkungsmechanismus dieser Substanz bei der MS ist nicht bekannt. Kopolymer-1 verhindert die Entwicklung einer experimentellen allergischen Enzephalomyelitis bei Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen, Ratten, Affen, Schimpansen und Pavianen (Lisak et al. 1983). In randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien an einem Patientenkollektiv mit einer schubförmigen Verlaufsform der MS wurde gezeigt, daß die Schubrate in der behandelten Gruppe signifikant niedriger war als in der nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe (Bornstein et al. 1987).

#### **Bestrahlung der lymphatischen Organe (TLI)**

Bei dieser Therapie werden die Lymphknoten im Nackenbereich, Mediastinum, in der Aortenregion und im Becken fraktioniert bestrahlt. Es kommt zu einer ausgeprägten Leukopenie, die über 4–5 Jahre anhalten kann (Cook et al. 1986 1987; Devereux et al. 1988). In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie wurde eine signifikante Stabilisierung der Symptomatik beobachtet (Cook et al. 1987). Die schwerwiegendste Nebenwirkung der TLI war eine Hemmung des Eisprungs, die bei 100% aller menstruierenden Frauen eintrat. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie und Diarrhö. Das Infektionsrisiko war in der behandelten Gruppe nicht signifikant erhöht. Eine multizentrische Studie muß noch durchgeführt werden.

Ausgehend von den biophysikalischen und pharmakologischen Eigenschaften der neuronalen Impulsleitung in demyelinisierten Axonen ist eine Reihe von potentiell wirksamen therapeutischen Agenzien untersucht worden. Diese Substanzen befinden sich noch in der Phase der präklinischen Erprobung, so daß klinische Daten erst in den nächsten Jahren zur Verfügung stehen werden. Obwohl die hier zugrundeliegenden Therapiekonzepte theoretisch interessant sind, dürfte z. Z. eine Diskussion ihres möglichen therapeutischen Nutzens verfrüht sein.

#### **3.5.5.2.2 Symptomatische Therapien**

Die Behandlung der Symptome einer chronischen MS konzentriert sich auf die Behandlung von Spastik, Flexorspasmen, spastischem und/oder ataktischem Gang, der Blasen- und Darmfunktionsstö-

rungen sowie auf die Prävention und Behandlung von Dekubitus.

### **Behandlung von Spastik, Flexorspasmen, Trigemineuralgie und Müdigkeit**

Spastik und Flexorspasmen, die zu den belastendsten Symptomen bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien einer MS gehören, können medikamentös mit Baclofen, Dantrolen oder Tizanidin, in schweren Fällen auch mit einer chirurgischen oder chemischen Radikulotomie behandelt werden. Nebenwirkungen einer Therapie mit Baclofen sind bei einigen Patienten Schläfrigkeit, Verwirrung und Hypotonie. Zur Behandlung von Spastik und Flexorspasmen kann auch Diazepam eingesetzt werden, obwohl bei vielen Patienten ein deutlicher therapeutischer Effekt erst mit einer Dosierung erzielt werden kann, die auch eine nicht akzeptable Schläfrigkeit bewirkt. Bei Patienten mit Spastik oder Flexorspasmen ist die Prävention von peripheren Hautreizungen, Dekubitus und Harnwegsinfektionen wichtig. Störungen wie spastischer oder ataktischer Gang sind eine Hauptursache der Behinderung, wobei Inaktivität die Entwicklung von Gelenksteife und Kontrakturen fördern kann.

Die Trigemineuralgie im Gefolge einer MS wird genauso behandelt wie die idiopathische Trigemineuralgie. Patienten, die auf eine Behandlung mit Phenytoin nicht ansprechen, werden mit Carbamazepin behandelt. Während der Behandlung sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da es zu Störungen der Hämatopoese und zu renalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen kommen kann. Alle 3 Monate sollte versucht werden, das Medikament abzusetzen; ein vorsichtiges Vorgehen ist hier angezeigt, weil es beim Absetzen sowohl von Phenytoin als auch von Carbamazepin zu Krämpfen kommen kann.

78% aller MS-Patienten klagen über Müdigkeit, bei einigen dieser Patienten ist die Müdigkeit sogar das am stärksten behindernde Symptom. Nimmt bei diesen Patienten das Müdigkeitsgefühl pathologische Formen an, so ist die Gabe von Amantadin angezeigt. Amantadin wird gut vertragen und verursacht als hauptsächliche Nebenwirkung Schlaflosigkeit.

Bei einigen Patienten mit einem Befall kortikobulbärer Bahnen kommt es zur Dissoziation zwischen dem augenscheinlichen Gesichtsausdruck und dem affektiven Zustand. Solche Patienten können dann trotz einer schweren Depression in ungehemmtes Lachen ausbrechen. Pathologisches Lachen und Schreien können in einigen Fällen

durch die Gabe von Amitriptylin gebessert oder völlig unterdrückt werden (Schiffer et al. 1985).

### **Behandlung von Störungen im Bereich des Urogenitaltrakts und der Haut**

Störungen der Blasenfunktion gehören zu den wichtigsten Defiziten bei der MS; sie tragen signifikant zur Morbidität bei, da sie Harnwegsinfektionen nach sich ziehen und zur Entwicklung von Dekubitus beitragen. Die Behandlung jeglicher Art von Blasenstörung und Blaseninfektion sollte deswegen sehr ernst genommen werden. Bei vielen Patienten kommt es im Verlauf einer Blaseninfektion zu einer Verschlechterung der MS-Symptomatik, die sich nach Therapie der Infektion wieder zurückbildet. Bei Störungen im Sexualbereich sind psychologische Unterstützung und Beratung äußerst wichtig.

Zur Pflege bettlägeriger Patienten gehören die Prävention von Gelenkkontrakturen, kompromißlose Hautpflege und das Vermeiden jeglicher Druckstellen. Eine weitere häufige Komplikation einer längeren Bettlägerigkeit sind Kompressionsneuropathien, die meist den N. ulnaris betreffen. Ganz wesentlich für die Prävention ist die Aufklärung von Pflegepersonal, Familienmitgliedern und anderen Personen, die sich an der Pflege des bettlägerigen Patienten beteiligen.

### **Psychologische Betreuung**

Wie bereits oben erwähnt, sind bei der MS Verhaltensänderungen inklusive Veränderungen des Affektverhaltens wohl bekannt. Obwohl zum klassischen Bild eher eine Euphorie gehört, kommen auch Depressionen vor. Bei diesen Patienten ist eine unterstützende Psychotherapie unabdingbar. In einigen Fällen ist auch der Einsatz von Antidepressiva von Nutzen.

MS-Patienten sollten auf ihren Lebensstil achten und besonders auf gute Ernährung, körperliche Betätigung und Vermeidung von Streß Wert legen. Trotz einer deutlichen Behinderung sind manche Patienten in der Lage, ihr Leben bis zu einem gewissen Grad unabhängig zu führen und einer Beschäftigung nachzugehen. Technologisch fortgeschrittene Hilfsmittel wie batteriegetriebene Rollstühle oder Mikrocomputer-kontrollierte Sprechhilfen können zu dieser Unabhängigkeit beitragen.

### 3.5.6 Molekulare Diagnose und Therapie

Angesichts der Schwierigkeiten bei der klinischen Diagnose wurden in zahlreichen Laboratorien beträchtliche Anstrengungen zur Entwicklung MS-spezifischer diagnostischer Tests unternommen. Ein absolut sicherer Nachweis der MS kann jedoch mit keinem der z. Z. zur Verfügung stehenden Tests geführt werden. Gerade bei einer Erkrankung mit einem so variablen klinischen Bild wie der MS können die Laborbefunde nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden.

#### 3.5.6.1 Laborbefunde

##### 3.5.6.1.1 Liquor cerebrospinalis

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (LCS) ist bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine MS besteht, von besonderem diagnostischen Interesse und diagnostischer Bedeutung (Tourtelote et al. 1963; Johnson et al. 1980; Ebers 1984). Den wertvollsten diagnostischen Beitrag leisten gegenwärtig die Bestimmungen des Immunglobulin-gehalts und der Nachweis von oligoklonalen Banden und Myelin-basischem Protein.

