

Pathologie und Immunpathogenese der Multiplen Sklerose

Christine Stadelmann

- 2.1 Einleitung – 14
- 2.2 Immunpathogenese der akuten MS-Läsion – 14
- 2.3 Immunpathogenese der chronischen Erkrankung – 17
- 2.4 Axonale Schädigung – 19
- 2.5 Remyelinisierung – 20
- 2.6 Pathologie der normal-erscheinenden weißen Substanz (NAWM) – 20
- 2.7 Mechanismen der Progression bei MS – 21
- 2.8 Zusammenfassung und Ausblick – 21
- Literatur – 22

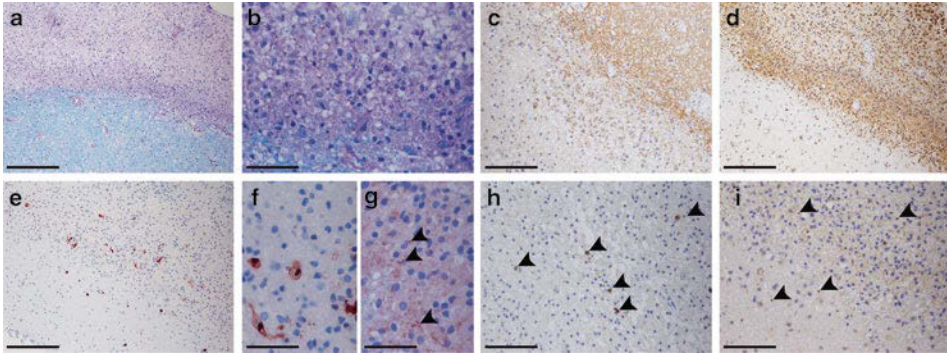
2.1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, entzündlich-entmarkende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die meist im mittleren Erwachsenenalter auftritt, jedoch eine große Schwankungsbreite bezüglich des Zeitpunkts ihres Auftretens zeigt. Häufige Erstmanifestationen sind eine Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen oder Paresen. Pathologisch ist die Erkrankung durch multifokale Entmarkungsherde gekennzeichnet, die bevorzugt an Prädilektionsstellen, insbesondere periventrikulär, subpial sowie im Bereich des Rückenmarks und Hirnstamms, auftreten. Neben dem Verlust an Markscheiden bei relativem Axonerhalt, dem definierenden histopathologischen Charakteristikum der MS, zeigt sich ein je nach Läsionsstadium variables Entzündungsinfiltrat mit Makrophagen bzw. Mikrogliazellen und CD4- und CD8-positiven T-Lymphozyten. Die Ätiologie der Erkrankung konnte bis jetzt nicht geklärt werden, man geht jedoch von einer autoimmunen Reaktion gegen Myelinbestandteile aus. Insbesondere mithilfe experimenteller Modelle konnten in den letzten Jahren wesentliche molekulare Determinanten der Entzündungsreaktion und Entmarkung im ZNS definiert werden. Außerdem haben Erkenntnisse aus pathologischen Studien unseren Einblick in die Pathogenese der MS wesentlich erweitert.

2.2 Immunpathogenese der akuten MS-Läsion

MS-Läsionen können anhand des Stadiums des Myelinabbaus und anhand von Makrophagenaktivierungsmarkern in Stadien eingeteilt werden. Frühe Läsionen sind durch den Nachweis von Myelinabbauprodukten in Makrophagen sowie die Präsenz von kürzlich über die Blut-hirnschranke eingewanderten Monozyten gekennzeichnet (Bruck et al. 1995). Der Entmarkungsherd (■ Abb. 2.1) ist zu diesem Zeitpunkt dicht mit phagozytierenden Zellen durchsetzt und zeigt eingestreut perivaskulär sowie parenchymatös T-lymphozytäre Infiltrate. CD4- und CD8-positive T-Zellen werden in etwa gleicher Häufigkeit gesehen. Neben dem markanten und charakteristischen Verlust an Myelin fallen in frühen Läsionen zahlreiche Axone mit gestörter Transportfunktion als Zeichen der entzündlich bedingten akuten axonalen Schädigung auf (Ferguson et al. 1997). Granulozyten sind in frühen MS-Läsionen in der Regel nicht vorhanden. Auch B- und Plasmazellen sind in der Mehrzahl der Fälle nur vereinzelt perivaskulär zu finden. Die frühe Läsionsbildung ist begleitet von einer ausgeprägten Öffnung der Bluthirnschranke mit Einschwemmung von Serumproteinen (Plumb et al. 2002). Ein substanzieller Anteil der frühen MS-Läsionen zeigt eine Ablagerung von aktivierten Komplementfaktoren, insbesondere des terminalen Komplementkomplexes C9, und häufig auch von IgG in Makrophagen, was als Hinweis auf eine Antikörper- und Komplement-medierte Entmarkung gilt (Storch et al. 1998). In frühen MS-Läsionen konnten zahlreiche proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-1, -6, -17, Interferon- γ und TNF- α , nachgewiesen werden. Außerdem sind aber bereits auch reparative Zytokine, wie TGF- β und BDNF, vorhanden (Lock et al. 2002). In Zusammenschau mit den meist zahlreichen Oligodendrozyten in frühen MS-Läsionen kann dies als Hinweis auf eine frühe Aktivierung regenerativer Prozesse gedeutet werden.

