

**Diplomarbeit**

**Die Rolle der Astrozyten in der Multiplen Sklerose-  
Freund oder Feind?**

Ein Literaturreview

eingereicht von

**Brigitte Wilfling**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**LKH-Univ. Klinikum Graz**

**Abteilung für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Sonja Hochmeister**

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.10.2014

Brigitte Wilfling eh

## Danksagungen

Mein größter Dank geht an meine Betreuerin, Frau Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Sonja Hochmeister. DANKE, dass Sie mir stets bis zum Beenden der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind, mich beraten und geleitet haben, und mir trotzdem den Freiraum gelassen haben, mich selbst zu verwirklichen. Ohne diese hervorragende Unterstützung wäre es mir wirklich sehr schwer gefallen, eine gute wissenschaftliche Arbeit zu verfassen.

Mein zweitgrößter Dank gilt gleichermaßen meinem Mann Klaus, und meiner besten Freundin Simone. DANKE euch beiden, für alles was ihr bisher schon für mich getan habt. Ohne euch wären das Studium und das Beenden der Diplomarbeit nicht möglich gewesen. DANKE dass ihr mich auch immer und jederzeit versucht habt aufzubauen, und DANKE für die lieben aufmunternden Worte wenn es mir einmal nicht so gut gegangen ist. Ohne euch wäre ich nur halb so weit gekommen. DANKE, ich liebe Euch über alles.

Ein weiterer riesengroßer Dank gilt meinen Eltern, Brigitte und Robert Fruhwirth. DANKE, dass ihr schon immer an mich geglaubt habt, nie an mir und meinen Fähigkeiten gezweifelt und mir stets Mut und Durchhaltevermögen beigebracht habt. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich heute angelangt bin. DANKE, für die jahrelange Unterstützung, und für das stets offene Ohr, wenn es mir einmal nicht so toll ergangen ist. Ich liebe Euch.

Ich DANKE auch von Herzen meiner restlichen großen lieben Familie und meinen Freunden.

## Zusammenfassung

Die Rolle der Astrozyten in der Multiplen Sklerose wurde bisher in der Literatur als kontrovers beschrieben. In der frühen Multiplen Sklerose Forschung des 19. Jahrhunderts waren zunächst noch die Astrozyten im Fokus des Interesses; dann konzentrierten sich schließlich für lange Zeit alle Forschungsanstrengungen auf die Oligodendrozyten, von denen man dachte, sie spielen die einzige Rolle bei der Entstehung der Multiplen Sklerose sowohl als primärer Angriffspunkt der Immunreaktion als auch als verantwortliche für Reparatur des entstandenen Schadens im Sinne einer Remyelinisierung. Astrozyten, so dachte man, wären lediglich eine Art „Stützzellen“; und ihr Einfluss sei im Falle einer Schädigung des ZNS sogar schädlich, in dem sie mit der Bildung einer Glianarbe reagieren, die als undurchdringliche Barriere für remyelinisierende Oligodendrozyten wirkt und damit Reparaturprozesse behindert. Aus diesem Grund überlegte man wie man die Astrozytenaktivierung mittels einer medikamentösen Therapie verhindern könnte. Durch neue Studien ändert sich dieses Bild der Astrozyten in der letzten Zeit aber zunehmend. Es ist nun generell anerkannt dass Astrozyten doch mehr Qualitäten vorweisen können als bisher angenommen. So haben sie unter anderem eine bedeutende homöostatische Funktion bei der Entwicklung des Gehirns sowie auch im Gehirn des Erwachsenen, bei der Regeneration, bei der Regulation des Blutflusses, bei der Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke als auch im Falle der Schädigung bei ihrer Wiederherstellung.

Astrozyten sind viel mehr als gedacht. Sie sind nicht nur das Stützgerüst zwischen den Zellen, sondern haben die Fähigkeit abgestuft auf verschiedene Einflüsse zu reagieren und in weiterer Folge auch die Regeneration fördernde Einflüsse ausüben. Dieser Literaturreview fasst die wesentlichen Funktionen der Astrozyten in Gesundheit und Krankheit des ZNS zusammen und diskutiert ihre Rolle im speziellen im Rahmen der Multiplen Sklerose.

## **Abstract**

The role of astrocytes in the disease of multiple sclerosis has been discussed very controversial in literature for a long time. Whilst in early multiple sclerosis research of the 19<sup>th</sup> century astrocytes were considered to be the most important cellular players in multiple sclerosis, the research focus soon shifted totally towards the oligodendrocytes. Only the oligodendrocytes were long considered to play the key role in the development of multiple sclerosis as primary target of both demyelination and successful remyelination. Astrocytes on the other side were thought of just serving as supporting cells, only to be responsible for scar formation and failed remyelination in multiple sclerosis. Therefore, the aim was to prevent scarring through drug therapy for a long time.

The ever growing interest in astrocytes and their „real“ functions has led to the conduction of new studies and elaborate literature research, which now show results. Over the past few years there has been growing evidence that astrocytes have more functions than previously assumed. For example, astrocytes are important for homeostasis in the developing brain as well as in the adult brain and its regeneration after damage has occurred, furthermore the regulation of blood flow and the maintenance of the blood-brain- barrier. Furthermore, together with lymphocytes, astrocytes may play an important role in the inflammatory demyelination in an acute lesion, but also act as cellular mediators in the remyelination of the central nervous system at the same time.

Astrocytes have more essential functions than had previously been appreciated. This review aims to summarize the evidence of the role of the astrocytes in the central nervous system in health and disease with a special focus on multiple sclerosis.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	i
Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	ix
1 Einführung .....	- 1 -
1.1 Problemstellung .....	- 1 -
1.2 Zielsetzung .....	- 2 -
1.3 Forschungsfrage .....	- 2 -
2 Material und Methoden .....	- 2 -
2.1 Literaturrecherche .....	- 2 -
2.2 Aufbau der wissenschaftlichen Arbeit .....	- 3 -
3 Hintergrundwissen Multiple Sklerose .....	- 3 -
3.1 Epidemiologie .....	- 4 -
3.2 Prädilektionsstellen und Symptome .....	- 5 -
3.3 Pathologie und Histopathologie .....	- 7 -
3.4 Therapie .....	- 9 -
3.5 Prognose .....	- 9 -
4 Zellen des Nervensystem und ihre Funktionen .....	- 10 -
4.1 Nervenzellen .....	- 10 -
4.2 Oligodendrozyten .....	- 11 -
4.2.1 Oligodendrozyten unter physiologischen Bedingungen .....	- 11 -

4.2.2	Oligodendrozyten unter pathologischen Bedingungen .....	- 14 -
4.3	Astrozyten .....	- 17 -
4.3.1	Astrozyten unter physiologischen Bedingungen.....	- 17 -
4.3.2	Astrozyten unter pathologischen Bedingungen .....	- 24 -
4.3.3	Astrozyten in der MS .....	- 31 -
4.3.4	Astrozyten als primäres Target einer ZNS-Erkrankung-die Neuromyelitis optica (NMO) .....	- 38 -
5	Diskussion.....	- 38 -
6	Literaturverzeichnis .....	- 38 -
6.1	Internetquellen .....	- 38 -

## Glossar und Abkürzungen

ATP	Adenosin Triphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
AQP4	Wasserkanal Aquaporin-4
BBB	Blut- Hirn- Schranke
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BLBP	Brain lipid-binding protein
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CNTF	Ciliary neurotrophic factor
d.h.	das heißt
D-Serin	die Aminosäure Serin dextro
et al.	u.a. unter anderem
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GDNF	glial-cell-derived neurotrophic factor
GFAP	gliofibrilläres Protein
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
IL1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
INF	Interferon-gamma
in –vitro	im Glas
iv.	intravenös
IV. Ventrikel	4.Ventrikel
K <sup>+</sup>	Kalium
LPS	Lipopolysaccharide
MS	Multiple Sklerose
MRT	Magnet Resonanz Tomographie

Neuritis n. optici	Neuritis nervi optici
NA+	Natrium
NFKB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NGF	nerv growth factor
NH	Stickstoff
NMO-IgG-Antikörpern	Neuromyelitis optica Immunglobulin G- Antikörper
NO	Stickstoffmonoxid
NT-3	Neurotrophin-3
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
Olig2	Oligodendrocyte transcription factor
PNS	peripheres Nervensystem
PPMS	primary progressive MS
RRMS	relapsing remitting MS
SOCS3	Suppressor of cytokine signaling 3
SPMS	secondary progressive MS
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
ZNS	zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema der Verlaufsformen der Multiplen Sklerose .....	- 6 -
Abbildung 2:	Typisches Hahnenkamm- Muster von entzündlich demyelinisierten Läsionen (periventrikulär) bei MS im MRT. ....	- 7 -
Abbildung 3:	Schnittpräparat eines Gehirns nach 30 Jahren Verlauf einer MS.....	- 8 -
Abbildung 4:	Wesentliche histopathologische Merkmale eines ZNS mit Multipler Sklerose. ....	- 8 -
Abbildung 5:	Aufbau eines Neurons.....	- 10 -
Abbildung 6:	Schematische Darstellung von Oligodendrozyten und ihrer Beziehungen zu Neuronen und Astrozyten sowie einer Myelinscheide mit Ranvier'schen Schürring.....	- 12 -
Abbildung 7:	Entwicklung der Oligodendrozyten.....	- 12 -
Abbildung 8:	Auswirkung der Demyelinisierung auf die Erregungsweiterleitung .....	- 14 -
Abbildung 9:	Klüver Barrera Färbung eines Kleinhirns mit einer Vielzahl an MS- Läsionen in verschiedenen Stadien.....	- 16 -
Abbildung 10:	Protoplastischer Astrozyt .....	- 17 -
Abbildung 11:	Fibrillärer Astrozyt .....	- 18 -
Abbildung 12:	Entwicklung der Astrozyten.....	- 18 -
Abbildung 13:	physiologische Aufgaben der Astrozyten an der Bluthirnschranke .....	- 22 -
Abbildung 14:	zerebrale Kapillare .....	- 23 -
Abbildung 15:	unterschiedliche Stadien der Astrogliose .....	- 27 -

Abbildung 16: Immunhistochemische Färbung der Astrozyten mit GFAP in unterschiedlichen Stadien der Astrogliose in pathologischen Präparaten .....	- 28 -
Abbildung 17: Schematische Darstellung der derzeitigen Datenlage zur Funktion der Astrozyten in der Pathogenese der Multiplen Sklerose.....	- 35 -
Abbildung 18: Neuromyelitis optica.....	- 40 -

# 1 Einführung

## 1.1 Problemstellung

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters und ist von bedeutender sozioökonomischer Bedeutung, da sie neben traumatischen Ursachen auch eine der häufigsten Ursachen für eine Invalidität und Arbeitsunfähigkeit bei jungen Erwachsenen darstellt. Weltweit sind rund zwei Millionen Menschen davon betroffen. (Lalive 2008, Dutta und Trapp 2011).

Die Multiple Sklerose gilt als der bei weitem am verbreitetsten auftretende Vertreter einer inflammatorischen demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Erkrankung tritt idiopathisch (dh. aus bislang nicht vollständig geklärter Ursache) auf, betrifft ausschließlich das ZNS und dort besonders die weiße Substanz. Dort führen komplexe inflammatorische Reaktionen aus Lymphozyten, aktivierten Makrophagen sowie Mikroglia zu einer Demyelinisierung (Lassmann et al., 2007). Die Diagnosestellung erfolgt anhand des klinischen Verlaufs, den körperlichen Untersuchungen kombiniert mit bildgebenden Verfahren sowie biologischen Tests und dem Ausschluss anderer Ursachen wie etwa Infektionen oder Tumoren.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Multiple Sklerose eine T-Zell- vermittelte Autoimmunerkrankung, der genaue pathophysiologische Mechanismus konnte bislang trotz intensiver Forschung nicht vollständig aufgeklärt werden (Lalive 2008).

Die gegenwärtig verfügbaren Therapien der MS umfassen im wesentlichen mehr oder weniger immunsuppressive Substanzen, die entweder durch die bloße Reduktion der vorhandenen Entzündungszellen in der Peripherie direkt oder indirekt zu einer verminderten Einwanderung der vorhandenen Entzündungszellen ins ZNS auch zu einer verminderten Entzündungsreaktion und sämtlicher daraus resultierenden Folgen im Gehirn führt. Genaue Kenntnisse der Funktionen und Rollen der zellulären Keyplayer im ZNS sind die Voraussetzung für zukünftige, spezifischere- also auch direkt zentral neuroprotektiver- und weniger nebenwirkungsbehaftete Therapieoptionen.

## **1.2 Zielsetzung**

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über den aktuellen Stand der Kenntnisse über die Rolle der Astrozyten als relevante Zellen in der Multiplen Sklerose zu schaffen und ihre vielfältigen, aber bislang oft kaum beachteten Funktionen im ZNS herausstreichen. Im Weiteren sollen vielversprechende neue Erkenntnisse aufgezeigt und interpretiert werden, und auch eventuelle neue therapeutische Ansätze, die über die Beeinflussung der Astrozyten vermittelt werden, diskutiert werden.

## **1.3 Forschungsfrage**

*Welche Rolle spielen die Astrozyten in der Multiplen Sklerose- sind sie eher „Feind“ (im Sinne einer Hemmung von Reparaturprozessen) oder doch eher „Freund“ und hilfreich in Schadensbegrenzung und Förderung von Reparaturprozessen?*

Die Forschungsfrage ist für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam, für Frauen vielleicht etwas mehr, da sie häufiger an MS erkranken.

# **2 Material und Methoden**

## **2.1 Literaturrecherche**

Um die Kernfrage dieser Arbeit beantworten zu können, wurde eine umfangreiche Literaturrecherche betrieben. Für die Einleitung wurden einige Lehrbücher der Neurologie verwendet, für die restliche Arbeit erfolgte eine ausgedehnte Suche nach wissenschaftlichen Publikationen in der elektronischen Datenbank Pubmed.

Einige der eingegeben Schlüsselwörter waren:

multiple sclerosis, inflammatory demyelinating diseases, demyelination, remyelination, reactive astrogliosis, glial scar, GFAP, central nervous system, astrocytes, oligodendrocytes, glia, injury, axonal regeneration.

Der Zeitraum, aus der die Publikationen stammten, wurde nicht per se begrenzt, um auch mögliche kontroverse Betrachtungen über die Jahre ggf. besser erfassen zu können. Allerdings reicht die in der Pubmed erfasste Literatur höchstens in die 1960er Jahre zurück, was teilweise auf zusätzliches Zurückgreifen auf historische Literatur zum Thema (bzw. auf Reviews, die diese diskutierten) notwendig machte.

Durch diese Literaturrecherche lagen uns eine große Anzahl hauptsächlich englischsprachige wissenschaftliche Originalarbeiten zu diesem Thema vor, die zum Beispiel in den wissenschaftlichen Journalen GLIA, Journal of Neuroscience, Neuron, Nature Neuroscience Rev. oder ähnlich hochrangigen Journals publiziert wurden.

## **2.2 Aufbau der wissenschaftlichen Arbeit**

Die Arbeit wurde wie folgt aufgebaut:

1. Im Einleitungsteil wurde die grundsätzliche Problemstellung erörtert. Es wurden zudem die Forschungsfrage und die Zielsetzung der Diplomarbeit vorgestellt.
2. Im folgenden Teil wird versucht den LeserInnen ein fundiertes Hintergrundwissen zum besseren Verständnis der Thematik zu vermitteln.
3. Anschließend werden die Ergebnisse der bereits erfolgten Forschungen dargestellt.
4. Schlussendlich werden die wichtigsten Erkenntnisse zusammengefasst, interpretiert und die Forschungsfrage beantwortet.

## **3 Hintergrundwissen Multiple Sklerose**

Die Multiple Sklerose (MS), auch bekannt unter dem Namen Enzephalomyelitis disseminata oder disseminierte Sklerose, ist eine T-Zellvermittelte Autoimmunerkrankung und ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters (Lalive 2008). Die Autoimmunreaktion richtet sich gegen die Myelinscheiden und Axone im Gehirn und Rückenmark. Charakteristisch ist das Auftreten entzündlich- demyelinisierter Herde im zentralen Nervensystem, die, wie der Name besagt, räumlich und zeitlich disseminiert sind. Daraus resultiert eine „bunte“ neurologische Symptomatik und ein sehr variabler, nicht vorhersehbarer Verlauf.

### **3.1 Epidemiologie**

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr, und wie bei allen autoimmunbedingten Erkrankungen ist das weibliche Geschlecht deutlich häufiger betroffen (w: m 1,9- 3,1:1) Die Prävalenz schwankt je nach Region zwischen 1-200/100. 000 Einwohner und zeigt ein auffallendes Nord- Süd- Gefälle. Die Multiple Sklerose tritt gehäuft v.a. in Nord- und Mitteleuropa, in Nordamerika sowie in der Südhalbkugel in Australien und Neuseeland auf, jedoch eher selten oder kaum in Asien, Mexiko, Afrika, Alaska oder in der Karibik. (Stüve und Oksenberg 2006). Österreich liegt mit einer Prävalenzrate von 98,5/100.000 in einer Region mit hoher Erkrankungshäufigkeit.

Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren werden für diese Unterschiede verantwortlich gemacht. Weiße Personen mit mittel- oder nordeuropäischen Vorfahren sind verstärkt betroffen, während die schwarze Bevölkerung und die Ureinwohner der USA deutlich weniger häufig erkranken, auch die Volksgruppe der Inuit ist selten betroffen. (Lalive 2008, Derfuss 2012).

Eine Vielzahl an Umweltfaktoren und Infektionen (Hygienestandards) wurden als mit verursachend für die Auslösung einer MS diskutiert, insbesondere durch die Ergebnisse von Migrationsstudien von Personen die aus Regionen mit niedriger MS-Prävalenz in Regionen mit hoher Erkrankungsrate auswandern ( Kurtzke et al., 1991). Personen, die vor Ihrem 14. Lebensjahr auswanderten hatten dabei statistisch dasselbe Erkrankungsrisiko angenommen wie in Europa geborene Personen; erst im Erwachsenenalter ausgewanderte Personen behielten die niedrige MS- Erkrankungsrate ihrer Herkunftsländer. ( Kurtzke et al., 1991).