##### Immunglobulin G (IgG)

Heute kann mit Sicherheit gesagt werden, daß Veränderungen des IgG-Gehalts im Liquor zu den regelmäßigsten immunologischen Zeichen einer MS gehören und deswegen auch von diagnostischer Bedeutung sind (Henrikson et al. 1985; Schuller et al. 1987). Zur Messung des Immunglobulingehalts im Liquor sind zahlreiche immunchemische Techniken eingesetzt worden. Kürzlich wurde gezeigt, daß unter dem Einsatz hochauflösender elektrophoretischer Methoden bei mehr als 75% aller MS-Patienten IgG-Subfraktionen, auch oligoklonale Banden genannt, nachgewiesen werden können. Oligoklonale Banden gibt es allerdings nicht nur bei der MS, sondern auch bei Patienten mit anderen neurologischen oder auch nichtneurologischen Erkrankungen. Nichtsdestoweniger ist die Methode hochsensitiv (Johnson et al. 1977) und soll diagnostisch besonders wertvoll sein. Werden im Liquor neben oligoklonalen Banden auch eine Erhöhung des Gesamteiweißgehalts und außerdem die entsprechenden klinischen Zeichen gefunden, handelt es sich wahrscheinlich um eine MS. IgG im LCS von MS-Patienten ist von begrenzter Heterogenität; die Subfraktionen bilden in entsprechend gefärbten Gelelektrophoresen 2 oder mehr diskrete Banden. Aus die-

sem Grund wird das IgG auch als „oligoklonales IgG“ bezeichnet. Oligoklonale Banden können bei mehr als 90% aller MS-Patienten im LCS nachgewiesen werden; ihr mit Beginn der Erkrankung nachgewiesenes Muster bleibt unabhängig von Schüben und Remissionen bei dem einzelnen Patienten unverändert bestehen. Oligoklonales IgG ist auf den ersten Blick ein Hinweis auf die Anwesenheit einer begrenzten Zahl aktivierter B-Zellen im ZNS von MS-Kranken (Hafler et al. 1985). Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei MS-Patienten während einer aktiven Phase der Erkrankung die Durchlässigkeit der BHS erhöht ist, so daß im Blut zirkulierendes IgG in den LCS übertreten kann. Die Validität des Nachweises einer intrathekalen IgG-Synthese bei Patienten mit gestörter Blut-Liquor-Schranken-Funktion ist deswegen in Frage zu stellen. Zur Zeit tragen die Veränderungen der IgG im LCS von MS-Patienten eher zur Komplexität der Erkrankung bei und sind damit nicht, wie ursprünglich gehofft, einer der Schlüssel, der einen Zugang zu der rätselhaften Natur dieser Erkrankung eröffnen könnte.

##### MBP

Bei einer aktiven Demyelinisierung lassen sich im LCS MBP oder MBP-Fragmente nachweisen (Cohen et al. 1976; Whitaker et al. 1977; Whitaker 1980; Warren et al. 1987); die Bestimmung des MBP-Gehalts im LCS von MS-Patienten soll einen hohen diagnostischen Wert besitzen. Es wurde gezeigt, daß der MBP-Gehalt bei Patienten in aktiven Stadien einer MS (also kurz nach Schüben) höher ist als bei Patienten mit einer langsamen Progredienz der Erkrankung oder bei Patienten in der Remissionsphase. Ein erhöhter MBP-Gehalt im Liquor ist nicht spezifisch für eine MS, da er auch bei anderen Myelinerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses, bei Leukodystrophien und einer zentralen pontinen Myelinolyse, ja selbst bei zerebralen Infarkten vorkommt. Bei zerebralen Infarkten spielt die Messung des MBP-Gehalts im LCS eine wichtige diagnostische Rolle, da der MBP-Gehalt oft positiv mit der Größe der Läsion korreliert ist (Whitaker et al. 1980). Obwohl die Bestimmung des MBP-Gehalts zu nützlichen Informationen verhelfen kann, ist beim Vorliegen einer MBP-Vermehrung die Diagnose einer MS nur im Kontext von anamnestischen Erhebungen sowie den klinischen Befunden und weiteren Laborbefunden zu stellen.

##### Zellen

Bei etwa 1/3 aller MS-Patienten wird während eines Schubs eine leichte Erhöhung der Zellzahl im LCS



festgestellt. Gewöhnlich finden sich 5–10 mononukleäre Zellen/mm<sup>3</sup>, es können aber auch 100 mononukleäre Zellen/mm<sup>3</sup> vorhanden sein. Mit Hilfe monoklonaler Antikörper kann gezeigt werden, daß es unter den Lymphozyten, die die häufigste Zellklasse im LCS sind, einen variablen Anteil von T-Lymphozyten gibt (Compston 1983; Antel et al. 1984; Hughes et al. 1986, 1988; Moronutu et al. 1987; Mingioli et al. 1984). Im Verlauf von MS-Schüben soll sich das Verhältnis von T-Helfer-/Inducer-Zellen, die den T4-Marker tragen, zu T-zytotoxischen/Suppressorzellen, die den T8-Marker tragen, verschieben. Ähnliche Verschiebungen der Mengenverhältnisse von T-Zell-Subpopulationen werden bei diesen Patienten auch im Blut beobachtet (Compston et al. 1984; Reder et al. 1984; Rice et al. 1984; Hafler et al. 1985, 1988; Hughes et al. 1989).

Der Gesamteiweißgehalt im LCS ist in der Regel unverändert, kann aber auch leicht erhöht sein. Eine starke Erhöhung des Gesamteiweißgehalts wird selten beobachtet und sollte Anlaß für eine Überprüfung der MS-Diagnose sein.

### 3.5.6.1.2 Bildgebende und andere Verfahren

#### Magnetresonanztomographie (MRT)

Nach ihrer Einführung im Jahr 1981 hat sich die MRT schnell als empfindlichste Methode für den Nachweis von Entmarkungsherden im ZNS etabliert; im Rahmen der MS-Diagnostik sind die MRT-Befunde als wichtigstes paraklinisches Zeichen einzuschätzen. Die offensichtliche Diskrepanz zwischen klinischen Befunden und pathologisch nachweisbaren Läsionen bei der MS macht eine Bewertung der Aktivität und Progredienz der Erkrankung schwierig (Edwards et al. 1986; Ormerod et al. 1987; Miller et al. 1988). Heute ist bekannt, daß bei vielen MS-Patienten die Zahl der Plaques, die bei der pathologischen Untersuchung oder im Rahmen einer MRT festgestellt werden, bei weitem die Zahl der Plaques übertreffen kann, die aufgrund der klinischen Symptomatik erwarten werden würden. Die Auswirkungen dieser „subklinischen“ Aktivität auf das Verständnis der Krankheit selbst und auf die Methoden der Überwachung klinischer Prüfungen sind außerordentlich bedeutsam. Die kürzlich veröffentlichten Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft und der National Multiple Sklerose Society der USA zur Anwendung der MRT bei MS-Studien sind das Ergebnis intensiver internationaler Bemühungen, die MRT-Untersuchungen bei MS-Patienten zu koordinieren, und sollen zur Optimierung multizentrischer klinischer Therapiestudien beitragen (Mil-

**Tabelle 3.5.8.** Einsatz der MRT bei der Wirksamkeitsprüfung neuer Therapien. Richtlinien der National Multiple Sklerosis Society der USA zum Einsatz von MRT-Techniken beim Monitoring der Wirksamkeit neuer therapeutischer Substanzen zur Behandlung der MS mit Schubförmigem und sekundär progressivem Verlauf. Bei den Populationsgrößen handelt es sich lediglich um Empfehlungen. Bei den MRTs handelt es sich um T<sub>2</sub>-gewichtete und kontrastverstärkte (Gadolinium) MRT's in monatlichem Abstand (in Abhängigkeit von der Zahl der Testgruppen)

#### • Prüfung in Einzelgruppe

Studiendesign:

n = 10

6 Kontrollaufnahmen

6 Aufnahmen Behandlungsphase

Ergebnis (in % Besserung):

Kein Effekt (<20%)

→ Stop

Mäßiger Effekt (50–60%)

→ 2. Studie in Parallelgruppen

Deutlicher Effekt (>80%)

→ Endgültige klinische kontrollierte Prüfung im Doppelblindverfahren (Primärstudie: klinisch, Sekundärstudie: MRT)

#### • Prüfung in Parallelgruppen

Studiendesign:

n = 2×20

6 Kontrollaufnahmen

6 Aufnahmen Behandlungs- oder Placebophase

oder

n = 4×20

1 Kontrollaufnahme

6 Aufnahmen Behandlungs- oder Placebophase

Ergebnis (in % Besserung):

