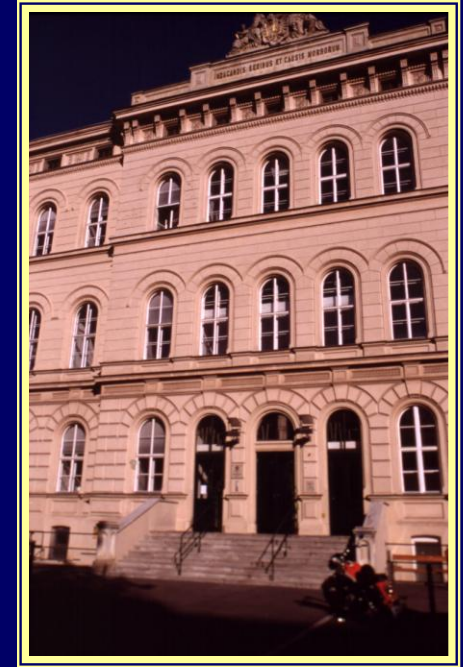




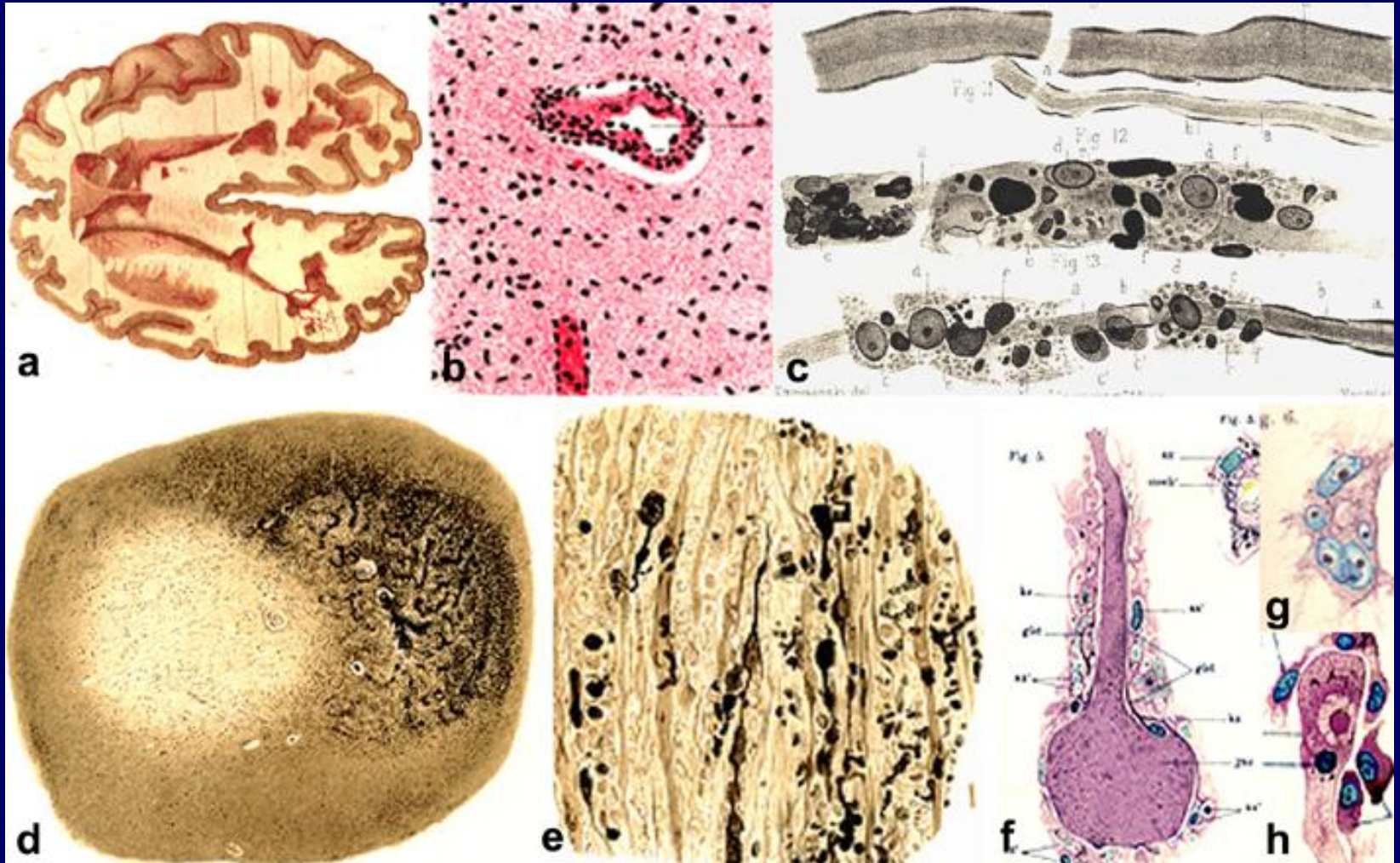
Brain Research Center
Medical University of
Vienna



**Multiplen Sklerose: Entzündung versus
Neurodegeneration**

Hans Lassmann (MD)

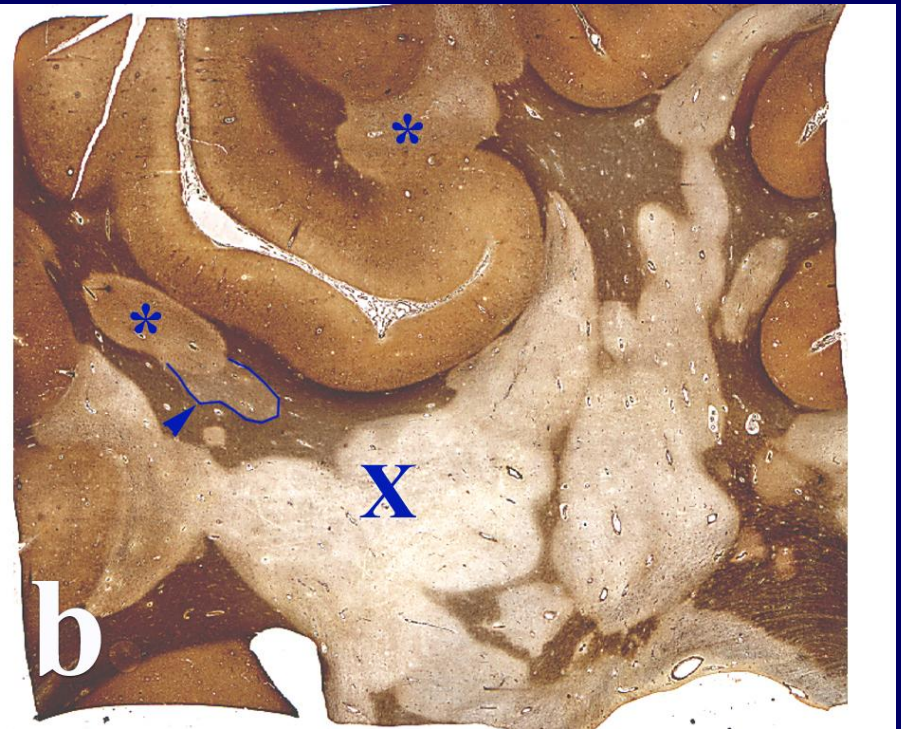
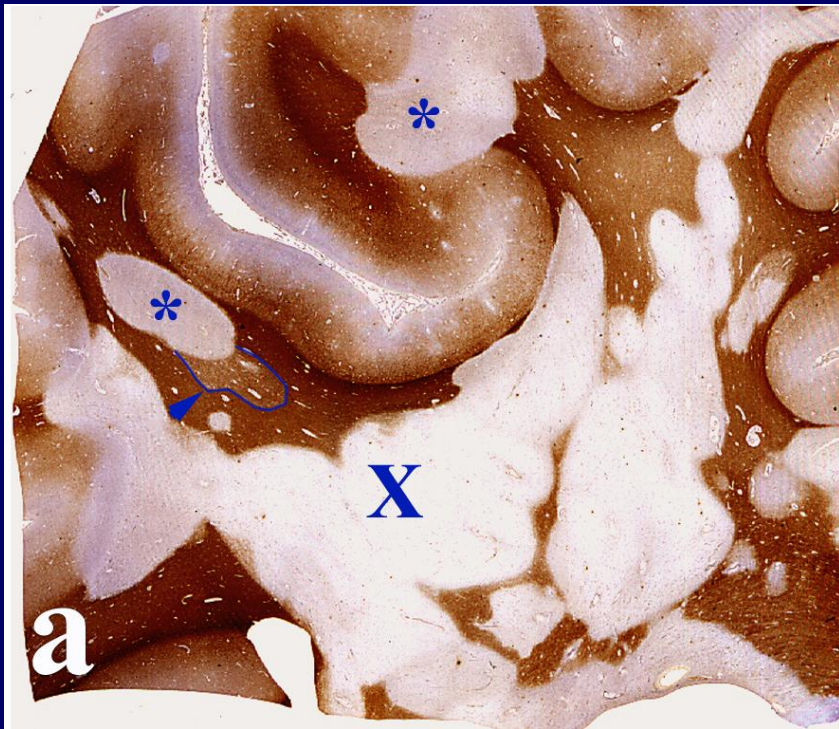
MS 1880-1930



