

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>

<b>1      Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 <b>Multiple Sklerose.....</b>	<b>1</b>
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 <b>Tiermodelle der MS .....</b>	<b>6</b>
1.3 <b>Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE).....</b>	<b>7</b>
1.3.1      Geschichte der EAE .....	7
1.3.2      Induktion der EAE .....	8
1.4 <b>Histopathologie der C57BL/6-EAE .....</b>	<b>10</b>
1.4.1      Unterschiede in ZNS-Inflammation, Demyelinisierung und Axonschädigung ..	10
1.4.2      Unterschiede in der Schädigung verschiedener ZNS-Bahnsysteme .....	12
1.5 <b>MOG<sub>35-55</sub>-induzierte EAE der B6-Maus .....</b>	<b>13</b>
1.5.1      MOG .....	13
1.5.2      Lichtmikroskopische Charakteristika der MOG <sub>35-55</sub> -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

<b>1.6</b>	<b>Ultrastrukturelle Merkmale der Neurodegeneration .....</b>	<b>16</b>
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
<b>1.7</b>	<b>Zielsetzung .....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>Mäuse .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2</b>	<b>Tierexperimentelle Methoden .....</b>	<b>24</b>
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
<b>2.3</b>	<b>Gewebeasservation .....</b>	<b>26</b>
2.3.1	Herstellung der Perfusionslösungen .....	26
2.3.2	Transkardiale Perfusion mit PFA und Glutaraldehyd .....	27
2.3.3	Gewebepräparation .....	27
<b>2.4</b>	<b>Histologische Techniken .....</b>	<b>28</b>
2.4.1	Epon-Einbettung .....	28
2.4.2	Anfertigung der Ultradünnsschnitte .....	29
2.4.3	Kontrastierung der Ultradünnsschnitte .....	30
2.4.4	Anfertigung der Semidünnsschnitte .....	30
<b>2.5</b>	<b>Histologische Quantifizierung .....</b>	<b>31</b>

2.5.1	Lichtmikroskopie .....	31
2.5.2	Elektronenmikroskopie .....	32
<b>2.6</b>	<b>Auswertung der elektronenmikroskopischen Bilder .....</b>	<b>32</b>
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
<b>3</b>	<b>Ergebnisteil I – Läsionsregion .....</b>	<b>39</b>
3.1	<b>Transition von akuter Inflammation zu chronischer Neurodegeneration ..</b>	<b>40</b>
3.2	<b>Myelinpathologie.....</b>	<b>42</b>
3.2.1	In der Läsionsregion nahm das Ausmaß der Myelinpathologie zeitlich progredient 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 <sub>35-55</sub> -induzierten EAE statt .....	46
3.3	<b>Axonschaden.....</b>	<b>48</b>
3.3.1	Die axonale Dichte war bei MOG <sub>35-55</sub> -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	<b>Art des Schadens .....</b>	<b>58</b>

<b>4</b>	<b>Ergebnisteil II – NAWM .....</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
<b>5.1</b>	<b>Ultrastrukturelle Veränderungen in der Läsionsregion .....</b>	<b>64</b>
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 <sub>35-55</sub> -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
<b>5.2</b>	<b>Ultrastrukturelle Veränderungen in der NAWM.....</b>	<b>78</b>
<b>5.3</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>

<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>101</b>
<b>9.1</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>101</b>
<b>9.2</b>	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>102</b>