Relativ gesichert erscheint nach derzeitigem Wissenstand eine Assoziation mit erniedrigten Vitamin D- Spiegel, wie sie in den sonnenarmen Regionen Europas sehr häufig in der Bevölkerung auftreten und einer Infektion mit dem Epstein Barr Virus. (Derfuss et al., 2010)

Die genannten Unterschiede in den Erkrankungsraten verschiedener ethnischer Gruppen legt auch eine genetische Grundlage der Erkrankung nahe. 15- 20% der MS-Patienten haben ein betroffenes Familienmitglied, das genetische Risiko liegt allerdings auch bei eineiigen Zwillingen bei lediglich 30%, eine direkte Erbllichkeit ist also auszuschließen. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird eine allgemeine Neigung zu Autoimmunität vererbt; die Erkrankung selbst wird erst in

Zusammenwirkung von verschiedenen, größtenteils noch nicht bekannten Umweltfaktoren ausgelöst. (Derfuss et al., 2010)

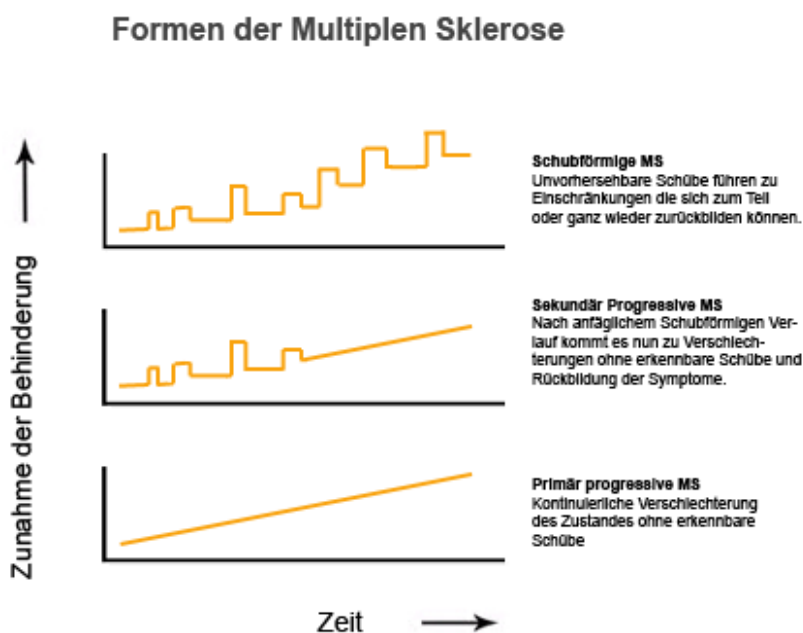
### **3.2 Prädilektionsstellen und Symptome**

Obwohl die entzündlich-demyelinisierenden Herde prinzipiell überall im ZNS auftreten können, gibt es gewisse Prädilektionsstellen, die in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik auch als diagnostische Kriterien im MRT herangezogen werden. Typisch ist das Auftreten von Läsionen periventrikulär und kortexnah (juxtacortikal) im Großhirn sowie im Hirnstamm, Kleinhirn und/ oder Rückenmark (infratentoriell). Als Ausdruck einer Aktivität müssen zur Diagnosestellung einer MS zumindest eine der vorhandenen Läsionen das MRT-Kontrastmittel Gadolinium aufnehmen. Aus der Lokalisation der Läsionen ergibt sich vielfach die klinische Symptomatik, wobei in der Mehrzahl der Patienten aber auch klinisch stumme Läsionen vorkommen.

Häufige Erstsymptome sind Sensibilitätsstörungen, die per Definition zumindest einige Tage anhalten und Sehstörungen wie Schleiersehen als Ausdruck einer Sehnervenentzündung. Weiters können im Verlauf Doppelbilder infolge einer Hirnstammläsion, aber auch Sprachstörungen oder Lähmungen auftreten. In späteren Stadien kann die Gehfähigkeit durch Anhäufung von Läsionen im Rückenmarksbereich und daraus resultierende Spastik zunehmend eingeschränkt sein und Miktionsstörungen auftreten. Auch kognitive Beeinträchtigungen können, besonders in späteren Krankheitsphasen bei zunehmender Beteiligung des cerebralen Kortex, auftreten.

Klinisch können folgende Verlaufsformen unterschieden werden:

- Schubförmig (RRMS), betrifft ca. 85% der Patienten. Nach der klinischen Erstmanifestation kommt es in variablen Zeitabständen zum erneuten Auftreten von neurologischen Symptomen je nach ihrer Lokalisation im ZNS mit nachfolgender vollständiger oder teilweiser Rückbildung.
- Sekundär progredient (SPMS)  
Nach einem langjährigen (meist ca. 20-25 Jahre) schubförmigen Verlauf kommt es meist zu einem Übergehen in eine sekundär progrediente Phase. Die Schübe werden seltener oder es gibt keine Schübe mehr, vorhandene Symptome verschlechtern sich aber stetig.
- Primär progredient: (PPMS) in 15 % der Fälle treten neurologische Symptome schleichend auf und nehmen dann zu. Diese Form tritt häufig bei einem späten Krankheitsbeginn auf. (Mattle et al., 2013)  
(Vgl. dazu Abb. 1)



**Abbildung 1: Schema der Verlaufsformen der Multiplen Sklerose**  
<http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/392985> (Stand 25.7.2014).

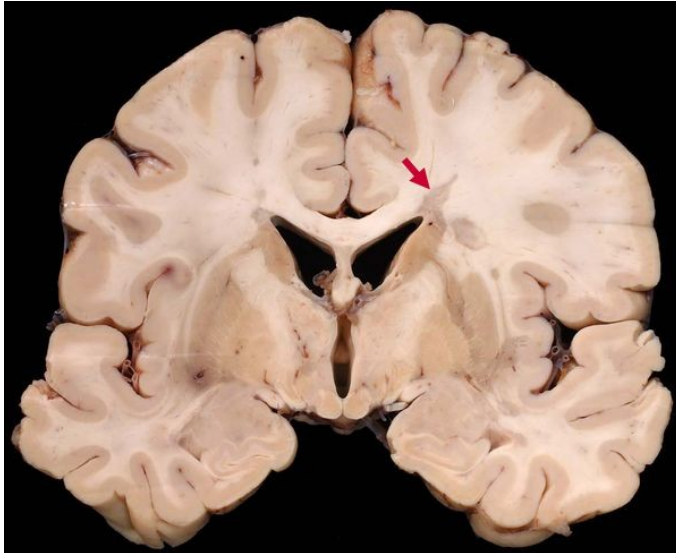


**Abbildung 2: Typisches Hahnenkamm- Muster von entzündlich demyelinisierten Läsionen (periventrikulär) bei MS im MRT.**

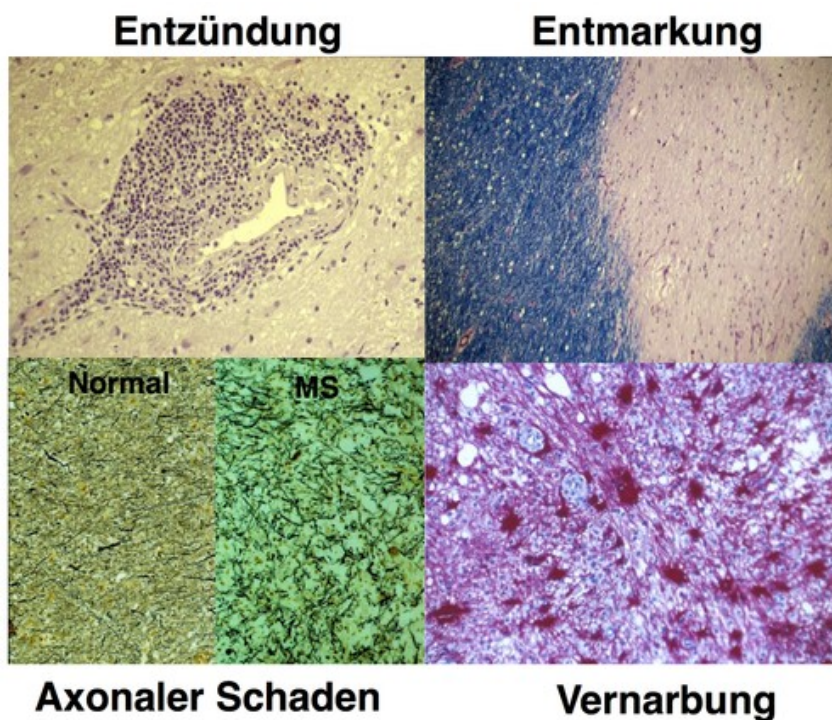
Grafik erstellt von Prof.C. Enzinger, 2012.

### ***3.3 Pathologie und Histopathologie***

In der Pathologie findet man makroskopisch zuerst weiche, graurötliche (mikroskopisch entzündlich-demyelinisierend), später (besonders nach langer Krankheitsdauer) vermehrt auch harte, graue Entmarkungsherde („sklerotische Plaques“), die sich mikroskopisch als Astrogliawucherungen oder –narben ohne Zeichen von Remyelinisierung darstellen. Die Läsionen sind verstreut v.a. nahe der Ventrikel, im Hirnstamm, im Kleinhirn sowie im Rückenmark zu finden. Meistens findet man zudem, vor allem in späteren Stadien, eine diffuse Hirnatrophie (Mahsur et al., 2013). Primär findet sich bei der MS keine Axondegeneration, im Verlauf einer langjährigen Erkrankung kann diese sich aber doch sekundär einstellen.



**Abbildung 3: Schnittpräparat eines Gehirns nach 30 Jahren Verlauf einer MS.**  
 Der rote Pfeil markiert periventrikulär betonte Entmarkungsherde (irregulär begrenzte Grauverfärbung des Marklagers).  
<http://pictures.doccheck.com/de/photos/2/18848/entmarkungsherde-bei-multipler-sklerose-ms>  
 (Stand 24.7.2014).



**Abbildung 4: Wesentliche histopathologische Merkmale eines ZNS mit Multipler Sklerose.**  
 Aktive Läsionen stellen sich mikroskopisch als entzündlich- demyelinisierte Herde dar, in deren Zentrum sich oft eine dilatierte Vene mit entzündlich (lympho-plasmazellulär) infiltrierter Wand befindet (Abb. 4 oben links). Die Demyelinisierung zeigt sich als Rosaverfärbung des normalerweise in der Myelinfärbung nach Klüver Barrera blau gefärbten Myelins (Abb.4 oben rechts). Nach langjährigem Krankheitsverlauf kann sich auch ein diffuser axonaler Schaden einstellen (Abb. 4 links unten, Silberfärbung nach Bielschowski). Abb. 4 rechts unten zeigt eine Glianarbenbildung, die nach massiver Gewebszerstörung und fehlgeschlagener Remyelinisierung die entstandene Lücke auffüllt (Immunhistochemie mit dem Astrozytenmarker GFAP zur

Darstellung der Überwucherung mit Astrozyten).  
<http://quizlet.com/17955203/tb-neuro-multiple-sklerose-flash-cards/> (Stand 25.7.2014).

### **3.4 Therapie**

Die gegenwärtigen Therapieoptionen der Multiplen Sklerose sind leider begrenzt. Zur Schubbehandlung eines klinisch relevanten Schubes erfolgt eine hochdosierte i.v. Cortisonstoßtherapie über 3-5 Tage, die den Schub rascher abklingen lässt. Zudem kann eine Intervalltherapie mit immunmodulierenden oder immunsuppressiven Substanzen eingeleitet werden, um das Auftreten von weiteren entzündlich demyelinisierenden Herden möglichst zu verhindern oder zumindest zu reduzieren. Unterstützend erfolgt eine symptomatische Behandlung (z.B. antispastisch wirkende Medikamente) und physiotherapeutische Beübung zur bestmöglichen Erhaltung der Gehfähigkeit auch in späten Stadien der Erkrankung. Untersuchungen zum zellulären Ablauf einer Remyelinisierung sind gegenwärtig Ziel intensiver Forschung, da man sich durch spezifische Förderung regenerationsbegünstigender Faktoren verbesserte Therapieoptionen erhofft.

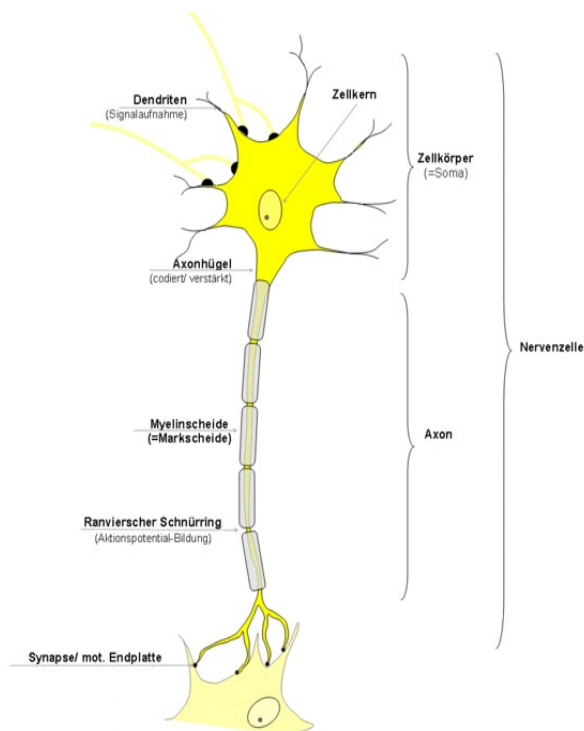
### **3.5 Prognose**

Die Prognose ist für den einzelnen Patienten leider kaum oder nur nach langjähriger Verlaufsbeobachtung einzuschätzen. Mit einer statistisch schlechteren Prognose assoziiert ist eine hohe Schubrate innerhalb der ersten zwei bis drei Erkrankungsjahre, eine bereits initial unvollständige Rückbildung der Schübe und motorische Ausfälle bereits in der Frühphase, männliches Geschlecht und ein hohes Erstmanifestationsalter (Derfuss 2012). Statistisch bleibt im Durchschnitt ca. 1/3 der Patienten arbeitsfähig, 1/3 hat zwar Einschränkungen, kann aber alleine leben und 1/3 wird leider pflegebedürftig.

## 4 Zellen des Nervensystem und ihre Funktionen

Das zentrale Nervensystem des Menschen besteht aus ungefähr 100 Milliarden Neuronen und 10-mal so vielen Gliazellen. Zu den Gliazellen zählen Oligodendrozyten, Astrozyten, Ependymzellen und Mikrogliazellen. (Silbernagl et al., 2007). Dieses Stütz- und Hüllgewebe des ZNS wird als Neuroglia bezeichnet.

### 4.1 Nervenzellen



**Abbildung 5: Aufbau eines Neurons**

<http://de.wikipedia.org/wiki/Nervenzelle> ( Stand 16.8.2014).

Die Nervenzelle besteht aus einem Zellkörper und zwei verschiedenen Arten von Zellfortsätzen: die Dendriten und das Axon (Neurit). Über eine Vielzahl von Dendriten nimmt die Nervenzelle Erregungen von anderen benachbarten Nervenzellen auf, der Neurit hingegen dient der Fortleitung einer Erregung dieser Zelle in die Nähe anderer Zellen. Durch eine Umscheidung des Axons mit Gliazellen („Markscheide“, Myelinisierung) kann eine Spannungsänderung über den Fortsatz besonders schnell weitergeleitet, indem kurzzeitige Ionenströme durch besondere Kanäle in der Zellmembran zugelassen werden (saltatorische Erregungsleitung).

Die Axonenden schließlich stehen schließlich über Synapsen in Kontakt zu anderen Nervenzellen oder funktionell verbundenen anderen Zelltypen wie z.B. Muskelzellen oder Drüsenzellen. Auch wenn die Erregungsleitung selbst über die Nervenzellen bewerkstelligt wird, ist dennoch ein Zusammenwirken mit den Gliazellen essentiell bedeutsam für die reguläre Funktion des Nervensystems. Auf dies werden wir in den nächsten Abschnitten unter besonderer Berücksichtigung der Krankheitsprozesse in der Multiplen Sklerose detailliert eingehen.

## **4.2 Oligodendrozyten**

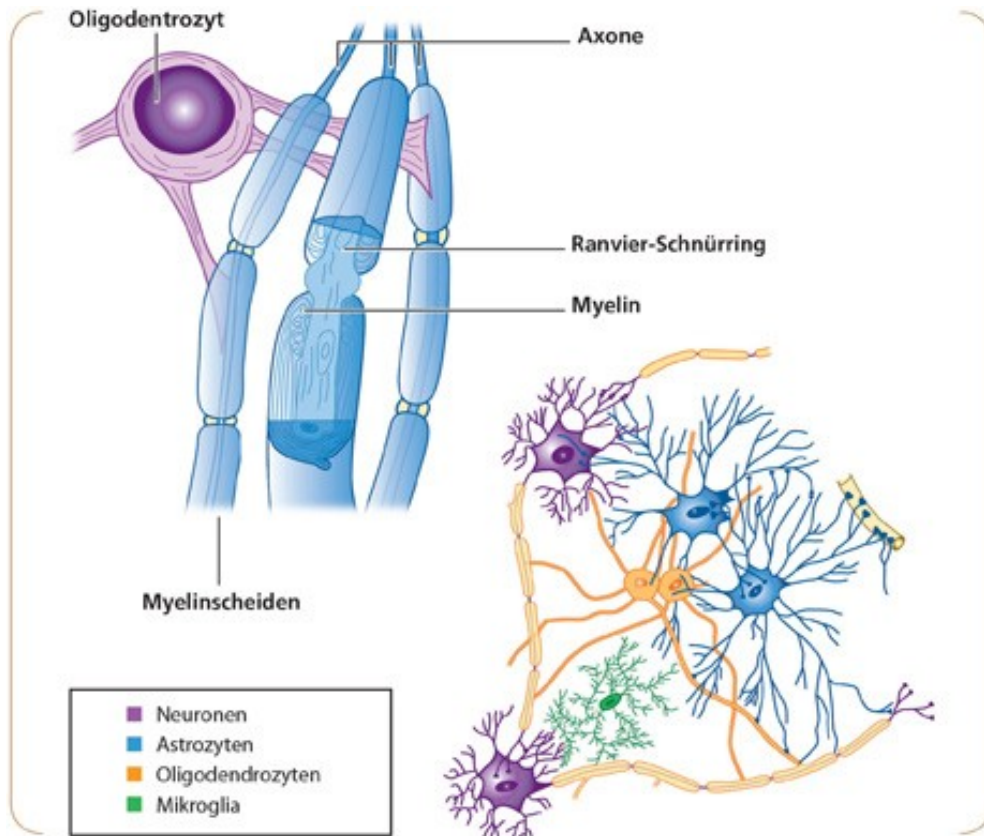
### **4.2.1 Oligodendrozyten unter physiologischen Bedingungen**

#### **4.2.1.1 Anatomie und Histologie**

Oligodendrozyten kommen ausschließlich im zentralen Nervensystem vor und haben, entsprechend der Namensbedeutung, morphologisch vergleichsweise wenige Ausläufer. Ihre Zellkerne sind relativ dunkel und klein. In der weißen Substanz liegen sie in Reihen zwischen den Nervenfasern als sogenannte interfazikuläre Glia vor. In der grauen Substanz fungieren sie als sogenannte Satellitenzellen und begleiten die Neurone. Die zellulären Fortsätze der Oligodendrozyten bilden die Markscheiden aus Myelin, die wie oben bereits erwähnt, die elektrische Isolierung der Axone der Nervenzellen ermöglichen (Kahle et al., 1975). Die Fortsätze eines einzelnen Oligodendrozyten können zur Myelinisierung mehrerer Axone beitragen. Ranvier- Schnürringe sind Lücken im Myelinmantel eines Axons, die wesentliche Bedeutung in der saltatorischen Erregungsleitung haben. (Baumann et al., 2001) (siehe Abb.6).