In der Mehrzahl der experimentellen Modelle der MS sind autoreaktive, gegen Myelinbestandteile gerichtete CD4-positive T-Zellen entscheidend für die Pathogenese der Erkrankung (Simmons et al. 2013). Entsprechend wird diesen Zellen auch in der humanen Erkrankung eine wichtige Rolle zugeschrieben. Allerdings sind in MS-Läsionen auch reichlich CD8-positive T-Zellen nachweisbar. Diese CD8-positiven T-Zellen sind teilweise klonal expandiert, was auf eine lokale Antigenstimulation, beispielsweise durch ein Autoantigen oder ein mikrobielles Antigen,



■ **Abb. 2.1 Aktiv-entmarkende MS Läsion.** Die LFB/PAS-Färbung (Myelin; **a, b**) zeigt einen scharfen Rand der Läsion zur umgebenden weißen Substanz. Einzelne Makrophagen mit LFB (**b**) und MBP (**c**)-positiven Myelinabbauprodukten sind am Läsionsrand nachweisbar und zeigen einen aktiven Entmarkungsprozess an. Die Makrophagendichte ist in diesem Areal erhöht (KIM1P; **d**). Einzelne kürzlich aus dem Blut eingewanderte Makrophagen sind zu erkennen (MRP14; **e, f**). Komplement-positive granuläre Strukturen in Makrophagen sind nachweisbar (C9neo; **g**). Einzelne CD3-positive T-Zellen sind zu erkennen (**h**). Die Immunhistochemie für Amyloidvorläuferprotein (APP) zeigt im aktiven Entmarkungsareal transportgestörte Axone (**i**). Zellkerne sind mit Hämatoxylin angefärbt. **a, d:** Originalvergrößerung (OV) 100-fach, Messbalken (MB) 200µm; **c, e, g, h** OV 200-fach, MB: 100µm; **b, f, g** OV: 400-fach, MB: 50µm

hinweisen kann (Babbe et al. 2000). Allerdings wird auch eine suppressive oder zumindest modulatorische Rolle dieser CD8-T-Zellen diskutiert (Saxena et al. 2011; Willing und Friesen 2012).

Die zahlenmäßig dominierende Zellpopulation in einer frischen MS-Läsion stellen Phagozyten dar, die sich einerseits aus dem Blut und andererseits durch Aktivierung der Mikrogliazellen rekrutieren. Makrophagen und Mikrogliazellen stellen jedoch keine homogene Population dar, sondern werden durch lokale Gewebefaktoren und von anderen Entzündungszellen sezernierte Zytokine in ihren Eigenschaften moduliert (Fitzner et al. 2011). Beispielsweise führt Interferon- γ aus aktivierten T-Zellen zur Ausprägung des M1-Makrophagenphänotyps, der reichlich NO sezerniert, was u. a. als ein Mediator der axonalen Schädigung gilt. Hingegen zeigt sich unter dominanter Einwirkung des Zytokins IL-4 eine Makrophagendifferenzierung in M2-Zellen, die die Geweberegeneration positiv beeinflussen (Vogel et al. 2013).

Die genauen Mechanismen der Schädigung der Myelinscheide bei der MS sind noch nicht geklärt. Diskutiert werden vor allem Antikörper gegen Myelin- und oligodendrogliale Antigene, deren reproduzierbarer serologischer Nachweis bisher allerdings nicht gelang (Zhou et al. 2006; Elliott et al. 2012; Srivastava et al. 2012). Nach Bindung ihres Zielantigens könnten diese Antikörper über Komplement-medierte Membranschädigung oder Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität die selektive Myelinzerstörung bewirken und über ihre opsonisierende Wirkung die Myelinphagozytose befördern.

