Aus der Cecilie-Vogt-Klinik für Molekulare Neurologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Frauke Zipp

HABILITATIONSSCHRIFT

Mechanismen entzündlicher Neurodegeneration bei autoimmuner Demyelinisierung des zentralen Nervensystems

zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach

Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Orhan Aktaş
geboren am 01.04.1972 in Mersin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht: 22. Juni 2006

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 15. Mai 2007

Gutachter: 1. Prof. Dr. Wolfgang Brück

2. Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 5

1 Zusammenfassung der Forschungsergebnisse

1.1 Einleitung 6
1.2 Therapeutische T-Zell-Modulation: Neue molekulare Angriffspunkte 11
1.3 Neuronale Schädigung I: Sekundäre Mikroglia-vermittelte Neurotoxizität 15
1.4 Neuronale Schädigung II: Primäre T-Zell-vermittelte Neurotoxizität 17
1.5 Neuronale Schädigung III: Beitrag des Todesliganden TRAIL 20
1.6 Schlußfolgerung und Ausblick 24
1.7 Literaturverzeichnis 25

Liste eigener Veröffentlichungen 34
Danksagung 41
Eidesstattliche Erklärung 42

2 Zusammenstellung wesentlicher Publikationen

A) **Aktas O**, Waiczies S, Smorodchenko A, Dorr J, Seeger B, Prozorovski T, Sallach S, Endres M, Brocke S, Nitsch R, Zipp F. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. J Exp Med 2003; 197: 725-733.

B) Waiczies S, Prozorovski T, Infante-Duarte C, Hahner A, **Aktas O**, Ullrich O, Zipp F. Atorvastatin Induces T Cell Anergy via Phosphorylation of ERK1. J Immunol 2005; 174: 5630-5635.

C) **Aktas O**, Prozorovski T, Smorodchenko A, Savaskan NE, Lauster R, Kloetzel P-M, Infante-Duarte C, Brocke S, Zipp F. Green tea epigallocatechin-3-gallate mediates T cellular NF-kB inhibition and exerts neuroprotection in autoimmune encephalomyelitis. J Immunol 2004; 173: 5794-5800.

D) **Aktas O**, Waiczies S, Grieger U, Wendling U, Zschenderlein R, Zipp F. Polyspecific immunoglobulins (IVIg) suppress proliferation of human (auto)antigen-specific T cells without inducing apoptosis.
J Neuroimmunol 2001; 114: 160-167.

E) Gniadek P, **Aktas O***, Wandinger KP, Bellmann-Strobl J, Wengert O, Weber A, von Wussow P, Obert HJ, Zipp F. Systemic IFN-beta treatment induces apoptosis of peripheral immune cells in MS patients.
J Neuroimmunol 2003; 137: 187-196. *gleichberechtigt

F) Diestel A, **Aktas O***, Hackel D, Hake I, Meier S, Raine CS, Nitsch R, Zipp F, Ullrich O. Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage.
J Exp Med 2003; 198: 1729-1740. *gleichberechtigt

G) Nitsch R, Pohl EE, Smorodchenko A, Infante-Duarte C, **Aktas O***, Zipp F. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue.
J Neurosci 2004; 24: 2458-2464. *gleichberechtigt

H) Dorr J, Bechmann I, Waiczies S, **Aktas O**, Walczak H, Krammer PH, Nitsch R, Zipp F. Lack of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand but presence of its receptors in the human brain.
J Neurosci 2002; 22: RC209.

I) **Aktas O**, Smorodchenko A, Brocke S, Infante-Duarte C, Schulze Topphoff U, Vogt J, Prozorovski T, Meier S, Osmanova V, Pohl E, Bechmann I, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL.
Neuron 2005; 46: 421-432.

Abkürzungsverzeichnis

7-KC	7-Ketocholesterol
AMPA	Amino-hydroxy-methyl-isoxalon-proprionat
APC	antigenpräsentierende Zelle
APP	Amyloid-Präkursor-Protein
CDK4	c*yclin dependent kinase 4,* Zyklin-abhängige Kinase 4
CNTF	*ciliary neurotrophic factor*, ziliärer neurotropher Faktor
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
EAE	experimentell autoimmune Enzephalomyelitis
EGCG	(-)-Epigallokatechin-3-Gallat
ICAM-1	*intercellular adhesion molecule-1*, interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid (NO)-Synthetase
IVIg	intravenös applizierbare Immunglobuline
MBP	Myelin-basisches Protein
MHC	*major histocompatibility complex*, Haupthistokompatibilitätskomplex
MS	Multiple Sklerose
NAA	N-Azetyl-Aspartat
NF-κB	nukleärer Faktor-κB
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OVA	Ovalbumin
PARP-1	Poly(ADP-ribose)-Polymerase-1
PLP	Proteolipidprotein
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRAIL	*TNF-related apoptosis inducing ligand*, TNF-assoziierter Apoptose-induzierender Ligand
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung der Forschungsergebnisse

1.1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die in unseren Breitengraden häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die bereits im jungen Erwachsenenalter zu deutlichen neurologischen Behinderungen führen kann. Charakteristisches neuropathologisches Kennzeichen der klinisch vielschichtigen, häufig schubweise auftretenden Erkrankung ist das zeitlich und örtlich disseminierte Auftreten von Entzündungsherden, sogenannten *plaques* (Charcot, 1868).

Als Ursache wird nach gängigem Verständnis eine fehlgeleitete Reaktion des Immunsystems angenommen, die sich in genetisch suszeptiblen Individuen gegen Bestandteile der Myelinscheide richtet (Martin et al., 1992). Im Mittelpunkt der Initiierung von Krankheitsschüben stehen autoreaktive, für Antigene des ZNS spezifische T-Lymphozyten (T-Zellen) vom proinflammatorischen T-Helfer-1 (Th1)-Typ (Abb. 1). Nach molekular-biologischen Untersuchungen werden solche enzephalitogenen T-Zellen vor dem Auftreten eines Krankheitsschubes außerhalb des ZNS aktiviert, entgehen immunologischen Kontrollmechanismen und expandieren (Hohlfeld & Wekerle, 2004). Durch Aktivierung erhöhen T-Zellen die Expression von Adhäsionsmolekülen auf ihrer Oberfläche (Butcher & Picker, 1996) und erlangen die Kapazität, das immunologisch abgeschirmte ZNS-Kompartiment zu betreten (Wekerle et al., 1986). Dazu interagieren T-Zellen mit Endothel-zellen an der Blut-Hirn-Schranke, gelangen unter Vermittlung von chemotaktischen Substanzen (Chemokinen) (Kivisakk et al., 2001) in den perivaskulären Raum und treffen dort auf professionelle Antigen-präsentierende Zellen (APC), vornehmlich Makrophagen und dendritische Zellen (Greter et al., 2005). Autoreaktive T-Zellen begegnen ihren spezifischen Zielstrukturen, meist Antigenen aus der Myelinscheide, werden erneut aktiviert und initiieren eine gegen das Myelin gerichtete Immunreaktion, die mit der Rekrutierung weiterer Immunzellen einhergeht

(Flügel et al., 2001). Hierzu gehören aktivierte B-Lymphozyten, die Myelin-reaktive Antikörper sezernieren und damit die immunologische Attacke unterstützen (Hemmer et al., 2002). Die Entzündung wird verstärkt durch aktivierte, aus dem peripheren Blut stammende Makrophagen sowie ZNS-ständige Mikrogliazellen. Als Folge kommt es zur inflammatorischen Demyelinisierung. Basierend auf den Schädigungsmustern der Oligodendrozyten und auf der Charakterisierung der assoziierten entzündlichen Reaktion konnte eine pathologische Klassifizierung etabliert werden, die einen Hinweis auf die zugrundeliegende Immunpathogenese erlaubt (Lucchinetti et al., 1996).