Die Aufgabe der Oligodendrozyten ist nicht nur die Axone zu umhüllen, sondern auch die „Verdichtung“ der Natrium Kanäle entlang eines Axons. (Kaplan et al., 1997). Man glaubt dass intakte Myelinscheiden zu einem erhöhten Axondurchmesser führen. (Sanchez et al., 1996)

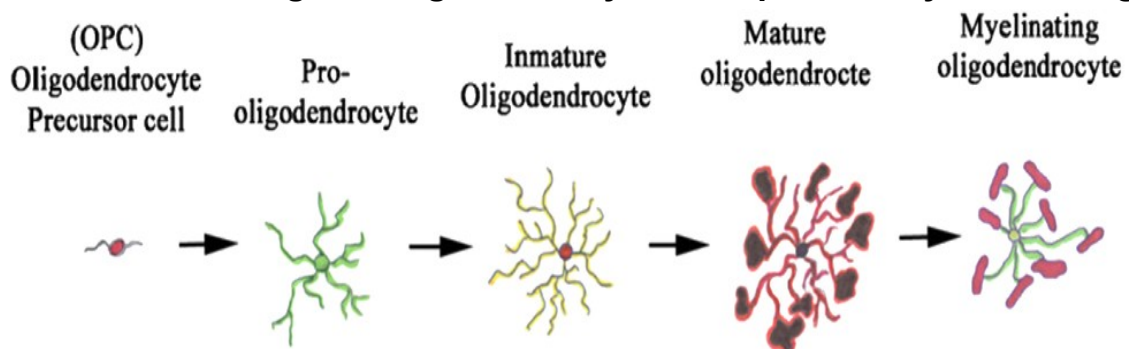
Die Oligodendrozyten unterstützen die Neurone zudem durch die Herstellung von glial-derived neurotrophic factor (GDNF), einem insulin- ähnlichem Wachstumsfaktor oder dem brain derived neurotrophic factor (BDNF). (Dougherty et al., 2000)



**Abbildung 6 : Schematische Darstellung von Oligodendrozyten und ihrer Beziehungen zu Neuronen und Astrozyten sowie einer Myelinscheide mit Ranvier'schen Schürring.**

<http://www.almirall.de/al/neurologie/infozentrum-neurologie/das-nervensystem/neuronen-struktur-und-funktion.php> (Stand 24.3.2014).

#### 4.2.1.2 Entstehung der Oligodendrozyten und primäre Myelinisierung



**Abbildung 7 : Entwicklung der Oligodendrozyten**

Eine Oligodendrozyten- Vorläuferzelle (OPC) durchläuft in ihrer Entwicklung mehrere Reifungsstadien bis zum voll ausgereiften myelinisierenden Oligodendrozyten.

<http://petryniaklab.com/2012/02/> (Stand 24.3.2014).

Beim Menschen sind, wie bei allen Säugetieren, die Keimzellen des ZNS pluripotente Stammzellen, die aus den neuroektodermalen Zellen des Neuralrohres entstehen. Ob aus diesen Stammzellen Neurone oder Gliazellen werden, ist abhängig von einwirkenden Umgebungseinflüssen und auch zellintrinsic Faktoren und kann über den Nachweis von zellspezifischen Markermolekülen verfolgt werden. In Säugetieren werden zunächst in der ersten Hälfte der Embryonalentwicklung die kortikalen Neurone angelegt, zeitgleich dazu entwickeln sich die Radialglia die die Neurone in ihrer Wanderung zum Kortex unterstützen und aus denen sich in weiterer Folge die Astrozyten herleiten. Die Oligodendrozyten gehören zu den letzten Zellen, die sich im ZNS entwickeln; sie kommen erst ins Spiel wenn der größte Teil der Neurone angelegt ist und die Axone die Verbindung zum Zielort hergestellt haben.

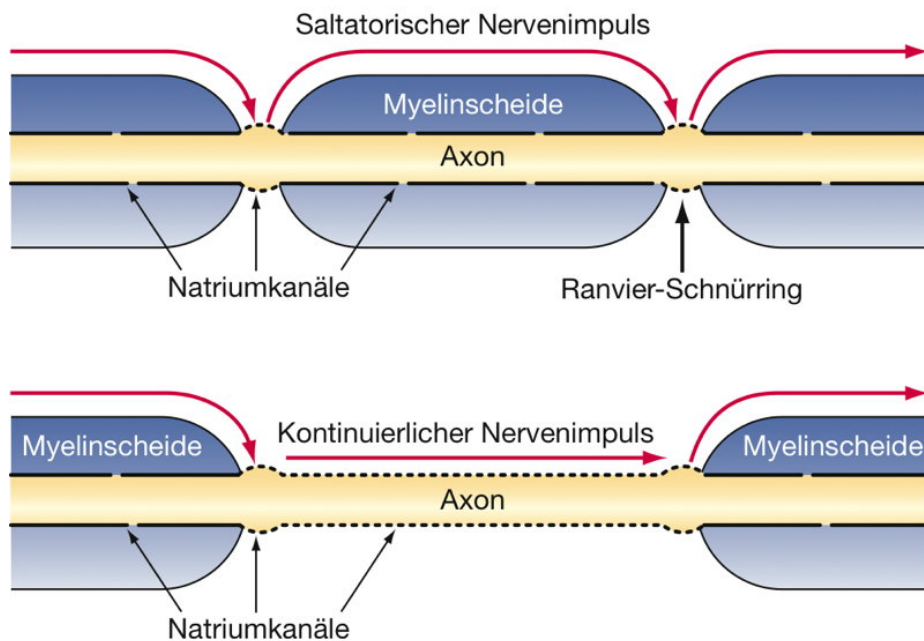
Die Oligodendrozyten-Vorläuferzellen entwickeln sich in den ventrikulären Zonen bzw. der Subventrikularzone, sind zu Mitose und Migration fähig und durchlaufen mehrere Zwischenstufen bis sie schließlich zu reifen myelinbildenden Oligodendrozyten werden( Abb. 7). Der Ablauf dieser Vorgänge wird von einer Vielzahl von lokal wirksamen Einflüssen gesteuert und kontrolliert. (Cai et al., 2005; Lu et al., 2002; Kessaris et al., 2006).

Auch im Erwachsenenalter können im ZNS, va. im Corpus callosum, noch einzelne Oligodendrozyten- Vorläuferzellen gefunden werde, aus denen sich im Rahmen von Reparaturprozessen neue myelinbildende Oligodendrozyten differenzieren können.

Die (primäre) Myelinisierung (oder auch Markreifung genannt) ist der Prozess der Ausstattung der Neurone mit Myelin im Rahmen der Embryonalentwicklung und wird eingeleitet durch die Aufnahme einer elektrischen Aktivität der Neuronen. Im Rahmen der Myelinisierung geht man davon aus, dass die Oligodendrozyten ihr Gewicht pro Tag verdreifachen. (Connor et al., 1996). Die optimale Myelinisierung ist ein energieaufwendiger Prozess; die Oligodendrozyten müssen vermehrt ATP und O<sub>2</sub> verbrauchen und eine erhöhte O<sub>2</sub>-Rate aufweisen. (McTigue et al., 2008). Für die Myelinisierung wird zudem Eisen als Cofaktor benötigt; die Oligodendrozyten sind auch die größten Speicher von Eisen im Gehirn. (Cheepsunthorn et al., 1998).

## 4.2.2 Oligodendrozyten unter pathologischen Bedingungen

### 4.2.2.1 Demyelinisierung



#### Abbildung 8 : Auswirkung der Demyelinisierung auf die Erregungsweiterleitung

Schematische Darstellung einer intakten Myelinscheide mit saltatorischer Erregungsleitung und darunter Darstellung der gestörten Nervenleitung infolge einer Demyelinisierung. Hier kommt es zu keiner „springenden“ Reizweiterleitung zwischen benachbarten Ranvier'schen Schnürringen mehr, sondern lediglich zu einer wesentlich langsameren kontinuierlichen Reizweiterleitung entlang des nackten Axons.

[http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp\\_H18\\_17\\_380](http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp_H18_17_380) (Stand 30.3.2014).

Die Myelinscheide umgibt unter physiologischen Bedingungen das zwischen zwei Ranvier-Schnürringen liegende Axon, auch Internodium genannt. Sie ist ausschlaggebend für die rasche Weiterleitung von Aktionspotentialen. Die Erregung wird von einem Schnürring auf den nächsten weitergegeben, wobei das Internodium selbst kein Aktionspotential auslösen kann. Der erste Schnürring gibt die Energie an den zweiten Schnürring weiter, und dieser an den dritten usw. Im Normalfall ist das Aktionspotential so groß, dass ein Schnürring auch komplett übersprungen werden kann. Es geht natürlich auch etwas Strom verloren, den zum Beispiel die einzelnen Ionenkanäle oder der Membrankondensator benötigen, aber in Summe führt dies zu einer beschleunigten Reizweiterleitung im Vergleich zu physiologischerweise marklosen Nervenfasern.

Eine Demyelinisierung, also ein Verlust der schützenden Myelinschichte, kann durch einen Mangel an Vitamin B12 oder Vitamin B6, durch toxische, entzündliche oder degenerative Nervenschäden ausgelöst werden; im Falle der MS eben durch eine entzündliche Reaktion. Im Internodium führt das zu einer Abnahme des Widerstands und zu einer Zunahme der Kapazität. Dadurch wird mehr Strom für die Depolarisation benötigt; falls der im ersten Schnürring erzeugte Strom nicht für eine Depolarisation ausreicht, um zum zweiten Schnürring zu gelangen, wird die Übertragung auch unterbrochen. In jeden Falle kommt es zu einer verlangsamten Übertragungszeit, da keine Schnürringe wie in der saltatorischen Erregungsweiterleitung übersprungen werden können und lediglich eine kontinuierliche Weiterleitung möglich ist. (Silbernagl et al., 2005).

#### **4.2.2.2 Remyelinisierung**

Die Remyelinisierung oder Wiederherstellung neuer Myelinscheiden nach einer Schädigung kann nicht von reifen Oligodendrozyten durchgeführt werden (Keirstead et al., 1997), sondern es kommt zur Bildung neuer reifer Oligodendrozyten. (Carroll et al., 1998) aus Vorläuferzellen (OPC, Oligodendrocyte precursor cells), die im Corpus callosum gefunden werden können.

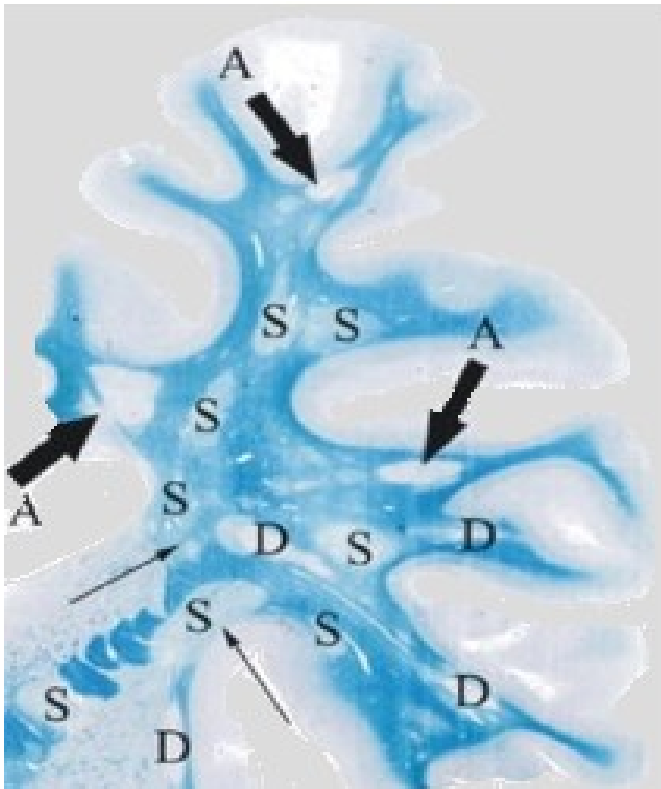
Die Remyelinisierung erfolgt in mehreren Schritten:

- Zuerst müssen Vorläuferzellen vom Ruhezustand in einen regenerativen Phänotyp umgewandelt werden. (Franklin et al., 2008). Wahrscheinlich wird diese Umwandlung von aktivierten Mikrogliazellen und Astrozyten ausgelöst. (Glezer et al., 2006). Die Vorläuferzellen haben im Gegensatz zu den reifen myelinisierenden Oligodendrozyten noch die Fähigkeit durch Migration zum Ort der Schädigung zu gelangen.
- Erst danach reifen die Vorläuferzellen zu remyelinisierenden Oligodendrozyten über Stufen, die der primären Myelinisierung ähneln.

Das pathologische Merkmal einer erfolgreichen Remyelinisierung im ZNS ist die Anwesenheit von Axonen mit im Vergleich zum Normalzustand zu dünnen Myelinscheiden (Suzuki et al., 1969), da dieser Reparaturprozess zwar die Leitfähigkeit wiederherstellen kann, aber meist nicht die Dicke der ursprünglichen

Myelinscheide erreicht. Bei der MS nennt man diese remyelinisierten Zonen die typischen Markschattenherde; fokale, scharf begrenzte Läsionen der weißen Substanz, die gekennzeichnet durch gleichmäßig dünne Myelinscheiden (Schlesinger H., 1909), die in einer klassischen Myelinfärbung wie der Klüver-Barrera Färbung im Vergleich zum intakten Myelin blasser gefärbt erscheint (Abb. 9). Das neu gebildete Myelin zeigt anfänglich noch eine entzündliche und eine demyelinisierende Aktivität in MS Läsionen. (Prineas et al., 1993)

Beim Abklingen der Entzündung in späten Stadien ist die Reparatur von Myelin aber langelig und stabil. (Patrikios et al., 2006)



**Abbildung 9: Klüver Barrera Färbung eines Kleinhirns mit einer Vielzahl an MS-Läsionen in verschiedenen Stadien**

Die Markschattenherde sind mit „S“ markiert und deutlich blasser blau gefärbt als als angrenzende ursprüngliche, intakt gebliebene Myelin. Stellen markiert mit „D“ zeigen demyelinisierte Areale. (Abbildung aus Bradl et al, 2009).

## 4.3 Astrozyten

### 4.3.1 Astrozyten unter physiologischen Bedingungen

#### 4.3.1.1 Morphologie und Anatomie

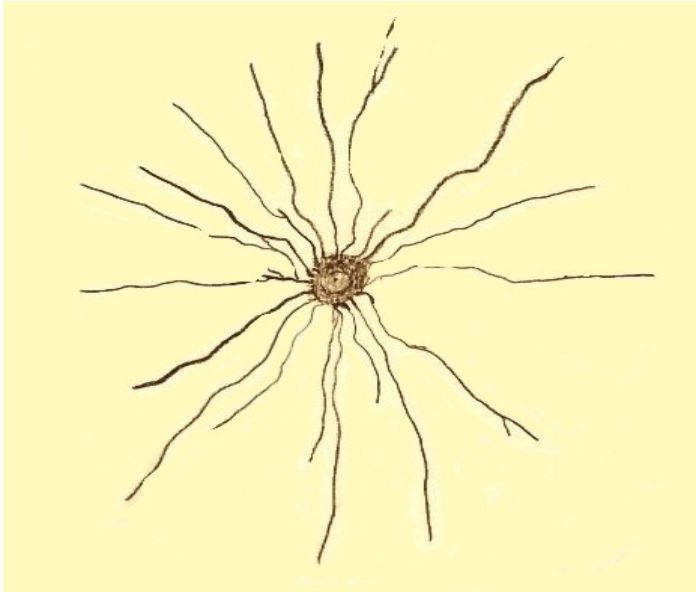
Astrozyten sind die häufigste Zellart im Gehirn des Säugetiers und umfassen 90 % des menschlichen Gehirns (Nair et al., 2008). Sie werden in allen Teilen des Gehirns gefunden. Ein einziger Astrozyt im Hippocampus oder Cortex gibt mehrere hunderte Dendriten ab um 100.000 oder mehr Synapsen von Neuronen zu kontaktieren. (Bushong et al., 2002).

Man unterscheidet 2 Arten von Astrozyten, nämlich die protoplastischen Astrozyten ( siehe Abb. 10) welche man überwiegend in der grauen Substanz findet und welche wenige Fortsätze haben, und die fibrillären Astrozyten (siehe Abb. 11), welche lange Fortsätze besitzen und welche man vermehrt in der weißen Substanz findet. Astrozyten haben neben einem großen, hellen Zellkern auch viele Fortsätze die der Zelle ein sternförmiges Aussehen verleihen und auch zur Namensgebung dieses Zelltyps Anlass gegeben hat. Der Zellkörper sowie die Fortsätze bestehen aus Gliafasern. Die Astrozyten wirken über diese Fortsätze als ein 3 dimensionales Stützgerüst, in dem die anderen Zelltypen des Nervensystems eingebettet sind. (Kahle et al., 2005).



**Abbildung 10 : Protoplastischer Astrozyt**

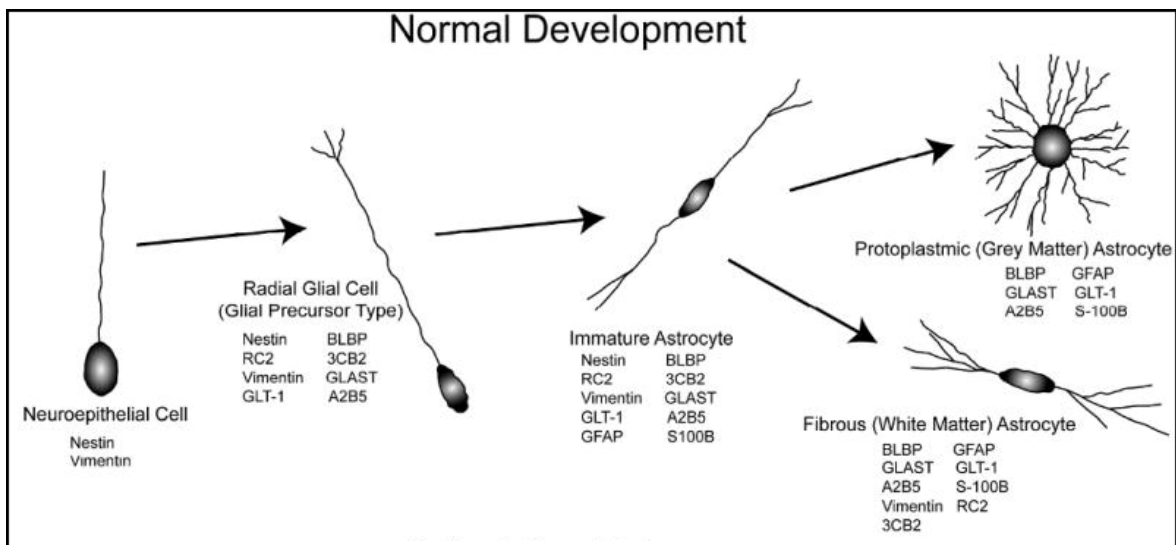
<http://pictures.doccheck.com/de/photos/57962/14837/protoplastischer-astrozyt/>  
(Stand 26.3.2014).



**Abbildung 11: Fibrillärer Astrozyt**

<http://pictures.doccheck.com/de/photos/57962/14895/fibrillaerer-astrozyt/> (Stand 26.3.214).

#### 4.3.1.2 Entstehung der Astrozyten



**Abbildung 12: Entwicklung der Astrozyten** (Abbildung aus White et al, 2008.)

Auch die Entwicklung der Astrozyten verläuft über mehrere Entwicklungsstadien. Durch Nachweis bestimmter Oberflächenmarker können die unterschiedlichen Reifungsstadien z.B. in einer Zellkultur oder in der Histologie unterschieden werden. (siehe Abbildung 12).