2.2.1 Die Bluthirnschranke als therapeutisches Zielorgan

Typisch für akute MS-Läsionen ist eine perivaskuläre und parenchymatöse Infiltration mit T-Zellen und Phagozyten sowie der diffuse Nachweis von Serumproteinen. Diese Öffnung der Bluthirnschranke entspricht paraklinisch dem Nachweis Gadolinium-anreichernder Läsionen in der Kernspintomographie, was als Hinweis auf einen ausgeprägten, aktiven Entzündungsprozess gewertet wird. Die Einschwemmung von Serumfaktoren, wie Thrombin

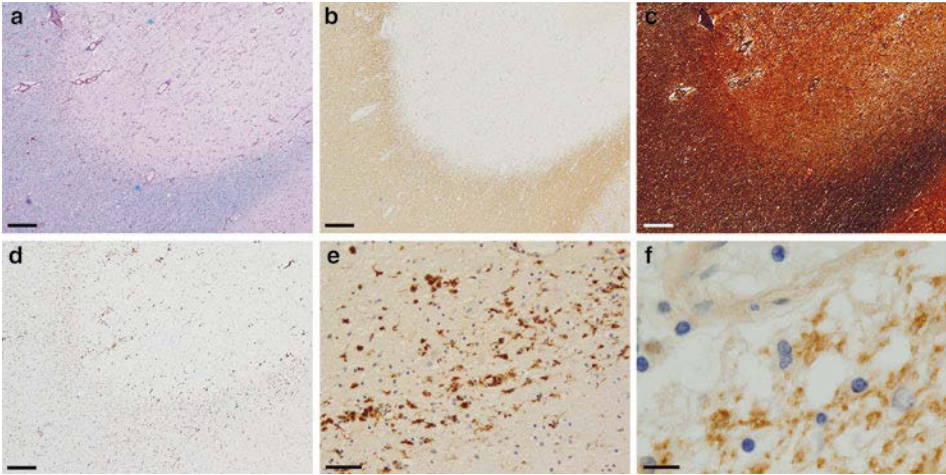
2 und Fibrinogen in die frühe Entmarkungsläsion führt zu einer weiteren Aktivierung der Phagozyten (Davalos et al. 2012). Die Öffnung der Bluthirnschranke für Makromoleküle wird durch den vorangehenden Durchtritt von Entzündungszellen wesentlich verstärkt. Auch in der normal-erscheinenden weißen Substanz von MS-Patienten konnten Veränderungen der Bluthirnschranke in Form einer reduzierten Expression von Tight-junction-Molekülen gezeigt werden (Plumb et al. 2002).

Die Einwanderung von Entzündungszellen über die Bluthirnschranke wird durch Adhäsionsmoleküle, die sowohl auf den Endothelzellen als auch korrespondierend auf den Entzündungszellen exprimiert werden, präzise reguliert (Engelhardt und Ransohoff 2012). Eine Blockierung spezifischer Adhäsionsmoleküle führt zu einer reduzierten Transmigration von Entzündungszellen in das ZNS. Möglicherweise nutzen verschiedene Entzündungszellen unterschiedliche Kombinationen von Adhäsionsmolekülen, was zukünftig eine selektivere therapeutische Blockade des zellulären Übertritts über die Bluthirnschranke möglich machen könnte (Larochelle et al. 2011).

2.2.2 Periphere Immunaktivierung bei MS

Entsprechend den Erkenntnissen aus den experimentellen Modellen geht man davon aus, dass es bei der MS zu einer peripheren Aktivierung von CD4- oder CD8-T-Zellen gegenüber Myelinantigenen kommt. Dies ist beispielsweise im Rahmen einer *molecular mimicry* nach einer Exposition gegenüber mikrobiellen Antigenen denkbar. Alternativ könnte eine Freisetzung im ZNS von, dem Immunsystem nicht bekannten, Neoepitopen eine Autoimmunität begünstigen (Hemmer et al. 2006; Nylander und Hafler 2012). Aktivierte T-Zellen patrouillieren regelmäßig das ZNS auf der Suche nach relevanten Antigenen. Eine Präsentation des entsprechenden (Auto-)Antigens über perivaskuläre Zellen würde zu einer lokalen Aufregulation von Zytokinen, einem gesteigerten Influx von Entzündungszellen mit Öffnung der Bluthirnschranke und zur lokalen Gewebeerstörung führen. Diese Mechanismen sind vermutlich vor allem im frühen, schubförmigen Stadium der Erkrankung relevant, wo Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen mit neuer klinischer Symptomatik korrelieren. Im chronisch-progredienten Stadium der Erkrankung scheinen subtilere, lokale, möglicherweise im ZNS kompartimentalisierte Entzündungsphänomene eine Rolle für die zunehmende Gewebedestruktion zu spielen. Die zellulären und humoralen Faktoren, die in diesem Krankheitsstadium dominieren, sind derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen (Lassmann 2010).

