



Pathogenese der multiplen Sklerose

P. CABRE, J. OGER

Heute wird allgemein die Auffassung vertreten, dass die multiple Sklerose (MS) durch eine fehlgeleitete Immunantwort gegen das zentrale Nervensystem (ZNS) verursacht wird. Das neuropathologische Substrat der aktiven MS-Läsion besteht vorwiegend aus einer Infiltration mononukleärer Zellen im Umfeld von Venolen. Dies führt zu einem multifokalen Myelinverlust und zu narbigen Läsionen; dabei kommt es zu einer Astrozytenproliferation und zu einem Verlust von Oligodendrozyten. Die verschiedenen Tiermodelle der MS, insbesondere die experimentelle Autoimmunenzephalomyelitis (EAE), haben stichhaltige Argumente geliefert, die für eine T-Lymphozyten-vermittelte Autoimmunkrankheit sprechen. Gleichwohl bleiben viele Fragen offen, was die Rolle von Umwelt- bzw. genetischen Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung angeht. Infolge der jüngsten rasanten Fortschritte der Molekularbiologie und der immunologischen Grundlagenforschung konnten die unterschiedlichen Aktivierungsmechanismen der autoreaktiven T-Lymphozyten bei verschiedenen Antigenen (Ag) des ZNS genauer erkannt werden, doch wie wir sehen werden, stößt unser Verständnis der Pathogenese der Läsionen angesichts einer Vielzahl potentieller myelinhaltiger und sogar nicht myelinhaltiger Strukturbestandteile an Grenzen. Die Entwicklung der Kernspintomographie ermöglichte, den kritischen Mechanismus der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) am lebenden Patienten nachzuweisen. Dieser Schädigung liegen spezifische oder unspezifische immunologische Phänomene zugrunde, welche die Diffusion zellulärer und humoraler Elemente, die an dem Prozess der Schädigung beteiligt sind, innerhalb des Parenchyms ermöglichen. Der Prozess der Schädigung ist nach wie vor ungenügend geklärt, und die aktuellen Fragen beziehen sich auf folgende Punkte: Ist die Attacke gegen das Myelin bei der Pathogenese der MS eine Randerscheinung? Welche Faktoren sind direkt, welche indirekt für die Entmarkung verantwortlich? Welche Bedeutung kommt der spezifischen humoralen Reaktion zu? Wie ist der fortschreitende Verlust an Oligodendrozyten in den Läsionen zu erklären? Schließlich werfen die verschiedenen immunwirksamen Substanzen, durch die der pathogenetische Prozess vor allem am Ende der Krankheitsschübe gehemmt werden kann, ein neues Licht auf die Regulationsmechanismen dieser entgleisten Immunreaktion.

9.1 Die Bedeutung der Umweltfaktoren

9.1.1 Fehlen eines einzelnen pathogenen infektiösen Agens

Die Hypothese von einem infektiösen viralen Agens, das für die MS verantwortlich sei, stützt sich gleichzeitig auf epidemiologische Untersuchungen, auf das Beispiel von Tiermodellen wie der myelinzerstörenden Enzephalitis durch das Theiler-Virus und auf die beim Menschen beobachteten Enzephalopathien, die eindeutig an Viren gebunden sind und mit einem Myelinverlust einhergehen, wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) oder die durch HIV bedingte subakute Enzephalopathie [1]. Die MS selbst kann dem Verlauf einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis gleichen, die nach einer Virusinfektion oder einer Impfung auftritt. Die Zahl der verdächtigten Viren nimmt ständig zu, doch wurde kein spezielles infektiöses Agens eindeutig identifiziert. Kürzlich wurden Genomsequenzen des Herpesvirus, besonders HSV-1 und -2 und HHV-6 in aktiven Plaques verstorbener MS-Patienten gefunden [2]. Die Aussagekraft dieser Untersuchung wird durch eine nicht zu vernachlässigende Häufigkeit in Vergleichsgehirnen gefundener ähnlicher Anomalien begrenzt. Überzeugender, aber noch nicht schlüssig bewiesen ist der Nachweis von Virus-RNA und Virus-Antigen aus der Gruppe der *Coronaviridae* in aktiven Plaques durch *In-situ*-Hybridisierung und durch Immunhistochemie [3]. Die Paraplegie, die bei Infektion mit dem Retrovirus HTLV-1, der markzerstörenden entzündlichen Enzephalomyelopathie, auftritt und ein klinisches Bild erzeugt, das den progredienten medullären Formen der MS gleicht, hat im Lauf der letzten zehn Jahre das Interesse an einer Virusgenese der MS neu aufleben lassen. Nichtsdestoweniger wurde inzwischen jede Beteiligung des Virus HTLV-1 verworfen [4], was erlaubt, jegliche Retroviren hinsichtlich der Genese der MS auszuschließen. Der pathogenetische Wert erhöhter Serumkonzentrationen verschiedener Viren, insbesondere Masern-, Röteln-, Epstein-Barr- und Paramyxoviren, wird derzeit einer starken und genetisch determinierten humoralen Immunreaktion gegen Virusantigene zugeschrieben [5].

9.1.2 Mechanismen der molekularen Mimikry

Bakterielle Infektionen, aber vor allem Virusinfektionen könnten über das Phänomen der molekularen Mimikry eine indirekte Rolle bei der Pathogenese der MS spielen. Molekulare Mimikry bedeutet eine Immunreaktion, die gegen den Erkrankten selbst als Reaktion auf ein infektiöses Agens gerichtet ist, das homologe Eiweißsequenzen besitzt. Tatsächlich stellt sich bei der Analyse von Datenbanken heraus, dass es zahlreiche Homologien zwischen bestimmten infektiösen Agentien und Myelinproteinen gibt. Dies erscheint vor allem dann wichtig, wenn sie im Bereich von Proteinsequen-

Tabelle 9.1. Beispiele für molekulare *Mimikry* zwischen Myelin-Antigenen und Viruspeptiden. Nach Atkins et al. [6], Poser [7] und Wucherpfennig u. Strominger [8]

| | |
|---------------------|----------------|
| (1) FWRFLWGSSQ | (3) LVHFVRDFAQ |
| (a) LSRFSWGAEG | (b) VVHFFKNIVT |
| (2) CYERFSWQRA | (4) VYHFVKKHHV |
| (5) GLLACCAKCL | |
| (c) GLLCCARCLVGAPFA | |
| (6) CARTLVSGSF | |

a: MBP (111–120), b: MBP (88–97), c: Proteolipidprotein (PLP) (1–16), 1: Adenovirus Typ 2, 2: Influenzavirus Typ b, 3: Herpes-simplex-Virus, 4: Epstein-Barr-Virus, 5: Rötelnvirus, 6: Masernvirus

zen vorliegen, die am Kontakt zwischen dem Histokompatibilitätskomplex der Klasse II (MHC II) und dem T-Zell-Rezeptor (TCR) beteiligt sind [6–8] (Tabelle 9.1). Die Autoimmunreaktion könnte somit unspezifisch durch eine Infektion mit Aktivierung der in der Peripherie vorhandenen T-Lymphozyten ausgelöst werden. Dieser letztere Punkt wurde kürzlich für Klone nachgewiesen, welche die Region 85–99 des basischen Myelinproteins (MBP) erkennen, was auch für bestimmte Sequenzen von Herpes-, Epstein-Barr-, Adeno- und Influenza-Viren zutrifft [8].