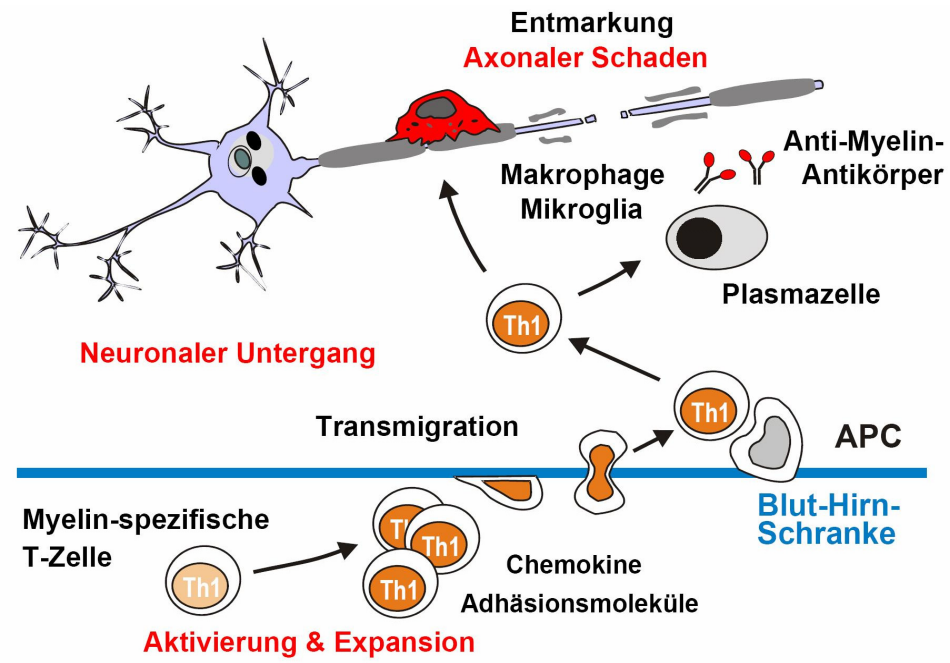

Abb. 1: Ätiopathogenetisches Modell der Multiplen Sklerose

Außerhalb des ZNS aktivierte autoreaktive T-Zellen entgehen immunologischen Kontrollmechanismen, überwinden die Blut-Hirn-Schranke, erkennen ihre durch lokale Antigen-präsentierende Zellen (APC) dargebotenen Zielstrukturen und initiieren eine gegen die Myelinscheide gerichtete Entzündungsreaktion, die zur Entmarkung, Axonverlust, Untergang von Neuronen und Plaquebildung führt (nach Aktas & Zipp, 2004).

Das vorgestellte pathogenetische Konzept der MS wurde in der jüngsten Vergangenheit an entscheidenden Stellen modifiziert (Übersicht bei Zipp & Aktas, 2006). In den Mittelpunkt rückte dabei die Erkenntnis, daß in der MS früh im Krankheitsverlauf neben der Entmarkung auch eine Schädigung der Axone auftritt. Die axonale Pathologie der MS wurde vom Erstbeschreiber der Erkrankung, Jean-Martin Charcot, Ende des 19. Jahrhunderts dokumentiert (Charcot, 1880). Auch wenn von Beginn an die deutliche entzündliche Degeneration der Markscheide als besonderes Merkmal der Multiplen Sklerose im Vordergrund stand (Strümpell, 1896), wurden bereits damals die Durchtrennung von Axonen (Doinikov, 1915) wie auch die Schädigung der Somata und Dendriten von kortikalen Neuronen bei MS-Patienten beschrieben (Dawson, 1916). Die Erkenntnisse über diese neurodegenerativen Merkmale gerieten nachfolgend in Vergessenheit (Lassmann, 2005) und wurden kürzlich von unabhängigen Arbeitsgruppen mit Hilfe immunhistochemischer Nachweismethoden wiederentdeckt. Dabei konnte neben der Schädigung von Axonen in der weißen Substanz (Ferguson et al., 1997; Trapp et al., 1998) auch der (apoptotische) Untergang von Neuronen im Kortex reproduziert werden (Peterson et al., 2001). Mechanistisch wurde zunächst postuliert, daß diese neurodegenerativen Veränderungen lediglich als Spätereignisse zu werten sind, die sekundär nach der entzündlichen Demyelinisierung infolge der gestörten lokalen Gewebehomöostase und der damit verbundenen Knappheit an essentiellen Faktoren auftreten. Als Beispiel für einen solchen Zusammenhang ist der *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) aufzuführen: Ein Mangel dieses neurotrophen Zytokins führt im EAE-Modell zunächst zu einem stärkeren Untergang der Myelinscheide und sekundär zu einer deutlicheren axonalen Schädigung (Linker et al., 2002).

Allerdings belegen histopathologische Untersuchungen, daß der axonale Schaden in akuten Läsionen ausgeprägt ist und mit dem Ausmaß der entzündlichen Infiltration korreliert (Trapp et al., 1998; Bitsch et al., 2000). Neue bildgebende Verfahren zeigen, daß die entzündliche

Neurodegeneration mitnichten auf späte Krankheitsstadien der MS beschränkt ist. Statt dessen weisen MS-Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung deutliche Auffälligkeiten der sogenannten *normal appearing gray matter* auf: Mit Hilfe der Magnetresonanz-Spektroskopie läßt sich in diesen – von klassischen MS-Läsionen verschonten – Bereichen eine Reduktion des neuronalen Markers N-Azetyl-Aspartat (NAA) nachweisen (Inglese et al., 2004). Diese NAA-Verminderung war aufgrund der anatomischen Lage der entzündlichen Herde (in der weißen Substanz) nicht mit einer sekundären WALLERschen Degeneration zu erklären und muß daher als ein Hinweis auf eine direkte, primäre neuronale Störung aufgefaßt werden (Arnold et al., 2001). Ebenfalls als Hinweise für die neuronale Beteiligung sind früh im Krankheitsverlauf auftretende kognitive Beeinträchtigungen (Schulz et al., 2006), elektroenzephalographische Abweichungen (Iragui-Madoz, 1990) und eine bis zu zehnfach erhöhte Inzidenz epileptischer Anfälle zu werten (Eriksson et al., 2002). Offensichtlich sind bereits in Anfangsstadien der Multiplen Sklerose, der klassischen chronisch-entzündlichen Erkrankung des ZNS, ausgeprägte neurodegenerative Veränderungen vorhanden. Das Ausmaß der neuronalen Schädigung wird als ein wesentlicher Faktor für die tatsächlichen neurologischen Defizite von Patienten angesehen (Coles et al., 1999; Bjartmar et al., 2000; Brex et al., 2002). Die für die frühe entzündliche Neurodegeneration verantwortlichen zellulären und molekularen Mechanismen sind bislang wenig verstanden und stellen einen klinisch relevanten therapeutischen Angriffspunkt dar.

Es ergeben sich daher folgende forschungsleitende Fragestellungen:

- Wie führt eine gegen die Myelinscheide gerichtete Autoimmunantwort zur neuronalen Schädigung?
- Welche direkten und indirekten, zellulären und molekularen (Schadens)mechanismen sind einer therapeutischen Intervention im Sinne einer neuroprotektiven Behandlung zugänglich?

Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen kam die experimentell autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) als Tiermodell der autoimmunen Demyelinisierung zum Einsatz. Im folgenden Abschnitt (1.2) wird die zentrale Rolle von enzephalitogenen T-Zellen in diesem Modell anhand unserer Arbeiten zur Aufdeckung neuer molekularer Angriffspunkte der pathologischen T-Zell-Aktivierung und -Proliferation dargestellt. In den Abschnitten 1.3 bis 1.5 werden neue mechanistische Aspekte zur entzündlichen Neurodegeneration vorgestellt. Im Abschnitt 1.3 erfolgt die Aufschlüsselung eines indirekten neuronalen Schädigungsmechanismus, bei dem die T-Zell-vermittelte entzündliche Entmarkung zur Aktivierung von Mikroglia und zur sekundären Mikroglia-vermittelten Neurotoxizität führt. Zur Aufklärung dieses Mechanismus wurde – neben der EAE – ein experimentelles Kokultur-Modell eingesetzt, bei dem Mikrogliazellen *in vitro* auf lebende organotypische Hirnschnittkulturen appliziert werden. In methodischer Fortentwicklung dieses Ansatzes wird in Abschnitt 1.4 vorgestellt, wie das Echtzeit-Verhalten von enzephalitogenen T-Zellen innerhalb solcher lebenden Hirnschnitte mit Hilfe der 2-Photonen-Mikroskopie untersucht werden kann. In dieser Studie waren – aus immunologischer Sicht unerwartete – *direkte* Interaktionen von T-Zellen und Neuronen nachzuweisen, die zum neuronalen Untergang führten. Zum möglichen molekularen Mechanismus eines solchen T-Zell-vermittelten neuronalen Kollateralschadens werden in Abschnitt 1.5 Arbeiten vorgestellt, die die Beteiligung des Todesliganden TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand*) untersuchten. Schließlich werden im Abschnitt 1.6 die vorgestellten neuen Erkenntnisse zusammengefaßt und mögliche Konsequenzen für die Therapie der entzündlichen Neurodegeneration in der Multiplen Sklerose erörtert.