Neue genetische Studien zeigen, dass bei MS-Patienten gehäuft Polymorphismen gefunden werden, die Gene im Netzwerk der T-Zellregulation und -suppression betreffen (Sawcer et al. 2011). Diese Befunde stützen das Konzept einer Dysregulation des Immunsystems bei MS. In Zusammenschau mit den epidemiologischen Daten, die den Einfluss von Umweltfaktoren, insbesondere von Sonnenlichtexposition und dem damit verbundenen Vitamin-D3-Spiegel, EBV-Seropositivität und Rauchen, betonen, ist somit bei der Ätiopathogenese der Erkrankung von einem Zusammenwirken individueller genetischer Prädispositionsfaktoren mit Umwelteinflüssen auszugehen (Ascherio et al. 2012).



■ **Abb. 2.2 Chronisch-aktive MS-Läsion.** In der LFB/PAS-Färbung (a) und MBP-Immunhistochemie (b) ist eine scharf begrenzte Entmarkungsläsion zu erkennen. Die Bielschowsky-Versilberung (c) zeigt einen relativ guten Erhalt der Axone. In der Übersicht ist mittels der KiM1P-Immunhistochemie für aktivierte Mikroglia/Makrophagen angedeutet der hyperzelluläre Randsaum zu erkennen (d). Stärkere Vergrößerung zeigt die im Wesentlichen auf den Randsaum beschränkte Mikrogliaaktivierung (KiM1P; e). Ganz vereinzelt sind Phagozyten mit MBP-positiven Myelinabbauprodukten im Zytoplasma zu erkennen (MBP; f). Zellkerne wurden mit Hämatoxylin angefärbt. a–d OV 40-fach, MB 200µm; e OV 200-fach, MB 50µm; f OV 1000-fach; MB 10µm

2.3 Immunpathogenese der chronischen Erkrankung

2.3.1 Pathologie der chronischen MS-Läsion

Chronische MS-Läsionen (■ [Abb. 2.2](#)) sind meist scharf begrenzte Areale mit vollständigem Markscheidenverlust und relativem Axonerhalt. Sie zeigen eine starke Fasergliose und – auch im Vergleich zur normal erscheinenden weißen Substanz – deutlich reduzierte Zelldichte. Der Axonverlust variiert von etwa 40–70 % (Mews et al. 1998; Schirmer et al. 2010). Sie entsprechen Residuen nach narbiger Defektheilung. Ein Teil dieser chronischen Entmarkungsherde zeigt am Rand in der LFB-Färbung dünne Myelinscheiden als Zeichen einer stattgehabten partiellen Remyelinisierung (Goldschmidt et al. 2009). Gelegentlich werden auch vollständig remyelinisierte Läsionen, sogenannte Markschatthenherde, gesehen. Ein Teil der chronischen Läsionen zeigt jedoch Anzeichen für eine fortschreitende Krankheitsaktivität, nämlich einen hyperzellulären Randsaum, der im Wesentlichen aktivierte Mikrogliazellen beinhaltet, jedoch auch perivaskulär und diffus im Parenchym einzelne T-Lymphozyten zeigen kann. Hier findet sich eine niedrigschwellige Entmarkungsaktivität mit einzelnen Phagozyten, die Myelinbestandteile enthalten, sowie APP-positive Sphäroiden als Zeichen der akuten axonalen Schädigung. Diese sogenannten „chronisch-aktiven Läsionen“ werden als ein pathologisches Korrelat der Krankheitsprogression betrachtet, da sie über längere Zeit zu kontinuierlichem Axonschaden führen (Prineas et al. 2001).

