

---

# Immunpathologie der Multiplen Sklerose

T. KUHLMANN, W. BRÜCK

## EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der entmarkte Plaque ist das Hauptcharakteristikum dieser Erkrankung. Die demyelinisierten Herde sind bevorzugt im Bereich der Kleinhirnstiele, der Nervi optici, der periventriculären weißen Substanz und im Rückenmark lokalisiert, seltener finden sie sich in den Kerngebieten des Hirnstamms oder in der Großhirnrinde. Innerhalb der Plaques kommt es zu einer Zerstörung des Myelins und/oder der Oligodendrozyten, begleitet von einer Entzündungsreaktion (Lassmann 1998; Prineas 1985). Das entzündliche Infiltrat setzt sich hauptsächlich aus Lymphozyten und Makrophagen zusammen. Trotz dieser grundsätzlichen Gemeinsamkeiten gibt es jedoch Kriterien, anhand derer unterschiedliche histologische Subtypen definiert werden können (Lucchinetti et al. 1996). In MS-Läsionen finden sich ganz unterschiedliche Veränderungen hinsichtlich der Myelin- und Oligodendrozytenschädigung. Einige Patienten weisen einen fast vollständigen Verlust an Oligodendrozyten in den Plaques auf, bei anderen ist lediglich das Myelin zerstört. Gelegentlich kommt es auch zu einer Rekrutierung von Oligodendrozytenvorläuferzellen (Lucchinetti et al. 1999). Mit einem einheitlichen Schädigungsmechanismus lassen sich diese unterschiedlichen histopathologischen Befunde nur schwer erklären. Vielmehr ist anzunehmen, dass verschiedene immunologische und toxische Mechanismen für diese unterschiedlichen histologischen Muster verantwortlich sind. In tierexperimentellen Studien, In-vitro-Versuchen und histopathologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine ganze Reihe von Schädigungsmechanismen zu einer Zerstörung von Oligodendrozyten und/oder Myelin führen können. Zum Beispiel können myelinspezifische T-Zellen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Hirnparenchym eine Autoimmunreaktion auslösen (Berger et al. 1997). Zytotoxische T-Zellen, humorale Faktoren, Zytokine (TNF- $\alpha$  (Burgmaier et al. 2000; Cammer 2000) und toxische Metabolite (Sauerstoffradikale, NO; Griot et al. 1990; Juurlink et al. 1998; Merrill et al. 1993) können zu weiteren Schäden an Myelin und/oder Oligodendrozyten führen. Eventuell führen aber auch andere metabolische, toxische oder durch eine Virusinfektion verursachte Schädigungen der Oligodendrozyten zu einer Zerstörung des Myelins, gefolgt von einer Entzündungsreaktion (Rodriguez und Scheithauer 1994).

### Immunpathogenetische Subtypen

Untersucht man MS-Läsionen mit Hilfe verschiedener immunhistochemischer und molekularbiologischer Methoden lassen sich vier verschiedene immunpathogenetische Subtypen differenzieren (Lucchinetti et al. 2000). Zwei Subtypen (I und II) zeigen große Ähnlichkeiten mit T-Zell- oder T-Zell/An-

**Tabelle 1.** Charakteristika der verschiedenen immunpathogenetischen Muster

Muster	Charakteristika
Muster I	Oligodendrozytenerhalt T-Zell- und Makrophageninfiltration Schnelle und fast vollständige Remyelinisierung
Muster II	T-Zell- und Makrophageninfiltration Plasmazellen Immunglobulin- und Komplementablagerungen Oligodendrozytenverlust Rekrutierung von oligodendroglialen Vorläuferzellen
Muster III	Oligodendrozytendystrophie Schwächere T-Zellinfiltration Gestörte Myelinexpression: selektiver Verlust von MAG, Überexpression von MOG Apoptotische Oligodendrozyten
Muster IV	Primäre Degeneration von Oligodendrozyten in der weißen Substanz T-Zell- und Makrophageninfiltration Vollständiger Verlust der Oligodendrozyten im Plaque



**Abb. 1.** Immunpathogenetisches Spektrum der MS. In allen Mustern finden sich Makrophagen und T-Zellen; Immunglobulin- und Komplementablagerungen lassen sich nur in Muster II nachweisen. Während in Muster III zumindest noch ein Teil der Oligodendrozyten im Plaque erhalten ist, zeichnet sich Muster IV durch einen vollständigen Oligodendrozytenverlust aus

tikörper-medierten autoimmunen Enzephalomyelitiden (EAE) der Maus bzw. der Ratte. Die anderen beiden Subtypen (III und IV) zeichnen sich durch einen primären Oligodendrozytenschaden aus. Vergleichbare Veränderungen finden sich in viralen Enzephalitiden der Maus oder Ratte (Barac-Latas et al. 1997) oder in durch Toxinen induzierten demyelinisierten Läsionen (Ludwin und Johnson 1981; Tabelle 1, Abb. 1).