1.2 Therapeutische T-Zell-Modulation: Neue molekulare Angriffspunkte

Die zentrale Rolle von autoreaktiven, vornehmlich für Myelinbestandteile spezifischen T-Lymphozyten in gegenwärtigen ätiopathogenetischen Modellen der MS beruht auf Erkenntnissen aus der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE). Die Ursprünge der EAE als eines der relevanten Tiermodelle der MS gehen auf den Anfang des 20. Jahrhunderts zurück, als durch experimentelle Immunisierung von Nagern oder Rhesusaffen mit Hirnhomogenaten eine intrazerebrale Entzündung induziert werden konnte (Koritschoner & Schweinburg, 1925; Rivers et al., 1933). Durch den Einsatz einer Emulsion bestehend aus Myelinbestandteilen und FREUNDschem Adjuvans gelang es später, die Immunisierungsprozedur hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit zu verbessern (Kabat et al., 1947). Die EAE hat sich seither als Modellerkrankung zum Studium einer gegen die Myelinscheide gerichteten Autoimmunantwort bewährt und erlaubt die experimentelle Reproduktion zahlreicher, klinischer, neuropathologischer und immunologischer Aspekte der Multiplen Sklerose (Gold et al., 2006). Die wesentliche Rolle von autoreaktiven T-Zellen für die Krankheitsinduktion wurde deutlich, als sich die Erkrankung auf naive Tiere erfolgreich durch Splenozyten von immunisierten Tieren (Paterson, 1960) oder durch aktivierte Myelin-spezifische T-Zell-Linien übertragen ließ (Ben Nun et al., 1981). Insbesondere in dieser Variante der passiven (oder Transfer-) EAE wurden die essentiellen Aktivierungsschritte identifiziert, die für die Bildung und Wanderung von enzephalitogenen Lymphozyten notwendig sind (Wekerle et al., 1986; Zamvil & Steinman, 1990). Somit sind T-Zellen für die Entwicklung von neuen Therapieansätzen von zentraler Bedeutung (Hohlfeld, 1997). Wir haben daher nach neuen molekularen Angriffspunkten gesucht, um die Expansion von Antigen-spezifischen T-Zellen therapeutisch zu modulieren (siehe 2 A - C).

β-HMG-CoA-Reduktase. So konnten wir *in vivo* und *in vitro* nachweisen, daß der für die Cholesterinsynthese essentielle und durch Statine inhibierbare β-HMG-CoA-Reduktase-Stoffwechselweg überraschenderweise

an der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation beteiligt ist und im EAE-Mausmodell zur entzündlichen ZNS-Infiltration beiträgt (2 A, Zusammenarbeit mit Dr. S. Brocke, Experimental Pathology, Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel, Prof. M. Endres, Experimentelle Neurologie, Charité, Berlin). Die Involvierung der β-HMG-CoA-Reduktase in entzündlichen Prozessen war in klinischen Studien vermutet worden, als Statin-behandelte Patienten mit koronarer Herzerkrankung erniedrigte Serumspiegel des Entzündungsmarkers CRP aufwiesen (Albert et al., 2001) und die Abstoßungsrate von Herztransplantaten unter einer Statintherapie reduziert war (Kobashigawa et al., 1995). Als mögliche molekulare Grundlage wurde in einer initialen *in vitro* Studie beschrieben, daß Statine die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen auf professionellen APC (und damit indirekt die T-Zell-Aktivierung) hemmen (Kwak et al., 2000). In unseren eigenen Studien zeigte sich tatsächlich ein protektiver Effekt von Atorvastatin in der chronisch schubförmigen EAE (2 A, Seite 727). Es gelang der Nachweis, daß Atorvastatin auch bei therapeutischer Applikation, verabreicht nach Krankheitsmanifestation, ein klinisches Rezidiv verhindert (Abb. 2).

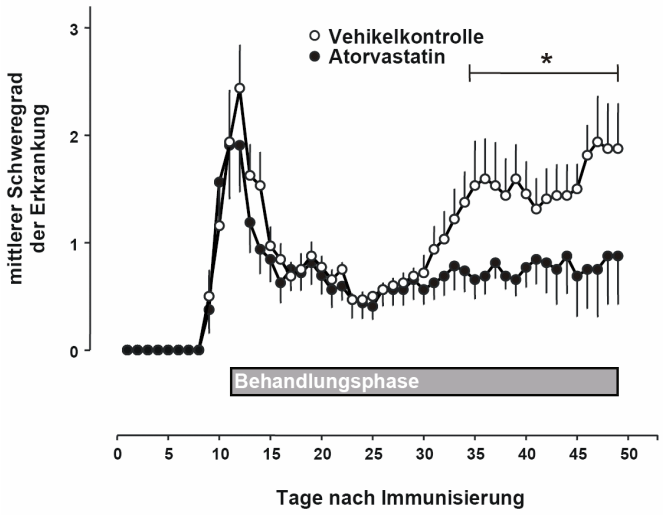

Abb. 2: Atorvastatin-vermittelte Immunmodulation

Die therapeutische Behandlung von EAE-erkrankten Mäusen, d.h. Beginn der Medikation nach Krankheitsausbruch, führt zu einer Prävention des nächsten Krankheitsschubes (siehe Beitrag 2 A).

Mechanistisch fand sich in murinen und in humanen Antigen-spezifischen T-Zellen ein bislang unbekannter, von der Hemmung der MHC-vermittelten Antigenpräsentation (Kwak et al., 2000; Youssef et al., 2002) unabhängiger antiproliferativer Effekt von Atorvastatin (2 A, Seite 731). Offensichtlich greift Atorvastatin in den Zellzyklus von T-Zellen ein und hemmt die Expression der Zyklin-abhängigen Kinase 4 (CDK4), indem es $p27^{Kip1}$ hochreguliert (2 A, Seite 731), einen für T-Zell-Anergie wichtigen Faktor (Hengst & Reed, 1996). Die Schlüsselrolle der β-HMG-CoA-Reduktase wird daran deutlich, daß die Gabe von L-Mevalonat, des von der β-HMG-CoA-Reduktase synthetisierten Cholesterin-Vorläufermoleküls, die Effekte umkehren kann. In der Fortführung gelang uns der Nachweis, daß Atorvastatin in der Tat eine von Interleukin (IL)-10-abhängige Anergie in humanen T-Zellen induziert (siehe 2 B, Seite 5633). Dieser Effekt ist mit einer dauerhaften Phosphorylierung der Erk1-Kinase assoziiert und erklärt die gestörte T-Zell-Aktivierung unter dem Einfluß von Atorvastatin (2 B, Seite 5634). Diese Ergebnisse zur experimentellen T-Zell-Modulation durch Statine werden durch gleichlautende Befunde weiterer Arbeitsgruppen gestützt (Neuhaus et al., 2002; Dunn et al., 2006) und haben zur Initiierung neuer klinischer Therapiestudien beigetragen (Wiendl et al., 2004).

Der 20S/26S Proteasomkomplex. Einen vom β-HMG-CoA-Reduktase-Stoffwechselweg unabhängigen molekularen Angriffspunkt zur Hemmung der T-zellulären CDK4 identifizierten wir anhand von (-)-Epigallokatechin-3-Gallat (EGCG), einer in bestimmten Tee-Zubereitungen vorkommenden Natursubstanz (siehe 2 C; Zusammenarbeit mit Prof. P. M. Klötzel, Institut für Biochemie, Charité, Berlin). Im EAE-Tiermodell war oral verabreichtes EGCG sowohl bei präventiver als auch bei therapeutischer Gabe wirksam und verhinderte eine klinische Verschlechterung (2 C, Seite 5796). Mechanistisch stellte sich heraus, daß die EGCG-Behandlung die Proliferation von T-Zellen und deren Kapazität zur Synthese proinflammatorischer Zytokine reduzierte. In humanen Myelin-spezifischen T-Zellen blockierte EGCG die Expansion von T-Zellen durch Hemmung der CDK4. Dieser Effekt war – im Gegensatz

zu den Beobachtungen bei Statinen – nicht durch den CDK4-Inhibitor $p27^{kip1}$ vermittelt (2 C, Seite 5797). Statt dessen zeigte sich, daß EGCG in T-Zellen die katalytische Aktivität des 20S/26S Proteasomkomplexes behindert und dadurch den proteasomalen Abbau von IκB hemmt. Dies führt zur zytosolischen Akkumulation von IκB, das als endogener Inhibitor des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-κB die T-Zell-Aktivierung beeinträchtigt. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit den therapeutischen Effekten von EGCG in einem anderen autoimmunen Krankheitsmodell (Haqqi et al., 1999).

