

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX

1	Einleitung	1
1.1	Multiple Sklerose.....	1
1.1.1	Epidemiologie und Verlaufsformen	1
1.1.2	Pathogenese der MS	2
1.1.2.1	Inflammation	2
1.1.2.2	Demyelinisierung	4
1.1.2.3	Axonschaden	5
1.2	Tiermodelle der MS	6
1.3	Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE)	7
1.3.1	Geschichte der EAE	7
1.3.2	Induktion der EAE	8
1.4	Histopathologie der C57BL/6-EAE	10
1.4.1	Unterschiede in ZNS-Inflammation, Demyelinisierung und Axonschädigung ..	10
1.4.2	Unterschiede in der Schädigung verschiedener ZNS-Bahnssysteme	12
1.5	MOG₃₅₋₅₅-induzierte EAE der B6-Maus	13
1.5.1	MOG	13
1.5.2	Lichtmikroskopische Charakteristika der MOG ₃₅₋₅₅ -induzierten EAE	14
1.5.2.1	Abhängigkeit der ZNS-Histopathologie vom Krankheitsstadium	14
1.5.2.2	Bestimmung des klinischen Scores durch das Ausmaß der ZNS-Läsionen	14

1.6	Ultrastrukturelle Merkmale der Neurodegeneration	16
1.6.1	Myelinpathologie	16
1.6.1.1	Remyelinisierung	17
1.6.2	Axonschaden	18
1.6.2.3	Vergrößerung der axonalen Mitochondrien	18
1.6.2.4	<i>Nearest neighbour neurofilament distance</i>	19
1.6.2.5	<i>Inner tongue</i>	20
1.7	Zielsetzung	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Mäuse	23
2.2	Tierexperimentelle Methoden	24
2.2.1	Induktion der EAE	24
2.2.1.1	Herstellung der Immunisierungslösung	24
2.2.1.2	Immunisierung der Mäuse	24
2.2.2	Klinische Beurteilung der EAE	25
2.2.3	Einteilung der Versuchsgruppen	25
2.3	Gewebeasservation	26
2.3.1	Herstellung der Perfusionslösungen	26
2.3.2	Transkardiale Perfusion mit PFA und Glutaraldehyd	27
2.3.3	Gewebepräparation	27
2.4	Histologische Techniken	28
2.4.1	Epon-Einbettung	28
2.4.2	Anfertigung der Ultradünnschnitte	29
2.4.3	Kontrastierung der Ultradünnschnitte	30
2.4.4	Anfertigung der Semidünnschnitte	30
2.5	Histologische Quantifizierung	31

2.5.1	Lichtmikroskopie	31
2.5.2	Elektronenmikroskopie	32
2.6	Auswertung der elektronenmikroskopischen Bilder	32
2.6.1	Myelinpathologie	32
2.6.1.1	<i>g-Ratio</i>	33
2.6.2	Axonpathologie	35
2.6.2.1	Mito-Ratio	35
2.6.2.2	<i>NNND</i>	37
2.6.3	Art des Schadens	38
2.7	Statistische Analyse	38
3	Ergebnisteil I – Läsionsregion	39
3.1	Transition von akuter Inflammation zu chronischer Neurodegeneration ..	40
3.2	Myelinpathologie	42
3.2.1	In der Läsionsregion nahm das Ausmaß der Myelinpathologie zeitlich progressiv zu	42
3.2.2	Die Art der Myelinpathologie war abhängig vom Krankheitsstadium	44
3.2.3	Eine Regeneration der Myelinscheide fand erst in der späten Phase der MOG ₃₅₋₅₅ -induzierten EAE statt	46
3.3	Axonschaden	48
3.3.1	Die axonale Dichte war bei MOG ₃₅₋₅₅ -immunisierten Mäusen signifikant verringert im Gegensatz zu Kontrolltieren	48
3.3.2	Die Anzahl an lytischen Axonen war in allen Krankheitsphasen vergleichbar ..	50
3.3.3	Nicht alle der als „feine“ Axonpathologien beschriebenen Merkmale konnten bei EAE-Tieren vermehrt nachgewiesen werden	52
3.3.3.1	Die Kinetik „feiner“ Axonschädigung zeigte strangabhängige Unterschiede	52
3.3.3.2	Eine vergrößerte <i>inner tongue</i> war kein Indiz für axonalen Schaden	57
3.4	Art des Schadens	58

4	Ergebnisteil II – NAWM	61
5	Diskussion	64
5.1	Ultrastrukturelle Veränderungen in der Läsionsregion	64
5.1.1	Abhängigkeit der ZNS-Inflammation vom Krankheitsstadium	64
5.1.2	Zunahme der Myelinpathologie mit dem Krankheitsverlauf	64
5.1.3	Auftreten regenerativer Prozesse in fortgeschrittenen Krankheitsphasen	68
5.1.4	Erhebliche Verminderung der axonalen Dichte in allen Krankheitsphasen	70
5.1.5	Auftreten einer Degeneration der Axone bereits früh im Krankheitsverlauf und zu allen Krankheitszeitpunkten vermehrt	70
5.1.6	Strangabhängige Unterschiede in der Kinetik „feiner“ Axonpathologien	73
5.1.7	<i>Inner tongue</i> -Vergrößerung bei MOG ₃₅₋₅₅ -immunisierten Mäusen und bei Kontrolltieren	74
5.1.8	Art des Schadens	75
5.1.8.1	Axonschaden als Folge von Demyelinisierung	75
5.1.8.2	Isolierter Axonschaden	76
5.1.9	Einfluss des klinischen Schweregrades der Erkrankung auf das Ausmaß der Neurodegeneration in der Läsionsregion	77
5.2	Ultrastrukturelle Veränderungen in der NAWM	78
5.3	Schlussfolgerung	81
6	Zusammenfassung	82
7	Summary	84
8	Literaturverzeichnis	86

9	Anhang	101
9.1	Danksagung	101
9.2	Publikationsliste	102