---

### **Muster I und II**

In diesen Mustern sind die T-Zellen die vorherrschende Zellpopulation, zusätzlich finden sich Makrophagen und Mikroglia. Im Muster II finden sich in den aktiv demyelinisierenden Läsionsarealen zusätzlich Immunglobulin- und Komplementablagerungen. Im Zentrum der Läsion liegen in beiden Mustern häufig kleine Venen oder Venolen. Die Plaques sind scharf begrenzt. Alle Myelinproteine (MBP, MOG, CNPase, PLP, MAG) werden gleichzeitig herunterreguliert. In aktiv demyelinisierenden Arealen ist die Anzahl der Oligodendrozyten vermindert, in den demyelinisierten und remyelinisierenden Läsionsbereichen lassen sich jedoch reichlich Oligodendrozyten nachweisen. Häufig finden sich remyelinisierte Plaques. In Muster II kommt es in aktiven Läsionsstadien zu einem Verlust der reifen Oligodendrozyten, der von einer Rekrutierung oligodendroglialer Vorläuferzellen gefolgt ist (Abb. 2).

---

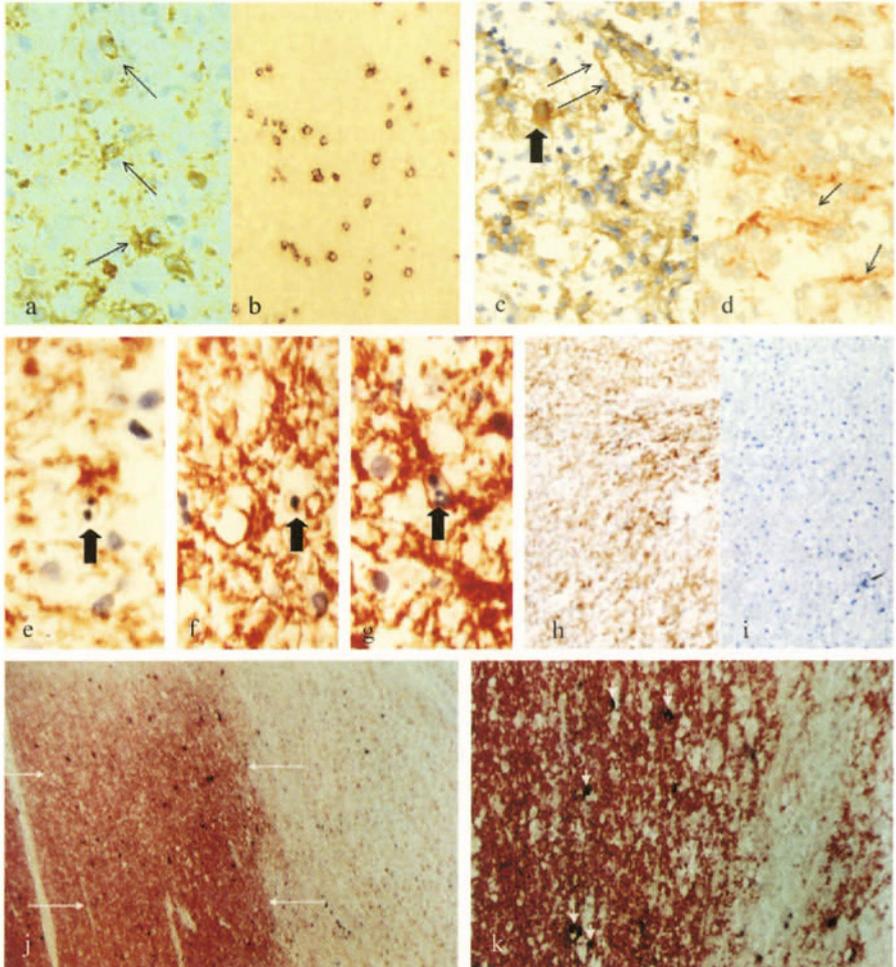
### **Muster III**

Das entzündliche Infiltrat besteht in diesem Muster ebenfalls aus Makrophagen, Mikroglia und T-Zellen; Immunglobulin- und Komplementablagerungen lassen sich jedoch nicht nachweisen. Die Läsionsgrenzen sind häufig unscharf begrenzt, sie scheinen sich diffus in die umgebende weiße Substanz auszubreiten. Das entscheidende Merkmal dieser Läsion ist ein selektiver Verlust des myelinassoziierten Glykoproteins (MAG) im Plaque, während die anderen Myelinproteine noch exprimiert werden. Das Myelin-Oligodendrozytenglykoprotein wird im Vergleich zur weißen Substanz verstärkt exprimiert. In den Arealen mit einem selektiven Verlust des MAG-Proteins finden sich häufig apoptotische Oligodendrozyten. Das inaktive Plaquezentrum besitzt in der Regel kaum noch Oligodendrozyten, auch remyelinisierte Areale finden sich nur selten.