Kein Effekt

→ Stop

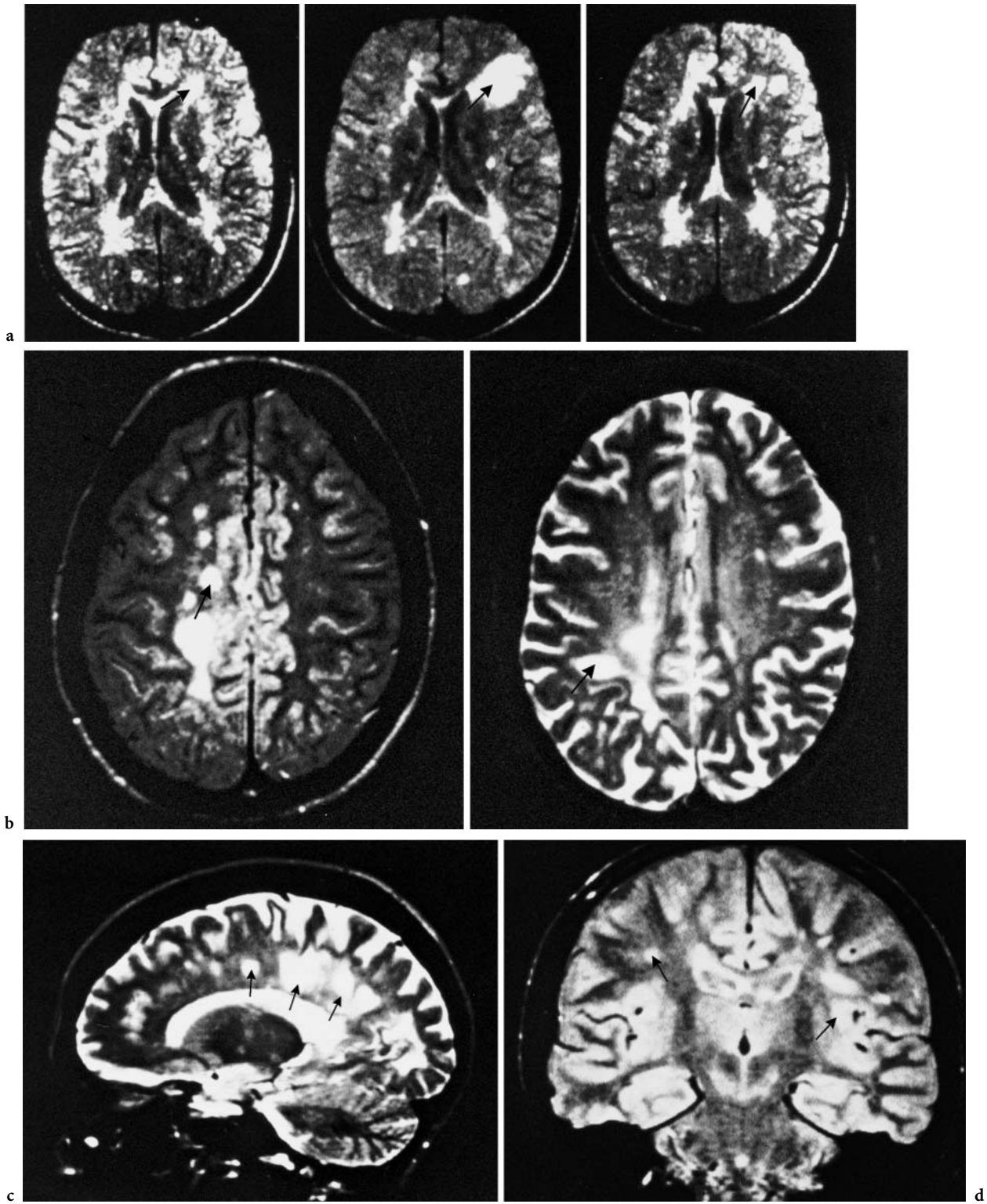
Positiver Effekt (>80%)

→ Endgültige klinische kontrollierte Prüfung im Doppelblindverfahren (Primärstudie: klinisch, Sekundärstudie: MRT)

ler et al. 1996). Die Richtlinien zur Anwendung unterschiedlicher MRT-Techniken bei der Bewertung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der MS sind in Tabelle 3.5.8 beschrieben und zusammengefaßt.

Die Verbesserung der MRT-Auflösung erlaubt jetzt auch die Darstellung des Rückenmarks; die Läsionen korrelieren dabei mit den klinischen Befunden (Isaac 1988; Miller et al. 1988). Mit Hilfe der MRT kann somit die Schwere einer Erkrankung, ihre Aktivität und möglicherweise auch ihre Progredienz beurteilt werden.

Die Einführung von Kontrastverstärkern, wie Gadolinium, in die MRT erlaubt die Darstellung einer Schrankenstörung (Grossman et al. 1988). Es wird angenommen, daß derartige Schrankenstörungen mit einer aktiven entzündlichen Demyelinisierung korreliert sind. MRT-Untersuchungen



haben gezeigt, daß eine Behandlung mit IFN $\beta$  über 6 Wochen bei etwa 90% akuter Plaques zu einer Besserung führen kann, wobei dieser Effekt auf einen Rückgang der Schrankenstörung zurückgeführt wird (Paty et al. 1993).

Die MRT wird als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Darstellung von Entmarkungsherden angesehen (Farlow et al. 1986). Die Beziehung zwischen der Größe und der Verteilung von Demyelinierungs-/Remyelinisierungsherden und den neurologischen Defiziten wird als komplex beschrieben. In Abb. 3.5.11 sind MRT-Bilder von Läsionen in der weißen Substanz dargestellt, die sehr gut mit der klinischen Symptomatik korrelierten. Da es im ZNS von MS-Patienten kaum zu spontanen Remyelinisierungen zu kommen scheint, sollte ein Ziel zukünftiger Therapien die Anregung einer Remyelinisierung sein. Die Wirksamkeit solcher Therapien könnte durch den Einsatz der MRT überprüft werden, die eine objektive Vermessung von Entmarkungsherden ermöglicht.

### Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) ist eine anerkannte Methode zur Visualisierung von MS-Läsionen. Eine CT ist besonders nützlich bei der Aufdeckung periventrikulärer Läsionen geringer Dichte in der zentralen weißen Substanz (Aita et al. 1978) und kann auch bei einigen Patienten zerebrale atrophische Veränderungen erfassen. Bei einer schubförmigen MS finden sich in der weißen Substanz, v. a. bei einer Double-dose-Schichtung, kontrastreiche Läsionen. Wahrscheinlich handelt es sich um frische Herde, die aufgrund einer Schrankenstörung im Be-

reich der BHS vermehrt Kontrastmittel aufnehmen. Eine hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden kann zu einer Kontrastabnahme solcher akuter Läsionen führen (Troiano et al. 1984). Der Grund dafür könnte eine Rückbildung der Schrankenstörung sein, die damit auch die Erklärung für die rasch einsetzende therapeutische Wirkung von Kortikosteroiden bei MS-Schüben wäre.

### Evozierte Potentiale

Die klinische Elektrophysiologie hat nützliche, nichtinvasive Methoden zur Diagnose von Erkrankungen der zentralen weißen Substanz entwickelt. Gewöhnlich werden im Rahmen der Diagnostik von Entmarkungskrankheiten die visuell evozierten Potentiale gemessen.

Visuell evozierte Potentiale werden durch Reizung mit Lichtblitzen ausgelöst. Normalerweise werden als Reize aber Schachbrettmuster mit Reizumkehr verwendet, die bei Gesunden mit einer Latenz von etwa 20–100 ms eine deutliche, positive Auslenkung des EEG auslösen (Halliday et al. 1973, 1977). Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Demyelinisierung im Bereich der Sehbahn kommt es zur Latenzverlängerung und in einigen Fällen auch zu einer Amplitudenabnahme; die Latenzverlängerung kann auch nach Abklingen eine Retrobulbärneuritis weiter bestehen bleiben (Chiappa et al. 1980, 1989; Hume et al. 1988). Es sollte hier darauf hingewiesen werden, daß eine Latenzverlängerung des visuell evozierten Potentials nicht spezifisch für eine MS ist, also auch bei anderen neurologischen Erkrankungen wie spinocerebellären Degenerationen, kongenitalen Optikus-

Abb. 3.5.11 a–d. MRT bei Multipler Sklerose. Demyelinisierungsherde können in vivo durch MRT dargestellt werden. Die MRT beruht physikalisch auf einem Resonanzphänomen zwischen Wasserstoffatomen des Organismus und hochfrequenten elektromagnetischen Wellen innerhalb eines stationären Magnetfelds. Im hochfrequenten Wechselfeld richten sich die Wasserstoffatome aus und kehren nach Abschalten der Hochfrequenz durch Wechselwirkung mit der umgebenden Materie wieder in den Ausgangszustand zurück. Die Wasserstoffatome strahlen dabei ein Signal ab, dessen Intensität gemessen werden kann. Der Zeitverlauf der Veränderungen der Signalintensität wird von Zeitkonstanten bestimmt, die u. a. von den Relaxationszeiten abhängen. Relaxationszeiten sind Kenngrößen der untersuchten Materie. Die Bildgebung nutzt die unterschiedlichen Signalintensitäten der verschiedenen Gewebe aus. Bei der Diagnostik einer MS werden gewöhnlich T2-gewichtete Sequenzen eingesetzt. MRT-Bilder können in jeder Ebene erzeugt werden, a sequentielle MRT, Verlaufskontrollen dieser Art haben gezeigt, daß die meisten durch MRT entdeckten Läsionen bei MS-Patienten klinisch stumm sind. Die hier gezeigten Bilder wur-

den im Verlauf von 12 Wochen bei einem Patienten aufgenommen. Die erste MRT (*links*) zeigt periventrikulär eine in der Entstehung begriffene asymptotische Läsion; 6 Wochen später (*Mitte*) hat die Läsion an Größe zugenommen, es fanden sich jetzt auch klinische Zeichen; wiederum 6 Wochen später (*rechts*) ist die Läsion in der Rückbildung begriffen, b MRT in axialer Orientierung. Es handelt sich um denselben Patienten wie in a. Schichtbild der Läsion in einer Ebene oberhalb des Ventrikels (*links*); eine Schichtaufnahme in einer etwas tiefer gelegenen Ebene (*rechts*) zeigt die charakteristische ovale Läsionsform, c T2-gewichtete sagittal orientierte MRT eines MS-Patienten mit Läsionen, die offensichtlich vom Corpus callosum und vom dem periventrikulären Gebiet ausgehen, durch das die Fasern der Corona radiata verlaufen. Die anatomische Lokalisation ist typisch für MS-Patienten, d MRT in koronarer Orientierung mit periventrikulären und im Hirnstamm gelegenen ovoïden Läsionen, die ebenfalls typisch für eine MS sind. Die MRT wurden freundlicherweise von Dr. Donald W. Paty zur Verfügung gestellt



trophien und raumverdrängenden Prozessen im Bereich der Sehbahn auftreten kann. Beim Verdacht auf MS ist die Messung der visuell evozierten Potentiale trotzdem von großem Nutzen, da mit ihr die Transmission neuronaler Impulse in der Sehbahn nichtinvasiv gemessen und beurteilt werden kann.