9.2 Die Bedeutung genetischer Faktoren

Die genetische Hypothese der MS beruht auf Unterschieden der Inzidenz bei verschiedenen Rassen, bei familiären Fällen und der erhöhten Konkordanz bei eineiigen Zwillingen verglichen mit zweieiigen Zwillingen. Die geringe Konkordanz bei monozygoten Zwillingen (<25%) weist wahrscheinlich auf eine polygenetische Erbllichkeit hin, bei der die Gene des MHC das höchste relative Risiko darstellen.

9.2.1 Die Bedeutung der Gene des MHC

Beim Menschen stellt der MHC einen *Cluster* von äußerst vielgestaltigen Genen dar, die auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 einen Bereich von 4 kB einnehmen (Abb. 9.1).

Ihre Mitwirkung an der Antigenpräsentation, wie etwa die HLA-Gene der Klasse I und II, und an der Immunreaktion, wie die Gene, die für TNF- α kodieren, hat sie zu Kandidatengenen bei der MS gemacht. Der Zusammenhang zwischen MS-Anfälligkeit und HLA-Haplotypen der Klassen I A3 und B7 war der allererste Nachweis bei Populationen nordeuropäischer

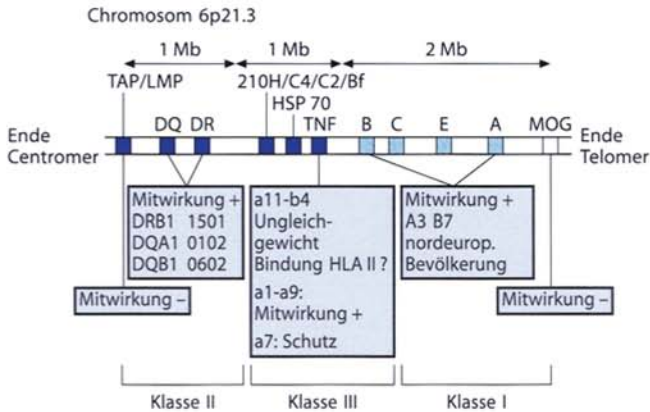


Abb. 9.1. Die Bedeutung der an HLA gebundenen Gene für die MS-Anfälligkeit. *HSP* Hitzeschockprotein (heat shock protein), *MOG* Myelin-Oligodendrozytenglykoprotein

Herkunft; für die Haplotypen der Klasse II haben Assoziationsstudien die Bedeutung des Haplotyps DRB1* 1501-DQA1* 0102-DQB1*0602 eindeutig belegt, auch wenn der Beitrag jedes einzelnen Gens derzeit noch diskutiert wird [9]. Paradoxerweise sprechen jedoch die Positionsbestimmungen für eine randomisierte Segregation der Klasse-II-Haplotypen. Der Einfluss dieser Gene könnte erklärt werden durch eine gesteigerte Affinität bestimmter Moleküle des MHC II zu bestimmten Antigenen (speziell Ag des Myelins) bei der Präsentation gegenüber T-Lymphozyten, das Fehlen einer Elimination der autoreaktiven Klone bei der Thymusselektion, die Einbeziehung in das Phänomen der molekularen Mimikry, die Regulation der Bildung entzündungsfördernder Zytokine und sogar durch die Wirkung eines Ungleichgewichts der Bindung an andere in Frage kommende Gene [9]. Andere Gene, wie z. B. der Haplotyp *TNF-ac1-n2-a11-b4*, sind bei der MS überrepräsentiert, zweifellos infolge des Ungleichgewichts der Bindung an DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Einer neueren Untersuchung zufolge sind jedoch die Allele a1 und a9 nicht nur an der Erkrankung an MS, sondern auch an der Schwere des Verlaufs beteiligt [10]. Hingegen sind die Gene TAP und LMP, deren Aufgabe die Spaltung der Peptide im Zytoplasma und ihr Transport zu den MHC-Molekülen ist, nicht an der MS beteiligt [9]. Schließlich ist die Verteilung der Haplotypen der Gene, die für das MOG (Myelin-Oligodendrozytenglykoprotein), das potentielle Ziel der Immunreaktion kodieren, zwischen MS-Patienten und den Kontrollen deckungsgleich [11].

9.2.2 Die Bedeutung der nicht an MHC gebundenen Gene

Der Keimpolymorphismus der V- β -Kette des TCR wurde in einer Fülle von Publikationen, zum Teil kontrovers, diskutiert. Von den methodisch befriedigenden Arbeiten sei eine Assoziationsstudie zitiert, in der die Genregion V- β 8-V- β 11 als Verdachtsbereich lokalisiert wird [12]. Eine zweite Analyse hat mittels Sequenzierung die Vielgestaltigkeit dieser Region aufgezeigt, aber keinen Unterschied der Allelhäufigkeit zwischen erkrankten Personen und Kontrollen ergeben [13]. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht widersprüchlich, denn im Gegensatz zur zweiten erfolgte die erste Studie im Wesentlichen an sekundär progredienten Formen der MS, woraus sich die Hypothese einer genetischen Heterogenität der verschiedenen klinischen Formen der Krankheit ergibt. Eine Studie zur Positionsbestimmung hat die zusätzliche, wenn auch geringe Bedeutung von V- β bei den Typen DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 nachgewiesen [14], und eine neuere und umfassende Studie dieser Art hat dies bestätigt [15]. Die V- β -Kette des TCR könnte somit an einer zweiten Ebene komplementärer Empfindlichkeit der HLA-Gene der Klasse II und an der Förderung einer sekundär progredienten Form der MS beteiligt sein. Nur gelegentlich wurde berichtet, dass punktuelle Mutationen der Mitochondrien-DNA in den Positionen 11778, 3460 und 14484, die bei der erblichen *Leber*-Optikusatrophie beobachtet wurden, bei der MS eine Rolle spielen [9]; dies wurde aber bald in großem Umfang widerlegt [16].

9.3 Die Rolle des peripheren Immunsystems

9.3.1 CD4⁺-T-Lymphozyten

9.3.1.1 Beschreibung

Die Schlüsselrolle der CD4⁺-T-Lymphozyten bei der Pathogenese der MS stützt sich auf das Tiermodell der EAE, die durch Injektion eines Myelinantigens mit einem Hilfsstoff oder durch Injektion enzephalitogener T-Zellen (Transfer-EAE) induziert werden kann. Die Existenz autoreaktiver T-Lymphozyten bei der MS ist inzwischen bewiesen; die Zahl möglicher Myelinangriffsziele wie MBP, PLP, MOG, MAG (Myelin-assoziiertes Glykoprotein) [17], 2',3'-zyklische Nukleotid-3'-Phosphodiesterase sowie die nichtmyelinhaltiger Angriffsziele, wie bestimmte intrazytoplasmatische Astrozytenproteine, $\alpha\beta$ -Kristallin und S100b, macht das Verständnis des pathogenen Prozesses indessen nicht leichter. Das Vorhandensein autoreaktiver T-Zellen kann von mehreren Mechanismen abhängen: Fehlen einer Elimination bei der Thymusreifung, Sequestrierung potentieller Autoantigene, die jedoch seit dem Nachweis der Expression von MBP im Thymus angezweifelt wird, oder anergischer Zusammenbruch. Diese Anergie ist mit der