---

### **Muster IV**

Auch hier besteht das entzündliche Infiltrat hauptsächlich aus Makrophagen, Mikroglia und T-Zellen; Komplement- und Immunglobulinablagerungen sind nicht nachweisbar. Charakteristisch für diesen immunpathogenetischen Subtyp ist das Vorkommen von degenerierenden Oligodendrozyten in einem schmalen Saum außerhalb des Plaques. Diese Oligodendrozyten weisen jedoch nicht die typischen morphologischen Merkmale der Apoptose auf. Im



**Abb. 2 a-k.** Muster II (a-d): In derselben Läsion finden sich zahlreiche PLP-mRNA- positive (b) aber nur wenige MOG-positive (a) Oligodendrozyten. Immunglobulin- (c) und Komplementablagerungen (d) entlang der Myelinscheiden (*schmale Pfeile*). Zusätzlich erkennt man eine Plasmazelle (*großer Pfeil*). Muster III (e-i): Zahlreiche apoptotische Oligodendrozyten (e-g). Immunhistochemie für MBP. Deutliche MOG-Positivität (h) der Myelinscheiden bei fehlender MAG-Expression (i) im Plaque. Muster IV: In der der Läsion angrenzenden weißen Substanz liegen zahlreiche Oligodendrozyten mit DNA-Fragmentation (*Pfeile; j-k*)

inaktiven Plaquezentrum finden sich kaum noch Oligodendrozyten, remyelinisierte Areale sind ebenfalls nicht nachweisbar. In den Läsionen findet sich ein vollständiger Verlust aller Myelinproteine; ein selektiver Myelinproteinverlust wie im Muster III existiert nicht.

Innerhalb eines Patienten weisen die Plaques zum Zeitpunkt der Untersuchung alle dasselbe immunpathogenetische Muster auf. Allerdings scheinen sich diese Muster im Laufe der Zeit zu ändern. Muster I und II kann sowohl in frühen als auch in chronischen Läsionen gefunden werden, das Muster III

zeigt sich jedoch bis auf wenige Ausnahmen nur innerhalb der ersten Wochen nach Krankheitsbeginn.

---

## Diskussion

Die unterschiedlichen Muster belegen, dass möglicherweise differente pathogenetisch relevante Schädigungswege bei der MS beteiligt sind. Muster I und II weisen beide große, konfluierende, scharf begrenzte, perivenös lokalisierte Läsionen auf. Trotzdem gibt es deutliche Unterschiede. Im Typ II finden sich Immunglobulin- und Komplementablagerungen in den Bereichen der aktiven Demyelinisierung. Dies spricht für die wichtige Rolle der humoralen Entzündungskomponenten bei der Myelinzerstörung in diesem Muster. Ursache für die Demyelinisierung könnte hierbei eine Antikörper-Komplementvermittelte Demyelinisierung sein, wie man sie auch in einigen EAE-Modellen findet. Die Injektion von myelinspezifischen T-Zellen führt häufig vor allem zu einer Entzündungsreaktion, erst die gleichzeitige Gabe von Antimyelinantikörpern (und hier vor allem von Anti-MOG-Antikörpern) führt zur Bildung großer demyelinisierender Plaques (Adelmann et al. 1995; Amor et al. 1994; Johns et al. 1995; Linington et al. 1992). Ein weiterer möglicher Mechanismus ist eine antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC). In vitro binden myelinspezifische Antikörper an Oligodendrozyten und führen zu einer Opsonierung durch Makrophagen (Griot-Wenk et al. 1991). Entsprechende EAE-Modelle existieren ebenfalls (Piddlesden et al. 1991).