Akustisch evozierte Potentiale bestehen aus mehreren Wellen und werden durch überschwellige Klicklaute erzeugt. Diese Wellen werden durch Aktivität im Hörnerven, im Nucleus cochlearis, in der oberen Olive, im Lemniscus lateralis und in Kernen dieses Trakts, im Colliculus inferior, im Corpus geniculatum mediale, in den Striae acusticae dorsales und im Temporallappen generiert. Etwa bei 1/3 aller Patienten mit einem Verdacht auf MS oder einer sicher nachgewiesenen MS kommt es zu einer Latenzverlängerung der frühen akustischen Hirnstammpotentiale, die eine bimodale Verteilung zeigten (Robinson et al. 1977; Chiappa et al. 1980, 1988). Als wichtiger Hinweis sei hier angeführt, daß bereits kleine Plaques im Bereich der Hörbahn signifikante Störungen der neuronalen Impulsleitung auslösen können.

Somatosensorisch evozierte Potentiale werden durch elektrische oder mechanische Reizung ausgelöst und können von der Kopfhaut abgeleitet werden. In Abhängigkeit vom Ort der Elektrodenmontage lassen sich aus der Wellenform Rückschlüsse auf die Aktivität in den Hinterstrangkernen, im Thalamus oder im Kortex ziehen. In einigen Studien wurde eine Korrelation zwischen Sensibilitätsstörungen und einer Verlängerung der somatosensorisch evozierten Potentiale festgestellt (Poser 1969).

Obwohl die evozierten Potentiale aller 3 Modalitäten (visuell, somatosensorisch und auditorisch, letztere in Hirnstammpotentiale und kortikale Potentiale unterteilt) auch ohne Vorliegen eines klinischen Befunds pathologische Veränderungen zeigen können, ist interessanterweise diese Kombination im Bereich des visuellen Systems am häufigsten. Bei einer zufälligen Verteilung von Plaques im Nervensystem würde man erwarten, daß die somatosensorische Bahn einfach deswegen häufiger befallen wird als die Sehbahn, weil sie insgesamt sehr viel länger ist; nichtsdestoweniger ist die Kombination von klinisch stummen Läsionen und Veränderungen evozierter Potentiale häufiger im visuellen System anzutreffen (Hume et al. 1988; Waxman 1988).

### **Elektroenzephalogramm (EEG)**

Unspezifische Veränderungen des EEG werden bei bis zu 55% aller MS-Patienten beobachtet (Funk-

houser et al. 1959). Es handelt sich entweder um Herdbefunde oder um Allgemeinveränderungen, die sich gewöhnlich im  $\tau$ -Bereich manifestieren.

### **Temperaturempfindlichkeitstest**

Angesichts der Fortschritte bei der Analyse des LCS und der klinischen Elektrophysiologie (s. oben) wird dieser Test nur noch selten verwendet. Der Temperaturempfindlichkeitstest basiert auf der Beobachtung, daß eine Erhöhung der Körpertemperatur die neurologische Symptomatik verstärken oder auch neue Symptome provozieren kann (Waxman 1988). Erklärt werden könnte dieser Effekt durch eine Beeinträchtigung von Mechanismen, die die Weiterleitung von Aktionspotentialen in demyelinisierten Axonen gewährleisten.

## **3.5.6.2 Zukünftige kausale Therapien**

### **3.5.6.2.1 Therapieansätze mit dem Ziel einer Entzündungshemmung**

Sieht man die MS als eine entzündliche Erkrankung, so bieten sich im Verlauf des Entzündungsprozesses mehrere therapeutische Angriffspunkte an. Therapeutische Interventionen könnten z.B. während der T-Zell-Aktivierung oder der Infiltration des Gehirns durch T-Zellen erfolgen oder könnten auf eine Hemmung der Produktion inflammatorischer Zytokine und der Bildung der von Mikroglia produzierten freien Radikale abzielen.

Eine Hemmung der T-Zell-Aktivierung kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden. Eine produktive Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen (APZ) und T-Zellen kann durch exogen applizierte Peptide verhindert werden, die Sequenzhomologien mit MBP-Fragmenten aufweisen. Diese „Peptidmutanten“ werden von APZ präsentiert, bewirken aber keine Aktivierung der T-Zellen. Ein alternatives Vorgehen wäre die Blockade des kostimulatorischen Moleküls auf der APZ durch spezifische Antikörper oder Teile solcher Antikörper. Eine Toleranz von T-Zellen gegenüber Myelinantigenen kann durch die Langzeitgabe von Myelinproteinen per os erreicht werden. In diesem Fall würden T-Zellen nach der erfolgreichen Identifizierung eines Antigens, das durch eine APZ in Anwesenheit eines kostimulatorischen Moleküls erkannt wird, nicht aktiviert. Ein unterschiedlicher Ansatz ist der Versuch, durch die Injektion großer Mengen dominanter Epitope von Myelinantigenen einen Zustand herbeizuführen, der Anergie genannt wird und dadurch gekennzeichnet ist, daß



die T-Zelle auf eine Aktivierung nicht mehr reagiert. Mit all diesen Therapieansätzen können im Tierexperiment zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Die bei diesen Untersuchungen eingesetzten Versuchstiere entstammen allerdings Inzuchtstämmen und besitzen deswegen nicht alle MHC-Haplotypen und TZR, die bei der MS eine Rolle spielen. Die Frage der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die Therapie einer MS sollte deswegen mit einer gewissen Skepsis gesehen werden.

Neben der T-Zell-Aktivierung sind zwei weitere Signale notwendig, um eine zelluläre Infiltration des Gehirns zu erreichen: zum einen die Adhäsionsmoleküle, die durch aktivierte Endothelzellen des Gehirns präsentiert werden, und zum anderen Chemokine, eine Familie kleiner Polypeptidhormone, die als Lockstoffe fungieren und Zellen veranlassen, in das Gehirn einzuwandern. Die Blockade von Adhäsionsmolekülen durch spezifische Antikörper oder die Hemmung der als Lockstoffe fungierenden Chemokine könnte die Infiltration des Gehirns mit Entzündungszellen reduzieren oder hemmen.

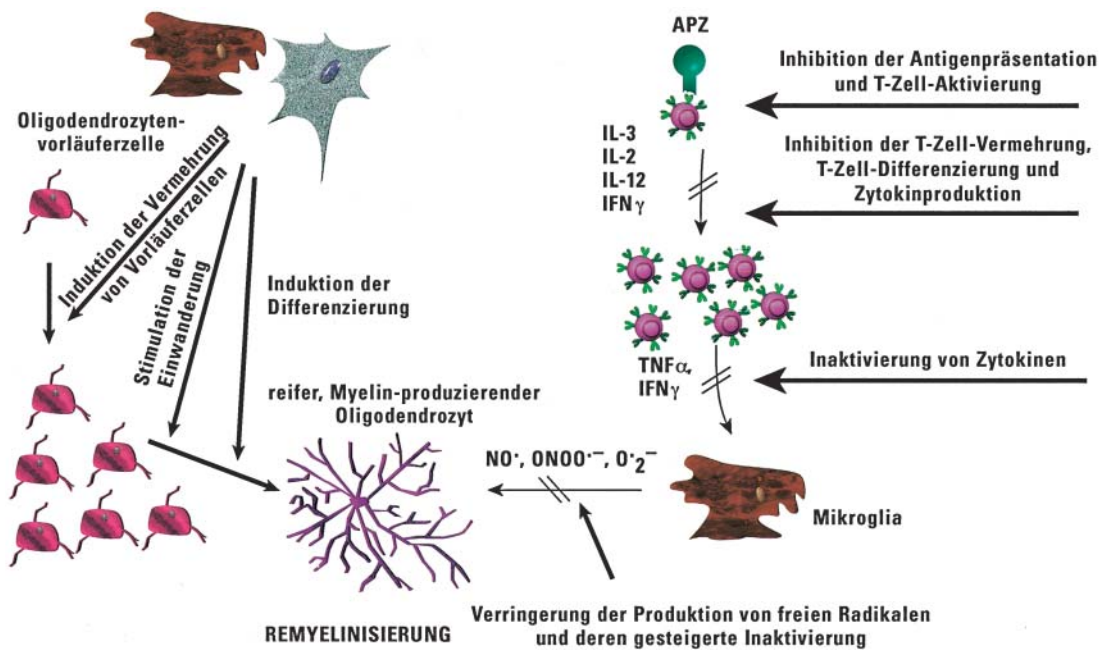
Wie bereits oben diskutiert, spielen inflammatorische Zytokine wie  $\text{TNF}\alpha$  und  $\text{IFN}\gamma$  bei der MS eine wichtige Rolle. Eine Reihe therapeutischer Ansätze konzentriert sich deswegen auf die Zytokine. Die Aktivität inflammatorischer Zytokine kann durch Antikörper gehemmt werden, die spezifisch Zytokine erkennen und an sie binden und damit die Bindung der Zytokine an ihre zellständigen Rezeptoren behindern. Eine alternative Strategie versucht die Produktion von Zytokinen durch kleine Moleküle zu unterdrücken, die spezifisch mit der Expression bestimmter Zytokingene interferieren. Andere Therapieansätze versuchen, den inflammatorischen Zytokinen durch die Förderung der Produktion endogener immunsuppressiver Faktoren, wie  $\text{TGF}\beta$ , oder antiinflammatorischer Zytokine, wie IL-4 und IL-10, entgegenzuwirken. Diesem Ansatz liegt die Vermutung zugrunde, daß diese antiinflammatorischen Zytokine die Aktivität und/oder die Proliferation von Entzündungszellen zu hemmen vermögen und ihre vermehrte Produktion das Immunsystem neu ausbalanciert.