2.3.2 Kortikale Entmarkungsherde

Neben fokalen Läsionen der weißen Substanz sind, vor allem im chronischen Krankheitsstadium, auch großflächige Entmarkungsherde der grauen Substanz und hier insbesondere des Groß- und Kleinhirnkortex zu finden (Peterson et al. 2001; Kutzelnigg et al. 2007). Diese Entmarkungsherde erstrecken sich oft bandförmig subpial unmittelbar angrenzend an den Subarachnoidalraum über mehrere Gyri (Bo et al. 2003b). Läsionen der grauen Substanz unterscheiden sich von Läsionen der weißen Substanz hinsichtlich des Ausmaßes der Mikrogliaaktivierung sowie der reaktiven Gliose und T-Zellinfiltration (Bo et al. 2003a). Außerdem sind Remyelinisierungsbestrebungen erfolgreicher (Albert et al. 2007; Chang et al. 2012). Auch in experimentellen Modellen konnte der günstige Remyelinisierungsverlauf kortikaler Läsionen gezeigt werden (Merkler et al. 2006). Allerdings sind im chronischen Krankheitsstadium trotzdem bei der Mehrzahl der Patienten ausgedehnte subpiale kortikale Entmarkungsherde nachweisbar, was auch in der grauen Substanz ein zunehmendes Versagen der Remyelinisierungskapazität, ähnlich wie in der weißen Substanz, nahelegt. Das oft bemerkenswerte Ausmaß kortikaler Läsionen im progredienten Stadium der Erkrankung legt einen Bezug zur Krankheitsprogression und insbesondere zu kognitiven Defiziten nahe. Vor allem subpiale, wenig entzündliche kortikale Entmarkungsherde sind derzeit jedoch der Bildgebung noch nicht voll zugänglich; daher kann der Effekt von kortikalen Läsionen auf den klinischen Verlauf noch nicht voll abgeschätzt werden (Calabrese et al. 2013). Trotz der histopathologischen Unterschiede zwischen Läsionen der grauen und weißen Substanz überwiegen die Gemeinsamkeiten. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass kortikale Läsionen auch bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung vorkommen. Diese Läsionen zeigten entsprechend die typischen Merkmale von MS-Läsionen der weißen Substanz, wie Entmarkung, axonale Schädigung und Infiltration mit Schaumzellen und Lymphozyten (Lucchinetti et al. 2011; Fischer et al. 2013). Subpiale kortikale Entmarkungsläsionen scheinen weitgehend spezifisch für die MS zu sein. Leukokortikale und intrakortikale Läsionen sind allerdings auch bei anderen Entmarkungserkrankungen, wie beispielsweise der durch den JC-Virus verursachten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), nachweisbar (Moll et al. 2007).

2.3.3 Neuronale Schädigung

Ein ausgeprägter Verlust selektiver Nervenzellpopulationen, wie er bei typischen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimerschen Erkrankung, dem M. Parkinson oder der amyotrophen Lateralsklerose auftritt, findet sich in der Regel bei der MS nicht. Allerdings ist durchaus eine Atrophie neuronaler Zellkörper und auch eine Reduktion, die in manchen, stark betroffenen Arealen bis etwa 30 % betragen kann, zu beobachten (Schirmer et al. 2009; Wegner et al. 2006). In mehreren Studien konnte außerdem eine Reduktion des Synapsenbesatzes festgestellt werden (Vercellino et al. 2007; Dutta et al. 2011). Eine Schädigung von Nervenzellen findet sich sowohl innerhalb als auch außerhalb kortikaler Entmarkungsherde (Dutta und Trapp 2010). Mechanistisch werden entzündlich bedingte axonale Durchtrennungen angeschuldigt, die zum Nervenzelluntergang bzw. zur Atrophie führen können. Darüber hinaus ist auch eine direkte Schädigung der Nervenzellen durch Entzündungszellen und humorale Faktoren denkbar. Kürzlich konnten Veränderungen im mitochondrialen Genom kortikaler Neurone bei chronischen MS-Patienten nachgewiesen werden (Campbell et al. 2010). Progrediente mitochondriale Dysfunktion und somit ein neuronales Energiemangelsyndrom könnten somit zur

Progression der klinischen Symptomatik beitragen. Unklar ist derzeit noch, wie die kürzlich beschriebene Eisenüberladung bei Patienten mit chronischer MS den oxidativen Stress und somit die mitochondriale Schädigung weiter erhöht und somit den zellulären Energiemangel verstärkt (Hametner et al. 2013).

2.3.4 Meningeale Entzündung als Korrelat der Krankheitsprogression?

Bei einem Teil der MS-Patienten im chronischen Krankheitsstadium sind meningeale entzündliche Infiltrate festzustellen. Hier sind neben T-Zellen und Makrophagen auch B- und Plasmazellen in größerer Häufigkeit nachweisbar. Eine Formierung dieser Entzündungszellen zu follikelähnlichen Strukturen wurde beschrieben (Serafini et al. 2004). Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der meningealen Entzündungsreaktion und dem Ausmaß an kortikaler Entmarkung hergestellt werden (Magliozzi et al. 2007). Auch korreliert die meningeale Entzündung mit dem Ausmaß der neuroaxonalen Schädigung in den oberen Kortexschichten (Magliozzi et al. 2010). Auch die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression scheint mit der meningealen Entzündung zu korrelieren. Interessanterweise wurden ausgeprägte entzündliche Infiltrate kürzlich auch bei Patienten mit primär-progredienter MS beschrieben, was die Bedeutung der intrathekalen Entzündung auch für diese Erkrankungsform unterstreicht (Choi et al. 2012). Der Einfluss von Immunmodulatoren auf die meningeale Entzündung rückt damit erneut in den Mittelpunkt des Interesses.