AXON VERLUST IN MULTIPLE SKLEROSE HERDEN

Myelin

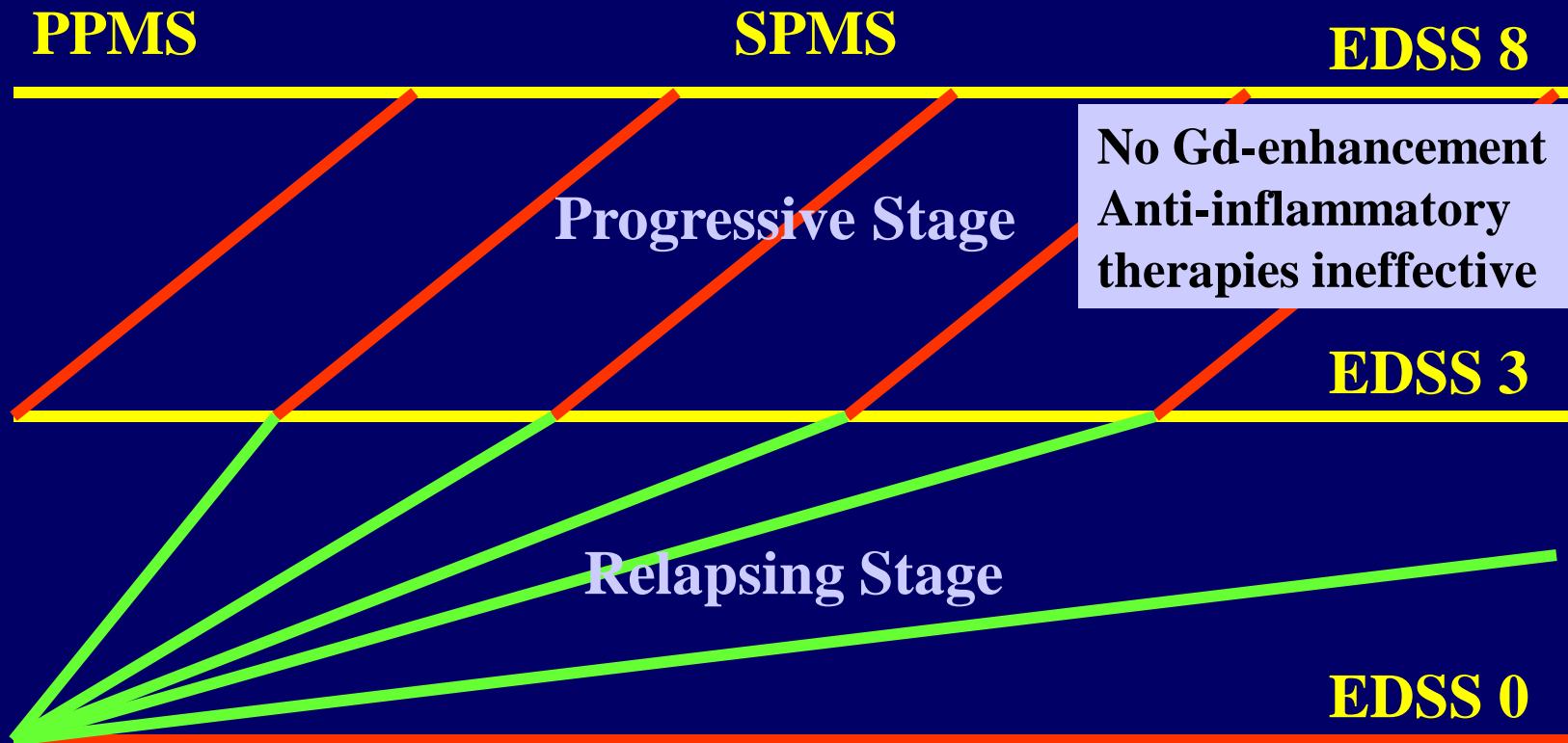
Axons



AXONVERLUST IN MS HERDEN

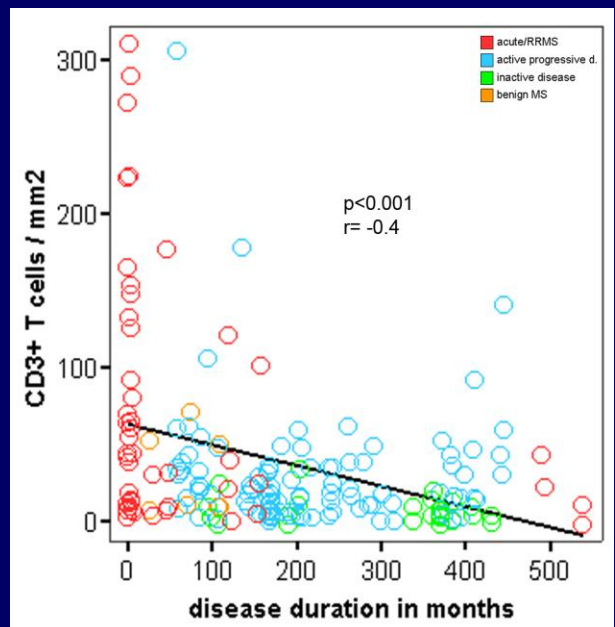
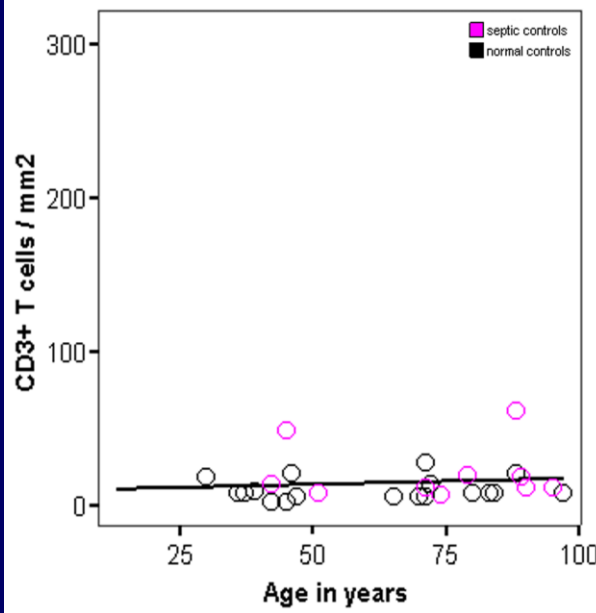
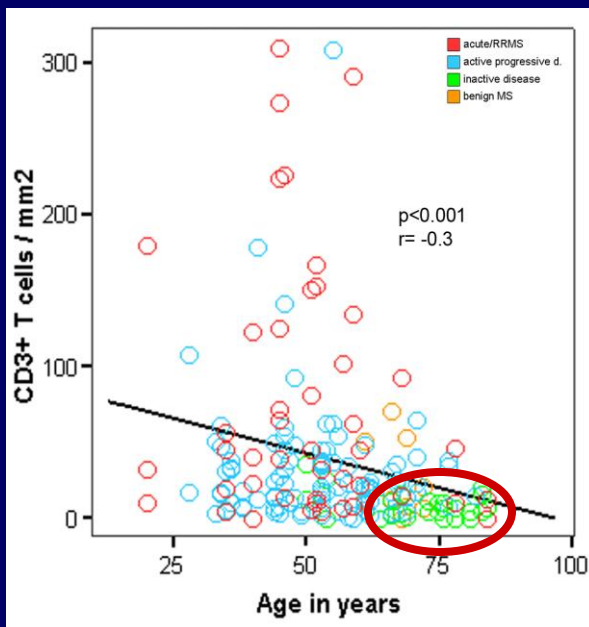
- **Variabler Axonverlust in Plaques (20 – 80%; Lassmann 1998)**
- **Durchschnittlicher Axonverlust in inaktiven Herden: 40-60% (Mews et al 1998; Bjartmar et al 2000)**
- **Globaler Axonverlust in Kortex und Marklager (Lovas et al 2000, Evangelou et al 2000)**
- **Funktionelle Reservekapazität (50%; Bjartmar et al 2000)**

DISEASE PROGRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS



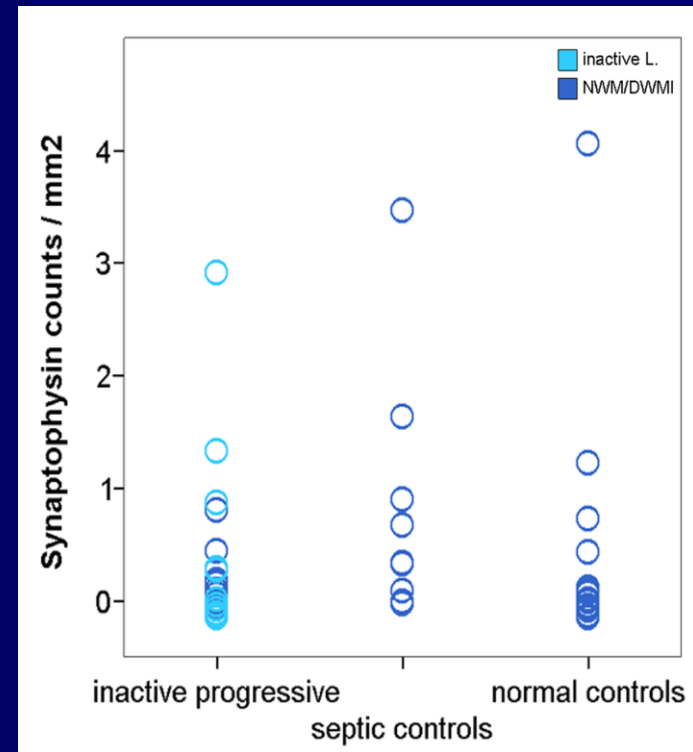
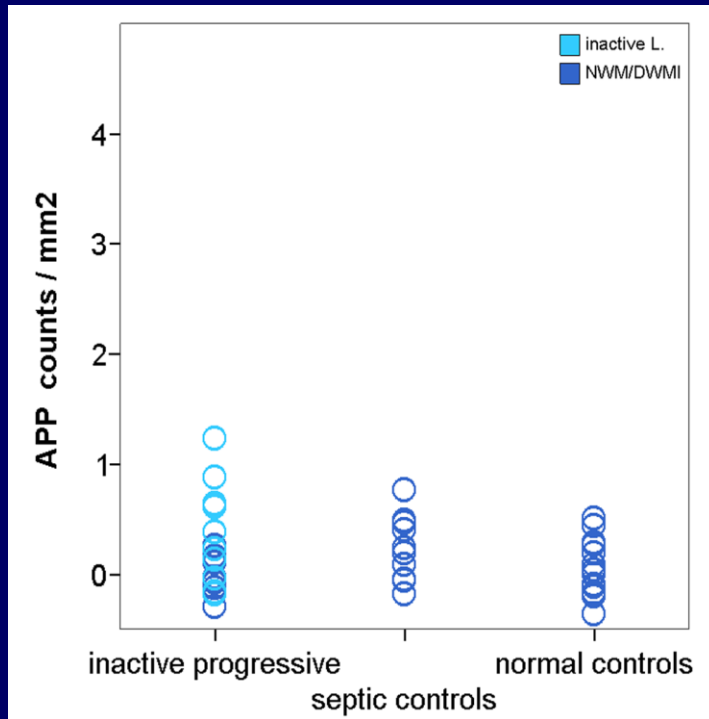
Confavreux et al. NEJM 2000

Multiple Sklerosis: Entzündung in Relation zum Alter und Krankheitsdauer



Entzündung vs. Neurodegeneration in MS

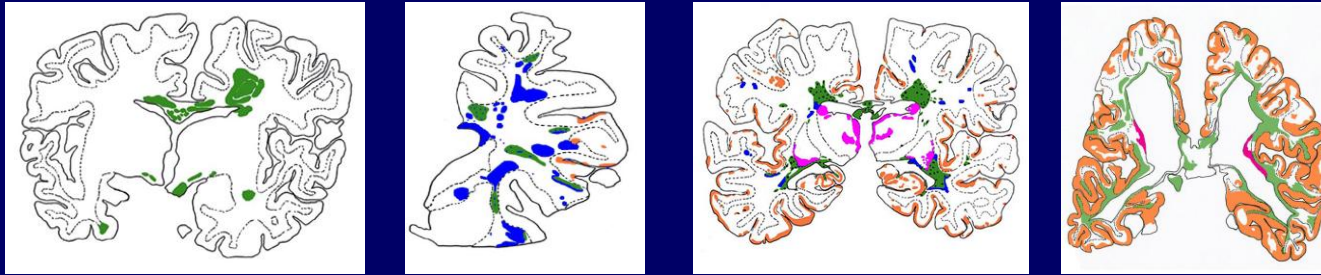
MS cases with inflammation in the range of controls