Gemeinsame Vorläuferzelle ist wie bereits erwähnt auch hier die neuroektodermale Zelle, die sich zunächst zu einer radialen Gliazelle und dann weiter zu einem unreifen Astrozyten weiterentwickelt. In späten Phasen der Entwicklung werden diese Übergangszellen je nach Lokalisation zur protoplasmatischen ( in der grauen Substanz) oder fibrillären Astrozyten (in der weißen Substanz) differenziert.

#### **4.3.1.3 Rolle in der Entwicklung**

Die Entstehung der Astrozyten findet im gesamten ZNS statt. Die Astrozyten haben bereits während der Entwicklung viele wichtige Aufgaben in der weißen und auch in der grauen Substanz. Sie bilden „Grenzen“ für die Entwicklung und Migration von Neuroblasten (Powell et al., 1999), weiters spielen sie durch molekulare Signale wie Thrombospondin eine große Rolle bei der Entstehung und Funktion von Synapsen. (Ullian et al., 2001)

Während der Entwicklung in der weißen Substanz kann der Verlust von Astrozyten zu einer Dysmyelination, also einer fehlerhaften Ausbildung der Myelinscheide führen (Lutz et al., 2009).

#### **4.3.1.4 Astrozyten als physiologische Barriere**

Die physiologische Aufgabe der Astrozyten ist die Aufrechterhaltung der extrazellulären  $K^+$  und  $H^+$  Homöostase. Weil die Astrozyten über die sogenannten Gap junctions verbunden sind, können sie bei einer  $K^+$  oder einer  $H^+$  Erhöhung über die Gap junctions kommunizieren und diese Information an andere Astrozyten weiterleiten. Die Astrozyten haben noch eine weitere wichtige Funktion: die Transmitter- Recycling Funktion. Ihre Aufgabe dabei ist, dass die freigesetzten Transmitter nicht an andere Synapsen gelangen. Astrozyten nehmen auch Transmitter auf. Glutamat wird zu Glutamin, danach wird es reexportiert und dann wieder von den Neuronen aufgenommen. (Silbernagl et al., 2005).

#### **4.3.1.5 Regulation des Blutflusses**

Astrozyten stehen über ihre Endfüße in direkter Verbindung mit Blutgefäßen und können über von ihnen produzierte Mediatoren wie Prostaglandine, Stickstoffmonoxid oder Arachidonsäure direkten regulatorischen Einfluß auf den

Blutgefäßdurchmesser im ZNS nehmen, ihn sowohl je nach Bedarf verkleinern oder vergrößern (Gordon et al., 2007).

#### **4.3.1.6 Regulation von Flüssigkeitshaushalt, Ionen, pH und Homöostase**

Auch Synapsen werden von den Fortsätzen der Astrozyten umgeben (Peters et al., 1991) und auch hier spielen die Astrozyten eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle von Ionenhaushalt, pH und der Homöostase der interstitiellen synaptischen Flüssigkeit. Während die Astrozytenfortsätze für die Aufnahme von  $K^+$  zuständig sind (Sofroniew et al., 2009), sind die Membranen der Astrozyten dagegen wichtig für den Austausch von  $Na^+$ /  $H^+$ - und fungieren als Transporter von Bicarbonat und Monocarbonsäure und der Protonen ATPase. (Obara et al., 2008)

Die Astrozytenfortsätze stehen in Kontakt zu den Blutgefäßen und werden von den Aquaporin- Wasserkanälen begleitet. Ihre Aufgabe ist die Flüssigkeitsregulation im gesunden ZNS und die Herstellung einer konstanten Homöostase zur Verhinderung von gefährlichen Ödemen. An den Synapsen haben die Astrozytenfortsätze bei der Expression von Transportern für Neurotransmitter wie Glutamat, GABA oder Glycin eine weitere entscheidende Aufgabe. (Sattler et al., 2006). Nachdem die Neurotransmitter in den Astrozyten angelangt sind, werden sie durch die Glutamin-Synthese in den aktiven Prozess geführt und anschließend nach einer Verwandlung zu den Synapsen zurückgebracht. Eine große Ansammlung von Astrozyten ist in der Lage, kleine Moleküle wie Kalium abzutransportieren und somit eine schädigende Anhäufung von diesen Molekülen zu verhindern. (Seifert et al., 2006)

#### **4.3.1.7 Rolle in der synaptischen Übertragung**

Es ist gewiss, dass die Astrozyten eine wesentliche Rolle bei der synaptischen Übertragung spielen. Die Freisetzung von Glutamat, Purin, GABA und D-Serin führt zu Veränderungen wie zum Beispiel der Erregbarkeit der Astrozyten oder auch zur Hypertrophie der Astrozyten. (Halassa et al., 2007)

Im Rahmen der sogenannten Synapsenhypothese ( „synaptotrophic hypothesis“ , erstmals formuliert von Vaughn et al., 1988), die den Einfluss eines Inputs einer präsynaptischen Zelle auf eine postsynaptischen Zelle auf die Synapsenbildung,

–erhaltung und -reifung postuliert, umfasst die Funktion die Astrozyten an der Synapse folgende Dinge:

Die Astrozyten agieren aktiv und interaktiv mit Neuronen während der synaptischen Aktivität die normalerweise der Informationsverarbeitung gilt (Araque et al., 1999).

Astrozyten haben nicht nur einen Einfluss auf die synaptische Aktivität, sie sind auch in der Lage, langfristig auf die synaptische Funktion über die Freisetzung von Wachstumsfaktoren einzuwirken und tragen wesentlich zu der Entstehung und Pflege von Synapsen während der Entwicklung bei (Barres et al., 2008).

#### **4.3.1.8 Rolle der Astrozyten bei der Aufrechterhaltung von Neuronen und Gliazellen**

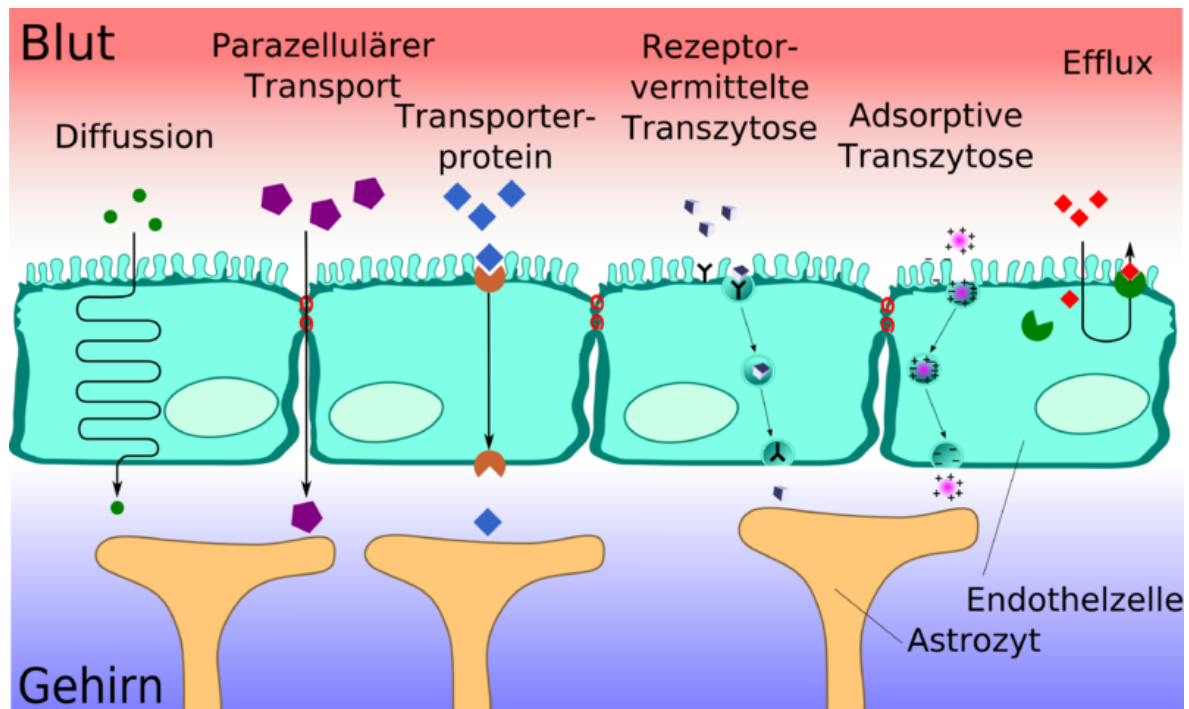
Bei Untersuchungen im Tiermodell der Ratte fand man heraus, dass Astrozyten zwei wichtige Wachstumsfaktoren erzeugen; den brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und das Neurotrophin-3 (NT-3). Beide sind, wie der Name schon vermuten lässt, wichtig für die Förderung von Neuronen bereits im Normalzustand ohne Verletzung oder Trauma. Kommt es aber zu einer Verletzung, steigt die Produktion von BDNF und des Nervenwachstumsfaktors (NGF) weiter an und in weiterer Folge wird die Regeneration und die Neurogenese gefördert (Nair et al., 2008).

#### **4.3.1.9 Energie und Stoffwechsel**

Die Astrozyten sollen auch eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des ZNS spielen. So nehmen die Astrozyten die Glukose aus den Blutgefäßen und dem Energiestoffwechsel auf, und “kreieren” damit unterschiedlich energiereiche „Zonen“ in der weißen und in der grauen Substanz. In ZNS Gebieten mit einer hohen Synapsendichte findet man sehr viele Astrozytenglykogene. (Sofroniew et al., 2009)

Neueste Studien haben bewiesen, dass während einer Hypoglykämie sowie einer hohen neuronalen Aktivität das Astrozyten-Glykogen äußerst nützlich ist. Es wird zu Laktat gespalten, um dann als Brennstoff aktiv zu werden. (Pellerin et al., 2007)

#### 4.3.1.10 Blut-Hirn-Schranke



**Abbildung 13: physiologische Aufgaben der Astrozyten an der Bluthirnschranke**

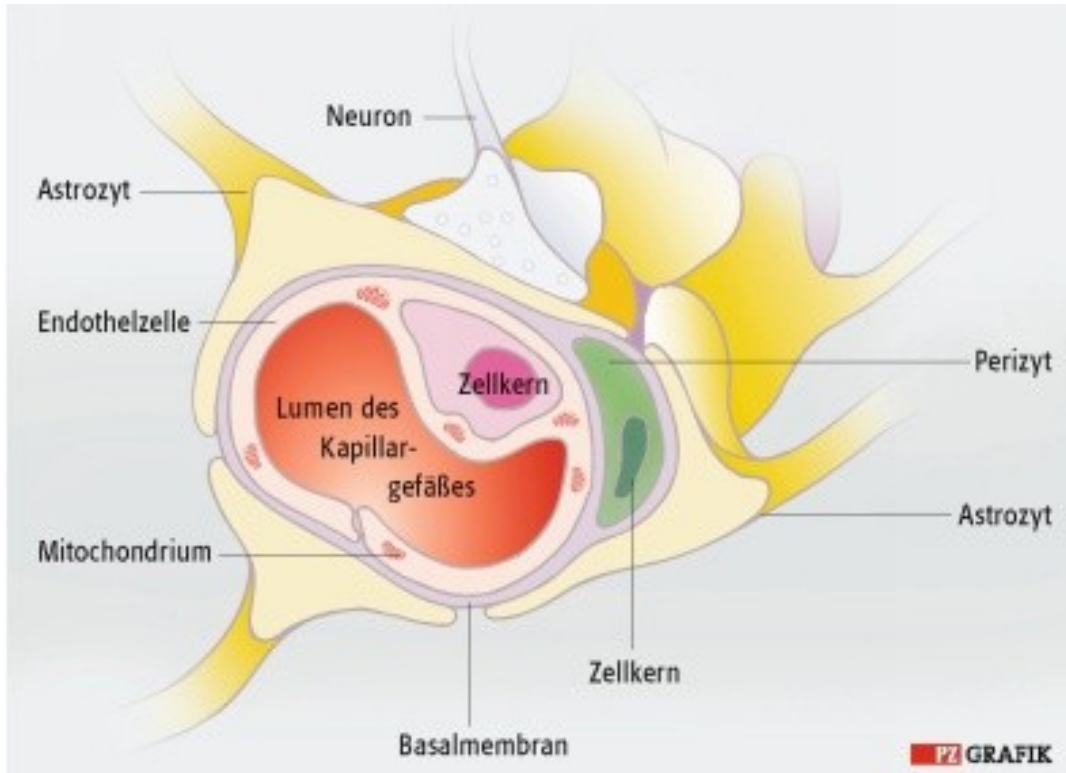
Die Fußfortsätze der Astrozyten schließen direkt an die Endothelzellen der Hirngefäße an und sorgen hier zu einer selektiven Barriere zum Schutz des ZNS.

[http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Blood-brain\\_barrier\\_transport.png](http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Blood-brain_barrier_transport.png) (Stand 16.8.2014).

Die Blut-Hirn-Schranke (Abb. 13 und 14) hat eine wesentliche Schutzfunktion für das ZNS, in dem sie potentiell schädliche Mediatoren oder Ionen am Eintritt ins ZNS hindert und nützliche wie die Glucose als Energielieferant bevorzugt passieren lässt. Ultrastrukturell besteht die Blut-Hirn-Schranke aus einem Geflecht von Endothelzellen und einer Basalmembran, welche von Perizyten und den Endfüßen der Astrozyten umhüllt sind (siehe Abb.14). Eine wichtige Rolle dabei spielen die sogenannten endothelialen Tight junctions, die wie eine Phalanx in Reihen angeordnet die beteiligten Zellen fest miteinander verbindet.

Untersuchungen in der Zellkultur lassen darauf schließen, dass Astrozyten essentiell notwendig für die Ausbildung einer Bluthirnschranke sind und diese auch alleine einleiten können; so konnte mittels Kokultivierung von Endothelzellen, die nicht aus neuronalem Gewebe stammen mit Astrozyten in der Zellkultur in den Endothelzellen spezifische Merkmale einer Bluthirnschranke wie besonders feste Zell-Zellverbindungen und ein hoher Mitochondriengehalt induziert werden (Miljković et al., 2011, Ballabh et al., 2004).

Weiters ist es interessant, dass auch embryonale Vorläuferzellen in der Lage sind, die Eigenschaften der Blut Hirn Schranke in „gewöhnliche“ Endothelzellen zu übertragen. (Weidenfeller et al., 2007)



**Abbildung 14: zerebrale Kapillare**

Der Querschnitt durch eine zerebrale Kapillare zeigt den hermetischen Abschluss des Gefäßlumens durch Endothelzellen, Basalmembran, Peri- und Astrozyten.

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41405> (Stand 21.3.2014).

#### 4.3.1.11 Astrozytenheterogenität

Der Begriff der Astrozytenheterogenität ist schon lange in Verwendung und beschreibt prinzipiell die in Abschnitt 5.2.1. beschriebenen physiologischen morphologischen Unterschiede der Astrozyten die in der weißen und in der grauen Substanz angetroffen werden (Ramon et al., 1909).

In einem anderen Kontext wird dieser Begriff aber auch zur Bezeichnung der morphologischen Veränderungen der Astrozyten verwendet, die diese im Rahmen von pathologischen Einflüssen die auf das ZNS einwirken erfahren, die reaktive Astroglie, die wir in weiterer Folge darstellen wollen.

### **4.3.2 Astrozyten unter pathologischen Bedingungen**

Wenn sich die Astrozyten im ZNS beginnen zu verändern, sich vergrößern und ihre Fortsätze vermehren, ist das ein- per se unspezifisches- Zeichen für eine pathologische Veränderung im Gehirn, wie man sie z.B. bei MS oder jeder anderen Schädigung des Gehirnes finden kann. Diesen Prozess der Hyperplasie oder Hypertrophie der Astrozyten nennt man reaktive Astroglie. Ein typisches Merkmal für diesen Prozess ist auch die vermehrte Expression von GFAP (glial fibrillary acidic protein), einem Intermediärfilament, das als Marker für Astrozyten in der Histologie verwendet wird. Schon unter physiologischen Umständen exprimieren viele Astrozyten GFAP, im Rahmen der Astroglie aber deutlich mehr. „Die Astroglie ist ein wichtiges Merkmal zur Erkennung einer neuropathologischen Veränderung, und meist schon vorhanden, bevor sich die Histologie anderer Zellen verändert hat. Man geht davon aus dass das Vorhandensein von TNF (Tumornekrosefaktor) eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung der Astroglie spielt.“ (<http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/neuro/985> Stand 25.3.2014).

Bei den Beobachtungen in Tierversuchen kam man zu 4 wichtigen Kennzeichen zur Definition einer Astrozytose:

- Bei der reaktiven Astroglie verändern sich Astrozyten sowohl auf zellulärer, funktioneller oder molekularer Ebene
- Aufgrund der unterschiedlichen Veränderungen der Astrozyten kann es je nach Schweregrad zu Hypertrophien, Proliferationen oder Narbenbildung kommen
- Durch die astroglitischen Veränderungen kommt es zu inter- und intrazellulären Regulierungen der Signalmoleküle
- Während der Veränderung durch die Astroglie kann es zu Störungen der Aktivität von Astrozyten sowie zu einem funktionellen Verlust kommen (Sofroniew et al., 2009)

Man unterscheidet nach der Morphologie der Astrozyten 4 unterschiedliche Stadien der Astrogliose:

- a. Astrozyten in gesundem ZNS Gewebe ( physiologischer Befund)
- b. Leichte bis moderate reaktive Astrogliose
- c. Schwere diffuse reaktive Astrogliose
- d. Schwere reaktive Gliazellen-Astrogliose mit Narbenbildung

Die Stadien sind in Abb. 15 abgebildet in schematischer Darstellung, Abb. 16 zeigt die entsprechenden Stadien in einer immunhistochemischen Färbung der Astrozyten mit GFAP in einem pathologischen Präparat.

In einem gesunden Gehirn liegen Astrozyten einzeln lose nebeneinander, die Fortsätze sind relativ kurz und nicht alle Astrozyten exprimieren GFAP. (Abb 15a). Es finden sich nur wenige aktivierte oder verformte Astrozyten (Norton WT et al., 1992).

Im Gegensatz dazu sieht man in der leichten bis moderaten reaktive Astrogliose (15 b) eine vermehrte Expression von GFAP sowie erste hyperplastische Veränderungen der Astrozyten; die Fortsätze vermehren und verlängern sich, die einzelnen Zellen erscheinen dicker und größer, es kommt aber noch zu keiner Kontaktaufnahme der Astrozytenfortsätze untereinander.

Bei dieser leichten Form der Astrogliose denkt man oft an leichte Traumen oder Immunaktivierungen. Wenn der Auslösemechanismus in der Lage ist sich zu verändern, dann haben die Astrozyten in dieser Phase die Chance wieder ihr ursprüngliches Aussehen zu bekommen (Sofroniew et al. 2009); dieser Zustand ist also noch völlig reversibel.