Expression von B7-1- bzw. CD28-Molekülen, kostimulatorischen Molekülen, die für die Ag-Präsentation relevant sind, negativ korreliert. Eine Überexpression dieser Moleküle könnte im Verlauf der MS die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen auslösen und gleichzeitig ihre Apoptose verhindern; im Übrigen verhindert die Blockierung der Interaktion zwischen B7-1 und CD28 das Auftreten der EAE [18]. Neben der Existenz multipler Antigenziele wird außerdem eingeräumt, dass die bei MS-Patienten isolierten autoreaktiven T-Zellen verschiedene Epitope eines Antigens erkennen können. Dies ist besonders deutlich für MBP, bei dem die Variabilität der Epitope die Regionen 80–105, 108–131 und 131–153 umfasst, selbst wenn im Kontext mit DRB1* 1501-DQA-1* 0102-DQB1* die Region 80–105 dominant ist. Ebenso verhält es sich mit PLP. Die Analyse des T-Zellrezeptorrepertoires autoreaktiver T-Lymphozyten bei gegebener Histokompatibilität fügt eine Ebene ergänzender Komplexität hinzu.

9.3.1.2 Aktivierung der autoreaktiven CD4⁺-T-Zellen

Die periphere Aktivierung autoreaktiver T-Zellen bei der MS gilt als primäres Phänomen. Sie soll nach einem Th1-ähnlichen Modus ablaufen. Bei der Maus wurden zwei Klassen von Th-Lymphozyten auf der Basis eines unterschiedlichen Zytokinsekretionsmusters beschrieben. Die Th1-Lymphozyten richten die Immunreaktion im Sinne einer entzündlichen Reaktion aus, in-

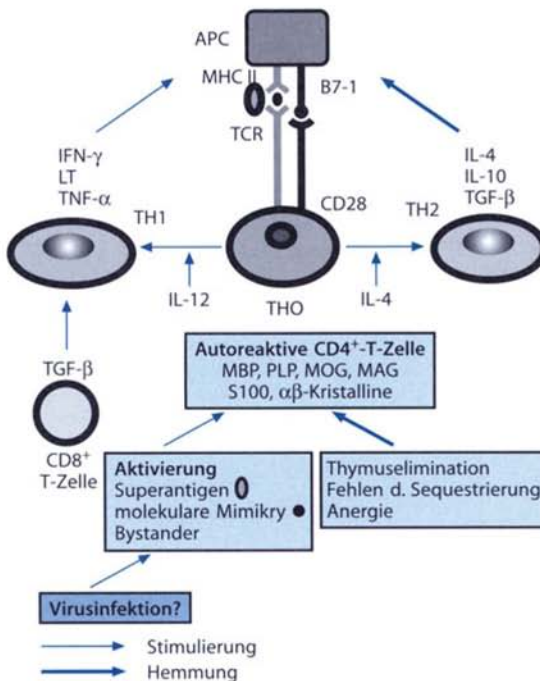


Abb. 9.2. Periphere Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten

dem sie proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IFN- γ und Lymphotoxin (LT, TNF- β) produzieren, während Th2-Lymphozyten zu einer Reaktion vom humoralen Typ beitragen. Die Differenzierung so genannter Th0-Zellen in Richtung Th1 und Th2 ist von den Zytokinen IL-12 bzw. IL-4 abhängig.

Bei der Transfer-EAE wurde mittels MBP-spezifischer Lymphozyten die vorherrschende Funktion der Th1-Lymphozyten nachgewiesen. Obgleich diese Gewissheit beim Menschen fehlt, wurde vorgeschlagen, die MS als eine Th1-abhängige Autoimmunkrankheit zu betrachten. Die Analyse der Sekretion der Zytokine vom Typ Th1 und Th2 bei an MS erkrankten Patienten stützt diese Hypothese. Vor allem aktiviert IFN- γ die Makrophagen und die Expression von MHC-II-Molekülen, die bei der Antigenpräsentation entscheidend sind, während IL-2 die Proliferation autoreaktiver T-Zellen ermöglicht. Eine unspezifische Virusinfektion könnte über den Mechanismus der *molekularen Mimikry*, die Induktion von Superantigenen, sogar durch einen *bystander*-Effekt über eine Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine wie TNF- α oder IFN- γ die Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen auslösen. Die β -Interferone würden es ermöglichen, das gestörte Gleichgewicht zwischen Th1 und Th2 in Richtung einer Th2-Reaktion zu beeinflussen (Abb. 9.2).

9.3.1.3 Pathogenetischer Wert

Der pathogenetische Wert autoreaktiver T-Lymphozyten bei der MS wurde indessen in Zweifel gezogen:

- Diese Ergebnisse leiten sich vor allem von der EAE ab, die ein unvollkommenes Modell der MS darstellt. Die durch MBP induzierte EAE ist entzündlich, akut und wenig demyelinisierend, während die chronische EAE beim Meerschweinchen zu stärkerer Demyelinisierung führt.
- Autoreaktive T-Zellen gegen verschiedene Myelinantigene finden sich ebenso bei gesunden Probanden und sogar in der akuten Phase des Schlaganfalls [7].
- Autoreaktive T-Zellen könnten den Angriff auf das Myelin einfach nur begleiten, der es ermöglicht, zahlreiche andere Antigene sekundär zu demaskieren, die dann dem Immunsystem angeboten werden (möglicherweise durch Lymphabfluss aus dem ZNS) [19]. Allerdings wurde *in vitro* nachgewiesen, dass autoreaktive T-Zellen bei der MS ein Aktivierungspotenzial besitzen, das dem der Kontrollpopulation eindeutig überlegen ist; andererseits hat bei manchen Patienten die Längsschnittuntersuchung der V- β -Kette des TCR und der Expression des Rezeptors für IL-2 der autoreaktiven T-Lymphozyten ihre Klon-Expansion und ihre Aktivierung *in vivo* bewiesen [4]. Schließlich wurde vorgeschlagen, dass nach einer auf ein immundominantes Epitop begrenzten Phase die Zunahme der Autoreaktivität, die aus den wiederholten Attacken auf das ZNS resultiert, zu einem Verstärkungsfaktor der Immunaggression werden könnte. So könnte die Region 35–55 des MOG ein vorzeitiges Epitop sein, denn gegen MOG gerichtete autoreaktive T-Zellen werden häufiger beobachtet als solche gegen MBP oder PLP und zeichnen sich durch ei-

nen stärkeren Reaktionsstatus aus. Die durch MOG induzierte EAE zeigt ein demyelinisierendes Bild und einen rezidivierenden Verlauf, sodass dieses Modell der MS näherzukommen scheint [20].