2.4 Axonale Schädigung

Das Ausmaß der akuten axonalen Schädigung in frühen MS-Läsionen gelangte erst vor einigen Jahren in den Fokus des Forschungsinteresses. Dies insbesondere deshalb, da mittels MR-spektroskopischer Methoden gezeigt werden konnte, dass das Ausmaß der bleibenden klinischen Behinderung mit dem Nachweis von N-Azetilaspartat (NAA), einer axon- und neuronspezifischen Aminosäure, korreliert (De Stefano et al. 1995). Mittels immunhistologischer Methoden lassen sich axonale Auftreibungen, sogenannte Sphäroide, die auf eine Störung des axonalen Transports hinweisen, in MS-Läsionen nachweisen (Ferguson et al. 1997). Die Dichte dieser axonalen Sphäroide ist in frühen Läsionen am höchsten und korreliert mit der Dichte an CD8-positiven T-Zellen und Makrophagen (Bitsch et al. 2000). Angeschuldigte Mediatoren der akuten axonalen Schädigung in frühen Läsionen sind vor allem NO, reaktive Sauerstoffspezies sowie Proteasen und Lipasen, die von Makrophagen freigesetzt werden. Vor allem NO kann dabei eine direkte mitochondriotoxische Wirkung entfalten und zu einem Energiedefizit des Axons führen, was in weitere Folge zu einem Ausfall der Funktion der Ionenkanäle, einer Kalziumüberladung und einer Aktivierung von intrazellulären Proteasen führt, die zur Zytoskelettdegradation beitragen (Campbell et al. 2012; Tsutsui und Stys 2013). Experimentell konnte gezeigt werden, dass der Nachweis eines axonalen Sphäroids, also eines transportgestörten Axons, nicht mit einem irreversibel geschädigten, also durchtrennten Axon, gleichgesetzt werden darf. Es gelang hier, mittels antioxidativer Substanzen die Funktion zumindest eines Teils der Axone wiederherzustellen (Nikic et al. 2011).

Neben einer unselektiven, sogenannten „Bystander“-Schädigung der Axone im Zuge des Entmarkungsprozesses in akuten MS-Läsionen werden zunehmend auch Antigen-spezifische

Prozesse diskutiert. So lässt sich beispielsweise auch durch Immunisierung mit neuronalen Antigenen eine Entzündungsreaktion im ZNS auslösen (Derfuss et al. 2009; Vollmar et al. 2010). Auch gegen Antigene, die in verschiedenen Varianten auf Neuronen und Gliazellen exprimiert sind, wie beispielsweise Neurofascin, zeigt sich bei einem Teil der MS-Patienten eine Immunantwort (Mathey et al. 2007; Elliott et al. 2012).

Die Dichte an geschädigten Axonen mit gestörter Transportfunktion ist in frühen, aktiv entmarkenden MS-Läsionen am höchsten (Kuhlmann et al. 2002). Allerdings sind durchaus auch in chronischen MS-Läsionen, insbesondere in chronisch-aktiven Läsionen, axonale Sphäroide nachweisbar. Auch bei chronischen MS-Patienten und in diesen späten Läsionsstadien scheint das Ausmaß der axonalen Schädigung mit der Dichte der T-Zellinfiltration zu korrelieren (Frischer et al. 2009). Denkbar ist durchaus, dass außerdem die chronische Entmarkung und der Ausfall der trophischen Funktion der Oligodendrozyten die Axone gegenüber entzündlicher Schädigung vulnerabler machen (Edgar und Nave 2009).

