

# Historischer Rückblick

## 1.1 Meilensteine der Multiplen Sklerose

Als pathologisch-anatomische Erstbeschreibung der Multiplen Sklerose (MS) wird allgemein die Arbeit des französischen Pathologen Jean Cruveilhier (1791-1873) angesehen [Compston 1988]. Im zweiten Band seines Atlases der pathologischen Anatomie findet sich in einer Lithographie eine „Paraplegie par dégénération“ mit dem Hinweis auf die harte Konsistenz der Herde (1835). Fast zeitgleich stellt R. Carstwell (1838) in seinem Werk „Pathological anatomy: illustrations on elementary forms of disease“ autopsische Befunde vor, die aus heutiger Sicht einer MS zuzuordnen sind.

Die erste klinische Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte durch F.T. Frerichs (1849) in Göttingen, der von Hirnsklerose sprach. Sein Schüler V. Valentiner bestätigte auf pathologisch-anatomischer Grundlage in 1856 die Diagnose, nachdem der Kranke verstorben war.

Weitere relevante klinische und pathologische Detailbeschreibungen erfolgten in 1863 durch E. Leyden und F. Rindfleisch, bevor J.M. Charcot und Vulpian an der Salpêtrière in Paris die klinischen und pathologischen Besonderheiten der MS („sclérose en plaques“, 1865) insbesondere in Abgrenzung zur Paralysis agitans und zur Amyotrophischen Lateralsklerose („Charcot-Krankheit“) herausarbeiteten [Charcot 1865, Charcot und Vulpian 1861/62].

Erstmals umfassend über das „neue“ Krankheitsbild berichtete J.M. Charcot 1872-73 in seinen berühmten Vorlesungen an der Salpêtrière [Charcot 1872/73].

Ein erster bahnbrechender Fortschritt in der Diagnostik der MS war die Gewinnung und Untersuchung des Liquor cerebrospinalis durch den Kieler Internisten H. Quincke 1891 [Quincke 1891 und 1895] und die konsekutiv eingeführten Liquor-Analysemethoden (Kapitel 3).

Die nachfolgenden Jahre waren einerseits gekennzeichnet durch weitere Abgrenzung von verschiedenen *Verlaufsformen*, wie der Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom, 1894), der akuten Form vom Typ Marburg (1906) oder *Grenzformen*, wie der myelinoklastischen diffusen Sklerose (Schildersche Krankheit, 1912-24), der konzentrischen Sklerose (Balo-Krankheit, 1928) oder der akuten disseminierten Enzephalomyelitis

(ADEM) bzw. der akuten nekrotisierenden hämorrhagischen Enzephalomyelitis (Morbus Hurst) [McAlpine 1931].

Andererseits stellten die Etablierung der klinischen Diagnosekriterien nach Schumacher *et al.* (1965) sowie im späteren Verlauf nach Poser *et al.* (1983) und McDonald *et al.* (2001) unter Berücksichtigung der Zusatzdiagnostik mit typischen Befundkonstellationen im Liquor cerebrospinalis, den evozierten Potentialen und der Bildgebung (CT und ab 1981 MRT) wichtige Meilensteine dar.

In der Betrachtung der Ätiologie wechselten sich seit über 100 Jahren bis in die Gegenwart—z.T. auch wiederkehrend—verschiedene Theorien und Hypothesen ab:

- Vaskuläre Theorie (z.B. Hyperämie und Embolien)—F. Rindfleisch (1863);
- Physikalische Theorie (Kälte- und Nässeexposition, Trauma)—E. Leyden (1863);
- Psychische Faktoren—E. Leyden (1863);
- Toxintheorie—O. Marburg (1906); H. Oppenheim (1906-1913);
- Genetische Faktoren—E. Leyden (1863);
- Infektionstheorie—J.M. Charcot und Pierre Marie (1884); W.R. Brain (1930);
- Allergie/Autoimmuntheorie—E. Glanzmann (1927); T.H. Rivers *et al.* (1933);
- Metabolische Faktoren—O. Marburg (1906).