Etablierte immunmodulatorische Therapeutika. Schließlich untersuchten wir, inwiefern bereits in der Behandlung der MS etablierte Therapieprinzipien direkt die T-Zell-Homöostase beeinflussen. So zeigte sich, daß polyklonale Immunglobulin-Präparationen (IVIg), die bei der schubförmig verlaufenden MS wahrscheinlich die Schubfrequenz verringern (Fazekas et al., 1997; Achiron et al., 2004), die Proliferation von humanen Myelin-spezifischen T-Zellen *in vitro* hemmen (siehe 2 D). Dieser proliferationshemmende Effekt von IVIg war auch dann detektierbar, wenn die Myelin-reaktiven T-Zellen bereits antigenspezifisch aktiviert worden waren (2 D, Seite 162). Daher liegt auch hier ein partiell direkter T-Zell-abhängiger Effekt vor, wenngleich der molekulare Mechanismus noch offen bleibt. Sowohl für IVIg als auch für Atorvastatin und EGCG konnte ein unmittelbarer toxischer oder pro-apoptotischer Effekt ausgeschlossen werden (2 A, B und D). Dagegen wurde für das in der MS-Therapie häufig angewandte Zytokin Interferon (IFN)-β ein solcher Apoptose-fördernder Effekt auf Lymphozyten postuliert, vornehmlich basierend auf *in vitro* Untersuchungen (Kaser et al., 1999; Weyenbergh et al., 2001). Wir untersuchten daher (siehe 2 E) im Rahmen einer klinischen Studie die Apoptose-Suszeptibilität der Lymphozyten von 127 Patienten mit schubförmiger MS vor und an drei Zeitpunkten nach Beginn einer Behandlung mit IFN-β. Es fand sich eine Erhöhung der spontanen Apoptoserate (2 E, Seite 192), die mit einer – wahrscheinlich

kompensatorischen – Hochregulation des anti-apoptotischen Faktors Bcl-2 assoziiert war (2 E, Seite 193).

Zusammenfassend verdeutlichen die in diesem Abschnitt erörterten Arbeiten die Bedeutung der peripheren, d.h. außerhalb des ZNS stattfindenden, T-Zell-gesteuerten pathogenetischen Prozesse für therapeutische Interventionen in der autoimmunen Demyelinisierung. Allerdings sind in der MS-Behandlung eingesetzte, T-Zell-zentrierte Therapien wie IFN-β häufig nicht in der Lage, das Voranschreiten der Erkrankung und die Ausbildung dauerhafter neurologischer Defizite zu verhindern.

1.3 Neuronale Schädigung I: Sekundäre Mikroglia-vermittelte Neurotoxizität

Wir haben daher untersucht, wie die immunologische Attacke zur dauerhaften Schädigung neuronaler Strukturen führt. Da es sich um eine primär gegen die Myelinscheide gerichtete Autoimmunreaktion handelt, sind auch indirekte Mechanismen im Sinne einer Kollateralschädigung (*bystander damage*) (Lassmann et al., 1991) zu erwägen. In einem ersten Schritt analysierten wir, ob der entzündliche Untergang der Markscheiden zur Freisetzung von Substanzen führt, die indirekt zum neuronalen Schaden beitragen. Hierbei identifizierten wir 7-Ketocholesterol (7-KC) als einen relevanten Faktor (siehe 2 F; Zusammenarbeit mit Prof. R. Nitsch, Institut für Zell- und Neurobiologie, Charité, Berlin; Dr. A. Diestel und Prof. O. Ullrich, Institut für Immunologie, Magdeburg). 7-KC entsteht als oxidatives Abbauprodukt im Rahmen des entzündlichen Zerfalls der Markscheiden. Entsprechend findet sich eine deutlich erhöhte Konzentration an 7-KC sowohl im Liquor cerebrospinalis als auch im ZNS-Gewebe von Patienten mit MS, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen oder mit Patienten, die an nicht entzündlichen neurologischen Erkrankungen litten (2 F, Seite 1732). Das Krankheitsbild und der neuronale Schaden im EAE-Tiermodell der Multiplen Sklerose waren um so ausgeprägter, je mehr 7-KC nachgewiesen werden konnte. Erstmals gelang der Nachweis des apoptotischen

Untergangs von Neuronen im Hirnstamm von akut an EAE erkrankten Mäusen (2 F, Seite 1734). Diese Beobachtung steht in Einklang mit dem Nachweis ausgeprägter Apoptose von retinalen Ganglionzellen in der akuten Erkrankungsphase bestimmter EAE-Ratttenmodelle mit Beteiligung des Sehnervs (Meyer et al., 2001). Unsere *in vitro* Experimente an lebenden Hirnschnittkulturen zeigten allerdings, daß 7-KC selbst keinen neuronalen Schaden auslöst (2 F, Seite 1735). Mechanistisch stellte sich heraus, daß 7-KC in Mikrogliazellen einen neurotoxischen Phänotyp induziert und damit indirekt zum neuronalen Untergang beiträgt. 7-KC aktiviert im Kern von ruhenden Mikrogliazellen die Poly(ADP-ribose)-polymerase-1 (PARP-1). PARP-1 wiederum führt zur Translokation (und damit Aktivierung) des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-κB aus dem Zytosol in den Zellkern (2 F, Seite 1736). Die stimulierten Mikrogliazellen erlangen einen proinflammatorischen, migratorischen Phänotyp, der durch eine Hochregulation der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS) und des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 gekennzeichnet ist. Wie die Kokultur-Experimente von *antisense*-PARP1-behandelten Mikrogliazellen mit organotypischen Hirnschnittkulturen zeigen (2 F, Seite 1737), befähigt 7-KC die Mikroglia, in bereits entzündete Zonen zu wandern, um dort PARP-1-abhängig Nervenzellen zu zerstören (Abb. 3) (Diestel et al., 2003).

Der vorgeschlagene Mechanismus wurde unlängst an isolierten Nervenzellkulturen bestätigt, die in Kokultur mit aktivierten Mikrogliazellen PARP-1-abhängig geschädigt wurden (Kauppinen & Swanson, 2005). Die Existenz eines löslichen, neurotoxische Mikroglia induzierenden Faktors wird durch neuropathologische Befunde gestützt, wonach kortikale (und hier insbesondere subpiale) Entmarkungsläsionen mit aktivierten Mikrogliazellen assoziiert sind (Peterson et al., 2001). Ein solcher indirekter, möglicherweise durch einen löslichen Faktor wie 7-KC vermittelter und vom eigentlichen Zielantigen abgekoppelter Schädigungsmechanismus mag schließlich die neuroradiologisch beobachtete, weitreichende Mikroglia-Aktivierung bei MS-Patienten erklären (Banati et al., 2000). Schließlich kann durch

experimentelle Ausschaltung der Mikroglia die Ausbildung einer EAE unterdrückt werden (Heppner et al., 2005).