2.5 Remyelinisierung

Im Gegensatz zur neuroaxonalen Regeneration, die im ZNS nur eingeschränkt nachweisbar ist und sich weniger durch axonale Wiederaussprossung als vielmehr durch die Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen manifestiert, zeigen sich nach einem Verlust der Myelinscheiden regelhaft Remyelinisierungsbestrebungen. Insbesondere zeigen frisch entmarkte MS-Herde eine hohe Dichte an Oligodendrozyten und Oligodendrozytenvorläuferzellen. Auch neugebildete Markscheiden sind häufig nachweisbar (Prineas und Connell 1979). Dies ist im Gegensatz zu chronischen MS-Läsionen, wo remyelinisierte Axone häufig nur am Läsionsrand nachweisbar sind (Goldschmidt et al. 2009). Am ehesten geht man hier von einem Zusammenspiel zwischen entzündlichen Faktoren, axonaler Permissivität und oligodendroglialer Remyelinisierungskapazität aus. Diese Prozesse stehen jeweils nur in einem kurzen Zeitfenster voll zur Verfügung, und offensichtlich kann nur bei optimaler Koinzidenz eine effiziente Remyelinisierung stattfinden („window of opportunity“) (Kotter et al. 2011). In chronischen Entmarkungsläsionen sind praktisch keine reifen Oligodendrozyten nachweisbar, allerdings finden sich vereinzelt Oligodendrozytenvorläuferzellen (Kuhlmann et al. 2008). Die Erforschung der Mediatoren, die zur Proliferation, Migration und Differenzierung dieser Oligodendrozytenvorläuferzellen führen, sind von höchstem therapeutischem Interesse. Dies insbesondere deshalb, da eine effiziente Remyelinisierung als bester Weg gilt, um Axone vor dem Untergang zu schützen.

2.6 Pathologie der normal-erscheinenden weißen Substanz (NAWM)

Ein lange beobachtetes Phänomen in der Betreuung von Patienten mit MS ist, dass die Läsionslast in der Bildgebung nicht unbedingt mit der klinischen Behinderung korreliert. Ein Grund dafür könnte die stärkere Bedeutung nicht fokaler Pathologie, also von Veränderungen in der sogenannten normal erscheinenden weißen Substanz (normal-appearing white matter, NAWM) sein. So konnten in neuroradiologischen Studien sehr frühe Veränderungen kortikaler Parameter sowie auch der „Ganzhirn“-NAA-Spiegel in Patienten mit früher MS beobachtet werden

(Stromillo et al. 2013). Dies könnte darauf hindeuten, dass diffuse Veränderungen in der weißen und auch grauen Substanz, die über die Pathologie in den fokalen Läsionen hinausgehen, eine frühe, pathogenetisch relevante Rolle bei der MS spielen. Geringe T-Zellinfiltration, Mikrogliaaktivierung und akute axonale Schädigung konnten in der NAWM nachgewiesen werden (Moll et al. 2011; Singh et al. 2013). Überdies wurde molekularbiologisch eine Aufregulation von anti-entzündlichen Genen beobachtet (Zeis et al. 2008). Fokale Läsionen führen darüber hinaus ihrerseits zu Veränderungen in der NAWM, beispielsweise über anterograde, Wallersche Degeneration von durchtrennten Axonen (Dziedzic et al. 2010).

2.7 Mechanismen der Progression bei MS

Bei zahlreichen Patienten mündet die schubförmige, frühe Erkrankungsphase in eine spätere, chronisch-progrediente Phase. Diese ist, im Gegensatz zur schubförmigen Phase, durch immunmodulatorische Therapeutika nicht wesentlich zu beeinflussen. Klinisch entspricht die progrediente Krankheitsphase einer zunehmenden Behinderung, meist einer Paraparese, ohne wesentliche Schubaktivität oder begleitende entzündliche Aktivität in der Kernspintomographie. Die histopathologischen Korrelate der Krankheitsprogression sind derzeit Gegenstand der Forschung. Eine Reihe von Krankheitscharakteristika, die überwiegend in späteren Krankheitsstadien vorkommen, wie die meningeale Entzündung und kortikale Entmarkung (Kutzelnigg et al. 2005; Magliozzi et al. 2007), die einer bildgebenden Einschätzung weitgehend entgehen, werden angeschuldigt. Zudem tragen besonders chronisch-aktive MS-Läsionen zur dauernden, vergleichsweise niedriggradigen axonalen Schädigung bei (Prineas et al. 2001). Auch ein schleichender Neuronenausfall bzw. kontinuierliche axonale Degeneration, im Wesentlichen verursacht durch lange Entmarkung sowie schwelende Entzündung, werden angeschuldigt (Dutta und Trapp 2010). Interessanterweise scheint auch im chronischen Krankheitsstadium die Assoziation zwischen der Entzündungsaktivität, hier von CD3-positiven T-Zellen, und akut geschädigten Axonen weiterzubestehen (Frischer et al. 2009). Unklar ist derzeit, ob die geringgradige T-zelluläre Entzündung im chronischen Stadium zur Mikrogliaaktivierung, Entmarkung und axonalen Schädigung beiträgt und warum diese niedrigschwellige intrazerebrale Entzündung nicht auf Immunmodulation anspricht. Möglicherweise sind diese Entzündungsprozesse hinter einer weitgehend geschlossenen Bluthirnschranke kompartimentalisiert (Lassmann 2010). Die Rolle von insbesondere meningealen CD20-positiven B-Zellen für die Progression ist derzeit Thema intensiver Forschungsbemühungen (Disanto et al. 2012).