- No active lesions or SEL

- 4 out of 10 cases show stable remyelination

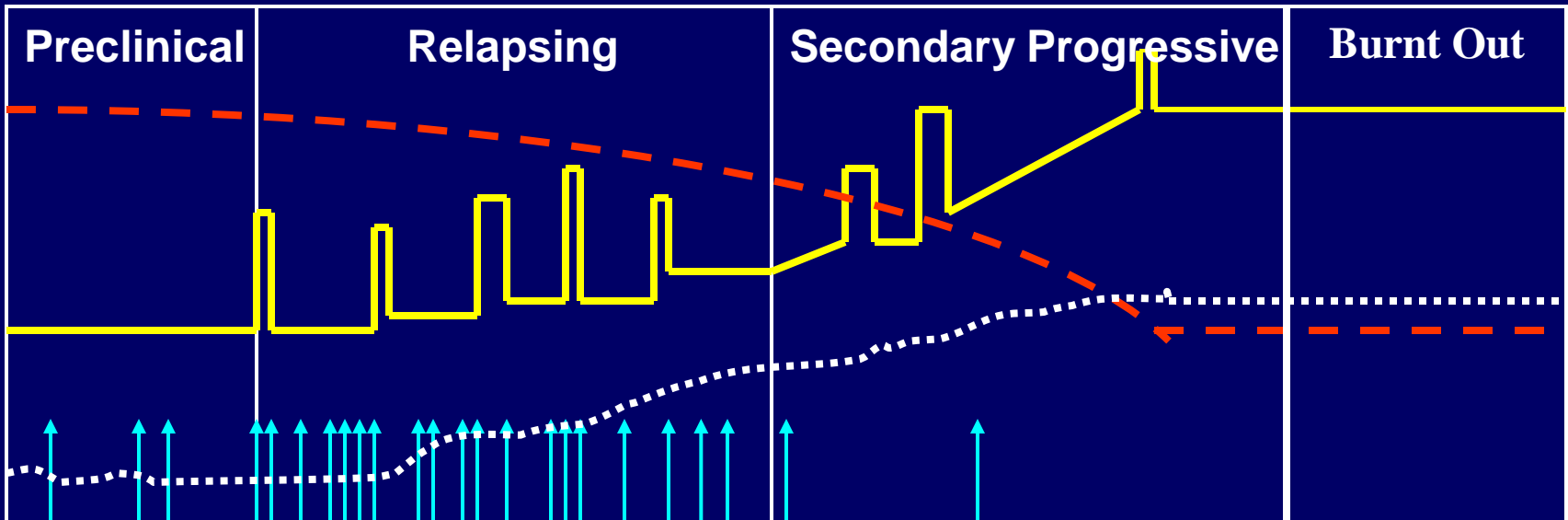
THE PATHOLOGY OF MS



MS Unrelated
Neuro-
degeneration

Alzheimer's
Disease

Others

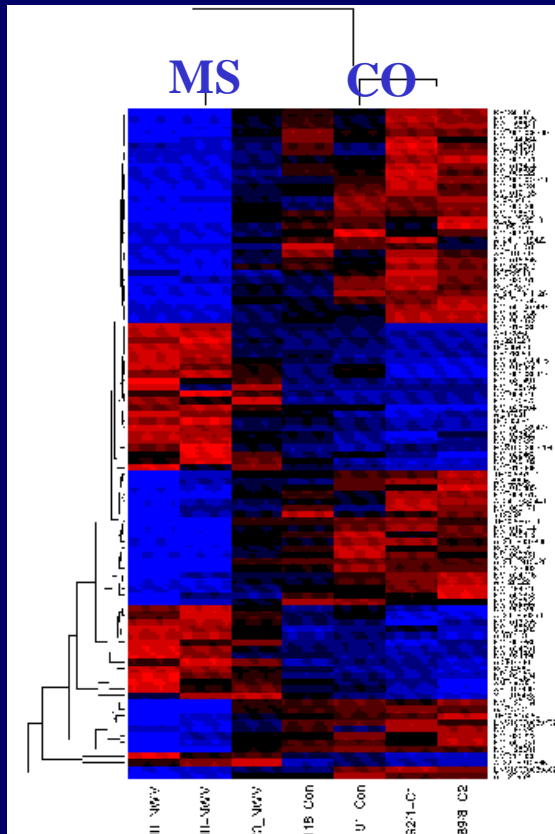


Multiple Sklerose: Entzündung vs. Neurodegeneration

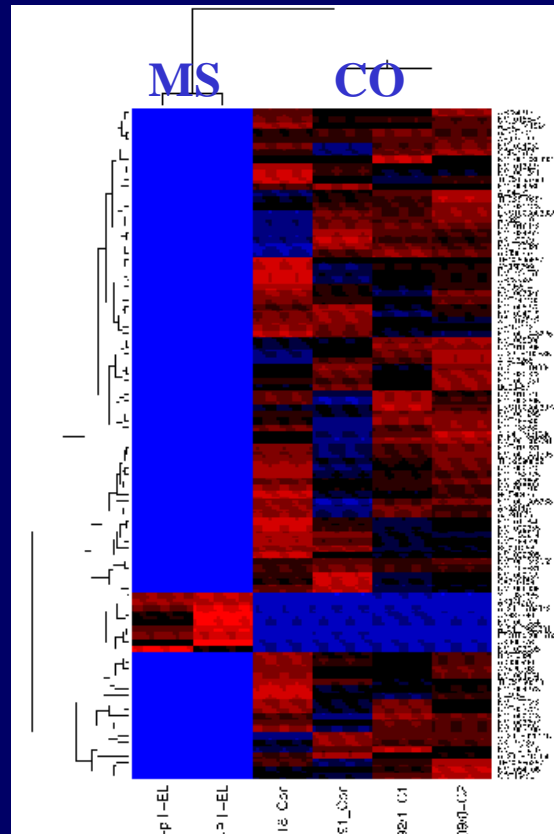
- Wenn Entzündung im ZNS von MS Patienten abklingt findet sich Neurodegeneration nur im Ausmaß wie bei Kontrollen gleichen Alters
- Aber: Vorgeschädigtes Nervensystem mit erschöpfter funktioneller Neurodegeneration
 - Klinische Progression auf Grund altersbedingter Neurodegeneration

Microarray Analyse von MS Läsionen

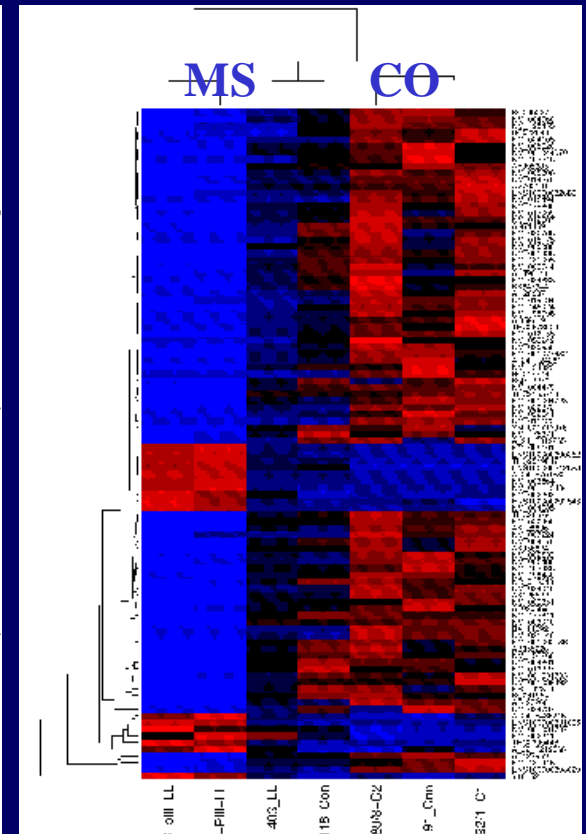
NAWM



MAG LOSS



ACTIVE LESION



Microarray Analyse in MS Läsionen (Top Kandidaten)

- Entzündung
 - Vorwiegend Makrophagenaktivierung
 - 16 Genes
- Oxidativer Stress / Apoptose / Mitochondrialer Schaden
 - 13 Genes
- Neuronale und gliale De- und Regeneration
 - 24 Genes

Initiale Multiple Sklerose Läsionen (Pattern III)

Entzündung

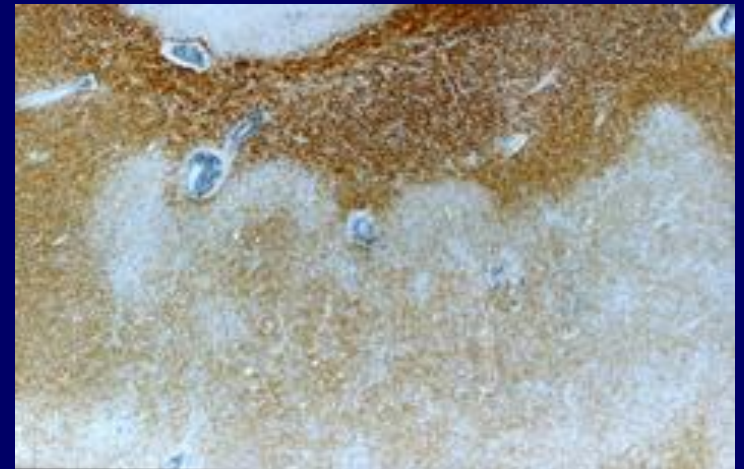
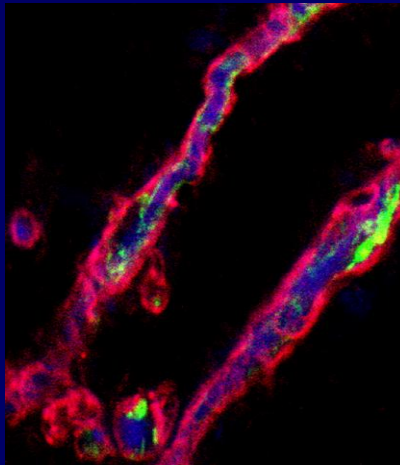
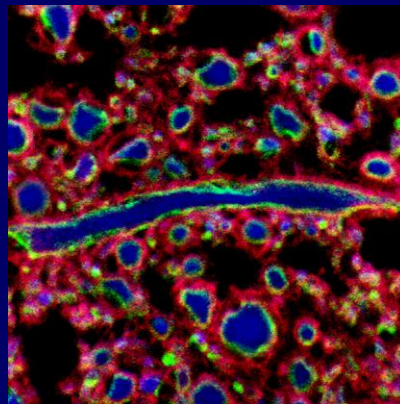
Microglia Aktivierung