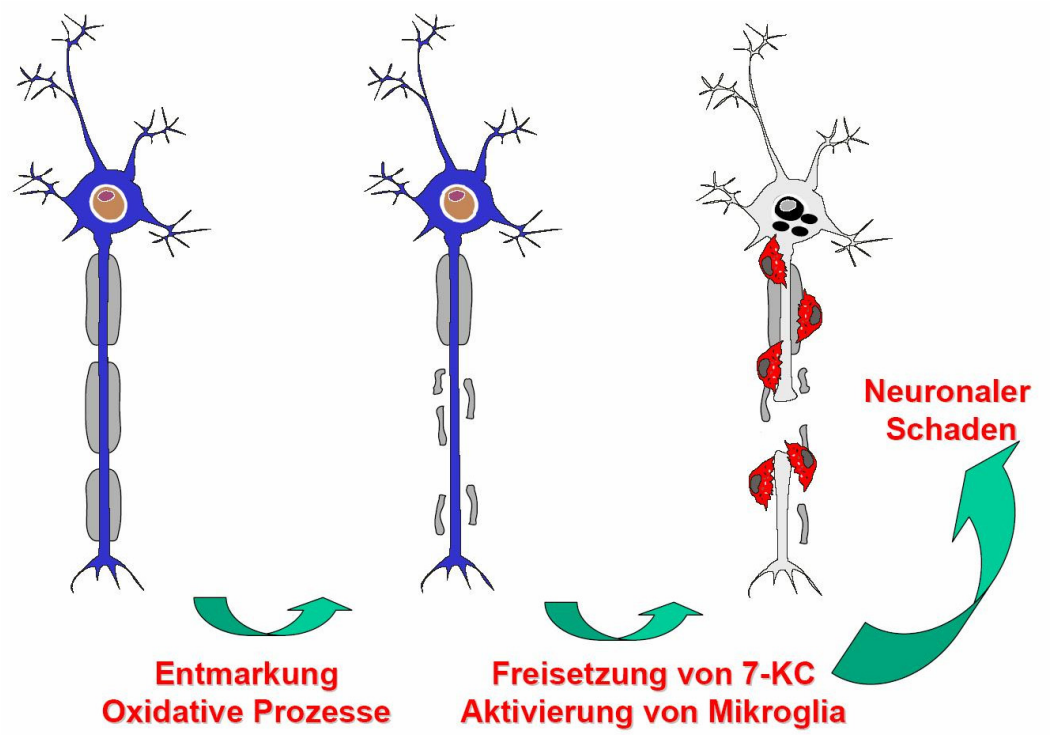

Abb. 3: Modell der 7-Ketocholesterol (7-KC)-vermittelten Schädigung

Die entzündliche Entmarkung führt über die Oxidation von Myelinbestandteilen zur Entstehung von 7-KC (siehe Beitrag 2 F). 7-KC ist selbst nicht neurotoxisch, aktiviert aber lokale Mikroglia, die neuronalen Schaden verursacht (nach Aktas & Zipp, 2004).

1.4 Neuronale Schädigung II: Primäre T-Zell-vermittelte Neurotoxizität

Die Studien im vorherigen Abschnitt verdeutlichen, daß eine primär gegen die Myelinscheide gerichtete, T-Zell-vermittelte Immunattacke sekundär über eine Aktivierung von Mikroglia zum neuronalen Schaden führen kann. Darüber hinaus wurde in den vergangenen Jahren wiederholt kontrovers diskutiert, ob der neuronale Schaden bei der MS nicht auch direkt durch infiltrierende T-Zellen verursacht sein könnte. Denn in neuropathologischen Studien zeigte sich im Hirngewebe von MS-Patienten eine unmittelbare

Korrelation des axonalen Schadens mit der lokalen entzündlichen Infiltration (Trapp et al., 1998; Bitsch et al., 2000; Kornek et al., 2000). Dies könnte als ein Hinweis auf eine direkte, T-Zell-vermittelte neuronale Schädigung aufgefaßt werden. Allerdings weisen Neurone eine nur marginale, für die Erkennung durch T-Zellen praktisch vernachlässigbare Expression von MHC-Molekülen auf (Neumann et al., 1995). Daher stellt sich die Frage, ob ein Antigen-unabhängiger neurotoxischer Effekt von enzephalitogenen, z.B. Myelin-reaktiven T-Zellen existiert. Zur Untersuchung dieser Frage haben wir ein Kokultur-System etabliert, bei dem murine Antigen-spezifische T-Zellen auf lebende murine Hirnschnittkulturen (Hailer et al., 1996) appliziert werden (siehe 2 G; Zusammenarbeit mit Dr. E. Pohl und Prof. R. Nitsch). Die T-Zellen wurden vor der Kokultur mit einem intravitalen Farbstoff markiert. Parallel wurden zur Analyse der neuronalen Aktivität die hippokampalen Hirnschnitte mit einem intravitalen Farbstoff inkubiert, der die intrazelluläre Kalzium-Konzentration anzeigt. Mit Hilfe der 2-Photonen-Mikroskopie ließ sich die Migration der T-Zellen auf und in die Hirnschnitte hinein verfolgen (Abb. 4). Wir fanden heraus, daß enzephalitogene, Myelin-spezifische CD4-positive Lymphozyten sich aktiv im kompakten Hirngewebe fortbewegen und sowohl mit anderen T-Zellen als auch mit Zellen des ZNS in Kontakt treten (2 G, Seite 2459). In der Tiefe der Hirnschnittkultur, in der intakte Neuronenverbände existieren (Hailer et al., 1996), waren direkte Interaktionen von T-Zellen mit dem Zellkörper und -fortsätzen von Neuronen zu beobachten (2 G, Seite 2461). Diese Kontakte führten häufig zu einer anhaltenden, letalen Erhöhung des neuronalen Kalzium-Spiegels (2 G, Seite 2461). Die neurotoxische T-Zell-Wirkung war bei Ausschaltung des Perforin-Systems (durch Vorbehandlung der T-Zellen mit Konkanamyzin-A) sowie bei Anwesenheit der Glutamat-Antagonisten NBQX oder MK-801 während der Kokultur-Phase abgeschwächt. Überraschenderweise ließen sich aktivierende Interaktionen zwischen T-Zellen und Neuronen auch dann nachweisen, wenn T-Zellen verwendet wurden, die ein irrelevantes Fremdprotein erkennen. So konnten wir neuronale Kalzium-Oszillationen beobachten, wenn für das Fremdantigen Ovalbumin (OVA) spezifische, CD4-

positive T-Zellen verwendet wurden. Daraus läßt sich ableiten, daß generell aktivierte T-Helferzellen in der Lage sind, direkt und Antigen-unabhängig mit Neuronen zu interagieren und neuronalen Schaden zu verursachen.

Bei der Diskussion einer unmittelbaren T-Zell-vermittelten Neurotoxizität muß erwähnt werden, daß Daten weiterer Arbeitsgruppen auf einen unter bestimmten Umständen möglicherweise günstigen – neuroprotektiven – Effekt von invadierenden T-Zellen im geschädigten ZNS hinweisen (Moalem et al., 1999; Kerschensteiner et al., 1999). In laufenden Studien analysieren wir daher das Migrations- und Interaktionsverhalten solcher regenerativer T-Zellen wie auch anderer T-Zell-Subpopulationen.

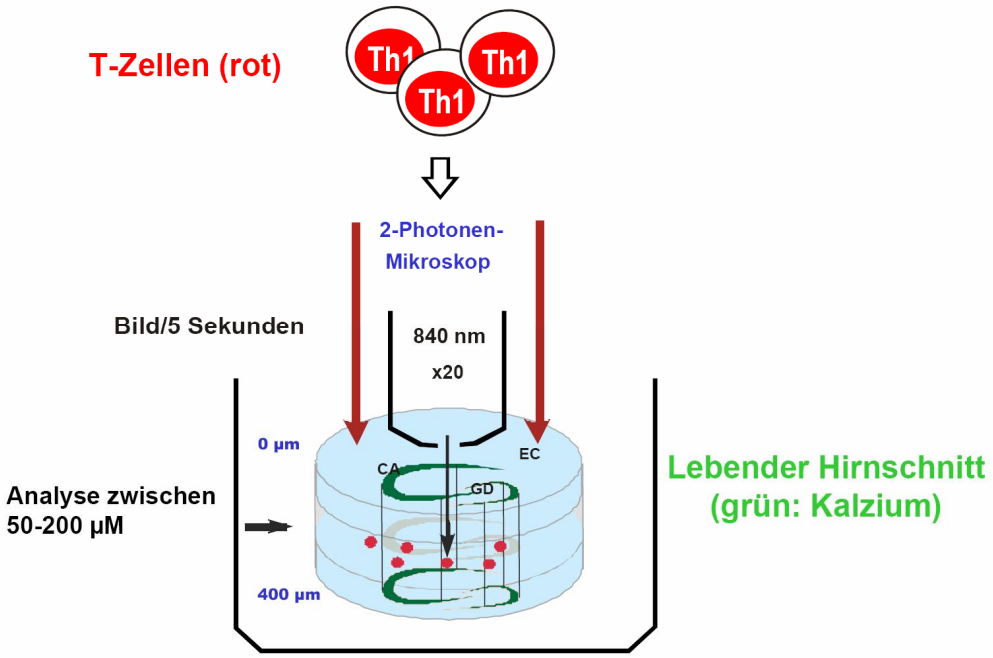

Abb. 4: Kokultur-System aus T-Zellen und Hirngewebe

Enzephalitogene T-Zellen werden mit einem intravitalen Farbstoff markiert und auf lebende Hirnschnitte appliziert. Das Migrations- und Interaktionsverhalten der T-Zellen im Hirngewebe (gefärbt mit einem intravitalen Kalzium-sensitiven Farbstoff) wird mit Hilfe eines 2-Photonen-Mikroskops beobachtet (siehe Beitrag 2 G).