Während Brickner bereits 1936 über 100 verschiedene MS-Therapien mit fraglichen Erfolgen zählte, waren es insbesondere Studien mit dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts, die die neue Epoche der Immuntherapie bei MS einläuteten [Andersson und Goodkin 1998]. Grundlagen für diese Therapierichtung waren insbesondere die klinischen und pathologischen Befunde einer chronischen Entzündung bei MS. Der Einsatz von Immunsuppressoren wie Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron ab den 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts [Compston und Coles 2002, Edan *et al.* 1997, Goodkin *et al.* 1996, Hohlfeld *et al.* 1985, Kappos *et al.* 1988, Kappos 1990, Weiner *et al.* 1993] und insbesondere die Ergebnisse der großen internationalen Studien zu den Immunmodulatoren in den 90er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts, stellten eine neue Qualität in der kausalen MS-Therapie dar [Comi *et al.* 2000, European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in secondary progressive MS 1998, Fazekas *et al.* 1997, IFNB MS Study Group 1993, Jacobs *et al.* 2000, Prevention of Relapses and Disability by interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis—Study Group 1998]. Durch nachfolgende Konsensusempfehlungen [MSTKG 1999, MSTCG 2004, NMSS 1998, Oger und Freedman 1999] wurde versucht, praktische Empfehlungen für die Planung und Durchführung der Immuntherapie und der symptomatischen Behandlung (Auswahl des Medikamentes, Therapiebeginn, Eskalations-/Deeskalationstherapie etc.) zu formulieren.

## 1.2 Liquor cerebrospinalis bei Multipler Sklerose

Die Einführung der Lumbalpunktion als diagnostische Maßnahme vor über 100 Jahren [Quincke, 1891 und 1895] war ein Durchbruch hinsichtlich der Differenzierung und Klassifizierung entzündlicher und neoplastischer Erkrankungen des ZNS. Zu diesem Zeitpunkt beruhte die Liquoranalytik auf lichtmikroskopischer Untersuchung der Zellen und semiquantitativer Messung des Gesamtproteins. Dadurch wurde die Unterscheidung zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Meningitis/

Meningoenzephalitis möglich. Mit der Differenzierung der Liquorzellen, die sich parallel mit Methoden zur Zellanreicherung (Cytospin, Sayk'scheh-Kammer) langsam entwickelte, konnten einige liquorspezifische Zellformen (Lymphoidzellen, Plasmazellen, aktivierte B-Lymphozyten) identifiziert werden, die auch für die Diagnose chronisch-entzündlicher ZNS-Erkrankungen von Bedeutung sind. Diese Zellen, die über die inflammatorisch alterierte Blut-Hirnschranke (BHS) aus der systemischen Zirkulation in das ZNS-Gewebe gelangen, sind für die Produktion der oligoklonalen IgG Banden (OKB) verantwortlich [Broman 1947, Laterre et al. 1970, Löwenthal et al. 1960]. Aus heutiger Sicht stellen in der frühen Pathogenese der MS die permeable BHS und die intrathekale Produktion von OKBs wichtige Prozesse dar, bevor es zu einer klinischen Manifestation der MS kommt [Adams et al. 1985, Poser 1994]. Der Nachweis von Gadolinium (GD)-anreichernden Läsionen und OKBs im Liquor von nicht betroffenen Zwillingen und vielen asymptomatischen Personen, die später eine MS entwickeln, stellen hierfür eine Evidenz dar.

Bei der Diagnostik chronisch-entzündlicher ZNS-Erkrankungen war die Entwicklung der Kolloidreaktion ein hilfreicher Schritt [Kafka 1930, Lange 1923]. Durch die Anwendung der Papierelektrophorese [Bauer 1953] konnte gezeigt werden, daß der Anstieg der Gesamtgammaglobulinfraktion zur Störung des kolloidalen Gleichgewichtes führte. Da eine Differenzierung zwischen dem aus dem Serum stammenden und dem intrathekal produziertem Anteil noch nicht möglich war, hat dieses Verfahren jedoch nicht sofort eine diagnostische Signifikanz erlangen können.

Mittels Agarelektrophorese konnten Löwenthal *et al.* in 1960 im Liquor von MS-Patienten eine auffällige Zonierung im Bereich der Gammaglobuline beschreiben. Später führte Laterre *et al.* (1970) den Begriff „oligoclonal“ ein, aus dem später „oligo-klonale Banden“ bzw. „oligoklonales IgG“ entstanden ist.