Aktivierte Mikroglia sowie auch einwandernde Makrophagen produzieren durch die induzierbare NO-Synthase eine Anzahl toxischer Faktoren, unter ihnen freie Radikale wie  $\text{O}_2^-$ , NO,  $\text{ONOO}^-$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2^-$ , die in vitro ein Absterben von Oligodendrozyten auslösen können (s. oben). Die NO-Synthase ist deswegen eine neues, attraktives Ziel bei der Entwicklung neuer therapeutisch wirksamer Arzneimittel.

Die letztgenannten 3 Ansätze, d. h. also die Hemmung der T-Zell-Infiltration des Gehirns, die Hemmung der Produktion inflammatorischer Zytokine und die Hemmung der Bildung freier Radikale durch Makrophagen, sind nicht MS-spezifisch, sondern zielen auf die Modifikation bestimmter Funktionen oder Zellen des Immunsystems ab. Vermutlich werden diese Therapieansätze auch bei anderen Autoimmunkrankheiten von Wert sein. Der Eingriff in wichtige Mechanismen des Immunsystems könnte jedoch auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach sich ziehen, die den Einsatz dieser Mittel einschränken könnten. In gründlichen klinischen Prüfungen muß deswegen untersucht werden, inwieweit der Nutzen derartiger Therapien die potentiellen Risiken überwiegt.

### 3.5.6.2.2 Zukünftige Therapien mit dem Ziel einer Remyelinisierung

Es herrschte lange die Meinung vor, daß es im Bereich von MS-Plaques nur äußerst selten zu einer Remyelinisierung kommt. Neuere Studien haben allerdings gezeigt, daß eine spontane Remyelinisierung relativ häufig dann eintritt, wenn die akute Entzündung erst einmal unter Kontrolle ist (s. Übersichtsarbeit von Dubois-Dalque et al. 1990). Als Ursache einer begrenzt stattfindenden Remyelinisierung bei der MS wurde eine zu geringe Zahl von Oligodendrozytenvorläuferzellen im Gehirn von MS-Patienten vermutet. Da verlässliche Marker für Vorläuferzellen von Glia nicht zur Verfügung standen, ließ sich die Zahl der Oligodendrozytenvorläuferzellen im Gehirn eines Erwachsenen nur mit großer Schwierigkeit feststellen. Die Ergebnisse kürzlich veröffentlichter In-vitro-Studien haben jedoch gezeigt, daß es im Gehirn eines gesunden Erwachsenen eine beträchtliche Zahl von Oligodendrozytenvorläuferzellen gibt und ihr Anteil an der gesamten Oligodendrozytenpopulation bis zu 15% betragen kann (Armstrong et al. 1992; Gogate et al. 1994). Die Proportion von unreifen Oligodendrozyten im Gehirn von MS-Patienten entspricht der Proportion im Gehirn von Gesunden. Damit ist das Potential für eine Remyelinisierung im Bereich von MS-Plaques vorhanden. Die Beobachtung einer Remyelinisierung ist in der Tat durch viele klinische und pathologische Studien bestätigt worden. Unglücklicherweise ist besonders bei akuten oder chronischen Verlaufsformen einer MS die spontane Remyelinisierung demyelinisierter Axone unvollständig. Therapieansätze mit dem Ziel einer Reparatur von zerstörtem Myelin werden deswegen als vielversprechend verfolgt.



**Abb. 3.5.12.** Prinzipien und Mechanismen möglicher therapeutischer Ansätze. Zukünftige therapeutische Ansätze bei der MS sollten Wirkstoffe berücksichtigen, die die Immunantwort hemmen können, sowie Faktoren mit einbeziehen, die in der Lage sind, die Bildung neuer Markscheiden anzuregen. Eine Begrenzung der Entzündung kann durch die Hemmung einzelner oder aller molekularen und zellulären Vorgänge, die zur Zerstörung von Oligodendrozyten führen,

erreicht werden. Potentielle Angriffspunkte einer Therapie sind Antigenpräsentation, T-Zell-Aktivierung und die Produktion von Zytokinen und freien Radikalen. Therapeutische Ansätze mit dem Ziel einer Förderung der Bildung neuer Myelinscheiden sind Stimulation der Proliferation, Migration und Differenzierung von Oligodendrozyten und der Bildung kompakten Myelins.

Eine Therapie mit dem Ziel einer Remyelinisierung könnte auf mindestens 2 unterschiedlichen Ansätzen aufbauen.

- Eine Anregung der Myelinisierung durch Stimulation des bestehenden Oligodendrozyten-Pools könnte entweder durch eine Förderung der Proliferation von Vorläuferzellen und ihrer Migration in MS-Läsionen hinein oder durch die Induktion bzw. Förderung der Differenzierung von Oligodendrozytenvorläuferzellen in reife, myelinproduzierende Zellen erreicht werden.
- Die Transplantation von Oligodendrozyten in Bereiche demyelinisierender Läsionen könnte ebenfalls zu einer Myelinisierung führen.

Der Vorteil einer Oligodendrozytentransplantation wäre, daß man sich von dem vorhandenen Pool von Oligodendrozytenvorläuferzellen im Gehirn von MS-Kranken unabhängig machen würde. Besonders bei Patienten mit chronischen, gliazellfreien Läsionen wäre eine derartige Methode von Nutzen. Unglücklicherweise ist mit Immunantworten gegen Fremdan Antigene zu rechnen; darüber hinaus dürfte die anatomische Variabilität der MS-Läsionen eine Transplantation erschweren. Besser geeig-

net für eine Gehirnzelltransplantation dürften z. Z. solche Krankheiten sein, bei denen wie z.B. beim Morbus Parkinson anatomisch klar begrenzte Läsionen vorliegen. Die Transplantation von Oligodendrozyten zur Behandlung einer MS ist deswegen auch Gegenstand einer lediglich akademischen Diskussion unter Neurobiologen und Neurologen.

Der zweite therapeutische Ansatz, die Förderung der Proliferation und Differenzierung bereits im Gehirn existierender Vorläuferzellen der Glia, wurde nach der Isolation oligodendrozytenspezifischer Wachstumsfaktoren aufgegriffen. Endogene Oligodendrozytenvorläufer wurden im ZNS ausgewachsener Nager isoliert. Sich teilende Zellen aus der subkortikalen weißen Substanz ausgewachsener Ratten erwiesen sich als eine Zellpopulation, die auf eine chemisch induzierte Entmarkung mit der Differenzierung in myelinisierende Oligodendrozyten reagiert (Gensert u. Goldman 1997).

Die Gewebsuntersuchung bei der MS im chronischen Stadium zeigte außerdem, daß Oligodendrozytenvorläuferzellen in signifikanter Zahl vorlagen und die Prozeß-bestimmenden Zellen darstellten, die den O4-Antikörper banden, Antikörper gegen

GalC und GFAP jedoch nicht. Diese Oligodendrozytenvorläuferzellen schienen aber im Ruhezustand zu sein, da sie nicht das vom Ki-67-Antikörper erkannte nukleäre Proliferationsantigen exprimierten; außerdem wiesen die meisten Läsionen in ihrem Zentrum keine myelinisierenden Oligodendrozyten auf (Wolswijk 1997). Offenbar unterbleibt die Regeneration der Oligodendrozytenpopulation im chronischen Stadium der MS also nicht wegen der lokalen Zerstörung des gesamten Oligodendrozyten-Pools, sondern weil keine Proliferation und Differenzierung der Vorläuferzellen erfolgt. Die Stimulation der endogenen Oligodendrozytenvorläuferzellen zur Proliferation und Differenzierung in remyelinisierende Zellen könnte also eine Alternative zur Oligodendrozytentransplantation mit dem Ziel der Remyelinisierung bei MS darstellen. Die zur Verfügung stehenden Daten über die Möglichkeit der Förderung einer Proliferation von Vorläuferzellen der Glia reichen allerdings noch nicht aus, um die Bedeutung dieser potentiellen Therapie einschätzen zu können. Zur Induktion einer Remyelinisierung durch Förderung der Differenzierung von Oligodendrozytenvorläuferzellen liegen mehr Daten vor. Zahlreiche kürzlich publizierte In-vitro- und In-vivo-Studien haben die Bedeutung einer Reihe von Faktoren für die Induktion bzw. Förderung der Differenzierung von Oligodendrozyten gezeigt; dazu gehören Insulin-like-growth-Faktor I (IGF-I) und Substanzen geringer Molekülgröße, die die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöhen können (Liu et al. 1995; Genain et al. 1995). Vor der Durchführung klinischer Studien müssen hier jedoch zusätzliche Untersuchungen unter Einsatz von geeigneten Tiermodellen demyelinisierender Krankheiten durchgeführt werden.