1.5 Neuronale Schädigung III: Beitrag des Todesliganden TRAIL

Unsere Ergebnisse aus dem vorherigen Kapitel werden durch gleichlautende Befunde einer anderen Arbeitsgruppe gestützt, die über eine ausgeprägte Antigen-unabhängige Neurotoxizität von polyklonalen humanen CD4- oder CD8-positiven T-Zellen gegenüber autologen Neuronen, jedoch nicht gegenüber Oligodendrozyten oder Astrozyten *in vitro* berichtete (Giuliani et al., 2003). In dieser Studie war die T-Zell-vermittelte Neurotoxizität abhängig vom direkten Zell-Zell-Kontakt und konnte durch Antikörper gegen die Oberflächenmoleküle LFA-1 (einem Adhäsionsmolekül) und CD95L (einem Todesliganden aus der TNF-Familie) partiell unterdrückt werden.

Tatsächlich wurde in den letzten Jahren intensiv nach Möglichkeiten gesucht, durch die Blockade von Apoptose-vermittelnden Todesliganden die intrazerebrale immunologische Schadenskaskade zu stören und das Gewebe vor dem Untergang zu bewahren. Allerdings muß für solche Ansätze berücksichtigt werden, daß Mitglieder der TNF-Familie häufig gleichzeitig über immunregulatorische Funktionen verfügen, die für die Eindämmung einer enzephalitogenen T-Zell-Aktivierung verantwortlich sind. So ist der Tumornekrosefaktor-α als molekularer Angriffspunkt eher ungeeignet, da er intrazerebral nicht nur die Schädigung von Oligodendrozyten, sondern auch die regulatorische Abschaltung von enzephalitogenen T-Zellen durch Apoptoseinduktion vermittelt (Probert et al., 2000). Ein ähnliches Bild zeigte sich für das CD95-System, dessen Blockade in EAE-Studien mit CD95- bzw. CD95-Ligand-defizienten Mäusen keine therapeutisch erwünschten Effekte erbrachte (siehe Übersicht bei Aktas et al., 2006). Hierzu mag die konstitutive intrazerebrale Expression dieses Todesliganden (Bechmann et al., 1999; Flügel et al., 2000) beigetragen haben, der wahrscheinlich am sogenannten (relativen) Immunprivileg des ZNS (Bechmann, 2005) beteiligt ist.

Dagegen ist der *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) im humanen Gehirn nicht nachweisbar, so daß wir eine Beteiligung am Immunprivileg des ZNS auszuschließen können (siehe 2 H; Zusammenarbeit mit Prof. I.

Bechmann und Prof. R. Nitsch). Zudem ist TRAIL - im Gegensatz zu TNF-α oder CD95L – nicht in der Lage, T-Zellen apoptotisch auszuschalten (Wendling et al., 2000). Daher untersuchten wir, welchen Beitrag TRAIL zur Schädigung des ZNS beiträgt, und ob sich eine mögliche TRAIL-Beteiligung therapeutisch nutzen läßt. Innerhalb des humanen ZNS fanden wir auf Neuronen und Oligodendrozyten die Apoptose-vermittelnden TRAIL-Rezeptoren 1 und 2 exprimiert (2 H, Seite 4). In einer Vorstudie induzierte lösliches TRAIL tatsächlich neuronalen Zelltod in lebenden humanen Hirnschnitten (Nitsch et al., 2000). Da Myelin-spezifische murine T-Zellen nach Antigen-spezifischer Stimulation die Expression von TRAIL auf ihrer Oberfläche hochregulieren (Mariani & Krammer, 1998) und auch im murinen ZNS Apoptose-vermittelnde TRAIL-Rezeptoren auf Neuronen und Oligodendrozyten exprimiert werden (siehe 2 I, Seite 425), sind die Voraussetzungen für eine direkte T-zelluläre, TRAIL-vermittelte neuronale Schädigung *in vivo* erfüllt.

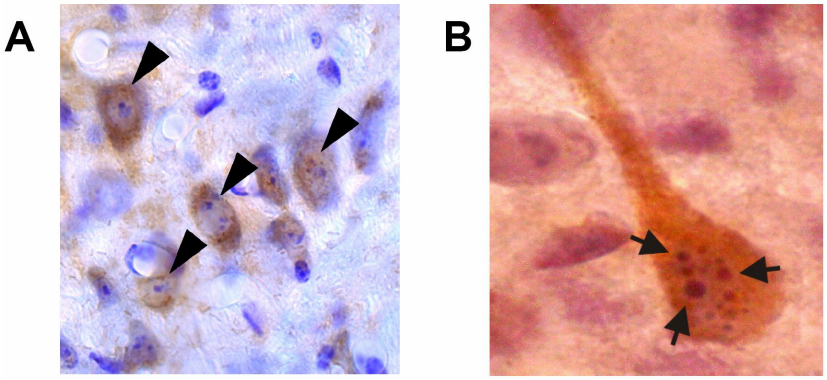

Abb. 5: Neuronale Apoptose im EAE-Mausmodell

Dargestellt ist der Nachweis apoptotischer Neurone im Hirnstamm von Mäusen mit EAE. (A) Immunhistochemische Detektion aktivierter Caspase 3 (DAB-Färbung; braunes Signal) und Identifikation apoptotischer Neurone (Pfeilköpfe) in der Nissl-Gegenfärbung (siehe Beitrag 2 F). (B) Immunhistochemische Detektion aktivierter Caspase 3 und Nachweis der nukleären Chromatin-Kondensation (Pfeile) in der Hämatoxylin-Eosin-Gegenfärbung als Zeichen der neuronalen Apoptose (siehe Beitrag 2 I).

In Einklang mit den Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe (Roth et al., 1999) stellten wir jedoch fest, daß selbst wiederholte intrazisternale Applikationen von TRAIL keinen neurotoxischen Effekt in gesunden Tieren haben (2 I, Seite 426). Dagegen führte intrazisternal verabreichtes TRAIL in Tieren mit einer milden EAE zu einer deutlichen Verschlechterung des Krankheitsverlaufes (2 I, Seite 426). Diese erworbene Suszeptibilität für TRAIL erklären wir mit einer Hochregulation des Apoptose-vermittelnden TRAIL-Rezeptors auf Neuronen im entzündeten ZNS (2 I, Seite 426). Der Beitrag von TRAIL zur T-Zell-vermittelten Krankheitsmanifestation zeigte sich bei dem Transfer von TRAIL-defizienten, Myelin-spezifischen T-Zellen in naive Wildtyp-Empfängertiere: Die Krankheitsinzidenz und -schwere war im Vergleich zu Myelin-spezifischen T-Zellen vom Wildtyp deutlich vermindert (2 I, Seite 424). Ebenso verfügten TRAIL-defiziente T-Zellen über eine reduzierte neurotoxische Kapazität in der Kokultur mit organotypischen Hirnschnitten (2 I, Seite 427).