Nach Bekanntwerden der klaren Beziehung zwischen dem Liquor-Serum-Konzentrationsquotient der hydrophilen Liquorproteine und ihrer Molekülgröße (hydrodynamischer Radius), mußten die Liquor-Immunglobuline mit den Serum-Immunglobulinen in Bezug gesetzt werden, damit eine Differenzierung des intrathekal produzierten Anteils möglich wurde [Felgenhauer 1974]. Weiterhin wurde der Liquor-Serum-Quotient vom Albumin als idealer Marker für die Beurteilung der Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke herangezogen, um so die Blut-Liquor-Schranke n-abhängige Zunahme der Gammaglobuline im Liquor (systemische versus intrathekale Gammaglobulinsynthese) differenzieren zu können.

In diesem Rahmen wurden diverse Formeln für die Berechnung des intrathekal synthetisierten IgG-Anteils im Liquor cerebrospinalis entwickelt [Delpech und Lichtblau 1972, Link und Tibbling 1977, Reiber und Felgenhauer 1987, Schuller und Sagar 1981, Thompson 1988, Tourtellotte *et al.* 1980], die im Kontext der MS ähnliche diagnostische Sensitivität aufweisen.

Mit der Einführung des Quotientendiagramms [Ganrot und Laurell 1974, Reiber und Felgenhauer 1987], das eine empirische und nicht-lineare Beziehung zwischen IgG- und Albuminquotienten aufdeckte, war auch die graphische und quantitative Darstellung der intrathekalen IgG-Synthese möglich geworden.

Für die Diagnosefindung der MS diagnostisch noch spezifischer als die Formeln zur Bestimmung der intrathekalem IgG-Synthese und als die OKB ist die sogenannte

**Tab. 1:** Wesentliche Entwicklungen von historischer Bedeutung in der Liquoranalytik bei MS

Parameter	Methode	Autor/Jahr
Einführung der Lumbalpunktion	Lumbalpunktion, grobe visuelle Liquorbeurteilung	Quincke 1891
Zellzahl	Fuchs-Rosenthal-Kammer	Fuchs und Rosenthal 1904
Grobe Proteinbestimmung	Kolloidchemische Reaktionen, Mastixreaktion	Lange 1923 Kafka 1930
Zellbild-Differenzierung	Pappenheim Färbung Sedimentation nach Sayk	Pappenheim 1922 Sayk 1960
Qualitative IgG-Nachweise	Agarose IEF Immundetektion	Löwenthal et al. 1960 Laterre et al. 1970 Keir et al. 1990
IgG-Synthese-Formeln	IgG-Index IgG-Syntheserate IgG-Loc	Link und Tibling 1977 Tourtellotte et al. 1980 Reiber und Felgenhauer 1987
Polyspezifische Immunreaktion „MRZ“	Viruspezifischer Antikörperindex bei MS und Optikusneuritis	Felgenhauer und Reiber 1992 Tumani et al. 1998
Surrogat-Marker für diverse Pathomechanismen (siehe auch Tab. 2)	MBP ICAM, VCAM GFAP, S100 Neurofilament L Neurofilament H Tau-Protein, 14-3-3-Protein	Whitaker et al. 1980 Rieckmann et al. 1997 Petzold et al. 2002 Lycke et al. 1998 Brettschneider et al. 2006a Bartosik-Psujek und Archelos 2004 Brettschneider et al. 2005

Abkürzungen: IEF, Isoelektrische Fokussierung; IgG, Immunglobulin; MBP, Myelin-basisches Protein; MRZ, Masern, Röteln, Zoster.

MRZ-Reaktion (Masern, Röteln, Zoster), die die häufigsten intrathekal synthetisierten viruspezifischen Antikörper darstellt und auf das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung hinweist (Kapitel 4.1).

Mit dem wachsenden Wissensstand über die Pathogenese der MS (Aktivierung des Autoimmunsystems, molekulare Mimikry, Myelin und Axondestruktion) konnten klinisch vielversprechende Surrogat-Marker für immunologische Mechanismen, die im Blutkompartiment, an der BHS oder im ZNS stattfinden, identifiziert werden (Tab. 1). Diese reflektieren u.a. die systemische T-Lymphozyten-Proliferation, die Bildung pro-inflammatorischer Mediatoren und ihre Interaktion mit der BHS, die Rekrutierung inflammatorischer Zellen in das ZNS, die Aktivierung ZNS-residenter inflammatorischer Zellen, Ödem, Demyelinisierung, Remyelinisierung, axonale oder neuronale Schädigung.