Es sollte hier darauf hingewiesen werden, daß jede zukünftige Therapie mit dem Ziel der Förderung einer Remyelinisierung von entzündungshemmenden Maßnahmen begleitet werden muß. Geschieht dies nicht, wäre neugebildetes Myelin Angriffspunkt der weiterlaufenden Immunantwort. Potentielle Ansätze, die entweder eine Hemmung der Entzündungsreaktion oder eine Förderung der Neubildung von Myelin bewirken, sind in Abb. 3.5.12 zusammengestellt. Therapieansätze mit dem Ziel einer Remyelinisierung müssen das Problem der BHS-Passage der therapeutischen Agentien bewältigen. Zwar kommt es im Verlauf der MS zu einer Schrankenstörung und in der Folge zum Durchtritt größerer Moleküle, diese Schrankenstörung sollte sich jedoch durch die entzündungshemmende Therapie zurückbilden. Für eine Remyelinisierungstherapie dürften deswegen Substanzen geringer Mole-

külgröße geeigneter sein, da die Chance ihrer Passage durch die BHS größer ist.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Entwicklung einer Reihe neuer Arzneimittel sich dem Stadium der klinischen Prüfungen nähert oder dieses Stadium bereits erreicht hat. Dies läßt hoffen, daß in naher Zukunft eine kausale Therapie der MS zur Verfügung stehen wird. Sind nach Durchlaufen der Phase der klinischen Prüfungen die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Arzneimittels demonstriert, so besteht v.a. bei chronischer Gabe immer noch das Risiko des Auftretens bisher unbekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Es liegt in diesem Fall in der Verantwortung des Arzts, Nutzen und Risiken einer MS-Therapie sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

### 3.5.7 Literatur

- Adams DO, Hamilton TA (1984) The cell biology of macrophage activation. *Annu Rev Immunol* 2: 283–318
- Aita JF, Bennett DR, Anderson RE (1978) Cranial CT appearance of acute multiple sclerosis. *Neurology* 28: 251–262
- Alter M, Halperin L, Kurland LT (1962) The prevalence of multiple sclerosis in Israel among immigrants and native inhabitants. *Arch Neurol Psychiatry* 7: 253–278
- Alvord E (1985) Experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Koetsier J (eds) *Handbook of neurology: demyelinating diseases*, vol 3. Elsevier, Amsterdam New York, pp 429–466
- Antel JP (ed) (1983) Multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1: 571–785
- Antel JP, Rosenkoetter M, Reder A (1984) Multiple sclerosis: relation to in vitro IgG secretion to T suppressor cell number and function. *Neurology* 34: 1.155–1.160
- Aranella LS, Herndon RM (1984) Mature oligodendrocytes division following experimental demyelination in adult animals. *Arch Neurol* 41: 1.162–1.174
- Armstrong RC, Dorn HH, Kufta CV, Friedman E, Dubois-Dalcq ME (1992) Pre-oligodendrocytes from adult human CNS. *J Neurosci* 12: 1.538–1.547
- Barten DM, Ruddle NH (1994) Vascular cell adhesion molecule modulation by tumor necrosis factor in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 51: 123–133
- Beck J, Rondot P, Catinot L, Falcoff E, Kirchner H, Wietzerbin J (1988) Increased production of interferon gamma and tumor necrosis factor precedes clinical manifestation in multiple sclerosis: do cytokines trigger off exacerbations? *Acta Neurol Scand* 78: 318–323
- Beck J, Rondot P, Jullien P, Wietzerbin J, Lawrence DA (1991) TGF- $\beta$ -like activity produced during regression of exacerbations in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 84: 452–455
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S (1987) A pilot trial of cop I in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 317: 408–412

- Bourneville DM, Guerard L (1869) De la sclerose en plaque disseminees. A Delahaye, Paris
- Bradbury W (ed) (1983) Concept of the blood brain barrier. John Liev & Sons, London
- Brosnan CF, Bornstein MB, Bloom BR (1981) The effects of macrophage depletion on the clinical and pathologic expression of experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol* 126: 614–620
- Brostoff S, Mason DW (1986) The role of lymphocyte sub-populations in the transfer of rat EAE. *J Neuroimmunol* 10: 331–339
- Cannella BC, Raine CS (1995) The adhesion molecules and cytokine profile of multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 37: 424–435
- Carswell R (1838) Atrophy. In: Longman, Orme, Brown, Green, Longman (eds) *Pathological anatomy: illustrations of the elementary form of a disease*. Plate IV, London
- Carter JL, Rodriguez M (1989) Immunosuppressive treatment of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 64: 664–669
- Charcot JM (1868) Histologie de la sclerose en plaques. *Gaz Hop Paris* 41: 4–566
- Chiappa KH (1988) Pattern shift of visual brainstem auditory, and short latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 30: 110–120
- Chiappa KH, Brooks EB (1980) Brainstem auditory evoked responses in 200 patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 7: 135–141
- Cohen SR, Herndon RM, McKhann GM (1976) Radioimmunoassay of myelin basic protein in spinal fluid: an index of active demyelination. *N Engl J Med* 295: 1.455–1.462
- Compston DAS (1983) Lymphocyte sub-populations in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 105–114
- Compston DAS, Hughes P (1984) Peripheral blood lymphocyte sub-populations and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 6: 105–114
- Cook SD, Dowling PC (1980) Multiple sclerosis and viruses – an overview. *Neurology [Suppl]* 30: 80–91
- Cook SD, Trolano R, Zito G (1986) Effect of total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 8.495: 1.405–1.409
- Cook SD, Devereux C, Trolano R, Zito G, Hafstein M, Lavenhar M, Hernandez E (1987) Total lymphoid irradiation in multiple sclerosis: blood lymphocyte levels and clinical course. *Ann Neurol* 22: 636–647
- Cua DJ, Hinton DR, Stohman SA (1995) Self-antigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice. *J Immunol* 155: 4.052–4.059
- Dean G, Kurtzke J (1970) A critical age for the acquisition of multiple sclerosis. *Trans Am Neurol Assoc* 95: 232–245
- Devereux C, Trolano R, Zito G (1988) Effect of total lymphoid irradiation on functional status in chronic multiple sclerosis: importance of lymphopenia early after treatment-the pros. *Neurology* 38: 32–44
- Dubois-Dalcq M, Armstrong R (1990) The cellular and molecular events of central nervous system remyelination. *Bioessays* 12: 569–576
- Ebers CG (1984) Oligoclonal banding in MS. *Ann NY Acad Sci* 436: 206–212
- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD (1986) A population based study of MS in twins. *N Engl J Med* 315: 1.638–1.645
- Ebers GC, Sadovnick AD, Rische NJ, the Canadian Collaborative Study Group (1995) A genetic basis for familial aggregation in MS. *Nature* 377: 150–151
- Edwards NK, Farlow MR, Stevens JC (1986) Multiple sclerosis: MRI and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 147: 571–584
- Ellinson GW (1989) A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 39: 1.018–1.026
- Farlow MR, Markand ON, Edwards MK, Stevens JC, Kolar OJ (1986) Multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, evoked responses and spinal fluid electrophoresis. *Neurology* 15: 257–289
- Fontana A, Fierz W, Wekerie H (1984) Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cell lines. *Nature* 307: 276–278
- Franklin GM, Nelson LM, Heaton RK, Burke JS, Thompson DS (1988) Stress and its relationship to acute exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Rehabil* 2: 7–16
- Fredrikson S, Karisson-Parra A, Oisson T, Link H (1987) HLA-DR antigen expression on T cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and aseptic meningoencephalitis. *Clin Exp Immunol* 68: 298–304
- Funkhouser JB, Nagler B (1959) The electroencephalogram in multiple sclerosis. *Dis Nerv Syst* 29: 41–54
- Genain CP, Roberts T, Davis RL et al. (1995) Prevention of autoimmune demyelination in non-human primates by a cAMP-specific phosphodiesterase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 3.601–3.605
- Godiska R, Chantry D, Dietsch GN, Gray PW (1995) Chemokine expression in murine experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 58: 167–176
- Gogate N, Verma L, Zhou JM et al. (1994) Plasticity in the adult human oligodendrocyte lineage. *J Neurosci* 14: 4.571–4.587
- Goodin DS (1991) The use of immunosuppressive agents in the treatment of multiple sclerosis – critical review. *Neurology* 4: 980–985
- Goswami KKA, Lange LS, Mitchell DN (1984) Does Simian Virus 5 infect humans? *J Gen Virol* 65: 1295–1303
- Goswami KKA, Randall RE, Lange LS, Russell WC (1987) Antibodies against the paramyxovirus SV5 in the cerebrospinal fluid of some multiple sclerosis patients. *Nature* 327: 244–247
- Grossman RI, Braffman BH, Brorson JR, Goldberg HI, Silberberg DH, Gonzalez-Scarano F (1988) Multiple sclerosis: serial study of gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 169: 117–129
- Hafler DA, Fox DA, Manning ME (1985) In vivo activated T lymphocytes in the peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 312: 1.405–1.411
- Hafler DA, Benjamin DS, Burks J, Weiner HL (1987) Myelin basic protein and proteolipid protein reactivity of brain and cerebrospinal fluid-derived T cell clones in multiple sclerosis and post infectious encephalomyelitis. *J Immunol* 139: 68–72
- Hafler DA, Duby AD, Lee S (1988) Oligoclonal T lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 167: 1.313–1.322
- Haile R, Smith P, Read D (1982) A study of measles virus and canine distemper virus antibodies from childhood infections in multiple sclerosis patients and controls. *J Neurol Sci* 56: 1–10
- Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gusella JF, Kim DJ, The Multiple Sclerosis Genetics Group (1996) A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role