Degeneration distaler
OG Fortsätze

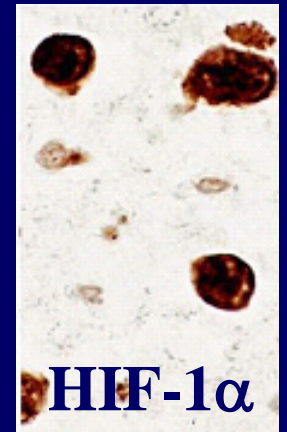
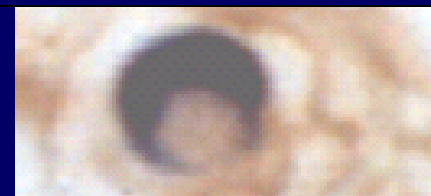
OG Apoptosis

Perivaskuläre
Geweberhaltung

Expression Hypoxie
assoziierter Moleküle



i-NOS

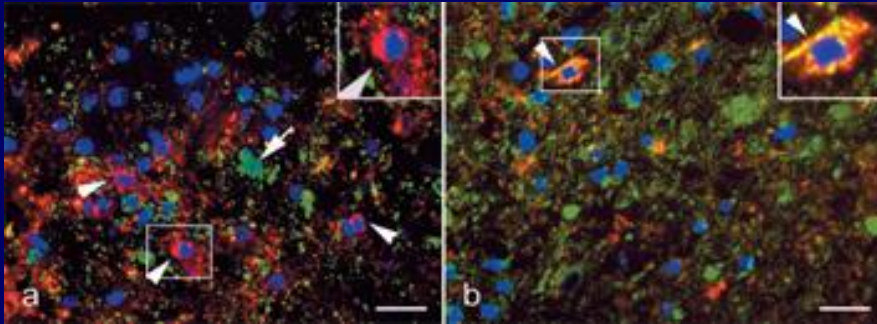


HIF-1α

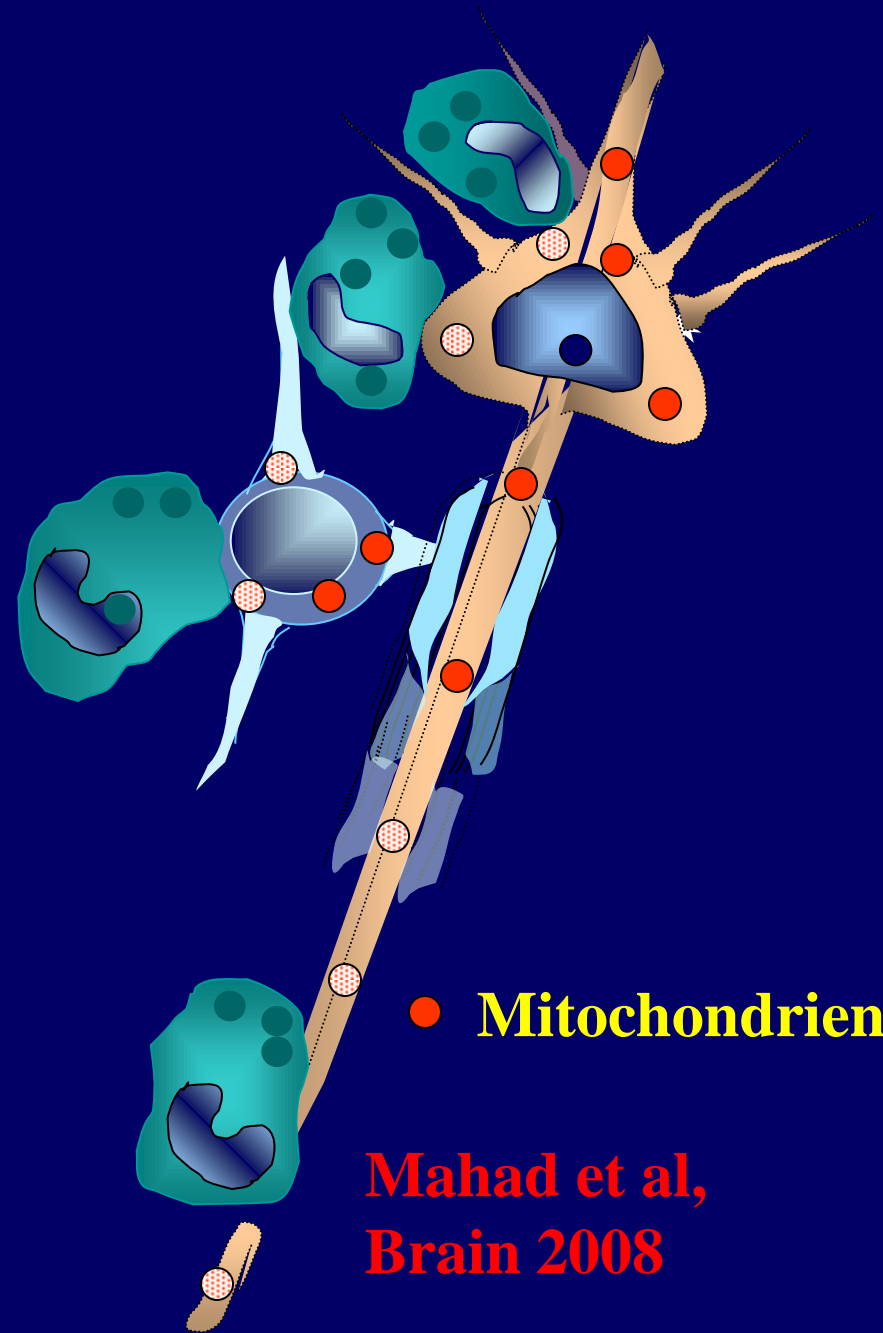
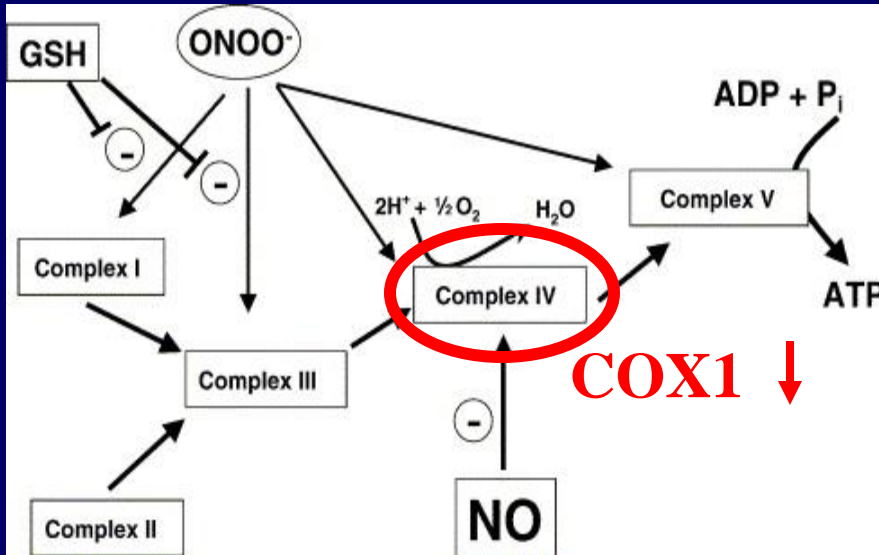
Hypoxische ZNS Läsionen und Pattern III MS Läsionen

- Ähnlichkeiten
 - Distale Oligodendrogliopathie
 - Oligodendroglia Apoptosis
 - Preferentielle Schädigung dünner Axone
 - Perivaskuläre Gewebserhaltung
 - Expression Hypoxie assoziierter Moleküle
- Unterschiede:
 - Gefäßverschluß vs. Entzündung