Das ändert sich dann im Stadium der schweren diffusen reaktiven Astrogliose (15 c). In diesem Stadium kommt es zu einer ausgeprägten Proliferation der Astrozyten und einer noch weiteren Expression von GFAP. Es kommt zur Kontaktaufnahme benachbarter Astrozytenprozesse, sie beginnen ein verdichtetes Netzwerk zu bilden. Diese Veränderungen sind nicht mehr vollständig reversibel. Menschliche Astrozyten können sich während einer Infektion oder einer demyelinisierenden Erkrankung auch teilen. (Colodner et al., 2005) und das Gewebe in dem sich die neu proliferierten Astrozyten befinden kann die reifen

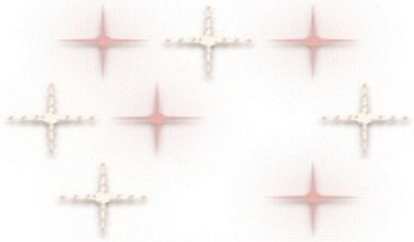
Astrozyten in periventrikulären Regionen zu Vorläuferzellen umformen. (Buffo et al., 2008).

Die schwere reaktive Gliazellen-Astrogliose mit Narbenbildung (15d) ist schließlich die Maximalvariante der Astrozytenreaktion. In dieser Phase kommt es zur maximalen Hyperplasie der Zellen sehr hoher Expression von GFAP in allen Astrozyten in diesem Bereich. Durch die ausgeprägte Überlappung von reaktiven Astrozytenfortsätze in diesem Stadium kommt es zu einer Verdrängung der anderen zellulären Elemente; dies nennt man die Bildung einer Glianarbe. Histologisch sieht man in einer GFAP- Immunohistochemie im Extremfall nur noch ein dichtes undurchdringliches Netzwerk an Astrozytenfortsätzen. Neue Studien belegen, dass diese Narben Infektionserregern und Entzündungszellen entgegenwirken sollen und dass sie sich besonders entlang von nekrotischen Veränderungen, Gewebeschäden, Infektionen oder autoimmunbedingter entzündlicher Infiltrate ausbreiten. (Bush et al., 1999)

Ein wichtiges Merkmal dieser Glianarben ist die Wechselwirkung von reaktiven Astrozyten mit anderen Zelltypen, insbesondere fibromeningeal und mit anderen Gliazellen durch Bildung einer dichten kollagenen extrazellulären Matrix, die die Zellmigration und auch die Axonaussprossung nicht nur mechanisch sondern auch auf molekularer Ebene hemmen. (Bundesen et al., 2003). Diese Veränderungen sind nicht mehr reversibel und stellen einen Endzustand nach massiver Gewebeschädigung dar.

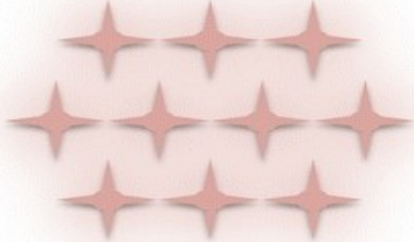
Auslöser dieser Glianarbenbildung können Verletzungen, Trauma, Tumorbildung, Abszesse oder Infektionen sowie auch chronische neurodegenerative Veränderungen sein. Interessant ist auch, dass die Narbenbildung auch noch lange Zeit nach dem eigentlichen Auslöser im Rahmen der Reorganisation und den strukturellen Veränderungen auftreten kann. (Sofroniew et al. 2009)

### a Astrocytes in healthy CNS tissue



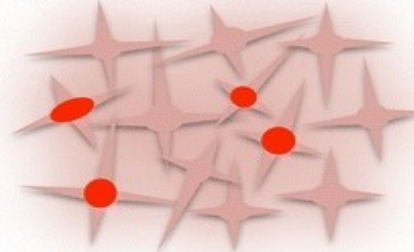
- Not all astrocytes express detectable levels of GFAP
- Astrocytes have non-overlapping domains
- Little or no proliferation

### b Mild to moderate reactive astrogliosis



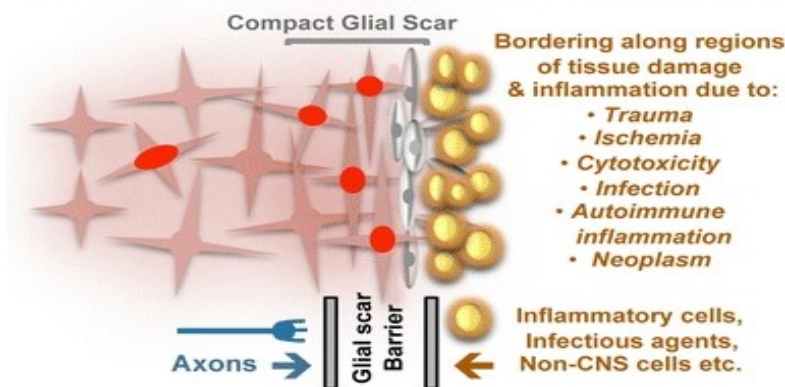
- Most astrocytes are GFAP+
- Preservation of individual domains
- Little or no proliferation

### c Severe diffuse reactive astrogliosis



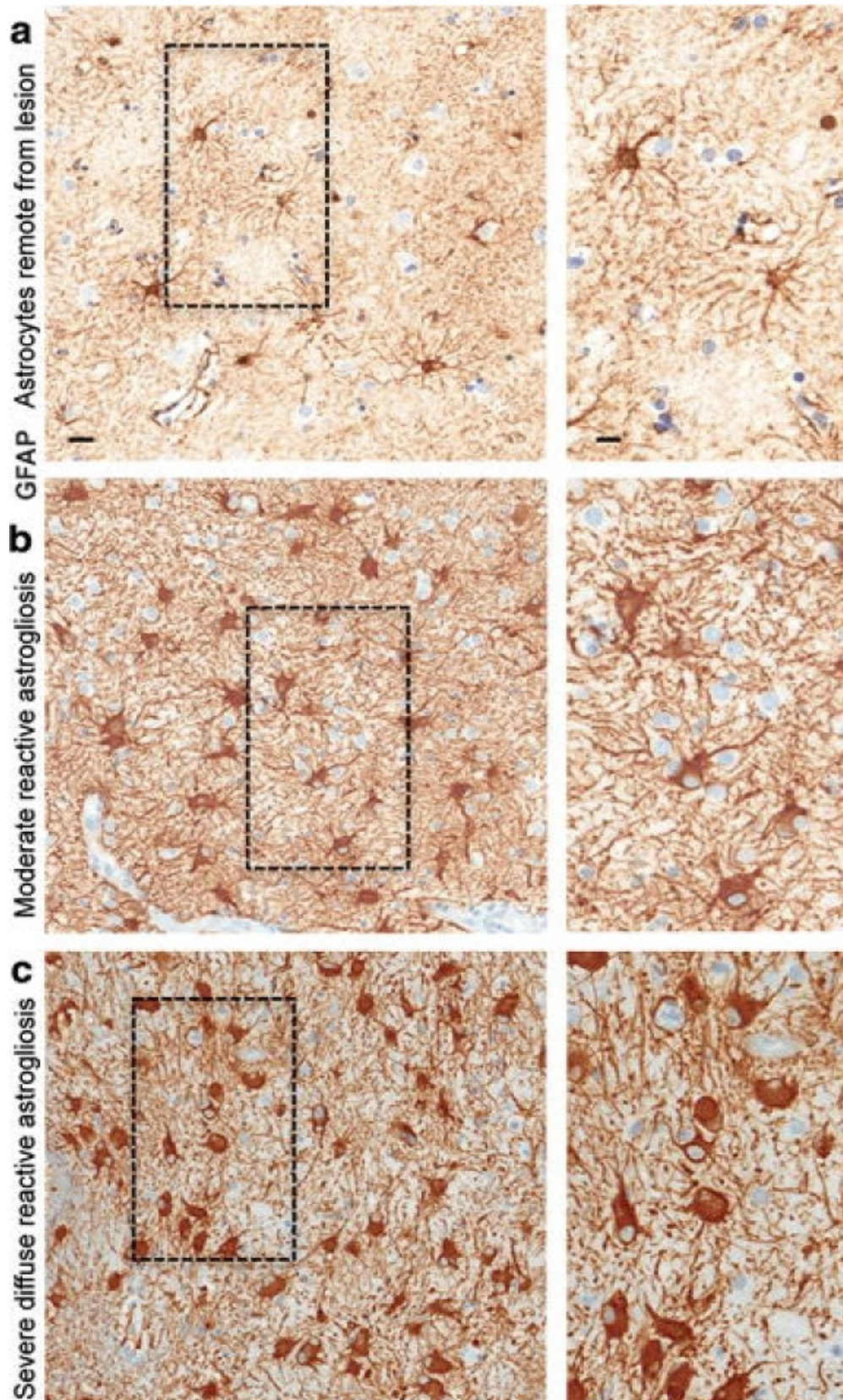
- Most astrocytes are GFAP+
- Disruption of individual domains
- Proliferation

### d Severe astrogliosis with compact glial scar formation



## Abbildung 15: unterschiedliche Stadien der Astrogliose

Das Bild oben zeigt unterschiedliche Stadien der Astrogliose, ganz oben (a) ist der Normalzustand dargestellt. Bei der leichten Astrogliose kann man schon eine kleine Proliferation der einzelnen Astrozyten sehen (b). Das Bild c zeigt eine diffuse Astrozytose mit eindeutiger Proliferation, die roten Punkte zeigen die neu aufgetretenen Vernetzungen der Astrozyten untereinander. Schließlich kommt es bei der letzten Form aufgrund der ausgeprägten Astrozytenproliferation zu einer Glianarbenbildung (d); die Astrozyten bilden ein dichtes Netz an miteinander verbundenen Astrozytenfortsätzen, andere Zelltypen finden sich in dieser Glianarbe kaum noch. (Abbildung aus Sofroniew et al, 2009)



**Abbildung 16: Immunhistochemische Färbung der Astrozyten mit GFAP in unterschiedlichen Stadien der Astrogliose in pathologischen Präparaten**

Die Intensität der GFAP-Expression steigert sich sichtbar mit der Schwere der Astrogliose. (Abbildung aus Sofroniew et al, 2009).

#### **4.3.2.1 Molekulare Trigger und Regulatoren der reaktiven Astrogliose**

Um eine Astrogliose auszulösen müssen unterschiedliche interzelluläre Moleküle aktiv werden. Solche wären:

- Polypeptidwachstumsfaktoren und Zytokine wie IL-6, LIF, CNTF, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL1, TGF $\beta$  und FGF2
- Mediatoren der angeborenen Immunität wie LPS und Toll-like-Rezeptoren
- Neurotransmitter wie Glutamat und Noradrenlin
- Purine wie ATP
- Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) + NO
- Glukoseentzug, Hypoxie
- Produkte mit Neurodegeneration wie  $\beta$ -Amyloid
- $\beta$ -Amyloid-Moleküle wie NH
- Regulatoren der Zellproliferation wie Endothel-1

Diese unterschiedlichen Mediatoren können nicht nur von Astrozyten sondern von allen Zellen die sich im ZNS befinden wie Neuronen, Mikroglia, Oligodendrozyten, Perizyten und Endothelzellen im Falle einer Schädigung freigesetzt werden. Die Astrogliose ist als allgemeine, abgestufte Reaktion der Astrozyten auf schädigende oder potentiell schädigende Reize zu sehen.

Die unterschiedlichen Veränderungen der Astrozyten basieren auf den verschiedenen Reaktionen durch die Signalmoleküle. So werden auch die verschiedenen Stufen der reaktiven Astrogliose wie das GFAP Aufregulierung, die Hypertrophie oder die Proliferation immer mit einem der Signalwege wie STAT3, NF $\kappa$ B, SOCS3, cAMP oder Olig2 verbunden. (Sofroniew et al., 2009).

#### **4.3.2.2 Funktionen von reaktiven Gliazellen in der Astrogliose**

Vor ca. 100 Jahren dachte man noch, dass die Glianarbenbildung schuld daran war, dass sich das Gehirn nach einer Verletzung oder Krankheit nicht mehr vollständig erholen kann (Ramon et al., 1928). Man war der Meinung, dass sich durch die Glianarbenbildung die Axone nicht regenerieren würden was wiederum zu chronischen Schmerzen oder auch Neurotoxizität führt. Heutzutage vertritt man einen wesentlich differenzierteren Standpunkt.

In einigen Tiermodellen fand man den Beweis, dass reaktive Astrozyten dem Gewebe nicht schaden, sondern im Gegenteil die Zellen des ZNS und das Gewebe durch die folgenden Funktionen schützen:

- durch die Aufnahme von excitotoxischem Glutamat (Bush et al., 1999)
- Schutz vor oxidativem Stress durch die Produktion von Glutathion (Chen et al., 2001)
- Die Neuroprotektion über die Freisetzung von Adenosin (Lin et al., 2008)
- Schutz von  $\text{NH}_4^+$ - Toxizität (Rao et al., 2005)
- Neuroprotektion durch den Abbau von Amyloid  $\beta$ - Peptiden (Koistinaho et al., 2004)
- Die Erleichterung der Reparatur der Blut- Hirn-Schranke
- Der Reduktion von vasogenen Ödemen nach Trauma, Insult oder Hydrozephalus (Bush et al., 1999)
- Die Stabilisierung der extrazellulären Flüssigkeit und des Ionen-Gleichgewichts
- Der Erhöhung der Anfallsschwelle (Zador et al., 2009)
- Und der Begrenzung der Ausbreitung von Entzündungszellen oder Krankheitserregern ( von geschädigtem Gewebe zum gesunden Gewebe) (Drogemuller et al., 2008)

#### **4.3.2.3 Reaktive Astrogliose, Glianarbenbildung und Entzündung im ZNS**

In den bisherigen Abschnitten haben wir festgestellt, dass Astrozyten abgestimmt auf Schädigungen des ZNS reagieren und dort in vielfältiger Weise schadensbegrenzend wirken. Im Kontext von entzündlichen ZNS Erkrankungen erscheint es aber besonders interessant daß reaktive Astrozyten sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkungen auf die Mikrogliazellen ausüben können (Sofroniew et al. 2009). Dabei kann es sein daß in einem Bereich des Gehirns eine antiinflammatorische Astrozytenwirkung zu beobachten ist und zu einem anderen Zeitpunkt oder anderer Lokalisation dagegen eine proinflammatorische Astrozytenwirkung stattfindet. Besonders in späteren Stadien wirkt die Astrogliose an der Grenze zwischen entzündlichen Läsionen und dem gesunden Gewebe aber eindeutig entzündungshemmend. In Arealen die von schweren Läsionen betroffen sind bildet die Glianarbe letztlich eine Schutzbarriere um so das

umliegende gesunde Gewebe vor Infektionserregern und dem weiteren Ausbreiten der Entzündungszellen zu schützen. (Sofroniew et al., 2005).

Dies unterstreicht weiter dass die reaktiven Astrozyten vorwiegend eine Art Schutzfunktion für das ZNS darstellt.

#### **4.3.3 Astrozyten in der MS**

Obwohl Müller 1904 noch die Multiple Sklerose als eine Erkrankung der Astrozyten bezeichnete und eine Reihe weiterer Arbeiten von Forschern dieser Zeit morphologische Auffälligkeiten der Astrozyten in der Histologie in den Vordergrund stellten, wurde diese Hypothese ab ca. 1930 völlig verlassen. Die Astrozyten wurden als Mitspieler in der Pathogenese der Multiplen Sklerose vernachlässigt. Tatsache ist aber daß in der MS der reaktive Astrozyt der am häufigsten vorkommende Zelltyp im demyelinisierten Plaque ist und die Gliose unbestreitbar ein charakteristisches histopathologisches Merkmal der MS ist. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft stellt sich die Funktion der Astrozyten in der Pathogenese der MS wie bei fast allen biologischen Fragestellungen als vielfältig heraus. Zum Teil werden eindeutig die Gewebszerstörung fördernde Funktionen nachgewiesen, zum anderen sind aber auch regenerationsfördernde Funktionen bekannt. Die meisten vorliegenden rezenten Forschungsergebnisse stammen allerdings aus Zellkulturuntersuchungen oder aus Tierexperimenten, oft mit genetisch veränderten Knock-out Mäusen, also aus hochartifiziellen Systemen mit relativ weiter „Entfernung“ zur Situation des tatsächlichen Multiple Sklerose Patienten. Zu Bedenken ist auch daß jeder Einfluß in der Biologie mehrere Wirkungen haben kann, z.B. können Moleküle die die Migration der Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPC) hemmen gleichzeitig deren Reifung und Adhäsion zum demyelinisierten Axon fördern. Ähnlich verhält es sich mit der Anziehung phagozytierender Zellen; dieser Vorgang kann einerseits Gewebsschäden vorantreiben aber auch Zellschutt abbauen helfen. Aus diesem Grund versuchen wir die Einflüsse einzeln aufzuführen und im Zusammenhang, so bereits bekannt, zu diskutieren.

#### **4.3.3.1 Hinweise auf die Entzündung und Gewebszerstörung fördernde Einflüsse der Astrozyten in der MS**

T-Zellen, die ins Gehirn gelangen wollen, müssen sich ans Blutgefäßendothel anheften und die Bluthirnschranke (BHS) passieren. Astrozyten als auch Endothelzellen exprimieren den Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), den Rezeptor für alpha4-Integrin der reaktiven T-Zellen. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden daß Astrozyten-VCAM-1 für die Migration ins ZNS-Gewebe gebraucht wird und das endotheliale VCAM-1 dafür alleine nicht ausreichend ist. (Gimenez et al., 2004). Natalizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen alpha4-Integrin, der als MS- Therapie zugelassen wird und nachgewiesenermaßen die Schubrate und Anzahl der Läsionen reduziert (Polman et al., 2006), reduziert auch in einem Tiermodell der MS deutlich die Menge der entzündlichen Infiltrate im Gehirn (Yednock et al., 1992). Der angenommene Wirkmechanismus ist die Unterbindung der Interaktion zwischen alpha4-Integrin der reaktiven T-Zellen und dem endothelialen VCAM-1, wobei die Interaktion mit dem astrozytären VCAM-1 möglicherweise genauso wichtig ist.