- for the major histocompatibility complex. *Nat Genet* 13: 469–471
- Halliday AM, McDonald W (1973) The visual evoked response in the diagnosis of multiple sclerosis. *BMJ* 4: 661–672
- Halliday AM, McDonald W (1977) Pathophysiology of demyelinating diseases. *Br Med Bull* 33: 21–34
- Hauser SL, Dawson D, Leirich JR (1983) Intensive immunosuppressive therapy in progressive multiple sclerosis: study of high dose intravenous cyclophosphamide and ACTH. *N Engl J Med* 308: 173–188
- Henriksson A, Kam-Hansen S, Link H (1985) IgM, IgA and IgG producing cells in cerebrospinal fluid and peripheral blood in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 62: 176–184
- Hirano A, Dembitzer H, Becker NH, Levine S, Zimmerman U (1981) Fine structural alterations of the blood brain barrier in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 19: 432–440
- Hofman FM, Hinton DR, Johnson K, Merrill JE (1989) Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 170: 607–612
- Hughes PJ, Compston DAS (1988) Peripheral blood lymphocyte phenotype and function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1.187–1.192
- Hughes PJ, Kirk PF, Compston DAS (1986) Suppressor T cells in family members of patients with multiple sclerosis. *Brain* 109: 969–985
- Hughes PJ, Kirk PF, Compston DAS (1989) Dual labelling of circulating CD8 cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 118–121
- Hume AL, Waxman SG (1988) Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci* 83: 19–27
- Hurwitz AA, Lyman WD, Guida MP, Calderon TM, Berman JW (1992) Tumor necrosis factor  $\alpha$  induces adhesion molecule expression on human fetal astrocytes. *J Exp Med* 176: 1.631–1.636
- Isaac C (1988) Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 38: 1.511–1.515
- Johnson KP, Nelson BJ (1977) Multiple sclerosis diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 2: 425–437
- Johnson KP, Likosky WP, Nelson BJ (1980) Comprehensive viral immunology of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 37: 537–549
- Johnson DA, Hafler RJ, Fallis J (1986) Cell-mediated immunity to myelin associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 13: 99–108
- Karpus WJ, Lukacs NW, McRae BL, Strieter RM, Kunkel SL, Miller SD (1995) An important role for the chemokine macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$  in the pathogenesis of T-cell mediated autoimmune disease, experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 155: 5.003–5.010
- Kazuyuki N, Shinichi K (1993) Functional role of microglia in the brain. *Neurosci Res* 17: 187–203
- Khoury SJ, Hancock WW, Weiner HL (1992) Oral tolerance to myelin basic protein and natural recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis are associated with downregulation of inflammatory cytokines and differential upregulation of transforming growth factor  $\beta$ , interleukin 4 and prostaglandin E in the brain. *J Exp Med* 176: 1.355–1.364
- Kono DH, Urban JL, Horvath SJ, Ando DG, Saavedra RA, Hood L (1988) Two minor determinants of myelin basic protein induce experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J Mice. *J Exp Med* 168: 213–225
- Koprowski H, DeFreltas EC, Harper ME (1985) Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 318: 154–160
- Kurland LT (1970) The epidemiological characteristics of multiple sclerosis. In: Vinten PJ, Brugen GH (eds) *Handbook of neurology*. Elsevier/North-Holland, Amsterdam New York, pp 63–84
- Kurtzke JF (1983) Epidemiology of MS. In: Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellote WE (eds) *Multiple sclerosis*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 49–95
- Kurtzke JF, Hyllested K (1979) Multiple sclerosis in the Faroe Islands. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol* 5: 6–18
- Kurtzke JF, Hyllested K (1986) Multiple sclerosis in the Faroe Islands. Clinical update, transmission and the nature of MS. *Neurology* 36: 307–328
- Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE (1979) Epidemiology of multiple sclerosis in U. S. veterans. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology* 29: 1.228–1.244
- Leonard JP, Waldburger KE, Goldman SJ (1995) Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against interleukin-12. *J Exp Med* 181: 381–386
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO (1995) Th1 and Th2 CD4<sup>+</sup> T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 16: 34–38
- Lieberman AP, Pitha PM, Shin ML (1989) Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocyte stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6.348–6.352
- Lightman S, McDonald WI, Bird AC (1987) Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 110: 405–414
- Linington C, Morgan BP, Scolding N (1989) The role of complement in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis. *Brain* 112: 895–911
- Link H, Sun JB, Wang ZY et al. (1992) Virus-reactive and autoreactive T cells are accumulated in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 78: 63–73
- Link J, Soderstrom M, Ollson T, Hojeberg B, Ljungdahl A, Link H (1994) Increased transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-4 and interferon- $\gamma$  in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36: 379–386
- Lisak RP, Zweiman B, Blanchard N, Rorke LB (1983) Effect of treatment with copolymer I (Cop 1) on the in vivo and in vitro manifestations of experimental allergic encephalomyelitis (EAE). *J Neurol Sci* 62: 28–44
- Lisak RP, Zweiman B, Burns JB (1984) Immune response to myelin antigen in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 436: 221–230
- Liu X, Yao DL, deWebster HF (1995) Insulin like growth factor I treatment reduces clinical deficits and lesion severity in acute demyelinating autoimmune encephalomyelitis. *Multiple Sclerosis* 1: 2–10
- Lu CZ, Jensen MA, Arnason BGW (1993) Interferon- $\gamma$  and interleukin-4-secreting cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 46: 123–128
- Ludwin SK (1988) Remyelination in the central nervous system and the peripheral nervous system. In: Waxman SG (ed) *Advances in neurology*, vol 47: Functional recovery in neurological disease. Raven Press, New York