HISTOTOXISCHE HYPOXIE IN MS



COX1 < COX4 < Complex I or II < Porin



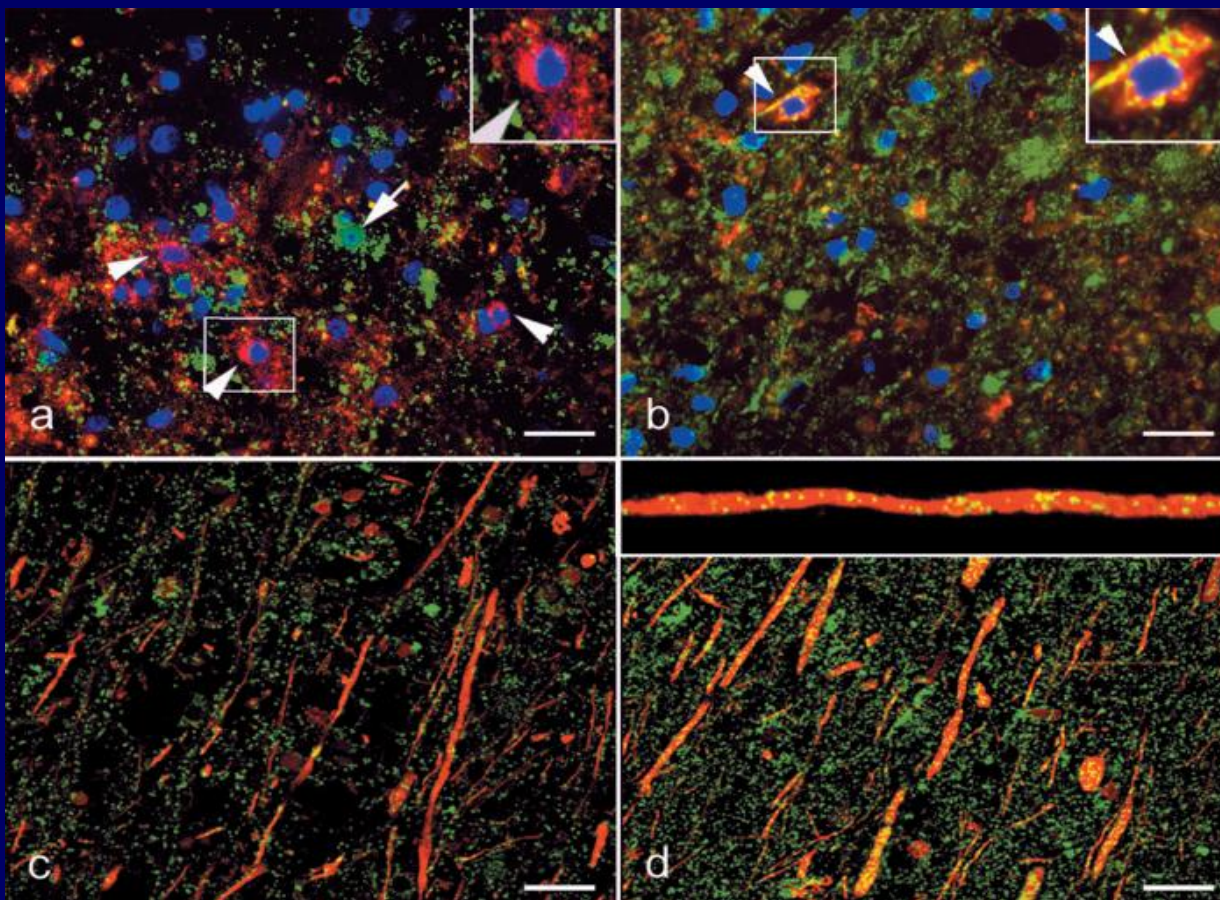
● **Mitochondrien**

**Mahad et al,
Brain 2008**

COX-I Defizienz in Aktiven Multiple Sklerose Läsionen

Cox-I

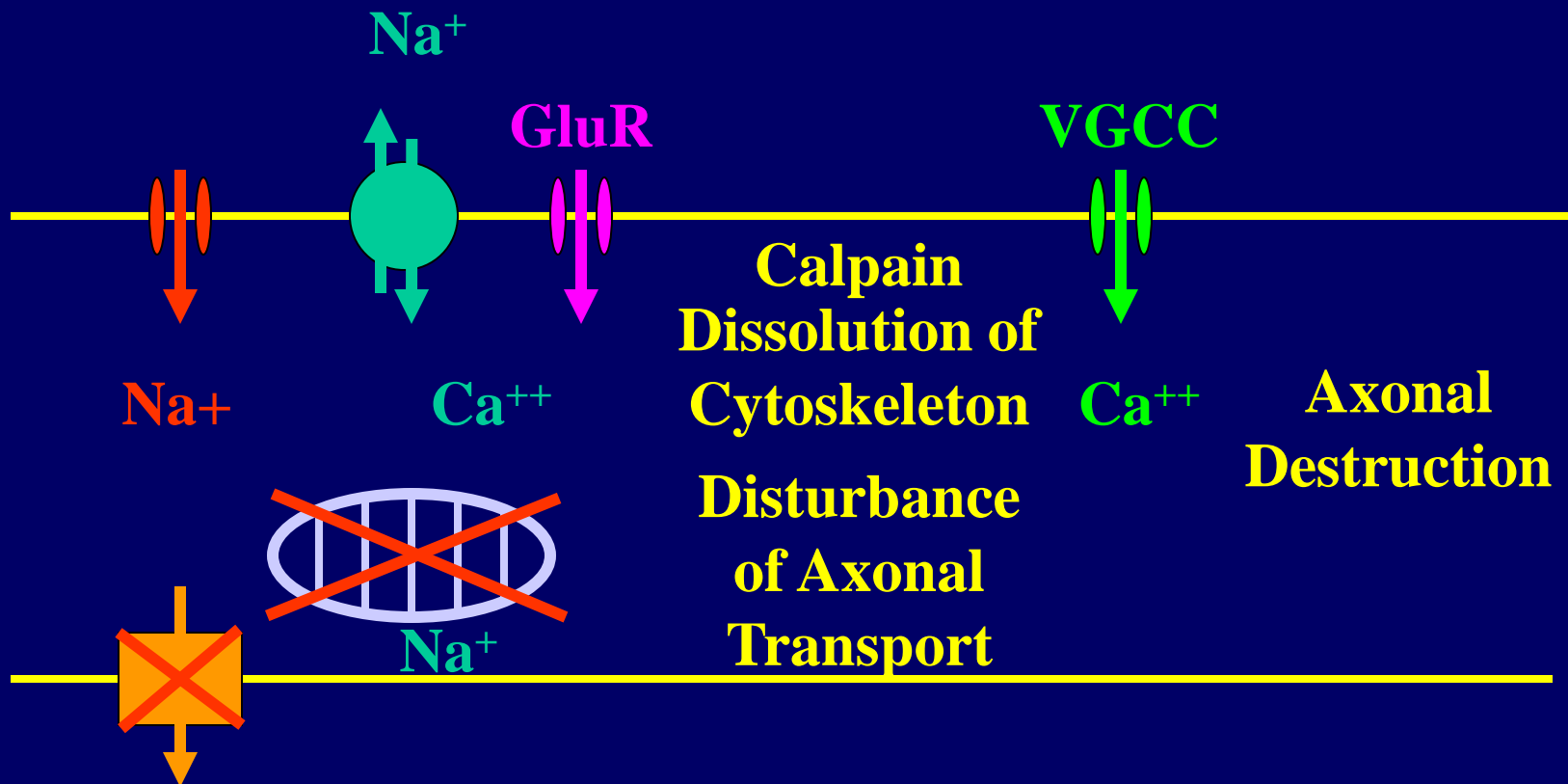
Porin



Mahad et al,
Brain 2008

60% Verlust von
Cytochrome C
oxidase 1 (COX-
1) in
Mitochondrien in
Oligodendrozyten
und Axonen in
Pattern III MS
Läsionen

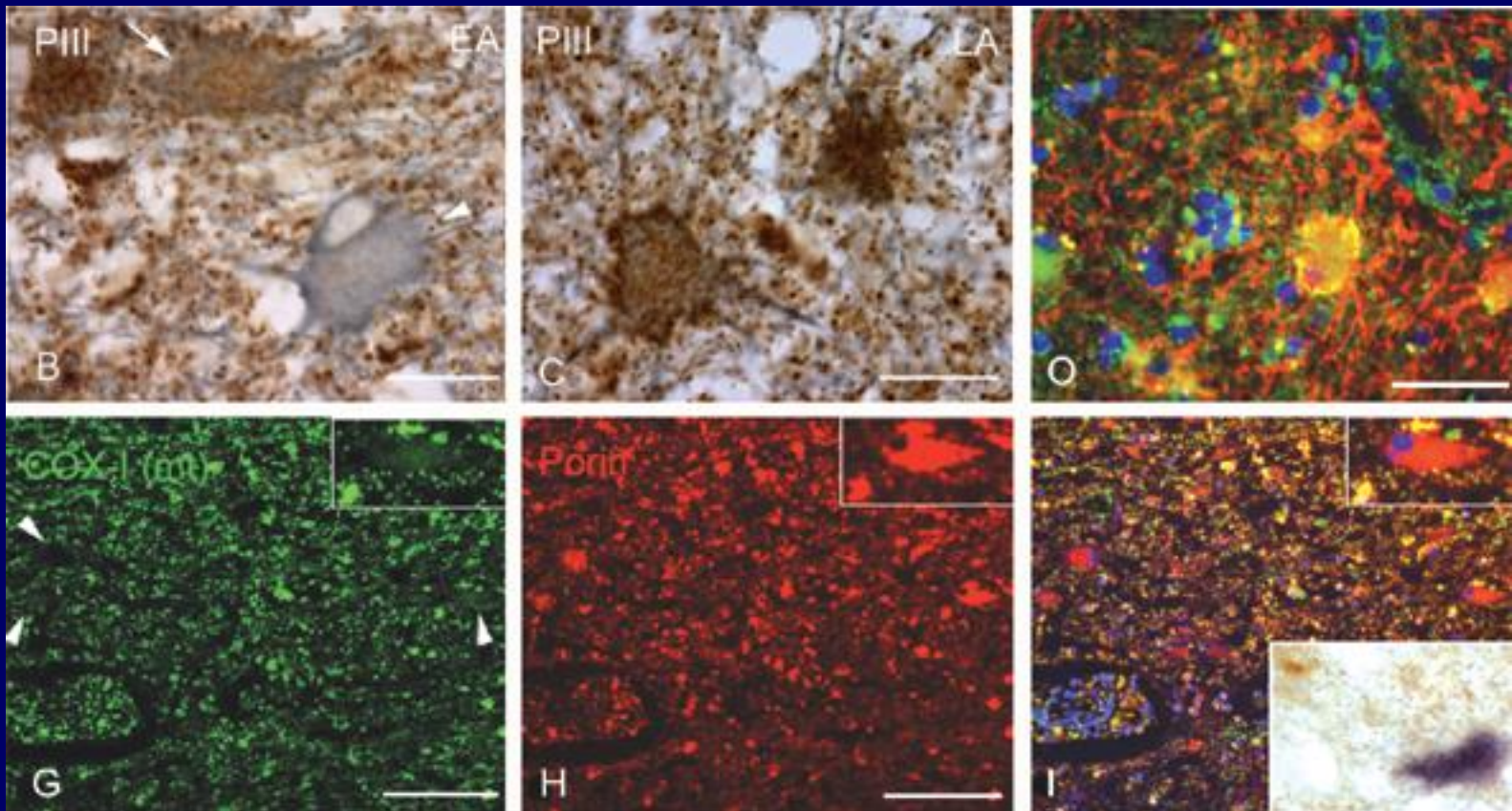
Axonale Schädigung in Multiple Sklerose Läsionen