Wenn die BHS durchbrochen wurde, kommen die Matrix Metalloproteinasen (MMP) in den Astrozytenfußfortsätzen an der BHS ins Spiel. MMPs erleichtern den Eintritt von Immunzellen durch Lockerung der extrazellulären Matrix und der Tight junctions zwischen den Endothelzellen der BHS, eine Unterbindung der MMP-Aktivität im experimentellen Setting verringert den Einstrom von Immunzellen. Die MMPs wiederum werden von den tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) reguliert. TIMP wurde in einem Tiermodell der MS auf den Astrozyten in aktiv demyelinisierenden Läsionen gefunden (Pagenstecher et al., 1998); TIMP Knockout Mäuse wiederum haben einen verstärkten Verlauf im Tiermodell der MS- letztlich weist dies auf eine gewebsprotektive Rolle von TIMPs auf Astrozyten hin. In MS-Patienten fand man allerdings vielfältige Hinweise auf eine Aufregulierung der MMPs im ZNS Gewebe, Serum und Liquor cerebrospinalis (zusammenfasst in Williams et al., 2007) im Vergleich zu Kontrollgruppen bei gleicher oder reduzierter Expression von TIMPs, was für eine Imbalance der entzündungsfördernden MMPs in Astrozyten und Makrophagen und der entzündungsdämpfenden TIMPs auf den Astrozyten in der MS spricht. Eine Ausschaltung der MMPs ist stellte sich allerdings als keine gute potentielle therapeutische Option heraus; entsprechende Knockoutmäuse zeigen eine

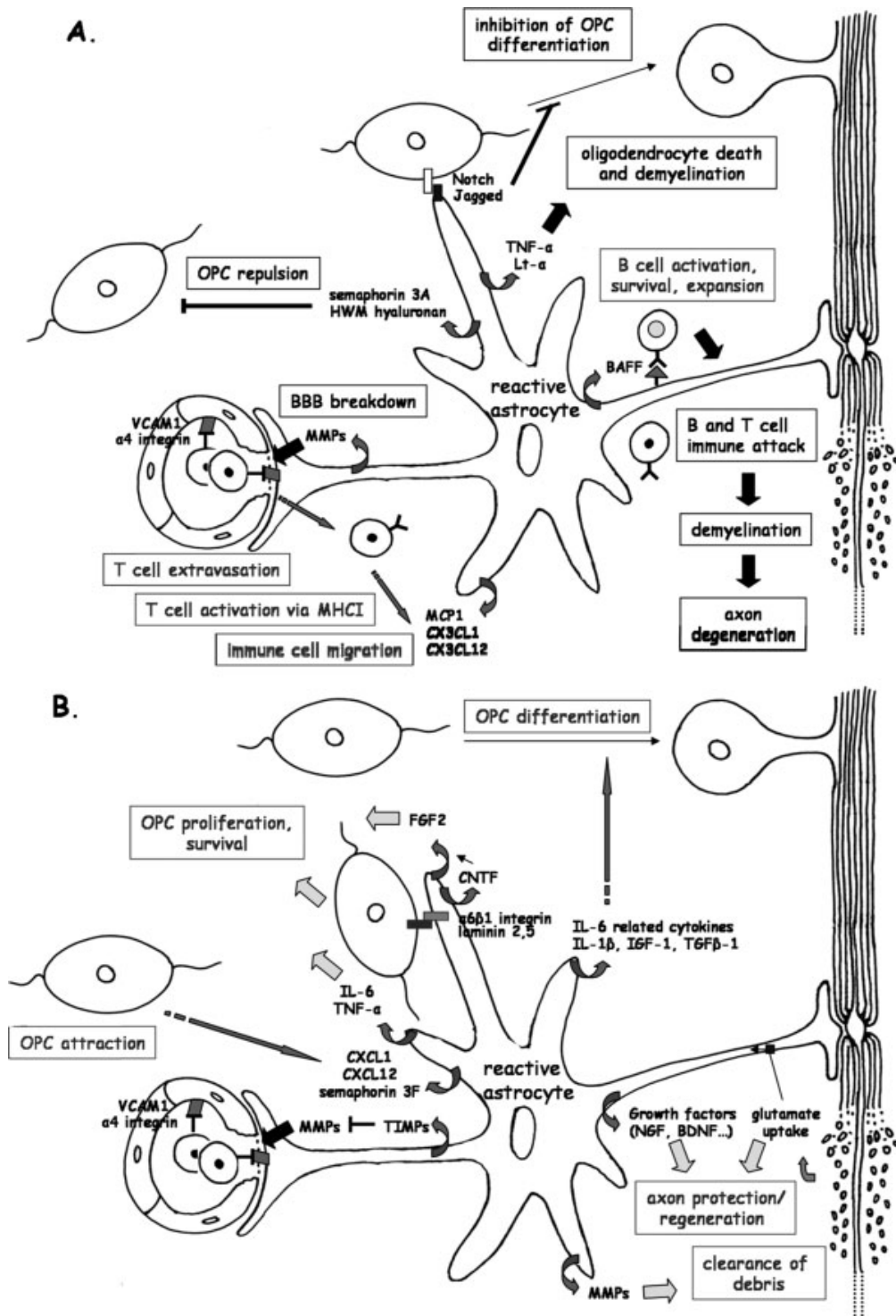
verzögerte Myelinisierung in der Entwicklung, aber auch eine verzögerte Remyelinisierung nach Verletzung (Larsen et al., 2003).

Nach Eintritt der autoreaktiven T-Zellen ins ZNS folgt die Aktivierung durch lokale antigenpräsentierende Zellen, üblicherweise Mikroglia oder dendritische Zellen, die durchwegs MHCII und andere kostimulierende Moleküle exprimieren. In Astrozyten allerdings, obwohl sie keine „professionellen“ antigenpräsentierenden Zellen sind, kann zumindest in vitro durch Interferon-gamma und TNF-alpha nachgewiesenermaßen eine MHCII – Expression induziert werden (Fontana et al., 1984), weshalb sie zumindest theoretisch auch den T-Zellen Myelinantigene präsentieren können (diskutiert in Williams et al., 2007). Da Astrozyten allerdings natives Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG) nicht effizient selbst prozessieren können, wird wohl sehr wahrscheinlich nur eine sekundäre Antigenpräsentation von Bestandteilen geschädigter Zellen durch Astrozyten vorkommen (Kort et al., 2006). Ein definitiver in vivo Beweis für diese Funktion der Astrozyten steht noch aus, allerdings konnte Lee et al. bereits 1990 zeigen daß Astrozyten in aktiven MS Läsionen tatsächlich MHC II exprimieren können.

Die weitere Migration von Immunzellen ins ZNS-Parenchym bedarf der Führung durch Chemokine wie MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), CX3CL1 und CXCL12. MCP-1 ist ein potenter „Lockstoff“ für Monozyten und T-Zellen der im normalen ZNS unter physiologischen Bedingungen nicht vorkommt (Ransohoff et al., 1993), aber im Rahmen der Experimentellen Autoimmun- Encephalomyelitis (EAE), dem Tiermodell der MS, in Astrozyten reexprimiert wird (Berman et al., 1996). Auch in der MS findet man MCP-1 exprimierende, hypertrophierte Astrozyten am Rand von aktiven oder chronisch aktiven Läsionen, nicht aber in der normalen erscheinenden weißen Substanz desselben Patienten oder in Kontrollen (McManus et al., 1998). Um diese Astrozyten finden sich wenig überraschend vermehrt Makrophagen, die gerade aktiv Myelin abbauen.

Ähnlich verhält es sich mit CX3CL1, einem Chemokin für T-Zellen und Monozyten und CXCL12, dem Chemokin für Monozyten, T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen, außer daß CX3CL1 auf humanen Astrozyten gleichermaßen unter normalen Bedingungen als auch in der MS gefunden werden kann und keine wesentliche Aufregulierung in der MS stattfindet (Hulshof et al., 2003). CXCL12 hingegen ist physiologischerweise auf nur wenigen humanen Astrozyten zu finden, wird aber in

Astrozyten in aktiven MS-Läsionen aufreguliert und etwas weniger auch in hypertrophierten Astrozyten am Rand von chronischen Läsionen (Calderon et al., 2006). In vitro führte die CXCL12-Produktion durch Astrozyten zudem zu einer Induktion der Produktion von TNF, Il-1, CCR5/RANTES in Astrozyten, die ihrerseits wieder zu einer direkten Gewebsschädigung durch Unterstützung der Entzündungsreaktion beitragen können (Han et al., 2001). CXCL12 wirkt selbst in vitro auch proliferationsfördernd auf die Astrozyten selbst (Bajetto et al., 2001), fördert also die Gliazellenbildung mit dem Vorteil der Reparatur der BHS, aber auch den Nachteil des verminderten Eintritts von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPC) in das demyelinisierte Areal. Andere in vitro Studien zeigten allerdings ein vermehrtes Überleben der OPC und auch neuronalen Vorläuferzellen durch CXCL12 (Dziembowska et al., 2005). Weitere Faktoren, die von Astrozyten vermehrt in der MS produziert werden sind der B-cell activating factor (BAFF), der das Überleben, die Expansion und Aktivierung von B-Zellen fördern und damit wohl als Nettoeffekt den Entzündungsprozess eher anheizen, weiters das oben bereits erwähnte TNF-alpha und das strukturell ähnliche Lymphotoxin-alpha (Lt-alpha). Während TNF-alpha funktionell eine duale Rolle über seine unterschiedlichen Rezeptoren einnehmen kann (Triggerung von Zelltod- auslösenden Pathways über TNFARI und die Aktivierung von Zellproliferationspathways über TNFARII) und in weiterer Folge sowohl auf die Demyelinisierung als auch die Remyelinisierung einwirken kann, hat Lymphotoxin-alpha eine überwiegend die Demyelinisierung fördernde Wirkung, wie Untersuchungen in Lt-alpha Knockout Mäusen gezeigt haben (Plant et al., 2005). Astrozyten in MS Läsionen exprimieren auch hohe Spiegel der konstitutiven Nitric Oxide Synthase (De Groot et al., 1997), die Stickstoffmonoxid und Superoxidradikale bilden, die direkt oder indirekt die Oligodendrozyten, Myelinscheiden und Axone schädigen (Smith et al., 1999).



**Abbildung 17: Schematische Darstellung der derzeitigen Datenlage zur Funktion der Astrozyten in der Pathogenese der Multiplen Sklerose.**

(A) Darstellung der potentiell schädlichen Einflüsse wie mechanische Barriere für die Migration von Oligodendrozytenvorläuferzellen (OPC) und Inhibition der Reifung der OPC, aber auch Erleichterung der Einwanderung von Entzündungszellen und mögliche Rolle in der Antigenpräsentation. In (B) Darstellung der als regenerationsfördernd angenommenen Astrozyteneinwirkungen, wie Anlockung der OPC und Förderung ihres Überlebens, Abbau von Zelldebris und Axonschutz durch Ausschüttung von BDNF und NGF.

(Abbildung aus Williams et al, 2007).

#### **4.3.3.2 Hinweise auf die Regeneration fördernde Einflüsse der Astrozyten in der MS**

Gleichermaßen wie Astrozyten in der MS Entzündungszellen anlockende Chemokine produzieren, erzeugen sie auch Chemokine die die Migration von Oligodendrozyten- Vorläuferzellen (OPC) aus ihren Ruhepositionen zum zu remyelinisierenden Plaque fördern. CXCL8/IL8, CXCL1/GRO-alpha und CXCL10/IP10 wäre als typische Vertreter zu nennen, die von reaktiven Astrozyten in der MS gefunden werden, im gesunden ZNS hingegen völlig fehlen. Die Rezeptoren für diese Zytokine, CXCR1, 2 und 3 sind bereits auf normalen reifen oder unreifen Oligodendrozyten zu finden, in der MS aber noch zusätzlich aufreguliert (Tsai et al., 2002). Auch das weiter oben bereits erwähnte CXCL12 hat eine chemotaktische Wirkung auf OPCs (Maysami et al., 2006). Semaphorine 3A und 3F, die in der Entwicklung eine ordnende Führungsrolle auf die Migration der OPC ausüben, werden auch in reaktiven Astrozyten in der MS rund um aktive MS Läsionen re-exprimiert (Williams et al., 2007).

Nachdem die OPCs die zu remyelinisierende Läsion erreicht haben, müssen sie in dem entzündlichen Milieu überleben, proliferieren und reifen können, um eine Remyelinisierung durchführen zu können. Der Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) wird von aktivierten Astrozyten in hohen Dosen exprimiert und in die unmittelbare Umgebung freigesetzt (Gomez-Pinilla et al., 1995). Dies führt zu einer verbesserten Migration und Proliferation der OPCs. Astrozyten können aber auch zellschützend durch Elimination der Glutamatoxizität aus dem Umfeld der MS Läsion über ihre spezialisierten Transportmoleküle wirken; auch diese Transportmoleküle (excitatory amino acid transporters- EAAT) werden in der MS vermehrt auf Astrozyten und auch Oligodendrozyten exprimiert ( Bridges and Esslinger, 2005). Eine andere Arbeitsgruppe fand allerdings auch den gegenteiligen Effekt, also die Herunterregulierung der EAAT in demyelinisierten MS Plaques (Pitt et al., 2003). Eine endgültige Beurteilung hierbei steht also noch aus.

Das Zytokin Il-6 vermittelt in vitro das Überleben, die Migration und Differenzierung von OPCs (Louis et al., 1993). In MS Biopsiegewebe konnte eine Aufregulierung von Il-6 in einer Subpopulation von Astrozyten und Mikroglia um aktiv demyelinisierenden MS-Läsionen gefunden werden, dies korrelierte mit dem Überleben von Oligodendrozyten (Schonrock et al., 2000). Aber auch in Bezug auf

Il-6 ist die gegenwärtige Datenlage in der MS nicht ganz einig; insbesondere um die Il-6 Spiegel im Plasma und Liquor von MS Patienten gibt es kontroversielle Daten ( Frei et al., 1991; Navikas et al., 1996; Padberg et al., 1999).

Schlußendlich zeigen auch Zellkulturdaten daß Oligodendrozyten in Kultur in Minimalmedium nur auf einer Schichte Astrozyten überleben können, nur das Hinzufügen von von Astrozyten produzierte Mediatoren reicht nicht für das Überleben der kultivierten Oligodendrozyten aus; dazu wird eine Interaktion der Zellen via Integrin und Laminin-2 und -5 benötigt ( Corley et al., 2001).

Zur tatsächlichen Durchführung der Remyelinisierung schließlich müssen die OPCs komplett ausreifen und zu myelinisierenden Oligodendrozyten werden. Auch hier sind eine Reihe von Astrozyten- assoziierte Faktoren notwendig. Die elektrische Aktivität in Axonen führt zur Abspaltung von ATP, das wiederum die Astrozyten zur Produktion des Leukaemia Inhibitory factor (LIF) anregt. LIF gehört zur Il-6 Zytokinfamilie und stimuliert wie dieses reife Oligodendrozyten dazu zu myelinisierenden Oligodendrozyten zu werden (Ishibashi et al., 2006).

Astrozyten produzieren aber auch andere Mitglieder der Il-6 Zytokinfamilie, die allesamt die Reifung von Oligodendrozyten anregen: Ciliary neurotrophic factor (CNTF) (Stankoff et al., 2002), Interleukin-11 ( Zhang et al., 2006) und Interleukin-1beta (Mason et al., 2001).

Auch der Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) induziert bekanntermaßen die Oligodendrozytendifferenzierung und die Myelinsynthese (Hsieh et al., 2004) über den Typ-1 IGF- Rezeptor. In Tiermodellen der MS wurde eine Aufregulierung von IGF-1 in Astrozyten in demyelinisierten Arealen gefunden (Hinks und Franklin, 1999) bei gleichzeitige Steigerung der IGF-Rezeptorexpression in unreifen Oligodendrozyten in derselben Region, parallel dazu kam es zum Wiederkehren der myelinassoziierten Proteine in den Oligodendrozyten (Komoly et al., 1992), was einer beginnenden Remyelinisierung entspricht.

Zusammengefasst am Ende dieser langen Liste an Evidenz die sowohl für als auch gegen eine regenerationsfördernde Wirkung der Astrozyten in der Multiplen Sklerose spricht, bleibt eine Feststellung: Es scheint, wie in fast allen biologischen Fragestellungen, keine einzelne Zelle oder keinen einzelnen Faktor zu geben der alleine die Kontrolle über die Remyelinisierung hat, sondern es ist eine Vielzahl an

Interaktionen zwischen Zellen und Molekülen, die dies bewerkstelligen. Regionale Unterschiede zwischen den Astrozyten, ihr Aktivierungszustand und der Zeitpunkt nach der Schädigungseinwirkung bestimmt sehr wahrscheinlich ihre Funktion pro oder contra Remyelinisierung zu einem gegebenen Zeitpunkt. Nachdem Remyelinisierung in der MS aber meist gleichzeitig mit demyelinisierenden Arealen im ZNS eines Patienten vorkommen, ist es nicht weiter verwunderlich daß manche Faktoren die in der Demyelinisierung eine Rolle spielen auch im Stadium der Myelinreparatur auftauchen und Astrozyten in ihren vielfältigen Aktivierungszuständen sowohl als Entzündungsantreiber und Reparaturförderer in Erscheinung treten können.

#### **4.3.4 Astrozyten als primäres Target einer ZNS-Erkrankung-die Neuromyelitis optica (NMO)**

Lange Zeit galt die hepatische Encephalopathie als einzige ZNS Erkrankung, bei der die Astrozyten das primäre Angriffsziel darstellen. Erst vor wenigen Jahren wurde diese Sichtweise mit den neuen Forschungsergebnissen zur Pathogenese der Neuromyelitis optica (NMO) revidiert. Die NMO, die auch unter dem Synonym Devic- Syndrom bekannt ist, galt ursprünglich als eine Verlaufsvariante der Multiplen Sklerose. Wie die MS ist die NMO eine entzündlich demyelinisierende Erkrankung, es gibt einige klinische Gemeinsamkeiten, aber auch einige wichtige Unterschiede. Im Gegensatz zur MS beginnt die NMO im Durchschnitt später als die MS und wird meist erst um das 39. Lebensalter diagnostiziert. (Wingerchuk et al., 2007). Selten kann es auch vorkommen, dass sich die NMO im Kindesalter manifestiert. (Barbieri et al., 1989). Frauen leiden bis zu 9-mal so häufig wie Männer an der NMO. Prinzipiell kommt die NMO überall auf der Welt vor, aber nicht in gleicher Häufigkeit; besonders viele Patienten mit einer Neuromyelitis optica findet man im asiatischen Raum.

NMO und NMO-Spektrum-Erkrankungen zeigen eine gegenüber der MS höhere Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematosus, Sjögren-Syndrom, Zöliakie, Sarkoidose und andere) (Trebst et al., 2010).