- Lumsden CE (1970) The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology*, vol 9. Elsevier/North Holland, Amsterdam New York, pp 217–309
- Majumder S, Zhou LZ, Ransohoff RM (1996) Transcriptional regulation of chemokine gene expression in astrocytes. *J Neurosci Res* 45: 758–769
- McAlpine D (1938) Familial neuromyelitis optica, occurrence in identical twins. *Brain* 361: 430–444
- McAlpine D (1989) Multiple Sclerosis In: Methews WB (ed) *Immunological aspects of multiple sclerosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York
- McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (1972) Multiple sclerosis. A reappraisal. 2nd edn, Churchill Livingstone, Edinburgh London New York
- Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE (1993) Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol* 151: 2.132–2.141
- Miller DH, Rudge P, Johnson G (1988) Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 111: 927–941
- Miller DH, Albert PS, Barkhof F, Francis G, Frank JA (1996) Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39: 6–16
- Mingoli ES, McFarlin D (1984) Leucocyte surface antigens in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 6: 131–139
- Mitrovic B, Ignarro LJ, Montestruque S, Smoll A, Merrill JE (1994) Nitric oxide as a potential pathological mechanism in demyelination: its differential effects on primary glial cells in vitro. *Neuroscience* 61: 575–585
- Morunoto C, Hafler DA, Weiner HL (1987) Selective loss of the suppressor-inducer T-cell subset in progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 316: 67–72
- Myers LW, Fahey JL, Moody DJ, Mickey MR, Frank MV, Ellison GW (1987) Cyclophosphamide pulses in chronic progressive multiple sclerosis: a preliminary clinical trial. *Arch Neurol* 44: 828–834
- Newsom-Davis JM, Compston DA, Hughes RAC, Lachmann PJ, McDonald WI (1988) Double masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 8.604: 179–191
- Oksenberg JR, Begovich AB, Erlich HA, Steinman L (1993) Genetic factors in MS. *JAMA* 270: 2.362–2.369
- Olsson T, Wang WZ, Hojberg B et al. (1990) Autoreactive T lymphocytes in multiple sclerosis determined by antigen-induced secretion of interferon gamma. *J Clin Invest* 86: 981–995
- Ormerod IEC, Miller DH, McDonald WI (1987) The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. *Brain* 10: 1.579–1.584
- Oswald IP, Wynn TA, Sher A, James SJ (1992) Interleukin-10 inhibits macrophage microbial activity by blocking the endogenous production of tumor necrosis factor  $\beta$  required as a costimulatory factor for interferon  $\gamma$ -induced activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 8.676–8.680
- Panitch HS, Francis GS, Hooper CJ (1985) Serial immunological studies in multiple sclerosis patients treated systematically with human alpha interferon. *Ann Neurol* 18: 434–457
- Panitch HS, Haley AS, Hirsch RL, Johnson KP (1987a) Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 8: 858–873
- Panitch HS, Hirsch L, Schindler J, Johnson KP (1987b) Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 37: 1.097–1.102
- Paty DW, Li DKB, The UBC MS/MRI Study Group, The IFN $\beta$  Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon beta-1 $\beta$  is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 43: 662–667
- Poser C (1969) Disseminated vasculomyelinopathy: a review of the clinical and pathologic reactions of the nervous system. *Ann Neurol Scand* 45: 37–51
- Poser C (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227–245
- Poser C (1987) Trauma and multiple sclerosis. *J Neurol* 234: 155–167
- Pribyl TM, Campagnoni CW, Kampf K et al. (1993) The human myelin basic protein gene is included within a 179-kilobase transcription unit in the immune and central nervous systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10.695–10.699
- Prineas JW, Kwon EE, Cho E, Sharer LR (1984) Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 436: 11–32
- Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer L, Cho ES (1993) Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain* 116: 681–693
- Racke MK, Bonomo A, Scott DE et al. (1994) Cytokine-induced immune deviation as a therapy for inflammatory autoimmune disease. *J Exp Med* 180: 1.961–1.966
- Raine CS, Schaumburg HH (1977) The neuropathology of myelin diseases. In: Morell P (ed) *Myelin*. Plenum Press, New York, pp 271–324
- Rasminsky M (1973) The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. *Arch Neurol* 28: 287–300
- Reder AT, Antel JP, Oger J-G (1984) Low T8 antigen density on lymphocytes in active multiple sclerosis. *Ann Neurol* 16: 242–249
- Rice GPA, Finney D, Braheny SL (1984) Disease activity markers in multiple sclerosis. Another look at suppressor cells defined by monoclonal antibodies OKT4, OKT5 and OKT8. *J Neuroimmunol* 6: 75–84
- Rice GPA, Woeffel EL, Talbo PJ (1985) Immunological complications in multiple sclerosis patients receiving interferon. *Ann Neurol* 18: 439–452
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B et al. (1994) Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis. *Neurology* 44: 1.523–1.526
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B et al. (1995) Tumor necrosis factor- $\alpha$  messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 37: 82–88
- Rivers T, Schwentker F (1935) Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med* 61: 689–706
- Robinson K, Rudge P (1977) Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain* 100: 19–31
- Rott O, Fleischer B, Cash E (1994) Interleukin-10 prevents experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Eur J Immunol* 24: 1.434–1.440
- Santambrogio L, Crisi GM, Leu J, Hochwald GM, Ryan T, Thorbecke GJ (1995) Tolerogenic forms of auto-antigens and cytokines in the induction of resistance to experi-

- mental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 58: 211–222
- Satoh J, Kolke F, Tabira T (1988) Experimental allergic encephalomyelitis mediated by murine encephalitogenic T-cell lines specific for myelin proteolipid apoprotein. *Ann NY Acad Sci* 540: 343–361
- Schiffer RB, Herndon RM, Rusick RA (1985) Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med* 312: 1.480–1.489
- Schuller EAC, Benabdallah S, Sagar HJ (1987) IgG synthesis within the central nervous system. Comparison of 3 formulas. *Arch Neurol* 44: 600–604
- Scott G (1988) Neuromyelitis optica. *Am J Ophthalmol* 35: 755–771
- Sedwick J, Brostoff S, Mason D (1987) Experimental allergic encephalomyelitis in the absence of a classic delayed type hypersensitivity. Severe paralytic disease correlates with the presence of IL2 receptor positive cells infiltrating the central nervous system. *J Exp Med* 165: 1.058–1.075
- Selmaj K, Raine CS, Canella B, Brosnan CF (1991a) Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest* 87: 949–954
- Selmaj K, Raine CS, Cross AH (1991b) Anti-tumor necrosis factor therapy abrogates autoimmune demyelination. *Ann Neurol* 30: 694–700
- Selmaj K, Raine CS, Farooq M, Norton WT, Brosnana CF (1991c) Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes: apoptosis induced by lymphotoxin. *J Immunol* 147: 1.522–1.529
- Sharief MK, Hentges R (1991) Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 325: 467–472
- Sharief MK, Thompson EJ (1992) In vivo relationship of tumor necrosis factor- $\alpha$  to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 38: 27–34
- Shull MM, Ormsby I, Kier A, Pawlowski S, Diebold RJ (1992) Targeted disruption of mouse transforming growth factor  $\beta$  gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 359: 693–699
- Sibley WA, Bamford CR, Clark K (1985) Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1: 1.313–1.315
- Simmons RD, Buzbee TM, Linihucum DS (1987) Simultaneous visualisation of vascular permeability change and leukocyte infiltration in the central nervous system during autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol (Berl)* 74: 191–193
- Sobel RA, Colvin RB (1985) The immunopathology of experimental allergic encephalomyelitis (EAE). *J Immunol* 134: 1.333–1.347
- Sun JB, Olsson T, Wang WZ et al. (1991) Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls. *Eur J Immunol* 21: 1.461–1.468
- Swanson JW (1989) Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 64: 577–586
- Swingler RJ, Hughes PJ, Munro JA, Compston DAS (1987) Human T-cell lymphotropic viruses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 234: 448–460
- Thomson A (ed) (1994) *The cytokine handbook*, 2nd edn. Academic Press, London
- Tourtellote WW, Walsh MJ, Baumhefner RW (1963) The current status of multiple sclerosis intra-blood-brain-barrier/IgG synthesis. *Ann NY Acad Sci* 436: 52–67
- Traugott U, Scheinberg LC, Raine CS (1985) The presence of positive endothelial cells and astrocytes in multiple sclerosis and its relevance to antigen presentation. *J Neuroimmunol* 8: 1–14
- Trinchieri G (1995) Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 13: 251–276
- Troiano R, Hafstein M, Ruderman M, Dowling P, Cook S (1984) Effect of high dose intravenous steroid administration on contact-enhancing CT scan lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 15: 257–271
- Van der Ween R, Stohlman SA (1993) Encephalitogenic Th1 cells are inhibited by Th2 cells with related peptide specificity: roles of interleukin (IL)-4 and -10. *J Neuroimmunol* 48: 213–220
- Vandvik B, Norrby E (1989) Paramyxovirus SV5 and multiple sclerosis. *Nature* 338: 769–771
- Vulpian A (1966) Notes sur la sclerose en plaque. *Union Med* 30: 475–492
- Warren S (1990) The role of stress in multiple sclerosis. In: Rao SM (ed) *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. Oxford University Press, New York, pp 196–209
- Warren KG, Katz I (1987) A correlation between cerebrospinal fluid, myelin basic protein and antimyelin basic protein in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 21: 183–189
- Warren SG, Greenhill S, Warren KG (1988) Emotional stress and the development of multiple sclerosis: case-control evidence of a relationship. *J Neurol Dis* 35: 821–834
- Waxman SG (1982) Membranes, myelin and the pathophysiology of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 306: 1.529–1.532
- Waxman SG (1988) Biophysical mechanisms of impulse conduction in demyelinated axons. In: Waxman SG (eds) *Functional recovery in neurological disease*. Raven Press, New York, pp 185–214
- Waxman SG (1989) Pathophysiology of multiple sclerosis. In: Waxman SG (ed) *Handbook of multiple sclerosis*. Marcel Dekker, New York
- Wekere H, Linington C, Lassmann H, Meverman R (1986) Cellular immune reactivity within the CNS. *Trends Neurosci* 9: 271–277
- Whitaker JN (1977) Myelin encephalitogenic protein fragments in cerebrospinal fluid of persons with multiple sclerosis. *Neurol* 27: 911–923
- Whitaker JN, Lisak RP, Bashir RM (1980) Immunoreactive myelin basic protein in the cerebrospinal fluid in neurological disorders. *Ann Neurol* 7: 58–69
- Wilson SK (1940) *Neurology*. Butterworth, New York
- Wilson SK (1970) *Neurology*. Hafner, New York (reprint of 1940 Butterworth edition)
- Windhagen A, Newcombe J, Dangond F et al. (1995) Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin-12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med* 182: 1.985–1.996
- Wogensel L, Lee MS, Servetnick N (1994) Production of interleukin-10 by islet cells accelerates immune-mediated destruction of beta cells in non-obese diabetic mice. *J Exp Med* 179: 1.379–1.384
- Zamvil SS, Mitchell DJ, Kitamura K, Steinman L, Rothbard JB (1986) T-cell epitope of the autoantigen myelin basic protein that induces encephalomyelitis. *Nature* 14: 258–262

Erkrankungen des Zentralnervensystems

Ganten, D.; Ruckpaul, K. (Hrsg.)

1999, XXVIII, 578 S. 466 Abb., 284 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-540-64552-8