Vermehrung von Mitochondrien in Astrozyten in MS Läsionen

COX 1 / GFAP

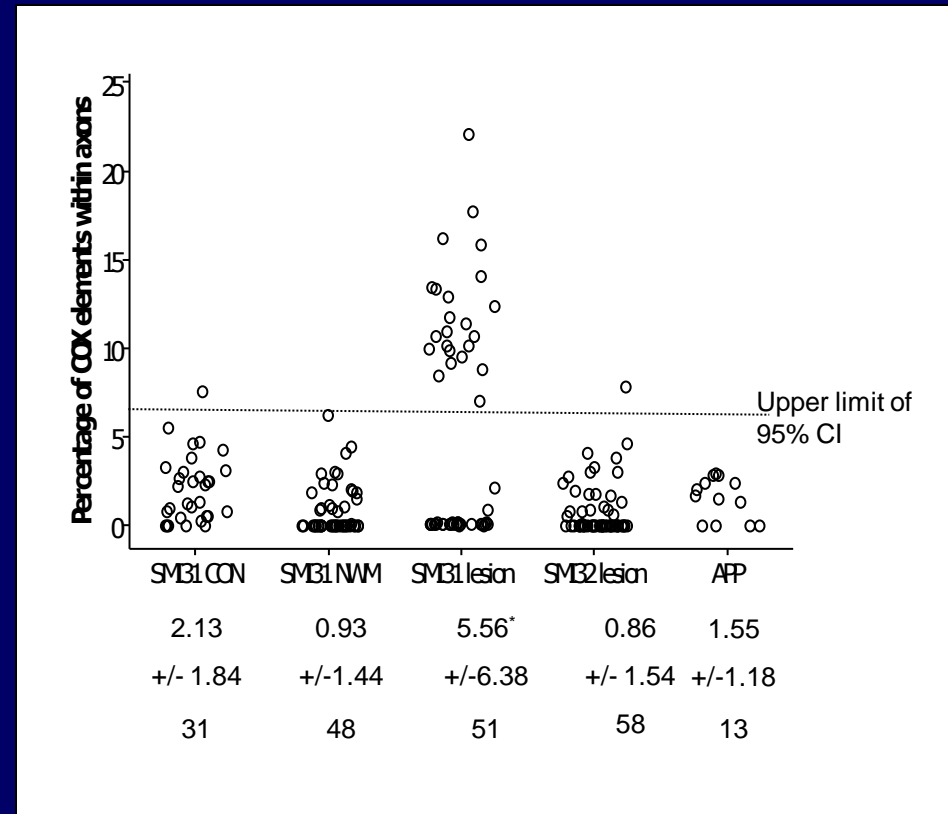
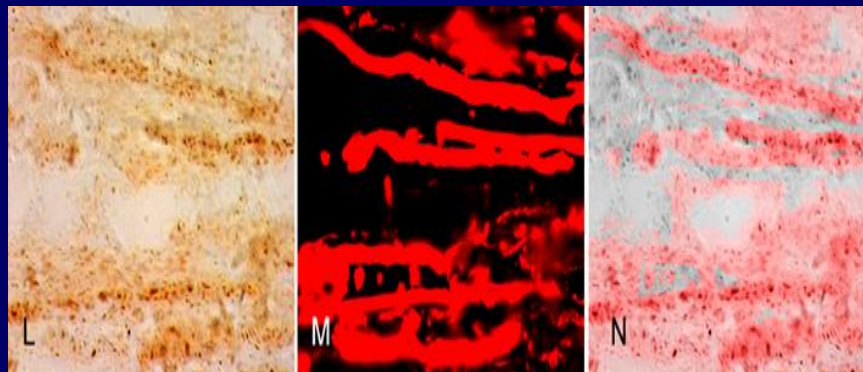
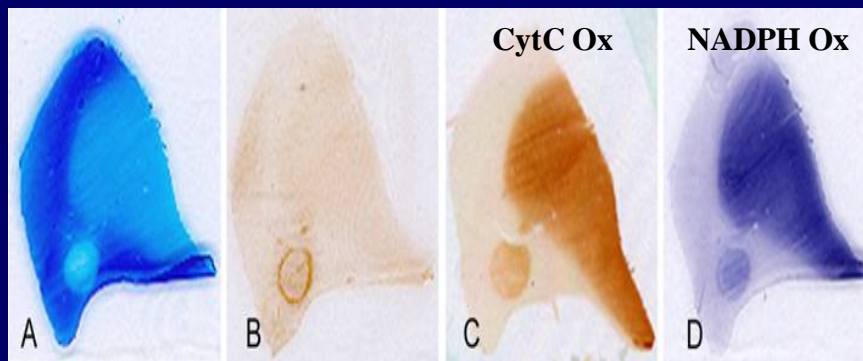
Com1/GFAP/DAPI