9.3.2 CD8⁺-T-Lymphozyten

Eine Minderung der suppressiven Funktionen eignet sich gut als Hypothese, um die Schübe bei MS und vor allem den Verlauf progredienter Formen zu erklären. Der Verlust von CD8⁺-T-Lymphozyten eliminiert bei der Maus den Widerstand gegen die erneute Induktion von EAE durch MBP [21]. Im Verlauf der MS wurde meistens eine Abnahme der CD8⁺-Lymphozyten sowie gleichzeitig eine Minderung der CD4⁺-CD45⁺-Zellen nachgewiesen, einer Lymphozytenuntergruppe, die suppressiv wirkende CD8⁺-Zellen induziert. Es gibt auch subtilere qualitative Veränderungen, welche die Funktion der CD8⁺-T-Lymphozyten über die Sekretion von TGF- β beeinträchtigen, einem Zytokin, das Makrophagen und CD4⁺-Th1-Lymphozyten hemmt und die Oberflächenexpression der MHC-I-Moleküle vermindert. Die Bedeutung der CD8⁺-T-Lymphozyten für die Pathogenese der MS ist jedoch noch nicht sicher nachgewiesen.

9.3.3 Natürliche Killerzellen

Die Beteiligung der natürlichen Killerzellen (NK) bei der MS ist noch relativ unerforscht. Dennoch handelt es sich bei der Maus um eine wichtige Quelle von IL-4. Darüber hinaus führt die Abnahme der natürlichen Killerzellfunktion bei manchen Tieren zu einer erhöhten Anfälligkeit für Autoimmunkrankheiten [22]. Bei manchen Patienten, die an schubförmiger MS leiden, fällt die Funktionsabnahme der NK-Zellen mit dem Auftreten ausgedehnter Entmarkungsläsionen im MRT zusammen [23].

9.4 Welche Bedeutung hat die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke?

9.4.1 Argumente für die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke

9.4.1.1 Pathologisch-anatomische Argumente

Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch peripher aktivierte T-Lymphozyten gilt als das entscheidende Ereignis bei der Pathogenese der MS, denn ohne diesen Schritt könnten sie die entzündliche Reaktion im Bereich des ZNS nicht anstoßen. Im Übrigen ist die perivenoläre Infiltration mononukleärer Zellen eines der auffälligsten anatomischen Merkmale aktiver Herde. Die histologische Untersuchung von Patienten, die während einer

aktiven Phase der MS starben, ergab eine Veränderung der Wand der kleinsten Hirngefäße, die mit einem ringförmigen Exsudat von Plasmaproteinen, wie sie für die akuten Plaques charakteristisch sind, einherging.

9.4.1.2 Neuroradiologische Argumente

Die Beteiligung einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke als frühes Ereignis bei der Entstehung der Läsionen hat sich vor allem durch die MRT im Anschluss an die Injektion eines Kontrastmittels, Gadolinium-DTPA, bestätigt. Durch Serien-MRT wurde nachgewiesen, dass die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke dem Auftreten frischer Läsionen, ja sogar der Symptomatik der MS vorausging. Außerdem konnte gezeigt werden, dass manche alten Läsionen, die nicht darstellbar waren, erneut Gadolinium-positiv sind, wenn sie wieder aktiv werden.

9.4.2 An der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke beteiligte Mechanismen

9.4.2.1 Adhäsionsmoleküle

■ **Verschiedene endotheliale und leukozytäre Adhäsionsmoleküle.** Neuerdings wurde die wesentliche Funktion dieser Moleküle bei der Migration der Leukozyten über die Blut-Hirn-Schranke untersucht. Schematisch erfolgt diese Wanderung in drei Stufen:

- Die erste Stufe besteht im Phänomen des *rolling* der Leukozyten an der Oberfläche des Endothels, wobei L-Selektin und E-Selektin eingreifen, die an der Oberfläche der Leukozyten bzw. der Endothelzellen exprimiert werden.
- Die zweite Stufe entspricht der Adhäsion der Leukozyten, die durch die endothelialen Integrine ICAM-1 und VCAM-1 und ihre zugehörigen leukozytären Liganden LFA-1 bzw. VLA-4 bestimmt wird.
- Über die dritte Stufe der eigentlichen Migration wissen wir noch wenig; an ihr sollen Moleküle der PECAM-Familie beteiligt sein. Die Zerstörung der Basalmembran durch die Lymphozyten ist wahrscheinlich abhängig von der Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen und besonders der Gelatinase B (MMP-9), die im Liquor cerebrospinalis der Patienten erhöht gefunden wird.

■ **Untersuchungen der Adhäsionsmoleküle im Verlauf der MS.** Die Untersuchung von löslichen Formen dieser Moleküle (sVCAM, sICAM usw.), die indirekt ihre Expression an der Zelloberfläche widerspiegelt, erbrachte bei der MS insgesamt übereinstimmende Ergebnisse (Tabelle 9.2). Bei MS-Patienten sind die Serum- und Liquorspiegel erhöht und korrelieren mit sVCAM-1. Querschnitts- und Längsschnittuntersuchungen ergaben, dass bei Patienten mit klinisch und neuroradiologisch fortschreitender Erkrankung sICAM-1 sowohl im Serum als auch im Liquor erhöht war. Dies gilt

Tabelle 9.2. Bedeutung der Adhäsionsmoleküle für die MS

| Adhäsionsmolekül | Zunahme der löslichen Form | Klin. Korrelation mit MRT | Expression in der Läsion | Hemmung durch monoklonale Antikörper bei EAE |
|------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|
| ■ E-Selektin | Serum: ± Liquor: ± | ± | ++ | ? |
| ■ L-Selektin | Serum: + Liquor: - | Klinik: ± MRT: ± | ? | ? |
| ■ LFA-1 | | | AL: +++ ACL: +++ ICL: +++ | ++ Transfer: - |
| ■ ICAM-1 | Serum: + Liquor: + | Klinik: + MRI: + | AL: +++ ACL: +++ ICL: +++ | ++ Transfer: - |
| ■ VLA-4 | | | AL: + ACL: +++ ICL: +++ | +++ |
| ■ VCAM-1 | Serum: + Liquor: + | Klinik: + MRI: + | AL: + ACL: +++ ICL: +++ | +++ |

AL akute Läsionen, ACL aktive chronische Läsionen, ICL inaktive chronische Läsionen

auch für sVCAM-1 in Querschnittsuntersuchungen [24]. Eine positive Korrelation bestand zwischen der Größe der Läsionen, die sich im MRT darstellten, und den Serum- und Liquorkonzentrationen von sICAM-1 und sVCAM-1. Eine negative Korrelation besteht zwischen der Distanz zwischen den Plaques – den seitlichen Ventrikeln und sICAM-1 und sVCAM-1 [25]. Bei den Selektinen weichen die Ergebnisse etwas stärker voneinander ab: s-L-Selektin ist im Serum erhöht, während s-E-Selektin im Blut und im Liquor nur ungleichmäßig erhöht ist. Die Konzentrationen von s-E-Selektin und s-L-Selektin [26] korrelieren manchmal mit der klinischen und/oder neuroradiologischen Aktivität, allerdings haben dies nicht alle Autoren bestätigen können. Dagegen scheint die Untersuchung der Expression von Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche zirkulierender Lymphozyten derzeit ein schlechter Beleg für ihre Beteiligung an der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu sein, welche klinische Verlaufsform der MS auch immer vorliegen mag.

Ist die Blut-Hirn-Schranke erst überwunden, sezernieren die aktivierten Lymphozyten ihre Zytokine und rekrutieren weitere zirkulierende Lymphozyten in das ZNS. Manche dieser Zytokine können demyelinisierend wirken.