Die Beteiligung von TRAIL an neuronalen Schadensprozessen *in vitro* und *in vivo* legt die therapeutische Modulation dieses Todesliganden in der EAE nahe. Zur Fokussierung auf die Schädigungsphase der Erkrankung induzierten wir daher eine passive EAE durch den Transfer von enzephalitogenen, TRAIL-exprimierenden T-Zellen in naive Rezipienten. Um eine möglichst auf das ZNS (den Ort der Schädigung) beschränkte Blockade des TRAIL-Systems zu erreichen, erhielten die Rezipienten vor bzw. unmittelbar nach Ausbruch der Erkrankung intrazisternale Injektionen eines löslichen, rekombinanten TRAIL-R2:Fc-Konstruktes, das die T-Zell-vermittelte, TRAIL-abhängige Apoptose von Neuronen *in vitro* verhindert (2 I, Seite 427). In der Tat zeigte sich ein im Vergleich mit intrazisternalen PBS-Kontrollinjektionen signifikant abgeschwächter EAE-Verlauf (2 I, Seite 422). Allerdings blieb als alternative Erklärungshypothese die Möglichkeit eines Fc-Fragment-vermittelten immunmodulatorischen Effektes bestehen, der unabhängig von der Unterbrechung des TRAIL-Signalweges einen solchen Effekt vermitteln könnte. Daher wurde in einem Bestätigungsexperiment die

spezifische protektive Wirkung des TRAIL-R2:Fc-Konstruktes im Vergleich zu einer reinen Fc-Kontrolle bestätigt (2 I, Seite 422). Die immunhistochemische Färbung für aktivierte Caspase 3 zeigte, daß unter TRAIL-Blockade eine geringere Anzahl apoptotischer Neurone im Hirnstamm (Abb. 5) nachweisbar war (2 I, Seite 424). Ebenfalls war das Ausmaß der axonalen Schädigung und der entzündlichen Entmarkung im Rückenmark (immunhistochemische Detektion von APP bzw. Luxol-Fast-Blue-Färbung) in den TRAIL-R2:Fc-behandelten Tieren reduziert (2 I, Seite 424). Die histopathologische und durchflußzytometrische Analyse des entzündlichen Infiltrats zeigte, daß die autoimmune Entzündungsreaktion unter der intrazerebralen TRAIL-Blockade nicht abgeschwächt ist (2 I, Seite 423). Dies weist darauf hin, daß die intrazerebrale Hemmung der TRAIL-Signalkaskade ihre klinische und neuroprotektive Wirkung nicht (indirekt) über eine Verminderung der autoreaktiven T-Zell-vermittelten Entzündung, sondern (direkt) über eine isolierte Hemmung von Schadensprozessen erreicht hat.

Zusammengefaßt gilt: Innerhalb des ZNS ist - im Gegensatz zum TNF- und CD95-System – die immunregulatorische Wirkung des Todesliganden TRAIL (Lünemann et al., 2002; Wandinger et al., 2003) zu vernachlässigen. Vielmehr steht hier die Rolle von TRAIL als neurotoxischer Todesligand im Vordergrund, wie unsere Daten zur intrazerebralen Hemmung der TRAIL-Signalkaskade belegen. Die Bewertung von TRAIL als ein wesentliches Effektormolekül T-Zell-vermittelter Entzündungsreaktionen steht schließlich in Einklang mit Befunden aus anderen Krankheitsmodellen (Martin-Villalba et al., 1999; Schmaltz et al., 2002; Zheng et al., 2004; Sato et al., 2006).

1.6 Schlußfolgerung und Ausblick

Bei der Multiplen Sklerose führt die von autoreaktiven T-Zellen initiierte und orchestrierte Entzündungsreaktion zur Entmarkung und Neurodegeneration. In unseren Forschungsarbeiten haben wir die für die neuronale Schädigung verantwortlichen Mechanismen weiter charakterisiert, um neue therapeutische Strategien zu entwickeln. In Anlehnung an die eingangs formulierten Fragen stellen wir daher fest:

- ¤ Die intrazerebrale Entzündungsreaktion führt zur Entstehung von proinflammatorischen Myelinabbauprodukten, die Mikroglia aktivieren und damit indirekt zur neuronalen Schädigung beitragen. Dieser Mechanismus kommt als eine Ursache der chronischen Mikrogliaaktivierung und der Neurodegeneration bei der MS in Betracht.
- ¤ Aktivierte T-Zellen können unabhängig von ihrer Antigen-Spezifität Neurone attackieren und diese schädigen. Die T-zelluläre Neurotoxizität wird vermittelt über das Perforin-System, den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat und den Todesliganden TRAIL.
- ¤ Künftige therapeutische Konzepte müssen primär anti-inflammatorische und neuroprotektive Prinzipien berücksichtigen. Als molekularer Angriffspunkt gegen eine pathologische autoreaktive T-Zell-Expansion kommt die Zyklin-abhängige Kinase 4 (CDK4) in Betracht, die über die β-HMG-CoA-Reduktase und das Proteasomsystem therapeutisch *in vivo* moduliert werden kann. Durch die intrazerebrale TRAIL-Blockade kann eine T-Zell-vermittelte neuronale Schädigung *in vivo* verhindert werden.

Basierend auf diesen Ergebnissen haben wir im Sinne eines *bench to bedside*-Ansatzes klinische Therapiestudien mit Atorvastatin (Hemmung der β-HMG-CoA-Reduktase) und EGCG (Hemmung des T-zellulären Proteasomsystems) begonnen. Unsere Arbeiten verdeutlichen die Notwendigkeit kombinierter antiinflammatorischer und neuroprotektiver Therapiestrategien, um künftig die irreversible entzündliche Neurodegeneration zu verhindern oder zumindest abzumildern.

1.7 Literaturverzeichnis

1. Achiron, A., Kishner, I., Sarova-Pinhas, I., Raz, H., Faibel, M., Stern, Y., Lavie, M., Gurevich, M., Dolev, M., Magalashvili, D., Barak, Y. (2004) Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch. Neurol. 61:1515-1520.
2. Aktas, O., Prozorovski, T., Zipp, F. (2006) Death ligands and autoimmune demyelination. Neuroscientist 12:305-16.
3. Aktas, O., Zipp, F. (2004) Multiple Sklerose – weit mehr als eine Entmarkungskrankheit. Neuroforum 2:188-193.
4. Albert, M.A., Danielson, E., Rifai, N., Ridker, P.M. (2001) Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 286:64-70.
5. Arnold, D.L., De Stefano, N., Matthews, P.M., Trapp, B.D. (2001) N-acetylaspartate: usefulness as an indicator of viable neuronal tissue. Ann. Neurol. 50:823-825.
6. Banati, R.B., Newcombe, J., Gunn, R.N., Cagnin, A., Turkheimer, F., Heppner, F., Price, G., Wegner, F., Giovannoni, G., Miller, D.H., Perkin, G.D., Smith, T., Hewson, A.K., Bydder, G., Kreutzberg, G.W., Jones, T., Cuzner, M.L., Myers, R. (2000) The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. Brain 123:2321-2337.
7. Bechmann, I. (2005) Failed central nervous system regeneration: a downside of immune privilege? Neuromolecular. Med. 7:217-228.
8. Bechmann, I., Mor, G., Nilsen, J., Eliza, M., Nitsch, R., Naftolin, F. (1999) FasL (CD95L, Apo1L) is expressed in the normal rat and human brain: evidence for the existence of an immunological brain barrier. Glia 27:62-74.

9. Ben Nun, A., Wekerle, H., Cohen, I.R. (1981) The rapid isolation of clonable antigen-specific T lymphocyte lines capable of mediating autoimmune encephalomyelitis. Eur. J. Immunol. 11:195-199.
10. Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T., Brück, W. (2000) Acute axonal injury in multiple sclerosis:correlation with demyelination and inflammation. Brain 123:1174-1183.
11. Bjartmar, C., Kidd, G., Mork, S., Rudick, R., Trapp, B.D. (2000) Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. Ann. Neurol. 48:893-901.
12. Brex, P.A., Ciccarelli, O., O'Riordan, J.I., Sailer, M., Thompson, A.J., Miller, D.H. (2002) A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 346:158-164.
13. Butcher, E.C., Picker, L.J. (1996) Lymphocyte homing and homeostasis. Science 272:60-66.
14. Charcot, J.M. (1880) *Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la Salpetrière*, 4 edn. Paris:
15. Charcot, M. (1868) Histologie de la sclérose en plaques. Gaz. Hop. 141:554-555.
16. Coles, A.J., Wing, M.G., Molyneux, P., Paolillo, A., Davie, C.M., Hale, G., Miller, D., Waldmann, H., Compston, A. (1999) Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 46:296-304.
17. Dawson, J. (1916) The histology of disseminated sclerosis. Trans. Royal Soc. Edin. 50:517-740.
18. Diestel, A., Aktas, O., Hackel, D., Hake, I., Meier, S., Raine, C.S., Nitsch, R., Zipp, F., Ullrich, O. (2003) Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. J. Exp. Med. 198:1729-1740.