COX 1 / Porin / DAPI

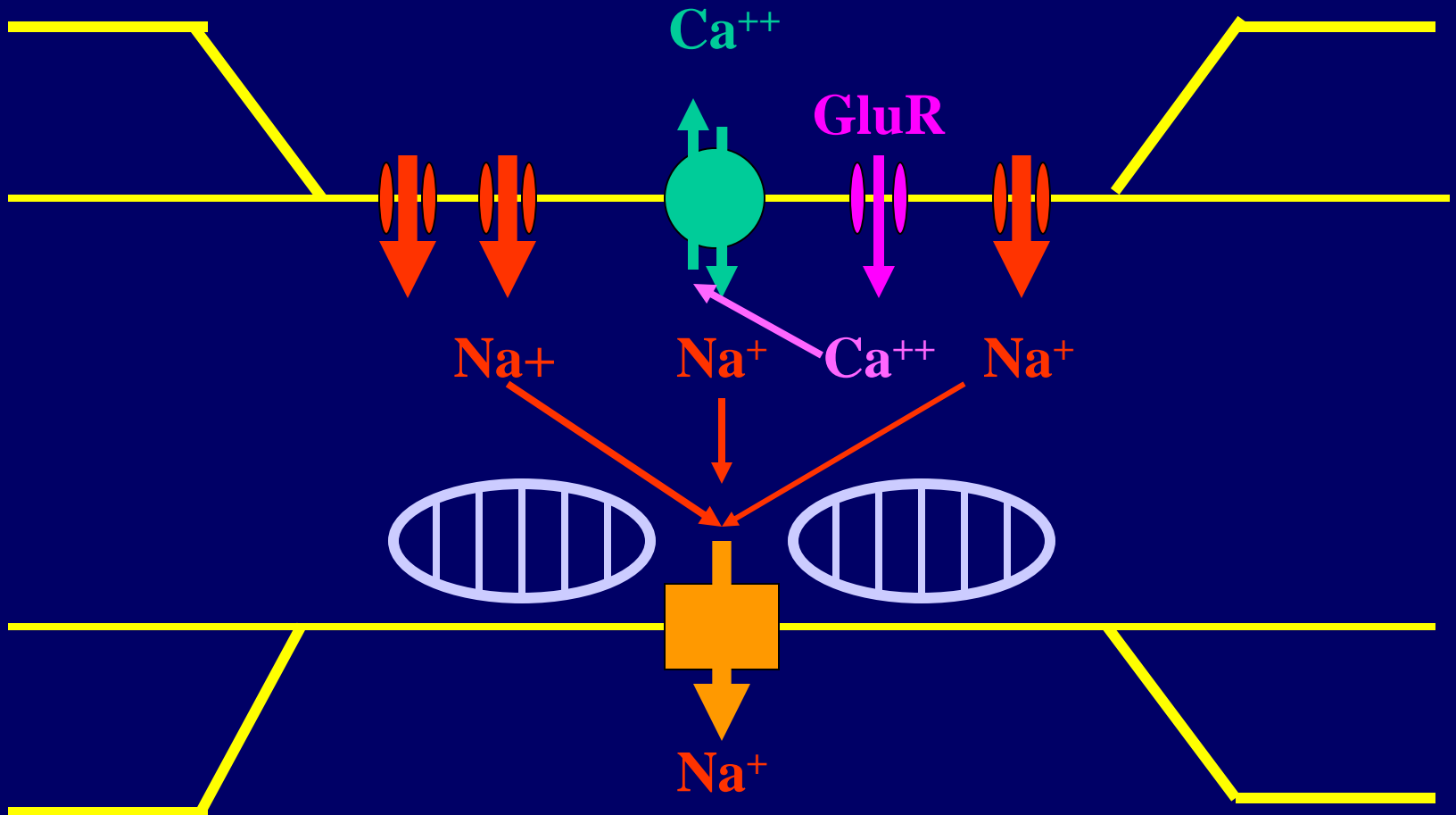
Mahad et al Brain 2008

Axonale Veränderungen in chronischen MS Entmarkungsläsionen

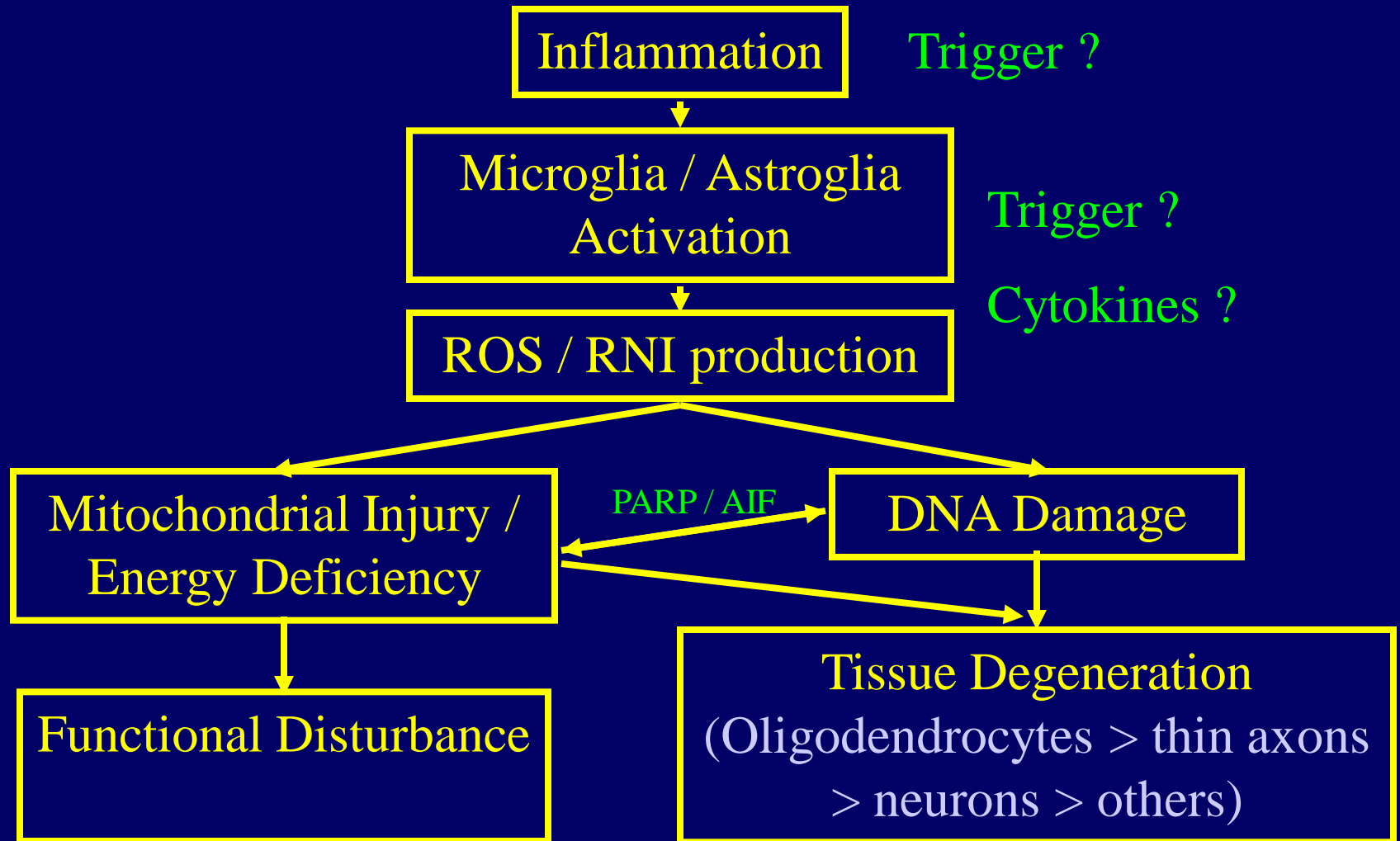


Mahad et al 2009

Axonal Reaktion in Entmarkten Multiple Sklerose Läsionen



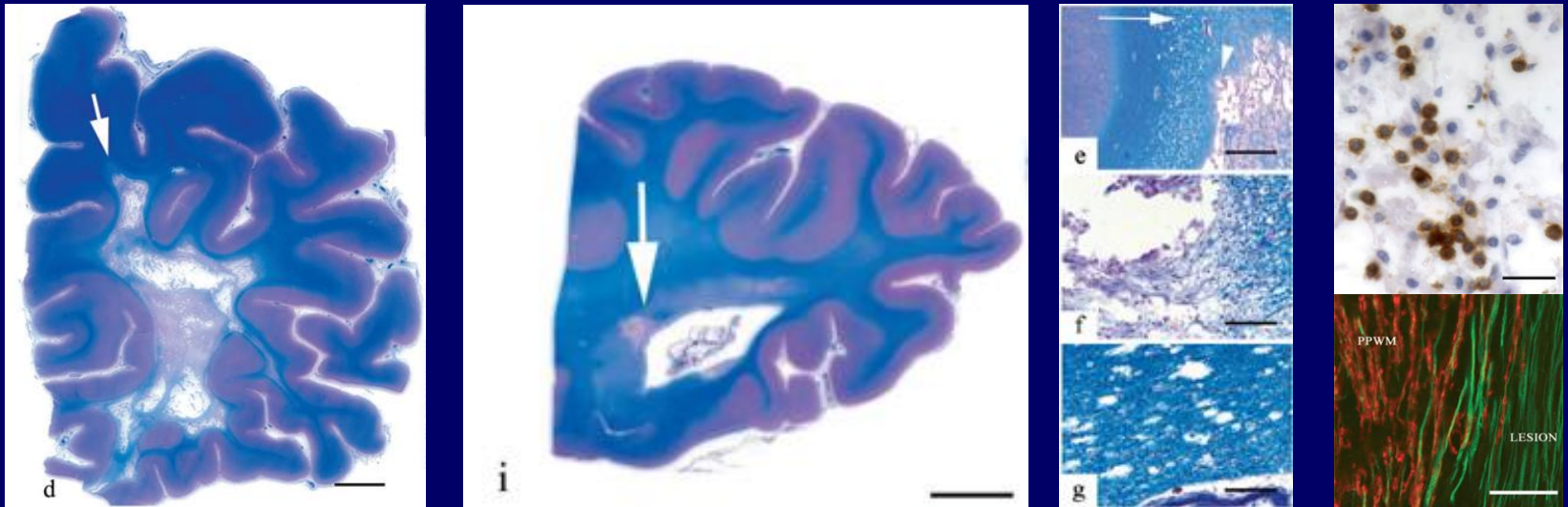
Pathogenesis of „Hypoxia-like“ MS Lesions



Harding's Disease

- Mutationen in mitochondrialen Genen (LHOM, andere; auch subklinisch)
- In einigen Patienten: MS-ähnliche entzündliche Entmarkungserkrankung (klinisch, MRI, pathologisch)
 - Oft bilaterale Opticus Neuritis
 - Aggressiver Krankheitsverlauf
 - Intrathecale IgG Synthese

Harding's Disease



Pathologie: Entzündliche Entmarkungsläsionen; MS-ähnliche Läsionstopographie; sehr destruktive Läsionen

Hoeflberger et al Brain 2005

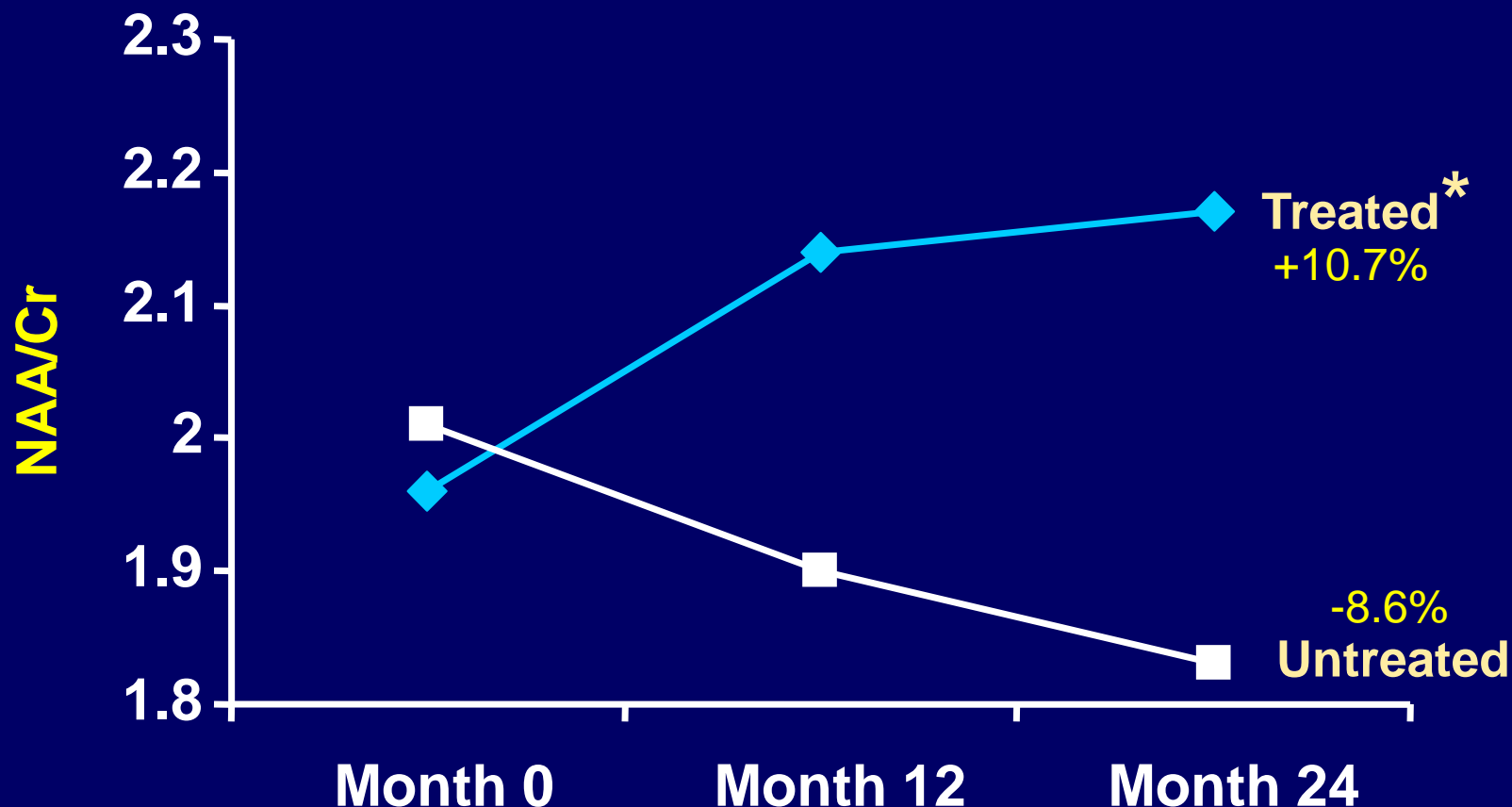
Entzündung und Neurodegenerative Erkrankungen

- Klassische neurodegenerative Erkrankungen sind mit Entzündung assoziiert
 - Lymphozytäre Infiltrate, Mikroglia Aktivierung
- Verhinderung der Entzündung verlangsamt Neurodegeneration
 - Mausmodelle der Immundefizienz
- Radikal-medierte Mitochondriendysfunktion ist ein gemeinsamer Weg der Neurodegeneration in entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen

N-Acetyl Aspartate: a Marker for Mitochondrial Injury in MS

- Loss of NAA is well validated as a marker for axonal and neuronal loss in MRI
- NAA is mainly, but not exclusively present in neurons and axons
- But:
 - NAA accumulates in mitochondria
 - NAA is a marker for mitochondrial integrity
 - NAA loss can be reversible, when mitochondrial function recovers

Change in Mean NAA/Cr Over 12 and 24 Months (Total-VOI)