Klinisch steht, wie der Name schon vermuten lässt, eine Beteiligung der Sehnerven und des Rückenmarks im Vordergrund. Die Optikusneuritis (ON), die natürlich auch häufig bei der MS auftritt, kann bei der NMO entweder uni- oder bilateral auftreten. "An eine NMO sollte insbesondere gedacht werden bei bereits initial oder in kurzem zeitlichem Abstand beidseitiger Manifestation, ungewöhnlich schwerer Visusstörung mit schlechter Remission oder Hinweisen auf eine axonale Schädigung (Amplitudenminderung in den visuell evozierten Potenzialen, VEP), wiederholte Optikusneuritiden insbesondere mit ausgeprägter bleibender Visusminderung oder Optikusneuritis mit begleitenden oder anamnestischen klinischen oder bildgebenden Zeichen einer Myelitis." (Trebst et al., 2010)

Zur Diagnosestellung einer Neuromyelitis optica sollten 2 der 3 folgenden Kriterien zutreffen:

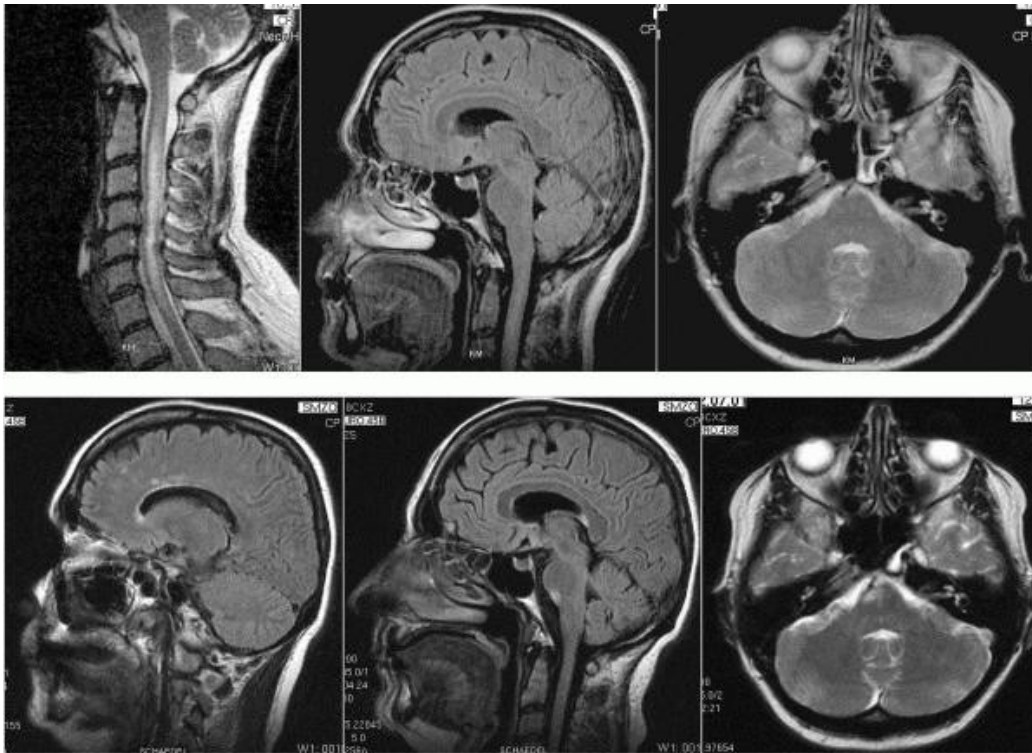
- spinales MRT mit langstreckiger Myelonläsion ( $\geq 3$  Wirbelkörpersegmente) (siehe auch Abb. 18)- also wesentlich langstreckiger als sie bei der MS anzutreffen sind.
- für eine MS nicht typisches kraniales MRT nach den Kriterien von Paty et al. bei Erkrankungsbeginn bzw. Erstvorstellung
- Nachweis von NMO-IgG-Antikörpern im Serum (Wingerchuk et al., 2006)

Besonders der letzte Punkt der NMO-Antikörper ist pathogenetisch besonders interessant. NMO-IgG Antikörper finden sich nicht im Serum von MS-Patienten, aber in 60-90% der Patienten mit klinischer Diagnose einer NMO (Jarius et al., 2010). Das Vorhandensein dieser Antikörper wird mittlerweile als Biomarker für diese Erkrankung benutzt zur eindeutigen Abgrenzung zur Differenzialdiagnose der MS.

Als Zielantigen der NMO-IgG-Antikörper wurde schließlich von Lennon et al., 2004 der Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP-4) entdeckt.

Aquaporin Kanäle findet man typischerweise in Organen und Geweben, die wichtig für den Flüssigkeitsaustausch sind, wie etwa in Nierentubuli oder in Speicheldrüsen. In ZNS wird nur einer von dzt. 13 bekannten Aquaporinkanälen exprimiert, nämlich der oben genannte AQP-4-Typ. (Nielsen et al., 1997). Im ZNS findet sich dieser AQP-4 vorwiegend auf den Astrozytenfußfortsätzen der

Astrozyten, die an die Glia limitans an der Bluthirnschranke angrenzen, und diese NMO-IgG Antikörper binden spezifisch daran und aktivieren nachfolgend die Komplementkaskade. Wie genau es zur Demyelinisierung im Rahmen der NMO kommt ist bislang nicht bekannt, man vermutet letztlich einen Komplement-vermittelten zytotoxischen Effekt. Parratt und Prineas (2010) schlußfolgerten nach Untersuchung von 14 NMO-Fällen, daß die Läsionsbildung in der NMO mit der plötzlichen Zerstörung der perivaskulären Astrozyten beginnt, dann die Apoptose der Oligodendrozyten folgt, die dann schließlich mit Demyelinisierung endet. Wir haben es hier also nach derzeitigem Kenntnisstand mit einer primären Immunreaktion gegen Bestandteile der Astrozyten zu tun, die sich letztlich über Umwege als Demyelinisierung, also Zerstörung des Myelins und der Oligodendrozyten mit allen Folgen manifestiert. In Anbetracht der Tatsache daß trotz intensivster Forschungsanstrengungen bei der Multiplen Sklerose bislang noch kein immunologisches Angriffsziel der Immunreaktion eindeutig nachgewiesen werden konnte, erscheint diese Erkenntnis besonders interessant für weitere Forschungen.



**Abbildung 18: Neuromyelitis optica**

Oben: 1. Bild links: langstreckige Läsionen im Rückenmark über deutlich mehr als 2 Segmente. MRT-Bilder des Gehirns- keine Auffälligkeiten.

<http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/6945.html> (28.3.2014).

## 5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir uns mit einer großen Menge, zum Teil auch geschichtlicher Literatur zum Thema Pathogenese der MS beschäftigt und konnten einerseits einen beträchtlichen Wandel über die Zeit, aber auch zum Teil erheblich differierende rezente Ergebnisse zum Thema Astrozyten in der MS erkennen.

Frühe pathologische Untersuchungen von Frerichs (1849) beschrieben in der weißen, aber nicht in der grauen, Substanz von verstorbenen MS-Patienten auffallend feste, ledrige Areale, die farblich von grau-rötlich bis milchig weiß variierten und mit einem Verlust an Nervenzellen einhergingen, nachträglich betrachtet entsprechen diese Läsionen wohl zu einem großen Teil Astroglialnarben als Endzustand nach einer Schädigung und fehlgeschlagener Remyelinisierung. Rokitansky beschrieb 1857 das Vorhandensein von bindegewebiger Proliferationen in der Pons, Medulla oblongata und im Rückenmark korrelierte diese makroskopischen Auffälligkeiten mit der klinischen Symptomatik einer progressiven Paraplegie; Fromann beschrieb zudem bereits ein Zusammentreffen von Demyelinisierung und Astroglieose im Jahr 1864. Aus dieser damaligen Datenlage ist es nicht weiter verwunderlich, daß Charcot, der einen immensen Beitrag zur klinischen Beschreibung und Namensgebung der Multiplen Sklerose („sclerose en plaques“) beitrug, 1868 zum Schluß kam daß eine gliale Überwucherung die Myelinscheide gleichsam „abschüren“ könnte und in weiterer Folge zu einer Degeneration des Achsenzylinders und sekundär zu den bereits 1863 von Eduard Rindfleisch beschriebenen Veränderungen der Blutgefäße innerhalb der Läsionen führe. Virchow prägte 1858 erstmalig den Begriff der Neuroglia („Nervenkleber“) und teilte dieser zwei wesentliche Funktionen zu; einerseits wurde ihr die Vermittlung mechanischer Stabilität des Nervengewebes zugeschrieben, andererseits auch eine Beteiligung im Rahmen der Gewebsreparatur. Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts kamen noch 3 weitere Funktionszuschreibungen hinzu; die Ernährung der Neuronen (Golgi 1883), Abbau von Zellschutt (Bevan Lewis 1897) und die Isolierung der Nervenreizweiterleitung (Robertson 1897). Der Begriff der Myelinschicht als Isolierschicht selbst wurde

1858 von Virchow eingeführt; allerdings noch ohne genaue Kenntnisse der tatsächlichen zellulären Gegebenheiten.

Obwohl als „drittes Element“ (neben Neuronen und Astroglia) 1913 von Cajal mit Funktionen analog zu den Schwannzellen im peripheren Nervensystem vermutet, war die Existenz von Oligodendrogliazellen in Ermangelung spezieller Färbemethoden zu diesem Zeitpunkt noch lange nicht bewiesen; dies gelang erst Hortege im Jahr 1921. Letzteren ist auch der Verdienst zuzuschreiben, zu erkennen daß es die Oligodendrozyten sind, die die isolierende Myelinschicht rund um die Axone bilden. Der genaue Aufbau der Myelinscheide wie wir ihn heute kennen und im Abschnitt 4 auch in dieser Arbeit kurz gestreift haben, ist erstaunlicherweise erst seit der Entwicklung der Elektronenmikroskopie und der Arbeit von Bunge et al. aus dem Jahr 1961 bekannt. Der endgültige Beweis der Wichtigkeit der Oligodendroglia für eine funktionierende Reizweiterleitung sowie der Nachweis daß die von Marburg erstmals 1906 beschriebenen „Markschattenherde“ Regionen erfolgreich wiederhergestellter Myelinscheiden darstellen kamen schließlich erst relativ spät durch elektronenmikroskopische Untersuchungen durch Perler und Gregoire 1965, sowie experimentelle Studien von Gledhill et al., 1973 und Smith et al., 1979 und 1981. Verständlicherweise konzentrierte sich alle Anstrengung der Multiplen Sklerose Forschung in weiterer Folge auf die Erhaltung und Förderung der Regeneration der Oligodendrozyten. Die Astrozyten traten in den Hintergrund und waren lange Zeit nur die gefürchteten Verursacher einer glialen Narbe, hart und derb und scheinbar eine undurchdringliche Barriere für remyelinisierende Oligodendrozyten. Zudem wurden in aktiv demyelinisierenden und in subakuten MS- Läsionen hochaktive große und manchmal auch mit mehreren Kernen ausgestattete Astrozyten gefunden, die manchmal Zellschutt und sogar Myelinabbauprodukte enthielten (Marburg 1906, Lassmann 1983, Lee et al., 1990), weiters fanden sich auch- wenn auch weit weniger -aktivierte Astrozyten weitab von den eigentlichen Läsionen in der weißen Substanz. Diese Astrozyten können auch Histokompatibilitätsantigene exprimieren (Lee et al., 1990) und als antigenpräsentierende Zellen wirken und enthalten sogar große Mengen an lysosomalen Enzymen (Allen et al., 1979). Manche dieser großen reaktiven Astrozyten umschließen sogar scheinbar normale Oligodendrozyten (Prineas et

al., 1990; Ghatak 1992; Wu and Raine 1992), was als phagozytische Aktivität dieser Zellen interpretiert wurde. Dies wurde allerdings durch ultrastrukturelle Studien weitgehend widerlegt; bei genauerer Betrachtung fanden sich vermehrt Hinweise daß diese lichtmikroskopische Befunde eher Ausdruck eines-schützenden- intensiven Zell-Zellkontaktes zwischen Oligodendrozyten und Astrozyten ist und keine eigentliche Phagozytose von Oligodendrozyten durch Astrozyten stattfindet. Zudem findet sich dieses Phänomen der scheinbaren Phagozytose von Oligodendrozyten durch Astrozyten auch bei anderen Krankheiten die mit Myelinzerstörung einhergehen und ist nicht spezifisch für die MS (Ghatak 1992). Bei besonders intensiver entzündlicher Myelinschädigung kann es im Rahmen der Multiplen Sklerose aber zu einer gleichzeitigen Mitzerstörung auch der Astrozyten in diesem Bereich kommen; morphologisch zeigt sich dies an der nukleären DNA- Fragmentierung in diesen Astrozyten. In vitro konnte auch nachgewiesen werden daß Astrozyten auch ein direktes Angriffsziel für zytotoxische T- Lymphozyten im Rahmen der Antigenpräsentation werden können (Sun und Wekerle, 1986), dies weist darauf hin daß Astrozytenzerstörung im Verlauf einer T –Zell-medierten Entzündungsreaktion durchaus auch ein spezifisches Ereignis darstellen könnte. Die in den letzten Jahren erhaltene Erkenntnisse über die wahre Pathogenese der Neuromyelitis optica und die Existenz von pathogenen Aquaporin- 4 Antikörpern unterstützen diesen Punkt noch zusätzlich. Insbesondere ist es interessant für weiterführende Forschungsbemühungen, daß im Falle der NMO nachgewiesenermaßen eine immunologisch vermittelte Zerstörung der Astrozytenfortsätze, die die glia limitans der Bluthirnschranke bilden, sekundär zu einer Apoptose der Oligodendrozyten und nachfolgender Demyelinisierung führt (Jarius und Wildemann, 2010). (Hier fällt im Übrigen die bemerkenswerte Ähnlichkeit dieser aktuellen Hypothese zur Entstehung der Demyelinisierung in der NMO mit den oben erwähnten historischen Hypothesen Charcots und Müllers zur Pathogenese der Multiplen Sklerose auf!)

Im Gegensatz zur NMO ist das Angriffsziel der Immunreaktion bei der Multiplen Sklerose trotz intensivster Forschung immer noch nicht vollständig aufgeklärt, auch wenn tierexperimentelle Studien mit verschiedenen Varianten der experimentellen Autoimmun- Encephalomyelitis ( EAE) eine Immunreaktion gegen

einen oder mehrere Bestandteile der Myelinschicht sehr nahe legen. Es sind daher noch weitere intensive Forschungsbemühungen notwendig, um die komplexe Rolle der Astrozyten in der Multiplen Sklerose und anderen entzündlich demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS aufzuklären. In Anbetracht der nachgewiesenen regenerationsfördernden Funktionen, die Astrozyten ausüben können, erscheinen sie als potentieller Angriffspunkt für zukünftige, neuroprotektive Therapien sehr vielversprechend.

## 6 Literaturverzeichnis

Allen IV, Glover G, McKeown SR, McCormick D.: The cellular origin of lysosomal enzymes in the plaque in multiple sclerosis. A histochemical study with combined demonstration of myelin and acid phosphatase. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1979; 5 :197-210.

Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG.: Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 1999; 22:208-215.

Bajetto A, Barbero S, Bonavia R, Piccioli P, Pirani P, Florio T, Schettini G.: Stromal cell-derived factor-1a induces astrocyte proliferation through the activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2 pathway. *J Neurochem.* 2001; 77:1226–1236.

Ballabh P, Braun A, Nedergaard M.: The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004;16:1-13.

Barbieri F, Buscaino GA : Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol.*1989; 11:247–251.

Barres BA.: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 2008; 60:430-440.

Bauer J, Bradl M, Klein M, Leisser M, Deckwerth TL, Wekerle H, Lassmann H.: Endoplasmic reticulum stress in PLP-overexpressing transgenic rats: gray matter oligodendrocytes are more vulnerable than white matter oligodendrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002; 61:12-22.

Baumann N, Pham-Dinh D.: Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev.* 2001;81(2):871-927.

Berman JW, Guida MP, Warren J, Amat J, Brosnan CF.: Localization of monocyte chemoattractant peptide-1 expression in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and trauma in the rat. *J Immunol.* 1996; 156:3017–3023.

Bevan Lewis W.: The structure of the first or outermost layer of the cerebral cortex. *Edinburgh Medical Journal* 1897;1:573-592.

Bradl M, Lassmann H: Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2009; 119 (1):37-53. Review.

Bridges RJ, Esslinger CS.: The excitatory amino acid transporters: Pharmacological insights on substrate and inhibitor specificity of the EAAT subtypes. *Pharmacol Ther.* 2005; 107:271–285.

Buffo A, Rite I, Tripathi P, Lepier A, Colak D, Horn AP, Mori T, Gotz M.: Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3581–3586.

Bundesen LQ, Scheel TA, Bregman BS, Kromer LF.: Ephrin-B2 and EphB2 regulation of astrocyte-meningeal fibroblast interactions in response to spinal cord lesions in adult rats. *J Neurosci.* 2003; 23:7789–7800.

Bunge MB, Bunge RP, Ris H: Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* . 1961;10:67-94.

Bush TG NP, Horner CH, Polito A, Ostenfeld T, Svendsen CN, Mucke L, Johnson MH, Sofroniew MV.: Leukocyte infiltration, neuronal degeneration and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice. *Neuron* 1999; 23:297-308.

Bushong EA, Martone MA, Jones YZ, Ellisman MH Protoplasmic astrocytes in CA1 atratum radiatum occupy separate anatomical domains. *J Neurosci*. 2002; 22:183-192.

Cai J, Qi Y, Hu X, Tan M, Liu Z, Zhang J, Li Q, Sander M, Qiu M.: Generation of oligodendrocyte precursor cells from mouse dorsal spinal cord independent of Nkx6 regulation and Shh signaling. *Neuron*. 2005; 45:41-53.

Cajal SR.: Contribucion al conocimiento de la neuroglia del cerebra humano. *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biologicas* 1913;11:255-315.

Calderon TM, Eugenin EA, Lopez L, Kumar SS, Hesselgesser J, Raine CS, Berman JW.: A role for CXCL12 (SDF-1a) in the pathogenesis of multiple sclerosis: Regulation of CXCL12 expression in astrocytes by soluble myelin basic protein. *J Neuroimmunol*. 2006; 177:27–39.

Carroll WM, Jennings AR, Ironside LJ.: Identification of the adult resting progenitor cell by autoradiographic tracking of oligodendrocytes precursors in experimental CNS demyelination. *Brain*. 1998; 121:293-302.

Charcot JM.: Comptes rendus des seances et memoires lus a la societe de Biologie 1868 (Seance du Mars 14);20:13-14.

Charcot JM.: Histologie de la sclerose en plaque. *Gazette Hospital (Paris)* 1868; 41:554-566.

Cheepsunthorn P, Palmer C, Connor JR.: Cellular distribution of ferritin subunits in postnatal rat brain. *J Comp Neurol*. 1998; 400:73-86.

Chen Y, Vartiainen NE, Ying W, Chan PH, Koistinaho J, Swanson RA.: Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism. *J Neurochem*. 2001;77:1601-1610.

Colodner KJ, Montana RA, Anthony DC, Folkerth RD, De Girolami U, Feany MB.: Proliferative potential of human astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64:163-169.

Connor RR, Menzies SL.: Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia*. 1996;17:83-93.

Corley SM, Ladiwala U, Besson A, Yong VW.: Astrocytes attenuate oligodendrocyte death in vitro through an  $\alpha 6$  integrin-laminin-independent mechanism. *Glia*. 2001; 36:281–294.

De Groot CJ, Ruuls SR, Theeuwes JW, Dijkstra CD, Van der Valk P.: Immunocytochemical characterization of the expression of inducible and constitutive isoforms of nitric oxide synthase in demyelinating multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56:10–20.

Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E.: Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *J Mol Med (Berl)*. 2010 Aug;88(8):753-61. Review.

Derfuss T, Meinl E.: Identifying autoantigens in demyelinating diseases: valuable clues to diagnosis and treatment? *Curr Opin Neurol*. 2012 Jun;25(3):231-8. Review.

Dougherty KD, Dreyfus CF, Black IB.: Brain-derived neurotrophic factor in astrocytes, oligodendrocytes, and microglia/macrophages after spinal cord injury. *Neurobiol Dis*. 2000; 7:574–585.

Drogemuller K, Helmuth U, Brunn A, Sakowicz-Burkiewicz M, Gutmann DH, Mueller W, Deckert M, Schluter D.: Astrocyte gp130 expression is critical for the control of *Toxoplasma* encephalitis. *J Immunol*. 2008;181.

Dutta R, Trapp B.: Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. 2011 Jan;93(1):1-12.

Dziembowska M, Tham TN, Lau P, Vitry S, Lazarini F, Dubois-Dalcq M.: A role for CXCR4 signaling in survival and migration of neural and oligodendrocyte precursors. *Glia*. 2005; 50:258–269.