■ **In-vitro- und neuropathologische Untersuchungen.** Es wurde *in vitro* nachgewiesen, dass Lymphozyten von MS-Patienten im akuten Schub die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle, hauptsächlich ICAM-1, an der Oberfläche kleinster Hirngefäße induzieren [27]. Diese Moleküle werden ebenfalls im Bereich der feinsten Hirngefäße in den Plaques exprimiert, während sie im Gehirn gesunder Personen praktisch nicht nachzuweisen sind. Die Expression des Paares ICAM-1/LFA-1 scheint uniform und unabhängig vom Alter der Läsionen zu sein, während das Paar VCAM-1/VLA-4 eher in chronischen Läsionen exprimiert wird [22]. Die Ergebnisse von Tierversuchen sprechen für die entscheidende Funktion dieser Moleküle: Bei der EAE verringert eine Vorbehandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen VLA-4 die Infiltration mononukleärer Zellen ins ZNS; Antikörper gegen ICAM-1 können dagegen die Induktion von EAE durch MBP verhindern, sind aber bei der Transfer-EAE unwirksam.

9.4.2.2 Regulation der Adhäsionsmoleküle

■ **Regulation durch Th1-Zytokine.** Verschiedene entzündungsfördernde Zytokine induzieren die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle. So sind TNF- α , IL-1 und IFN- γ an der Expression von E-Selektin und ICAM-1 im Bereich von Arterien und Venolen beteiligt, während TNF- α und IL-1 ermöglichen, dass VCAM-1 nur auf der Seite der Venolen überexprimiert wird. Indessen scheint die Bedeutung von TNF- α in dem Maß zu überwiegen, in dem die Sekretion von TNF- α *in vitro* vor den Schüben zunimmt und der Serum- und Liquorspiegel mit der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke korreliert, wie es die MRT belegt [28]. Im Übrigen nimmt der Serumspiegel des TNF- α -Rezeptors (TNFR- α), der seine Wirkung hemmt, bei der Remission eines Schubs zu. Bei der Ratte schließlich erzeugt TNF- α nach intrazisternaler Injektion oder Injektion in das Rückenmark eine Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bzw. ein ausgedehntes mononukleäres perivaskuläres Infiltrat.

■ **Körperliche Traumata.** Das nicht seltene Ereignis, dass Patienten nach körperlichen Traumata einen Schub bekommen, lässt an die Beteiligung eines Traumas an der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke denken [27]. Diese Hypothese lässt sich epidemiologisch jedoch nur durch prospektive Kohortenstudien bestätigen, die schwer zu realisieren sind. Dennoch haben Thalamotomien bei MS-Patienten zur Bildung neuer Plaques auf dem zunächst chirurgischen Zugangsweg geführt. Schließlich ruft im Tiermodell eine Kälteläsion im Gehirn eine deutliche Verstärkung der Läsionen im Bereich der verletzten Hemisphäre hervor [19]. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass die bevorzugte Topographie der Plaques sich mit den Stellen des ZNS deckt, die mechanisch am stärksten belastet werden, wie z. B. der N. opticus, die Zonen um die Ventrikel und die an die Ligamenta denticulata angrenzenden Zonen des Rückenmarks [27]. So könnten immunologische und physikalische Phänomene vereint auf die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke einwirken.

9.4.3 Folgen der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke

Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke gilt heute als ein wesentliches Ereignis in der Pathogenese der MS, denn sie gestattet im verletzten Bereich das gleichzeitige Zusammentreffen der Angriffsziele innerhalb des Parenchyms mit Zellelementen wie den autoreaktiven T-Zellen und den Durchtritt humoraler Faktoren, wie verschiedene Autoantikörper aus der Peripherie (Antikörper gegen MBP, PLP und MOG). Außerdem handelt es sich zweifellos um die erste Stufe bei der Ausbildung einer Läsion, deren Entstehung zyklisch zu verlaufen scheint und die, nachdem sie aktiv war, anscheinend die Fähigkeit besitzt „einzufrieren“. Die Faktoren, die in dieser Phase der Begrenzung der Läsion ins Spiel kommen, sind noch weniger erforscht, es gibt aber Hinweise, dass Zytokine wie TGF- β eingreifen. Andere potenzielle Effektoren der Entstehung von Läsionen können ebenfalls in das ZNS eindringen, wie Komplement und verschiedene Zytokine.

9.5 Die Bedeutung der Angriffsziele im Parenchym

9.5.1 Myelin: die Zielstruktur bei der Pathogenese der MS

Noch immer fehlt der eindeutige Nachweis, dass das Myelin die Zielstruktur bei der Bildung der anatomischen Läsionen einer MS ist. Tatsächlich vertreten manche Autoren die Auffassung, dass der Oligodendrozyt der eigentliche Angriffspunkt sei. 18 Prozent der Erkrankten leiden an einer entzündlichen Retinopathie trotz fehlender Demyelinisierung der Axone der Retinazellen [7]. Manchmal besteht außerdem ein verblüffender Gegensatz zwischen der Ausdehnung einer in der T2-gewichteten MRT-Sequenz erkennbaren Läsion und dem verglichen mit der Ödemkomponente diskreten Verlust von Myelin bei der histologischen Untersuchung derselben Läsion [29]. Das moderne bildgebende Verfahren der Magnetresonanztomographie scheint hier leistungsfähiger zu sein, was die Beurteilung der Myelinschädigung *in vivo* angeht. Das rasche Ansprechen eines MS-Schubes auf Kortikoide beweist ebenfalls, dass die entzündliche Komponente bei der Pathogenese des klinischen Bildes der Erkrankung ohne Demyelinisierung isoliert beteiligt sein kann [7].

9.5.2 Mechanismen, die an dem Angriff auf das Myelin beteiligt sind

9.5.2.1 Direkter und nachgewiesener Befall: Makrophagen und Mikrogliazellen

Makrophagen und Mikroglia schädigen unmittelbar das Myelin im Bereich der Läsionen. Ihre Aktivierung erfolgt im Wesentlichen unter dem Einfluss von IFN- γ , das lokal von autoreaktiven T-Zellen sezerniert wird, nachdem

diese die Blut-Hirn-Schranke passiert haben. Immunhistochemisch konnte eine starke Expression von Makrophagenaktivitätsmarkern im Bereich aktiver Plaques nachgewiesen werden [30]. Ultrastrukturell wurde der Beweis der Phagozytose von nicht primär desorganisierten Myelinschichten über den Umweg einer Überexpression von Fc-Fragmenten der Immunglobuline an der Oberfläche dieser Zellen geführt [22]. Makrophagen und Mikroglia sezernieren außerdem eine Batterie von Effektoren, die das Myelin *in vitro* zerstören können, wie beispielsweise Matrix-Metalloproteasen, H_2O_2 oder Stickstoffmonoxyd (NO). Diese Moleküle verstärken außerdem die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Die mRNA der NO-Synthetase-2 (NOS-2) wird im gesamten Gehirn von Erkrankten entdeckt, während sie bei Kontrollgewebe fehlt. Sensiblere Techniken haben ermöglicht, die mRNA der NOS-2 im Inneren des Zytoplasmas von Makrophagen und Mikrogliazellen zu lokalisieren.