In Muster I dagegen fehlen diese Immunglobulin- und Komplementablagerungen. Für die Zerstörung der Myelinscheiden sind hier eventuell toxische Substanzen verantwortlich, die von Makrophagen produziert werden. In vitro können apoptotischer oder nekrotischer Zelltod von Oligodendrozyten durch Zytokine (D'Souza et al. 1996; Selmaj et al. 1991 a), Sauerstoffradikale (Griot et al. 1990) oder NO (Mitrovic et al. 1994) induziert werden. Das Zytokin TNF- $\alpha$  zum Beispiel, das in vitro zur Apoptose von Oligodendrozyten führt (Selmaj u. Raine 1988) und auch in MS-Läsionen bereits nachgewiesen werden konnte (Selmaj et al. 1991 b; Bitsch et al. 2000), scheint eine wichtige Rolle beim Entzündungsprozess im ZNS zu übernehmen. Transgene, TNF- $\alpha$  überexprimierende Mäuse entwickeln spontan entzündlich demyelinisierende Herde im ZNS (Probert et al. 1995). Andere Zytokine, wie zum Beispiel Lymphotoxin (Selmaj et al. 1991 a) und Perforin (Scolding et al. 1990), führen zu einer selektiven Lyse von Oligodendrozyten in vitro.

Muster III unterscheidet sich deutlich von Muster I und II. Hier steht der selektive Verlust des Myelinproteins MAG und der Untergang von Oligodendrozyten durch Apoptose im Vordergrund. Eine Reihe von Publikationen berichtet über eine solche selektiv veränderte Myelinexpression in demyelinisierenden Erkrankungen, wie zum Beispiel der progressiven multifokalen Enzephalopathie (Itoyama et al. 1980, 1982). MAG ist in den periaxonalen Regionen der Myelinscheide lokalisiert und somit am weitesten vom oligodendroglialen Zellkern entfernt. Damit bildet es eine „Schwachstelle“ des Oligodendrozyten. Der selektive Verlust des MAG-Proteins charakterisiert somit eventuell beginnende dystrophe Veränderungen der Oligodendrozyten. Ultra-

strukturelle Untersuchungen von Oligodendrozyten in MS-Läsionen zeigen frühe Veränderungen in den periaxonalen Bereichen der Myelinscheiden (Rodriguez u. Scheithauer 1994). Ähnliche Veränderungen sind in toxisch geschädigten Oligodendrozyten (Ludwin u. Johnson 1981) und in virusinduzierten demyelinisierenden Prozessen beobachtet worden (Rodriguez et al. 1993).

In Muster IV kommt es ebenfalls primär zu einem Oligodendrozytenschaden, der von einer sekundären Demyelinisierung gefolgt ist. Die Oligodendrozyten in der dem Plaque angrenzenden weißen Substanz degenerieren und gehen zugrunde. Die Ursachen für diesen Subtyp, der sich lediglich in wenigen Patienten mit einer primär progredienten MS findet, sind völlig unklar. Eventuell besitzen diese Oligodendrozyten einen genetischen Defekt, der zusammen mit anderen, z. B. inflammatorischen Triggern, zum Zelluntergang führen könnte. Vielleicht spielt in diesem Subtyp auch eine persistierende Virusinfektion eine Rolle, allerdings konnten bisher ultrastrukturell keine entsprechenden Erreger identifiziert werden.

---

### Zusammenfassung

Die verschiedenen immunpathogenetischen Muster in MS-Läsionen sprechen dafür, dass unterschiedliche Pathomechanismen zur Demyelinisierung in MS-Plaques führen. Die klassische Autoimmunreaktion (Muster I und II) ist möglicherweise nur ein Mechanismus unter mehreren. Auch primäre Oligodendrozytenschäden (Muster III und IV) – seien sie metabolisch, genetisch oder virusinduziert – scheinen eine Rolle zu spielen. In allen Läsionen eines Patienten findet sich dasselbe Muster zu einem Zeitpunkt. Es ist aber durchaus denkbar, dass sich das Muster im Verlauf der Zeit verändert. Frühe MS-Läsionen ähneln den virusinduzierten Tiermodellen, in länger bestehenden Plaques dominieren dagegen die Autoimmunmuster I und II.