2.8 Zusammenfassung und Ausblick

Die kombinierte Analyse klinischer, pathologischer und experimenteller Daten hat in den letzten Jahren zu einer wesentlichen Erweiterung unseres Verständnisses der Pathogenese der MS geführt. Dies zeigt sich auch in der Entwicklung zahlreicher neuer Therapieansätze, die jedoch in der Mehrzahl eine anti-entzündliche Strategie verfolgen. Der Einsatz selektiverer anti-entzündlicher Therapeutika sowie die Entwicklung von regenerationsfördernden therapeutischen Ansätzen werden in den kommenden Jahren weiter zu einer noch besseren Kontrolle der Erkrankung beitragen.

Literatur

- Albert M, Antel J, Bruck W, Stadelmann C (2007) Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol* 17:129–138
- Ascherio A, Munger KL, Lunemann JD (2012) The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 8:602–612
- Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, Friese M, Schroder R, Deckert M, Schmidt S, Ravid R, Rajewsky K (2000) Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 192:393–404
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W (2000) Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 123(6):1174–1183
- Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ (2003a) Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 9:323–331
- Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ (2003b) Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:723–732
- Bruck W, Porada P, Poser S, Rieckmann P, Hanefeld F, Kretzschmar HA, Lassmann H (1995) Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 38:788–796
- Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P (2013) Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. *Prion* 7:20–27
- Campbell GR, Ohno N, Turnbull DM, Mahad DJ (2012) Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Neurol* 25:221–230
- Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, Krishnan KJ, Reynolds R, Howell O, Lassmann H, Turnbull DM, Mahad DJ (2010) Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 69(3):481–492
- Chang A, Staugaitis SM, Dutta R, Batt CE, Easley KE, Chomyk AM, Yong VW, Fox RJ, Kidd GJ, Trapp BD (2012) Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 72:918–926
- Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, Nicholas R, Roncaroli F, Reynolds R (2012) Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 135:2925–2937
- Davalos D, Ryu JK, Merlini M, Baeten KM, Le MN, Petersen MA, Deerinck TJ, Smirnov DS, Bedard C, Hakozaki H, Gonias MS, Ling JB, Lassmann H, Degen JL, Ellisman MH, Akassoglou K (2012) Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation. *Nat Commun* 3:1227
- De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL (1995) Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 38:901–909
- Derfuss T, Parikh K, Velhin S, Braun M, Mathey E, Krumbholz M, Kumpfel T, Moldenhauer A, Rader C, Sonderegger P, Pollmann W, Tiefenthaller C, Bauer J, Lassmann H, Wekerle H, Karagogeos D, Hohlfeld R, Linington C, Meinl E (2009) Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:8302–8307
- Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV (2012) The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 78:823–832
- Dutta R, Chang A, Doud MK, Kidd GJ, Ribaldo MV, Young EA, Fox RJ, Staugaitis SM, Trapp BD (2011) Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 69:445–454
- Dutta R, Trapp BD (2010) Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 93(1):1–12
- Dziedzic T, Metz I, Dallenga T, König FB, Müller S, Stadelmann C, Bruck W (2010) Wallerian degeneration: a major component of early axonal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 20:976–985
- Edgar JM, Nave KA (2009) The role of CNS glia in preserving axon function. *Curr Opin Neurobiol* 19:498–504
- Elliott C, Lindner M, Arthur A, Brennan K, Jarius S, Hussey J, Chan A, Stroet A, Olsson T, Willison H, Barnett SC, Meinl E, Linington C (2012) Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain* 135:1819–1833
- Engelhardt B, Ransohoff RM (2012) Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. *Trends Immunol* 33:579–589
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH (1997) Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 120(3):393–399
- Fischer MT, Wimmer I, Hoftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Mahad D, Binder CJ, Krumbholz M, Bauer J, Bradl M, Lassmann H (2013) Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain* 136:1799–1815

Betaferon®

25 Jahre Multiple Sklerose Forschung

Berger, Th.; Linnebank, M.; Wiendl, H. (Hrsg.)

2013, X, 196 S. 21 Abb., 15 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-7091-1765-1