Enzinger C.: Multiple Sklerose: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 2012.  
Ursprünglich von Paul Lauterbur & Peter Mansfield (2003).

Fontana A, Fierz W, Wekerle H.: Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T-cell lines. *Nature*. 1984; 307:273–276.

Franklin RJM, Ffrench-Constant C.: Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9:839–855.

Frei K, Fredrikson S, Fontana A, Link H.: Interleukin-6 is elevated in plasma in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1991; 31:147–153.

Frerichs FT.: über Hirnsklerose. *Archiv für die gesammte Medicin* 1849 ;10:334-350.

Fromann C. : Untersuchungen über die normale und die pathologische Anatomie des Rückenmarks, 1864; zweiter Teil.

Ghatak NR.: Occurrence of oligodendrocytes within astrocytes in demyelinating lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1992;51:40–46.

Gimenez MA, Sim JE, Russell JH.: TNFR1-dependent VCAM-1 expression by astrocytes exposes the CNS to destructive inflammation. *J Neuroimmunol*. 2004; 151:116–125.

Gledhill RF, Harrison BM, McDonald WI.: Pattern of remyelination in the CNS. *Nature* 1973; 244:443-444.

Glezer I, Lapointe A, Rivest S.: Innate immunity triggers oligodendrocyte progenitor reactivity and confines damages to brain injuries. *FASEB J*. 2006; 20:750–752.

Golgi C: Sulla fina anatomia della sistema nervosa. *Rivista Sperimentale di Freniatria* . 1883; 8:9.

Gomez-Pinilla F, Vu L, Cotman CW.: Regulation of astrocyte proliferation by FGF-2 and heparan sulfate in vivo. *J Neurosci.* 1995; 15 (3 Part1):2021–2029.

Gordon GR, Mulligan SJ, MacVicar BA.: Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia* 2007;55:1214–1221.

Halassa MM, Fellin T, Haydon PG.: The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med.* 2007;13:54–63.

Han Y, He T, Huang DR, Pardo CA, Ransohoff RM.: TNF- $\alpha$  mediates SDF-1  $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and cytotoxic effects in primary astrocytes. *J Clin Invest.* 2001; 108:425–435.

Hinks GL, Franklin RJ.: Distinctive patterns of PDGF-A, FGF-2, IGF-I, and TGF- $\beta$ 1 gene expression during remyelination of experimentally-induced spinal cord demyelination *Mol Cell Neurosci.* 1999; 14:153–168.

Hortega P del R.: Estudios sobre la neuroglia. La glia de escasas radiciones (oligodendroglia). *Boletín de la Real Sociedad Española de la Historia Natural* 1921.

Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK, Kuwabara T, Nakashima K, Gage FH.: IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. *J Cell Biol.* 2004; 164:111–122.

Hulshof S, van Haastert ES, Kuipers HF, van den Elsen PJ, De Groot CJ, van der Valk P, Ravid R, Biber K.: CX3CL1 and CX3CR1 expression in human brain tissue: Noninflammatory control versus multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62:899–907.

Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, Lee PR, Kozlov SV, Stewart CL, Fields RD.: Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron.* 2006; 49:823–832.

Jarius S, Wildemann B.: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:383–392.

Kahle Werner/ Frotscher Michael: Taschenatlas der Anatomie. 3 Nervensystem und Sinnesorgane (9.Auflage), Freiburg/Frankfurt am Main/Frankfurt 1975 (2005),S.42 , Thieme Verlag.

Kaplan MR, Meyer-Franke A, Lambert S, Bennett V, Duncan ID, Levinson SR, Barres BA.: Induction of sodium channel clustering by oligodendrocytes. *Nature.* 1997; 386:724-728.

Keirstead HS, Blakemore WF.: Identification of post-mitotic oligodendrocytes incapable of remyelination within the demyelinated adult spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56:1191–1201.

Kessaris N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD.: Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nat Neurosci.* 2006; 9:173–179.

Koistinaho M, Lin S, Wu X, Esterman M, Koger D, Hanson J, Higgs R, Liu F, Malkani S, Bales KR, Paul SM.: Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. *Nat Med.* 2004; 10:719–726.

Komoly S, Hudson LD, Webster HD, Bondy CA.: Insulin-like growth factor I gene expression is induced in astrocytes during experimental demyelination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89:1894–1898.

Kort JJ, Kawamura K, Fugger L, Weissert R, Forsthuber TG.: Efficient presentation of myelin oligodendrocyte glycoprotein peptides but not protein by astrocytes from HLA-DR2 and HLA-DR4 transgenic mice. *J Neuroimmunol.* 2006; 173:23–34.

Kurtzke, J.F., Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology,* 1991. 10(1): p.1-8.

Lalive PH.: Autoantibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2008 Nov 29;138(47-48):692-707. Review.

Larsen PH, Wells JE, Stallcup WB, Opdenakker G, Yong VW.: Matrix metalloproteinase-9 facilitates remyelination in part by processing the inhibitory NG2 proteoglycan. *J Neurosci*. 2003; 23:11127–11135.

Lassmann H.: Comparative neuropathology of chronic experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Schriftenreihe Neurologie* 1983; 25: 1-135.

Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF.: The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007 Apr;17(2):210-8. Review.

Lee SC, Moore GR, Golensky G, Raine CS.: Multiple sclerosis: a role for astroglia in active demyelination suggested by class II MHC expression and ultrastructural study. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1990; 49: 122-136.

Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR : ( IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2004; 202:473-477.

Lin JH, Lou N, Kang N, Takano T, Hu F, Han X, Xu Q, Lovatt D, Torres A, Willecke K, Yang J, Kang J, Nedergaard M.: A central role of connexin 43 in hypoxic preconditioning. *J Neurosci*. 2008; 28:681–695.

Louis JC, Magal E, Takayama S, Varon S.: CNTF protection of oligodendrocytes against natural and tumor necrosis factor-induced death. *Science*. 1993; 259:689–692.

Lu QR, Sun T, Zhu Z, Ma N, Garcia M, Stiles CD, Rowitch DH.: Common developmental requirement for Olig function indicates a motor neuron/oligodendrocyte lineage connection. *Cell* 2002;109:75–86.

Lutz SE, Zhao Y, Gulinello M, Lee SC, Raine CS, Brosnan CF.: Deletion of astrocyte connexins 43 and 30 leads to a dysmyelinating phenotype and hippocampal CA1 vacuolation. *J Neurosci.* 2009; 29:7743–7752.

Marburg O.: Die sogenannte „akute multiple sklerose“. *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie* 1906;27: 211-312.

Mason JL, Suzuki K, Chaplin DD, Matsushima GK.: Interleukin-1b promotes repair of the CNS. *J Neurosci.* 2001; 21:7046–7052.

Masuhr Karl F./ Masuhr Florian/Neumann Marianne: *Duale Reihe/ Neurologie*, (7.Auflage), Stuttgart, 1989 (2013), S. 295-304, Thieme Verlag.

Mattle Heinrich/Mumenthaler Marco: *Neurologie*, (13.vollständige überarbeitete Auflage), Stuttgart. 1967(2013); S.351-370, Thieme Verlag.

Maysami S, Nguyen D, Zobel F, Pitz C, Heine S, Hopfner M, Stangel M.: Modulation of rat oligodendrocyte precursor cells by the chemokine CXCL12. *Neuroreport.* 2006; 17:1187–1190.

McManus C, Berman JW, Brett FM, Staunton H, Farrell M, Brosnan CF.: MCP-1, MCP-2 and MCP-3 expression in multiple sclerosis lesions: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *J Neuroimmunol.* 1998; 86:20–29.

McTigue DM, Tripathi RB.: The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS. *J Neurochem.* 2008; 107:1–19.

Miljković D, Timotijević G, Mostarica Stojković M.: Astrocytes in the tempest of multiple sclerosis. *FEBS Lett.* 2011 Dec 1;585(23):3781-8.

Nair A, Frederick TJ, Miller SD.: Astrocytes in multiple sclerosis: a product of their environment. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Sep;65(17):2702-20. Review.

Navikas V, Matusevicius D, Soderstrom M, Fredrikson S, Kivisakk P, Ljungdahl A, Hojeberg B, Link H.: Increased interleukin-6 mRNA expression in blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1996; 64:63–69.

Nielsen S, Nagelhus EA, miry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP: Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci.* 1997;17:171-180.

Norton WT, Aquino DA, Hozumi I, Chiu FC, Brosnan CF.: Quantitative aspects of reactive gliosis: a review. *Neurochem Res.* 1992;17:877–885.

Obara M, Szeliga M, Albrecht J.: Regulation of pH in the mammalian central nervous system under normal and pathological conditions: facts and hypotheses. *Neurochem Int.* 2008;52:905–919.

Padberg F, Feneberg W, Schmidt S, Schwarz MJ, Korschenhausen D, Greenberg BD, Nolde T, Muller N, Trapmann H, Konig N, Möller HJ, Hampel H.: CSF and serum levels of soluble interleukin-6 receptors (sIL-6R and sgp130), but not of interleukin-6 are altered in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1999; 99:218–223.

Pagenstecher A, Stalder AK, Kincaid CL, Shapiro SD, Campbell IL.: Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase genes in the mouse central nervous system in normal and inflammatory states. *Am J Pathol.*1998; 152:729–741.

Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H.: Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain.*2006; 129.

Parratt JD, Prineas JW.: Neuromyelitis optica: a demyelinating disease characterized by acute destruction and regeneration of perivascular astrocytes. *Mult Scler.* 2010 Oct;16(10):1156-72.

Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, Serres S, Merle M, Costalat R, Magistretti PJ.: Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* 2007;55:1251–1262.

Perler O, Gregoire A.: Electron microscopic features of multiple sclerosis. *Brain* 1965; 88: 937-952.

Peters A, Palay SL, Webster HD.: *The fine structure of the nervous system*, Third edn. 1991; Oxford University Press, New York.

Pitt D, Nagelmeier IE, Wilson HC, Raine CS.: Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003; 61:1113–1120.

Plant SR, Arnett HA, Ting JP.: Astroglial-derived lymphotoxin-a exacerbates inflammation and demyelination, but not remyelination. *Glia.* 2005; 49:1–14.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:899–910.

Powell EM, Geller HM. :Dissection of astrocyte-mediated cues in neuronal guidance and process extension. 1999, *Glia* 26:73–83.

Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES.: Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol.* 1993; 33:137–151.

Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES.: Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. Brain.1993;116:681–693.

Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, Cho ES, Sharer LR.: Interaction of astrocytes and newly formed oligodendrocytes in resolving multiple sclerosis lesions. Laboratory Investigation 1990; 63: 624-636.

Ramon Y, Cajal S.: Degeneration and regeneration of the nervous system. Oxford University Press, London 1928.

Ramon Y, Cajal S.: Histologie du systeme nerveux de l’homme et des vertebres. Maloine, Paris. 1909.

Ransohoff RM, Hamilton TA, Tani M, Stoler MH, Shick HE, Major JA, Estes ML, Thomas DM, Tuohy VK.: Astrocyte expression of mRNA encoding cytokines IP-10 and JE/MCP-1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. FASEB J. 1993; 7:592–600.

Rao KV, Panickar KS, Jayakumar AR, Norenberg MD.: Astrocytes protect neurons from ammonia toxicity. Neurochem Res. 2005;30:1311–1318.

Rindfleisch E.: Histologisches Detail zur grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark. Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin (Virchow) 1863; 26:474-483.

Roberson WF.: The normal histology and pathology of the neuroglia ( in relation specially to mental diseases). Journal of Mental Science 1897; 43:733-752.

Rokitansky K.: Über Bindegewebswucherungen im Nervensysteme. Sitzungsberichte der mathematisch- naturwissenschaftlichen. Klasse der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften zu Wien 1857;24:517-536.

Sanchez I, Hassinager L, Paskevich PA, Shine HD, Nixon RA .: Oligodendroglia regulate the regional expansion of axon caliber and local accumulation of neurofilaments during development independently of myelin formation. *J Neurosci.* 1996;16.

Sattler R, Rothstein JD.: Regulation and dysregulation of glutamate transporters. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;175:277–303.

Schlesinger H.: Zur Frage der akuten Multiplen Sklerose und der encephalomyelitis disseminata im Kindesalter. *Arb Neurol Inst (Wien).* 1909; 17:410–432

Schonrock LM, Gawlowski G, Bruck W.: Interleukin-6 expression in human multiple sclerosis lesions. *Neurosci Lett.* 2000; 294:45–48.

Seifert G, Schilling K, Steinhauser C.: Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:194–206.

Silbernagl Stefan/Despopoulus Agamemnon: Taschenatlas Physiologie, (7. Auflage), Stuttgart, 1979 (2007), S.344-345, Thieme Verlag.

Silbernagl Stefan/Lang Florian: Taschenatlas Pathophysiologie, (2. korrigierte Auflage), Stuttgart 1998 (2005),S.302-303, Thieme Verlag.

Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI.: Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 1979; 280:395-396.

Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI.: The restoration of conduction by central remyelination. *Brain* 1981; 104:383-404.

Smith KJ, Kapoor R, Felts PA.: Demyelination: The role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 1999; 9:69–92.

Sofroniew MV.: Reactive astrocytes in neural repair and protection. *Neuroscientist*. 2005 Oct;11(5):400-7. Review.

Sofroniew MV, Vinters HV.: Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2009;119(1):7-35. Review.

Stankoff B, Aigrot MS, Noel F, Wattilliaux A, Zalc B, Lubetzki C.: Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelin formation: A novel role for CNTF and CNTF-related molecules. *J Neurosci*. 2002; 22: 9221–9227.

Stellwagen D, Malenka RC.: Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ . *Nature* 2006; 440:1054-1059.

Storch M, Stefferl A, Brehm U, Weissert R, Wallstrom E, Kerschensteiner M, Olsson T, Linington C, Lassmann H.: Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology. *Brain Pathol*. 1998; 8:681–694.

Sun D, Weckerle H.: Ia-restricted encephalitogenic T-lymphocytes mediating EAE lyse autoantigen presenting astrocytes. *Nature*. 1986; 320:70-72.

Suzuki K, Andrews JM, Waltz JM, Terry RD.: Ultrastructural studies of multiple sclerosis. *Lab Invest*. 1969;20:444–454.

Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kümpfel T, Schippling S, Wildemann B, Wilke C: [Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Consensus recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group]. *Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)*. *Nervenarzt*. 2011 Jun;82(6):768-77.

Tsai HH, Frost E, To V, Robinson S, French-Constant C, Geertman R, Ransohoff RM, Miller RH.: The chemokine receptor CXCR2 controls positioning of oligodendrocyte precursors in developing spinal cord by arresting their migration. *Cell*. 2002; 110:373–383.

Ullian EK, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA : Control of synapse number by glia. *Science* 2001;291:657–661.

Vaughn, JE; Barber, RP; Sims, TJ: Dendritic development and preferential growth into synaptogenic fields: A quantitative study of Golgi-impregnated spinal motor neurons. *Synapse* ; 2 (1): 69–78.

Virchow R: *Cellularpathologie und ihre Begründung auf physiologische und apthologische Gewebelehre*. Berlin 1858: A.Hirschwald.

Weidenfeller C, Svendsen CN, Shusta EV.: Differentiating embryonic neural progenitor cells induce blood-brain barrier properties. *J Neurochem*. 2007; 101:555–565.

White RE, Jakeman LB.: Don't fence me in: harnessing the beneficial roles of astrocytes for spinal cord repair. *Restor Neurol Neurosci*. 2008;26(2-3):197-214. Review.

Williams A, Piaton G, Aigrot MS, Belhadi A, Théaudin M, Petermann F, Thomas JL, Zalc B, Lubetzki C.: Semaphorin 3A and 3F: key players in myelin repair in multiple sclerosis? *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2554-65.

Williams A, Piaton G, Lubetzki C.: Astrocytes--friends or foes in multiple sclerosis? *Glia*. 2007 Oct;55(13):1300-12. Review.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66:1485–1489.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6:805–815.

Wolswijk G.: Oligodendrocyte survival, loss and birth in lesions of chronic-stage multiple sclerosis. *Brain*. 2000;123:105–115.

Wu E, Raine CS.: Multiple sclerosis. Interactions between oligodendrocytes and hypertrophic astrocytes and their occurrence in other, nondemyelinating conditions. *Laboratory Investigation* 1992; 67: 88-99.

Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N.: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against a 4 b 1 integrin. *Nature*. 1992; 356:63–66.

Zhang Y, Taveggia C, Melendez-Vasquez C, Einheber S, Raine CS, Salzer JL, Brosnan CF, John GR.: Interleukin-11 potentiates oligodendrocyte survival and maturation, and myelin formation. *J Neurosci*. 2006; 26:12174–12185.

## **6.1 Internetquellen**

Allmirall Hermal GmbH, Verfügbar unter:

<http://www.almirall.de/al/neurologie/infozentrum-neurologie/das-nervensystem/neuronen-struktur-und-funktion.php> (Stand 24.3.2014).

Brandt T, Dichgans J., Diener H.-C.: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart 2007. Verfügbar unter:

<http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/392985> (Stand 25.7.2014).

Graf von Westphalen G.: Entmarkungsherde bei multipler Sklerose (MS) (08.03.2013), Verfügbar unter:

<http://pictures.doccheck.com/de/photos/2/18848/entmarkungsherde-bei-multipler-sklerose-ms> (Stand 24.7.2014).

Hoffmeister H: Impulsfortleitung an der Nervenzelle( 14.Dezember 2005), Verfügbar unter:

<http://de.wikipedia.org/wiki/Nervenzelle> ( Stand 16.8.2014).

Krause&Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Verfügbar unter: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/6945.html> (28.3.2014).

Kübelbeck A.: Schematische Darstellung der Transportmechanismen an der Blut-Hirn-Schranke.( März 2009), Verfügbar unter:

[http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Blood-brain\\_barrier\\_transport.png](http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Blood-brain_barrier_transport.png)( Stand 16.8.2014).

Lexikon der Neurowissenschaft- Astrogliose, Verfügbar unter:

<http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/neuro/985> (Stand 25.3.2014).

Oregon Health and Science University- Petryniak Lab Overview (2014),

Verfügbar unter:

<http://petryniaklab.com/2012/02/> (Stand 24.3.2014).

Pharmazeutische Zeitung online, Verfügbar unter:

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41405> (Stand 21.3.2014).

Quizlet TB Neuro Multiple Sklerose: Multiple Sklerose Pathologie, Verfügbar unter:

<http://quizlet.com/17955203/tb-neuro-multiple-sklerose-flash-cards/> (Stand 25.7.2014).

Rheinländer A. : fibrillärer Astrozyt (16.4.2012), Verfügbar unter:

<http://pictures.doccheck.com/de/photos/57962/14895/fibrillaerer-astrozyt/> (Stand 26.3.214).

Rheinländer A. : protoplastischer Astrozyt (13.4.2012), Verfügbar unter:

<http://pictures.doccheck.com/de/photos/57962/14837/protoplastischer-astrozyt/> (Stand 26.3.2014).

Stephen L. Hauser und Douglas S. Goodin : Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen, Für die deutsche Ausgabe Friedemann Paul, Verfügbar unter:

[http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp\\_H18\\_17\\_380](http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp_H18_17_380) (Stand 30.3.2014).

Stüve O, Oksenberg J. Multiple Sclerosis Overview (2006), Verfügbar unter:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1316/> (Stand 23.03.2013).