9.5.2.2 Indirekter und wahrscheinlicher Befall: Th1-Lymphozyten

Die Mehrzahl der in den MS-Läsionen vorhandenen T-Zellen sind $CD4^+$. Auch wenn sie keinen direkten Einfluss auf die Demyelinisierung haben, ist ihre Beteiligung an der Auslösung und Verstärkung der Ereigniskette, die dabei abläuft, wahrscheinlich. Nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke werden autoreaktive $CD4^+$ -Th1-Lymphozyten durch die Interaktion von TCR-Auto-Ag-MHC-II (der so genannte trimolekulare Komplex) sowie kostimulatorischer Moleküle, wie B7-1 und IL-12, reaktiviert. Dadurch wird ihre Proliferation *in situ* und ihre Sekretion entzündungsfördernder Zytokine möglich. Letztere verstärken die Immunreaktion durch Stimulation von Makrophagen, Mikrogliazellen, Endothelzellen und Astrozyten, die ebenfalls an der Schädigung des Myelins beteiligt sind [22].

9.5.2.3 Entzündungsfördernde Zytokine

Immunhistochemische Untersuchungen an MS-Läsionen sowie aus der EAE gewonnene Erkenntnisse sprechen für eine Beteiligung proinflammatorischer Zytokine an der Entmarkung [22]. Dabei spielt TNF- α eine Schlüsselrolle, wie die Auslösung von Myelinläsionen *in vitro* an Oligodendrozyten-Kulturen, die Induktion der NO-Bildung und der Erfolg der Behandlung der EAE mit anti-TNF- α - oder TNFR- α -Antikörpern beweisen. Die ermutigenden Ergebnisse bei der EAE haben zu einem Therapieversuch bei der MS geführt, der jedoch eine Zunahme der Schubfrequenz bei den behandelten Patienten zur Folge hatte. Diese widersprüchlichen Ergebnisse zeigen die Grenzen der EAE als Modell der MS auf. Bei der Ratte provoziert die Injektion von IFN- γ ins Gehirn schwere entzündliche Läsionen, und deren Expression im Bereich der Plaques korreliert mit ihrer Aktivität. Die Besserung der EAE durch Injektion von IFN- γ und ihre Verschlimmerung durch anti-IFN- γ -Antikörper belehren uns hier ferner, dass die Erkenntnisse, die uns die EAE vermittelt, nicht automatisch auf die Pathogenese der

Tabelle 9.3. Bedeutung entzündungsfördernder Zytokine in der Läsionsphase der MS

| Zytokin | Herkunft | Hauptwirkungen | Expression im Liquor | Expression in der Läsion | EAE |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ TNF- α | CD4 ⁺ -T-Lymphozyten Makrophagen Mikroglia Astrozyten | Myelintoxizität BHS-Permeabilität NO-Bildung T-Zell-Aktivierung | ■ ++ ■ T-Zell-Sezernierung: ++ ■ Klin. Korrelation | AL: ++ ACL: +++ ICL: ++ | Verschlechterung anti-TNF- α Ak: Besserung Besserung anti-IFN- γ Ak: Verschlechterung |
| ■ IFN- γ | CD4 ⁺ -T-Lymphozyten Mikroglia? Astrozyten? | MHC II-Expression BHS-Permeabilität NO-Bildung | ■ T-Zell-Sezernierung: ++ | AL: +++ ACL: ++ | λ T Liquor: +++ Ak anti-LT Ak: Besserung |
| ■ TNF- β | CD4 ⁺ -T-Lymphozyten Astrozyten? | Myelintoxizität BHS-Permeabilität | ■ T-Zell mRNA T: ++ | ICL: + | (Transfer-EAE) Verschlechterung |
| ■ IL-1 β | Makrophagen | Sekretion v. TNF- α , IL-6 BHS-Permeabilität NO-Bildung | ■ \pm ■ T-Zell mRNA: ++ | AL: ++ ACL: ++ | anti-IL-6 Ak: Besserung |
| ■ IL-6 | CD4 ⁺ -T-Lymphozyten Makrophagen Mikroglia Astrozyten | Differenzierung v. B-Zellen Hemmung d. Sekretion von TNF- α , IL-1 | ■ mRNA λ T: + | AL: +++ ACL: ++ ICL: + | |
| ■ IL-12 | Makrophagen B-Zellen | Aktivierung v. Th1 Sekretion v. IL-2, IFN- γ | | AL: ++ ACL: ++ mRNA: + | Verschlechterung |

AL akute Läsionen, ACL aktive chronische Läsionen, ICL inaktive chronische Läsionen, Ak Antikörper

MS übertragen werden können. Tatsächlich hat $\text{IFN-}\gamma$ im therapeutischen Versuch eine Verschlimmerung der Schübe erzeugt. $\text{TNF-}\beta$ weist insgesamt das gleiche Wirkungsspektrum auf wie $\text{TNF-}\alpha$. IL-6 spielt eine eher mehrdeutige Rolle: Es handelt sich nicht im klassischen Sinn um ein entzündungsförderndes Zytokin, denn es hemmt die Bildung von $\text{TNF-}\alpha$, aber seine Expression im Bereich aktiver Läsionen deutet auf eine Mitbeteiligung hin [31] (Tabelle 9.3).

9.5.2.4 Humorale Immunität: B-Lymphozyten, Antikörper, Komplement

Das Vorhandensein von oligoklonalen Immunglobulinen (Ig) im Liquor ist eine wichtige Komponente der immunologischen Veränderungen bei der MS. Dennoch bleibt die Bedeutung dieses Befundes hinsichtlich des pathogenetischen Wertes unklar [7]. Über die Bedeutung verschiedener Serum-Autoantikörper gegen ZNS-Antigene wird noch immer gestritten. Es konnte gezeigt werden, dass Serum von MS-Patienten *in vitro* mit einer Häufigkeit demyelinisierend wirkt, die mit der Verlaufsgeschwindigkeit korreliert, aber eine Verarmung an Ig hemmt nicht oder allenfalls nur gering seine myelintoxische Wirksamkeit [32]. Dennoch scheinen Autoantikörper beteiligt zu sein, wie der hohe Anteil der Antikörper bildenden Zellen, hauptsächlich anti-MBP, im Bereich der Plaques sowie die Tatsache belegen, dass die am stärksten demyelinisierenden Tiermodelle der EAE unter Zugabe von Autoantikörpern gewonnen werden [20]. Autoantikörper ermöglichen die Fixierung von Zellen, die einen Rezeptor für das Fc-Fragment besitzen, an Myelinmembranen, beispielsweise Mikrogliazellen, die das Myelin schädigen können. Es wurde ferner nachgewiesen, dass Autoantikörper (anti-MAG und anti-MOG) eine Entmarkung durch Komplementaktivierung induzieren. Obwohl die Synthese klassischerweise in der Leber erfolgt, können Makrophagen, Mikrogliazellen und Astrozyten bestimmte Komplementfaktoren im Bereich der Läsionen bilden, und im Liquor wurde der Verbrauch von C9 nachgewiesen. Das Komplement kann auch unabhängig von den Autoantikörpern das Myelin zersetzen, indem es lytische Komplexe bildet, deren Konzentration im Verlauf einer MS sowohl im Serum als auch im Liquor erhöht ist. Diese lytischen Komplexe führen zur Porenbildung an der Myelinscheide, wodurch der Einstrom Calcium-abhängiger Proteasen ermöglicht wird, die ihrerseits das MBP spalten.