---

### Literatur

- Adelmann M, Wood J, Benzel I, Fiori P, Lassmann H, Matthieu J-M, Gardinier MJ, Dornmair K, Linington C (1995) The N-terminal domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induces acute demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J Neuroimmunol* 63:17–27
- Amor S, Groome N, Linington C, Morris MM, Dornmair K, Gardinier MV, Matthieu J-M, Baker D (1994) Identification of epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein for the induction of experimental allergic encephalomyelitis in SJL and Biozzi AB/H mice. *J Immunol* 153:4349–4356
- Barac-Latas V, Suchanek G, Breitschopf H, Stuehler A, Wege H, Lassmann H (1997) Patterns of oligodendrocyte pathology in coronavirus-induced subacute demyelinating encephalomyelitis in the Lewis rat. *Glia* 19:1–12
- Berger T, Weerth S, Kojima K, Linington C, Wekerle H, Lassmann H (1997) Experimental autoimmune encephalomyelitis: the antigen specificity of T lymphocytes determines the topography of lesions in the central and peripheral nervous system. *Lab Invest* 76:355–364
- Bitsch A, Kuhlmann T, da Costa C, Bunkowski S, Polak T, Brück W (2000) Tumour necrosis factor alpha mRNA expression in early multiple sclerosis lesions: correlation with demyelinating activity and oligodendrocyte pathology. *Glia* 29:366–375
- Burgmaier G, Schönrock ML, Kuhlmann T, Richter-Landsberg C, Brück W (2000) Association of increased bcl-2 expression with rescue from TNF- $\alpha$  induced cell death in the oligodendrocyte cell line OLN-93. *J Neurochem* (in press)

- Cammer W (2000) Effects of TNF $\alpha$  on immature and mature oligodendrocytes and their progenitors in vitro. *Brain Res* 864:213–219
- D'Souza SD, Alinauskas KA, Antel JP (1996) Ciliary neurotrophic factor selectively protects human oligodendrocytes from tumor necrosis factor-mediated injury. *J Neurosci Res* 43:289–298
- Griot-Wenk M, Griot C, Pfister H, Vandeveld M (1991) Antibody-dependent cellular cytotoxicity in antimyelin antibody-induced oligodendrocyte damage in vitro. *J Neuroimmunol* 33:145–155
- Griot C, Vandeveld M, Richard A, Peterhans E, Stocker R (1990) Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. *Free Rad Res Commun* 11:181–193
- Itoyama Y, Sternberger NH, Webster HD (1980) Immunocytochemical observations on the distribution of myelin associated glycoprotein and myelin basic protein in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 7:167–177
- Itoyama Y, Webster HD, Sternberger NH, Richardson EP, Walker DL, Quarles RH, Padgett BL (1982) Distribution of papovavirus, myelin-associated glycoprotein, and myelin-basic protein in progressive multifocal leukoencephalopathy lesions. *Ann Neurol* 11:396–407
- Johns TG, de Rosbo NK, Menon KK, Abo S, Gonzales MF, Bernard CCA (1995) Myelin oligodendrocyte glycoprotein induces a demyelinating encephalomyelitis resembling multiple sclerosis. *J Immunol* 154:5536–5541
- Juurlink BJH, Thorburne SK, Hertz L (1998) Peroxide-scavenging deficit underlies oligodendrocyte susceptibility to oxidative stress. *Glia* 22:371–378
- Lassmann H (1998) Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H et al. (eds) *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London, pp 323–358
- Linington C, Engelhardt B, Kapocs G, Lassmann H (1992) Induction of persistently demyelinated lesions in the rat following the repeated adoptive transfer of encephalitogenic T cells and demyelinating antibody. *J Neuroimmunol* 40:219–224
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (1999) A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 122:2279–2295
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707–717
- Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H (1996) Distinct patterns of Multiple Sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol* 6:259–274
- Ludwin SK, Johnson ES (1981) Evidence for a "Dying-back" gliopathy in demyelinating disease. *Ann Neurol* 9:301–305
- Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE (1993) Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol* 151:2132–2141
- Mitrovic B, Ignarro LJ, Montestrucque 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
- Piddlesden S, Lassmann H, Laffafian I, Morgan BP, Linington C (1991) Antibody-mediated demyelination in experimental allergic encephalomyelitis is independent of complement membrane attack complex formation. *Clin Exp Immunol* 83:245–250
- Prineas JW (1985) The neuropathology of multiple sclerosis. In: Koetsier JC (ed) *Demyelinating diseases*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp 213–257
- Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, Kontogeorgos G, Kollias G (1995) Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 92:11294–11298
- Rodriguez M, Scheithauer B (1994) Ultrastructure of multiple sclerosis. *Ultrastruct Pathol* 18:3–13
- Rodriguez M, Scheithauer BW, Forbes G, Kelly PJ (1993) Oligodendrocyte injury is an early event in lesions of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 68:627–636
- Scolding NJ, Jones J, Compston DAS, Morgan BP (1990) Oligodendrocyte susceptibility to injury by T-cell perforin. *Immunology* 70:6–10
- Selmaj K, Raine CS, Farooq M, Norton WT, Brosnan CF (1991a) Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes. Apoptosis induced by lymphotoxin. *J Immunol* 147:1522–1529
- Selmaj K, Raine CS, Cannella B, Brosnan CF (1991b) Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest* 87:949–954
- Selmaj KW, Raine CS (1988) Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 23:339–346