* P < 0.05 from baseline and untreated group



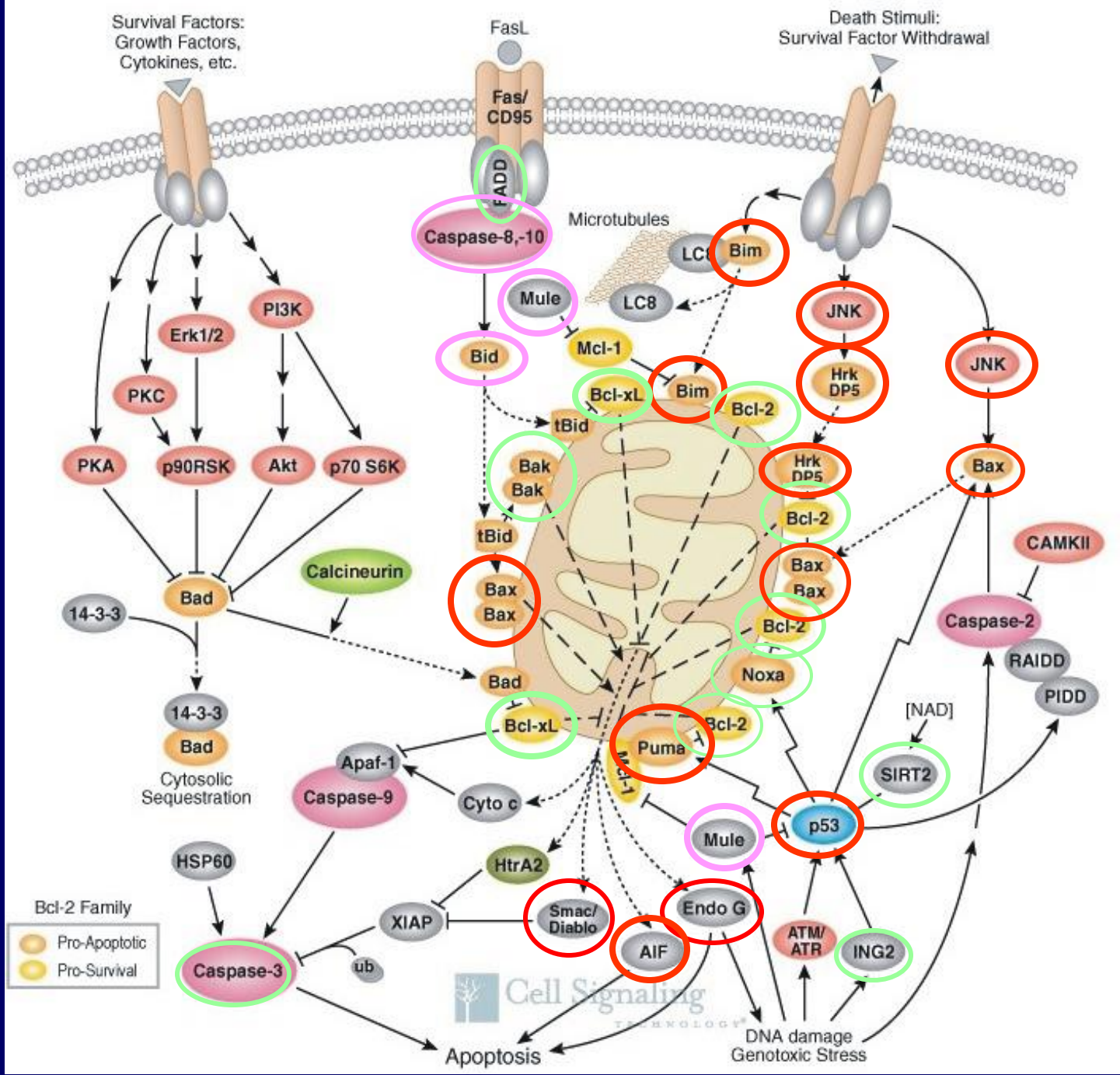
Brain Research Institute, Vienna

Josa Frischer, Assunta Dal Bianco,
Alexandra Kutzelnigg, Christina
Marik, Peter Patrikios, Jan Bauer,
Fahmy Aboul Enein, Romana
Hoeftberger, Christine Stadelmann

Other Institutions:

Helmut Rauschka, Manfred
Schmidbauer, Kurt Jellinger.
Wolfgang Brück, Claudia
Lucchinetti

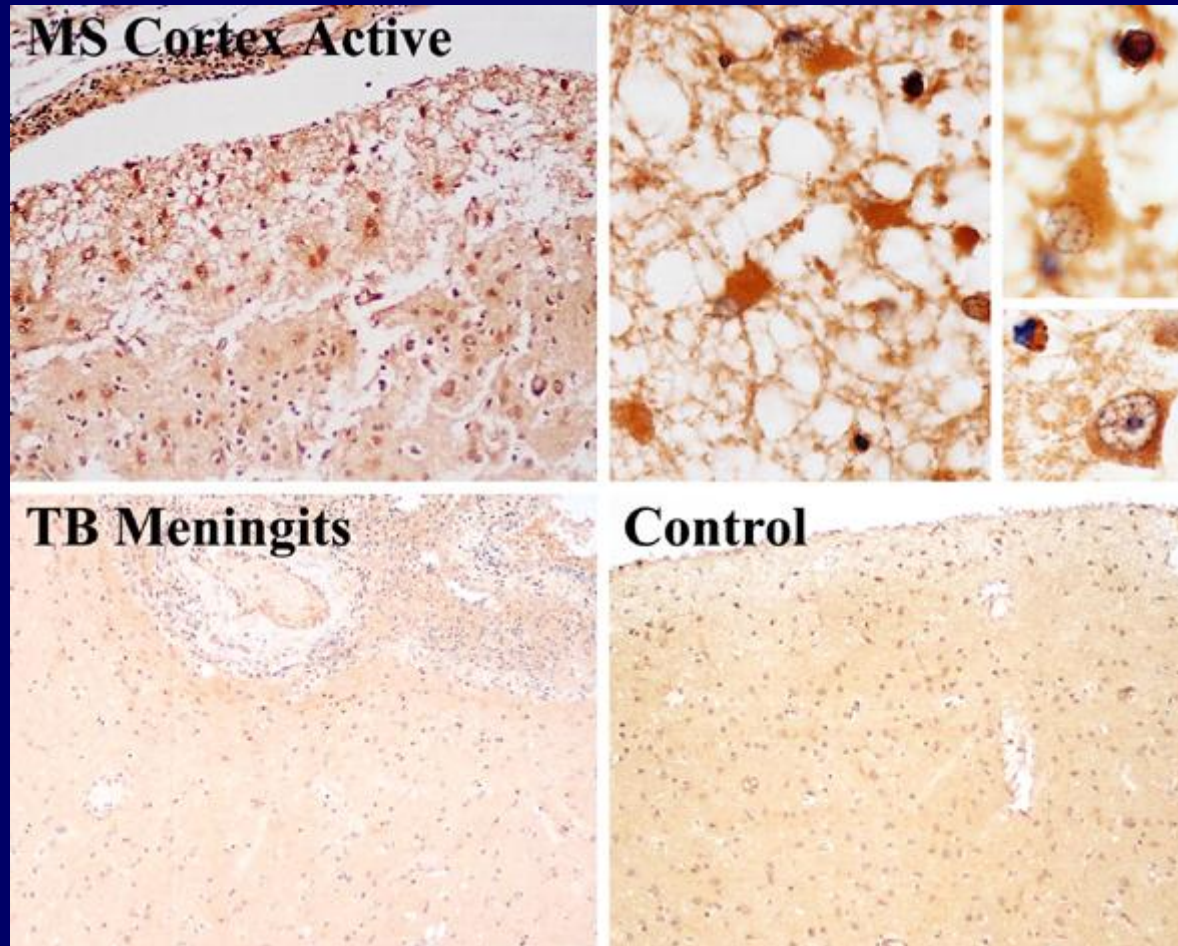
**Funded by: FWF Austria, EU Project NeuroproMiSe, The MS
Lesion Project, Natl. MS Society, USA**



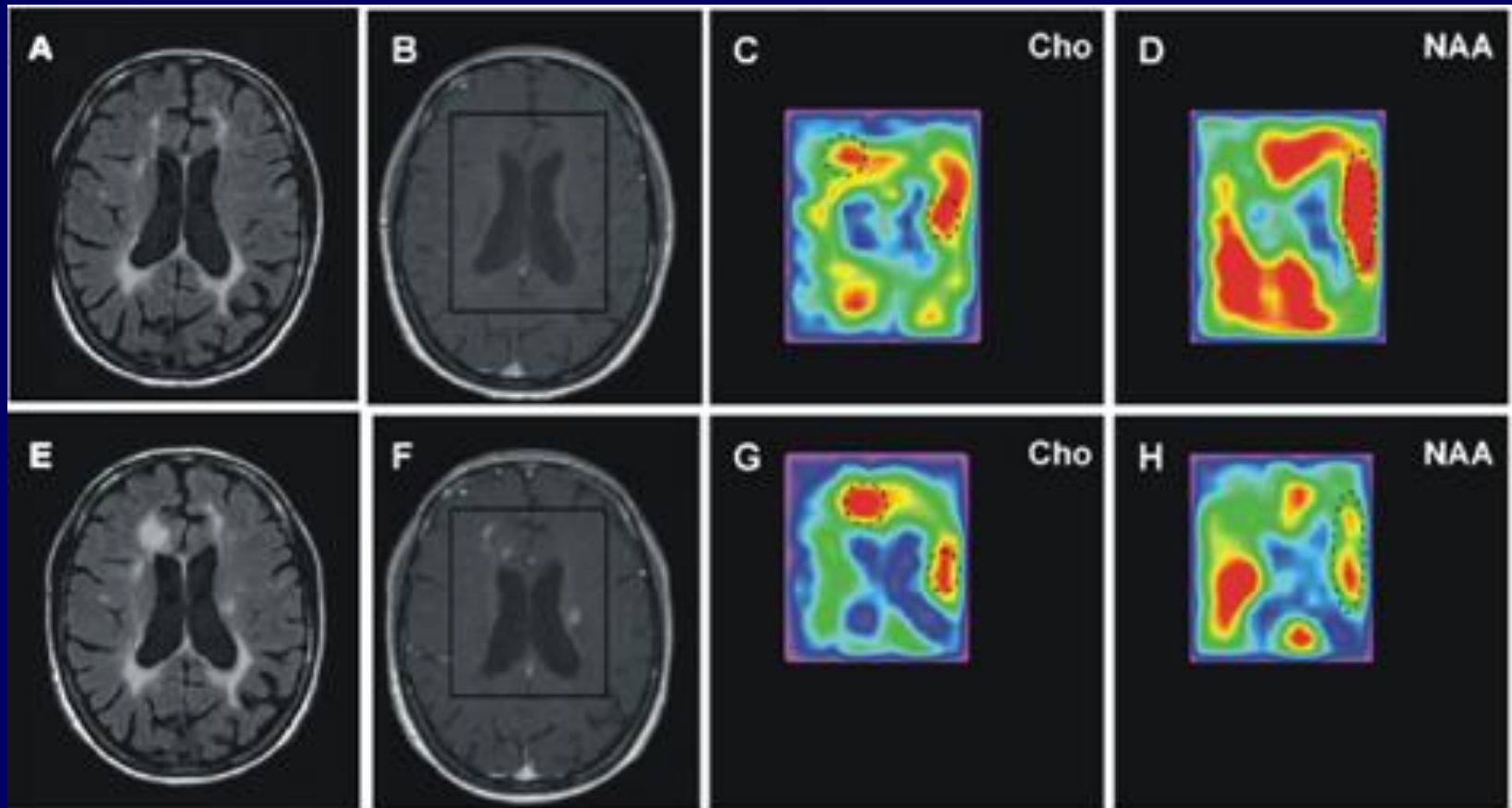
Microarray Analyse kortikaler MS Läsionen

- MS versus Kontrollen (1157)
 - Entzündung, TNF-R signalling, Apoptose; Hypoxie / Mitochondrien, De- und Remyelinisation; Neurodegeneration, Angiogenese
- MS versus M.Alzheimer (808)
 - Entzündung, TNF-R signalling, Apoptose, Hypoxie / Mitochomdrien, De- und Remyelinisation; Angiogenese, **Synapsen Plastizität**
- MS versus TB Meningitis (181)
 - (Entzündung, Neurodegeneration); **Apoptose, Hypoxie / Mitochondrien / Oxidativer Stress**

Oxidative Damage in Cortical MS Lesions (8-OH-dG)



Dynamic Changes of NAA in the Course of Lesion Formation in MS



Mitochondriale Gen-Expression in Multiple Sklerose Läsionen

- Mitochondrialer Gen-Cluster ist einer der am meisten unterschiedlich regulierten zwischen MS und TB
- Gen Expression ist abhängig von Läsionsaktivität
 - Aktive MS Läsionen: 68% vermindert (n=69)
 - Inaktive MS Läsionen: 77% vermehrt (n=35)