9.5.3 Oligodendrozyten

9.5.3.1 Argumente gegen eine initiale Schädigung

Die MS ist keine ursprüngliche Erkrankung des Oligodendrozyten. Die anatomischen Läsionen unterscheiden sich zu sehr von den ausgedehnten konfluierenden Entmarkungsherden der PML, die der Prototyp der Erkrankung ist, bei dem der Oligodendrozyt das erste Ziel des pathogenetischen

Prozesses darstellt [7]. Lassmann und Mitarbeiter haben nachgewiesen, dass bei einer frischen MS-Erkrankung im Bereich der aktiven Läsionen eindeutig Oligodendrozyten vorherrschten, die MOG exprimierten, verglichen mit denen, die lediglich die PLP-mRNA exprimierten [33]. Dies deutet darauf hin, dass reife Oligodendrozyten die anfänglichen Myelinattacken überleben und der Umfang der Oligodendroglia-Regeneration gering ist. Es ist durchaus möglich, dass im ZNS Vorstufen von Oligodendrogliazellen bleiben, die sich vermehren und sich bei Reparaturmechanismen differenzieren könnten.

9.5.3.2 Mechanismen, die an der Schädigung der Oligodendroglia beteiligt sind

Da die Oligodendrozyten keine MHC-II-Moleküle exprimieren, können sie nicht das Ziel von $CD4^+$ -Lymphozyten sein. Manche zytotoxischen $CD8^+$ -T-Zellklone können TNF- α als Reaktion auf Myelinpeptide im Zusammenhang mit MHC I bilden, was eine mögliche Beschädigung der Oligodendroglia über diesen Umweg nahelegt [22]. Die Oligodendrozyten können auch durch Vermittlung sekundärer Zytokine, wie Hitzeschockproteine (HSP), geschädigt werden. Diese werden durch sterbende Zellen sezerniert und von den $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten erkannt, deren Anteil im Bereich des Infiltrates mit dem Alter der Plaques zunimmt. Die Expression von HSP 65 durch unreife Oligodendrozyten wurde in den Randzonen der Plaques nachgewiesen [34]. Oligodendrozyten aktiver chronischer Läsionen exprimieren schließlich das Antigen Fas, ein Oberflächenmolekül, das mit dem TNFR p55 eine an der Apoptose beteiligte erhaltene Sequenz gemeinsam hat [35]. Der Fas-Ligand, der das Phänomen des „programmierten Zelltodes“ auslöst, findet sich im Übrigen an der Oberfläche aktivierter Mikrogliazellen.

9.6 Die Bedeutung der Faktoren, welche die Beendigung der Immunaggression fördern

9.6.1 Th2-Zytokine

Die Zytokine IL-4, IL-10 und TGF- β scheinen an der Beendigung bzw. der Verhütung der Demyelinisierungsphase im Bereich des ZNS beteiligt zu sein. Sie werden durch $CD4^+$ -Th2-Lymphozyten sezerniert und inaktivieren gleichzeitig $CD4^+$ -Th1-Zellen, Makrophagen und Mikrogliazellen. Das ebenfalls durch $CD8^+$ -T-Lymphozyten sezernierte TGF- β unterdrückt lokal die Bildung von Autoantikörpern und soll sogar eine Rolle bei der Remyelinisierung spielen, indem es Oligodendrozyten aktiviert. Es wurde eine erhöhte Expression der mRNA von IL-10 und TGF- β in peripheren mononukleären Zellen des Blutes und in Liquorzellen im Verlauf von Remissio-

nen von MS-Schüben nachgewiesen. Longitudinale Untersuchungen zeigten eine Abnahme von IL-10 mRNA vor den Schüben [36]. Durch *In-situ*-Hybridisierung konnte gezeigt werden, dass die Expression von TGF- β mRNA in peripheren Blutzellen bei Patienten mit milde verlaufender MS erhöht war [37].

9.6.2 Zellfaktoren: Apoptose im ZNS

Neuere Arbeiten, die sich ultrastruktureller Verfahren zum Nachweis von RNA-Fragmentierungen bedienen, ergaben, dass 5 bis 49 Prozent der $\alpha\beta$ T-Lymphozyten Apoptose im Bereich von EAE-Läsionen aufweisen [38, 39]. Es ist naheliegend sich vorzustellen, dass ein derartiger Mechanismus sich auch bei der MS abspielen könnte, was die Eliminierung autoreaktiver Klone ermöglichen würde. Um diese Apoptose zu erklären, sind mehrere Hypothesen im Gespräch:

- Zunahme der Bildung von Kortikosteroiden insgesamt, was aber nicht das damit einhergehende Fehlen der Apoptose in den peripheren lymphatischen Organen erklären würde.
- Senkung der Schwelle der lokalen Stimulierung durch entzündungsfördernde Zytokine oder koaktivierende Moleküle [38].

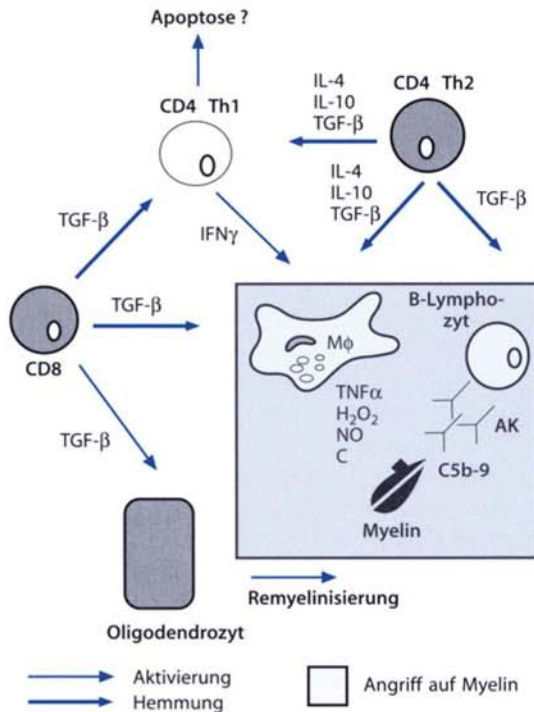


Abb. 9.3. An der Beendigung der Immunaggression beteiligte Faktoren

Ebenso liegt es im Bereich der Spekulation sich vorzustellen, dass diese Kontrollphänomene bei einer beginnenden MS wirksam sind und einen schubweisen Verlauf ohne Folgen ermöglichen. Ihr sekundärer Ausfall liefe auf eine ständige Attacke auf das ZNS und das Auftreten einer fortschreitenden Behinderung hinaus (Abb. 9.3).

9.7 Ausblick

Trotz der Fülle von Arbeiten lassen sich über die Pathogenese der MS mit Gewissheit nur wenige Feststellungen treffen. Der gemeinsame Einfluss von Umwelt- und genetischen Faktoren, die ein Bühnenstück in drei Akten ergeben – Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten, Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, Entmarkung –, liefert zwar eine schlüssige, aber noch zu undifferenzierte Erklärung. Trotz ihrer unbestreitbaren Beteiligung bleibt noch immer eine starke Unsicherheit bestehen, was die Umweltfaktoren und Einflüsse von Viren angeht. Die Suche nach verschiedenen verdächtigen Genen bei dieser wahrscheinlich polygenetischen Erkrankung wird vermutlich erst dann Erfolg haben, wenn die vollständige Kartierung des menschlichen Genoms abgeschlossen sein wird. Es liegt im Bereich des Möglichen, dass verschiedene Umwelt- und/oder Genfaktoren die verschiedenen klinischen Formen der Krankheit bedingen können, was das Verständnis der zugrundeliegenden Immunpathogenese zusätzlich kompliziert. Angesichts der Arbeiten über EAE ist die Schlüsselrolle autoreaktiver T-Zellen bei der Entmarkung sehr wahrscheinlich, doch die Identifizierung des ursprünglichen Ziels der Autoimmunaggression, wenn denn eine solche besteht, bleibt vorläufig ein Rätsel. Schließlich ist der Nachweis, dass die Entstehung der Läsionen eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke voraussetzt, wahrscheinlich der entscheidende Schritt nach vorn, selbst wenn die topographische Begrenzung der Läsionen auf die Umgebung der Venolen und die einzelnen Herde nach wie vor ungeklärt ist.

Literatur

1. Weiner L, Richard Shubin A, Fleming J (1994) Mechanisms of virus-induced demyelination and the relationship to multiple sclerosis. In: Herndon R, Seil F (eds) Multiple sclerosis. Current status of research and treatment. Demos, New York, p 67
2. Sanders V, Tourtelotte W (1997) Herpes viruses in active plaques of postmortem multiple sclerosis brain tissue. In: Abramsky O, Ovadia H (eds) Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy. Martin Dunitz, London, p 129
3. Murray R, Brown B, Brian D, Cabirac G (1992) Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 31:525–533

4. Hackett J, Swanson P, Leahy D et al. (1996) Search for retrovirus in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 40:805–809
5. Kinnunen E, Valle M, Piirainen L et al. (1990) Viral antibodies in MS: a nationwide co-twin study. *Arch Neurol* 47:743–746
6. Atkins G, Daly E, Sheahan B et al. (1990) MS and molecular mimicry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 16:179
7. Poser C (1993) The pathogenesis of multiple sclerosis. Additional considerations. *J Neurol Sci* 115 (suppl):S3–15
8. Wucherpfennig K, Strominger J (1995) Molecular mimicry in T-cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T-cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80:695–705
9. Oksenberg J, Seboun E, Hauser S (1996) Genetic of demyelinating diseases. *Brain Pathol* 6:289–302
10. Gusev E, Sudomoina M, Boiko A et al. (1997) TNF gene polymorphisms: associations with multiple sclerosis susceptibility and severity. In: Abramsky O, Ovadia H (eds) *Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy*. Martin Dunitz, London, p 35
11. Roth M, Dolbois L, Borot N et al. (1995) Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene polymorphisms and multiple sclerosis: no evidence of disease association with MOG. *J Neuroimmunol* 61 (2):117–122
12. Beall S, Concannon P, Charmley P et al. (1993) Susceptibility for multiple sclerosis is determined in part, by inheritance of a 175-kB region of the TCR-V β chain locus and HLA class II genes. *J Neuroimmunol* 45:53–60
13. Wei S, Charmley P, Birchfield R, Concannon P (1995) Human T-cell receptor V β gene polymorphism and multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 56:963–969
14. Wood N, Sawcer S, Kellar-Wood H et al. (1995) The T-cell receptor locus and susceptibility to multiple sclerosis. *Neurology* 45:1859–1863
15. Epplen C, Jäckel S, Santos E et al. (1997) Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. *Ann Neurol* 41:341–352
16. Kellar-Wood H, Robertson N, Govan G, Compston D, Harding A (1994) Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36:109–112
17. Zhang Y, Burger D, Saruhan G et al. (1993) The T-lymphocyte response against myelin-associated glycoprotein and myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 43:403–407
18. Racke M, Scott D, Quigley L et al. (1995) Distinct roles for B7-1 (CD-80) and B7-2 (CD-86) in the initiation of experimental allergic encephalomyelitis. *J Clin Inv* 96:2195–2203
19. Weller R, Engelhardt B, Phillips M (1996) Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain Pathol* 6:275–288
20. Bernard C, Ichikawa M, Johns T et al. (1997) Autoantigens in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. In: Abramsky O, Ovadia H (eds) *Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy*. Martin Dunitz, London, p 61
21. Hohlfeld R, Meinl E, Weber F et al. (1995) The role of autoimmune T-lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurology* 45 (suppl):S33–38
22. Brosnan C, Raine C (1996) Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 6:243–257

23. Oger J, Kastrukoff L, Li L, Paty D (1988) Multiple sclerosis: in relapsing patients, immune functions vary with disease activity as assessed by MRI. *Neurology* 38:1739-1744
24. Droogan A, McMillan S, Douglas J, Hawkins S (1996) Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: predominant intrathecal release of vascular cell adhesion molecule-1. *J Neuroimmunol* 64:185-191
25. Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A et al. (1997) Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 41:326-333
26. Möbner R, Fassbender K, Kühnen J et al. (1996) Circulating L-selectin in multiple sclerosis patients with active, gadolinium-enhancing brain plaques. *J Neuroimmunol* 65:61-65
27. Tsukada N, Matsuda M, Miyagi K, Yanagisawa N (1994) In vitro intercellular adhesion molecule-1 expression on brain endothelial cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 49:181-187
28. Rieckmann P, Martin S, Weichselbaum I et al. (1994) Serial analysis of circulating adhesion molecules and TNF receptor in serum from patients with multiple sclerosis: cICAM-1 is an indicator for relapse. *Neurology* 44:2367-2372
29. Newcombe J, Hawkins C, Henderson C et al. (1991) Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed post-mortem central nervous system tissue. *Brain* 114:1013-1023
30. Bruck W, Porada P, Poser S et al. (1995) Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 38:788-796
31. Link H, Matuszewicz D, Navikas V (1997) Cytokines IL-12, lymphotoxin- α , IL-6, perforin and IL-10 in multiple sclerosis. In: Abramsky O, Ovadia H (eds) *Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy*. Martin Dunitz, London, p 139
32. Seil F (1994) Effects of humoral factors on myelin in organotypic cultures. In: Herndon R, Seil F (eds) *Multiple sclerosis. Current status of research and treatment*. Demos, New York, p 33
33. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H et al. (1994) Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain* 117:1311-1322
34. Birnbaum G (1997) Heat shock proteins and multiple sclerosis. In: Abramsky O, Ovadia H (eds) *Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy*. Martin Dunitz, London, p 175
35. Nagata S, Golstein P (1995) The Fas death factor. *Science* 267:1449-1455
36. Söderström M, Hillert J, Link J (1995) Expression of INF- γ , IL-4 and TGF- β in multiple sclerosis in relation to HLA-Dw2 phenotype and stage of disease. *Multiple sclerosis* 1:173-180
37. Link J, Söderström M, Olson T et al. (1994) Increased transforming growth factor- β , interleukin-4 in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36:379-386
38. Pender M, McCombe P, Yoong G (1992) Apoptosis of $\alpha\beta$ T-lymphocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis: its possible implications for recovery and acquired tolerance. *J Autoimmun* 5:401-410
39. Schmied M, Breitschopf H, Gold R et al. (1993) Apoptosis of T lymphocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis. Evidence for programmed cell death as a mechanism to control inflammation in the brain. *Am J Pathol* 143:446-452