19. Doinikov, B. (1915) Über De- und Regenerationserscheinungen an Achsenzylindern bei der multiplen Sklerose. Z. ges. Neurol. Psych. 27:151-178.
20. Dunn, S.E., Youssef, S., Goldstein, M.J., Prod'homme, T., Weber, M.S., Zamvil, S.S., Steinman, L. (2006) Isoprenoids determine Th1/Th2 fate in pathogenic T cells, providing a mechanism of modulation of autoimmunity by atorvastatin. J. Exp. Med.
21. Eriksson, M., Ben Menachem, E., Andersen, O. (2002) Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. Mult. Scler. 8:495-499.
22. Fazekas, F., Deisenhammer, F., Strasser-Fuchs, S., Nahler, G., Mamoli, B. (1997) Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 349:589-593.
23. Ferguson, B., Matyszak, M.K., Esiri, M.M., Perry, V.H. (1997) Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain 120:393-399.
24. Flügel, A., Berkowicz, T., Ritter, T., Labeur, M., Jenne, D.E., Li, Z., Ellwart, J.W., Willem, M., Lassmann, H., Wekerle, H. (2001) Migratory activity and functional changes of green fluorescent effector cells before and during experimental autoimmune encephalomyelitis. Immunity 14:547-560.
25. Flügel, A., Schwaiger, F.W., Neumann, H., Medana, I., Willem, M., Wekerle, H., Kreutzberg, G.W., Graeber, M.B. (2000) Neuronal FasL induces cell death of encephalitogenic T lymphocytes. Brain Pathol. 10:353-364.
26. Giuliani, F., Goodyer, C.G., Antel, J.P., Yong, V.W. (2003) Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. J. Immunol. 171:368-379.
27. Gold, R., Linington, C., Lassmann, H. (2006) Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. Brain 129:1953-1971.

28. Greter, M., Heppner, F.L., Lemos, M.P., Odermatt, B.M., Goebels, N., Laufer, T., Noelle, R.J., Becher, B. (2005) Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. Nat. Med. 11:328-334.
29. Hailer, N.P., Jarhult, J.D., Nitsch, R. (1996) Resting microglial cells in vitro: analysis of morphology and adhesion molecule expression in organotypic hippocampal slice cultures. Glia 18:319-331.
30. Haqqi, T.M., Anthony, D.D., Gupta, S., Ahmad, N., Lee, M.S., Kumar, G.K., Mukhtar, H. (1999) Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:4524-4529.
31. Hemmer, B., Archelos, J.J., Hartung, H.P. (2002) New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nat. Rev. Neurosci. 3:291-301.
32. Hengst, L., Reed, S.I. (1996) Translational control of p27Kip1 accumulation during the cell cycle. Science 271:1861-1864.
33. Heppner, F.L., Greter, M., Marino, D., Falsig, J., Raivich, G., Hovelmeyer, N., Waisman, A., Rulicke, T., Prinz, M., Priller, J., Becher, B., Aguzzi, A. (2005) Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. Nat. Med. 11:146-152.
34. Hohlfeld, R. (1997) Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. Brain 120:865-916.
35. Hohlfeld, R., Wekerle, H. (2004) Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: From pipe dreams to (therapeutic) pipelines. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 Suppl 2:14599-14606.
36. Inglese, M., Ge, Y., Filippi, M., Falini, A., Grossman, R.I., Gonen, O. (2004) Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neuroimage 21:1825-1829.

37. Iragui-Madoz, V.J. (1990) Electrophysiology of multiple sclerosis. In: Daly,D.D. and Pedley,T.A., (Eds.) *Current practice of clinical electroencephalography*, 2nd edn. pp. 708-738. New York: Raven]
38. Kabat, E.A., Wolf, A., Bezer, A.E. (1947) The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in Rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants. J. Exp. Med. 85:117-129.
39. Kaser, A., Deisenhammer, F., Berger, T., Tilg, H. (1999) Interferon beta-1b augments activation-induced T-cell death in multiple sclerosis patients. Lancet 353:1413-1414.
40. Kauppinen, T.M., Swanson, R.A. (2005) Poly(ADP-ribose) polymerase-1 promotes microglial activation, proliferation, and matrix metalloproteinase-9-mediated neuron death. J. Immunol. 174:2288-2296.
41. Kerschensteiner, M., Gallmeier, E., Behrens, L., Leal, V.V., Misgeld, T., Klinkert, W.E.F., Kolbeck, R., Hoppe, E., Oropeza-Wekerle, R.L., Bartke, I., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H., Hohlfeld, R. (1999) Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? J. Exp. Med. 189:865-870.
42. Kivisakk, P., Trebst, C., Eckstein, D.J., Kerza-Kwiatecki, A.P., Ransohoff, R.M. (2001) Chemokine-based therapies for MS: how do we get there from here? Trends Immunol. 22:591-593.
43. Kobashigawa, J.A., Katznelson, S., Laks, H., Johnson, J.A., Yeatman, L., Wang, X.M., Chia, D., Terasaki, P.I., Sabad, A., Cogert, G.A., Trosian, K., Hamilton, M.A., Moriguchi, J.D., Kawata, N., Hage, A., Drinkwater, D.C., Stevenson, L.W. (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N. Engl. J. Med. 333:621-627.
44. Koritschoner, R.S., Schweinburg, F. (1925) Induktion von Paralyse und Rückenmarksentzündung durch Immunisierung von Kaninchen mit menschlichem Rückenmarksgewebe. Z. Immunitätsf. Exp. Therapie 42:217-283.

45. Kornek, B., Storch, M.K., Weissert, R., Wallstroem, E., Stefferl, A., Olsson, T., Linington, C., Schmidbauer, M., Lassmann, H. (2000) Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. Am. J. Pathol. 157:267-276.
46. Kwak, B., Mulhaupt, F., Myit, S., Mach, F. (2000) Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat. Med. 6:1399-1402.
47. Lassmann, H. (2005) Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. Brain Pathol. 15:217-222.
48. Lassmann, H., Zimprich, F., Rossler, K., Vass, K. (1991) Inflammation in the nervous system. Basic mechanisms and immunological concepts. Rev. Neurol. (Paris) 147:763-781.
49. Linker, R.A., Maurer, M., Gaupp, S., Martini, R., Holtmann, B., Giess, R., Rieckmann, P., Lassmann, H., Toyka, K.V., Sendtner, M., Gold, R. (2002) CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: a neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation. Nat. Med. 8:620-624.
50. Lucchinetti, C.F., Brück, W., Moses, R., Lassmann, H. (1996) Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. Brain Pathol. 6:259-274.
51. Lünemann, J.D., Waiczies, S., Ehrlich, S., Wendling, U., Seeger, B., Kamradt, T., Zipp, F. (2002) Death ligand TRAIL induces no apoptosis but inhibits activation of human (auto)antigen-specific T cells. J. Immunol. 168:4881-4888.
52. Mariani, S.M., Krammer, P.H. (1998) Surface expression of TRAIL/Apo-2 ligand in activated mouse T and B cells. Eur. J. Immunol. 28:1492-1498.
53. Martin, R., McFarland, H.F., McFarlin, D.E. (1992) Immunological aspects of demyelinating diseases. Annu. Rev. Immunol. 10:153-187.
54. Martin-Villalba, A., Herr, I., Jeremias, I., Hahne, M., Brandt, R., Vogel, J., Schenkel, J., Herdegen, T., Debatin, K.-M. (1999) CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. J. Neurosci. 19:3809-3817.

55. Meyer, R., Weissert, R., Diem, R., Storck, M.K., de Graaf, K.L., Kramer, B., Bähr, M. (2001) Acute Neuronal Apoptosis in a Rat Model of Multiple Sclerosis. J. Neurosci. 21:6214-6220.
56. Moalem, G., Leibowitz-Amit, R., Yoles, E., Mor, F., Cohen, I.R., Schwartz, M. (1999) Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. Nat. Med. 5:49-55.
57. Neuhaus, O., Strasser-Fuchs, S., Fazekas, F., Kieseier, B.C., Niederwieser, G., Hartung, H.P., Archelos, J.J. (2002) Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. Neurology 59:990-997.
58. Neumann, H., Cavalie, A., Jenne, D.E., Wekerle, H. (1995) Induction of MHC class I genes in neurons. Science 269:549-552.
59. Nitsch, R., Bechmann, I., Deisz, R.A., Haas, D., Lehmann, T.N., Wendling, U., Zipp, F. (2000) Human brain-cell death induced by tumour-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Lancet 356:827-828.
60. Paterson, P.Y. (1960) Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph node cells. J. Exp. Med. 111:119-136.
61. Peterson, J.W., Bo, L., Mork, S., Chang, A., Trapp, B.D. (2001) Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann. Neurol. 50:389-400.
62. Probert, L., Eugster, H.P., Akassoglou, K., Bauer, J., Frei, K., Lassmann, H., Fontana, A. (2000) TNFR1 signalling is critical for the development of demyelination and the limitation of T-cell responses during immune-mediated CNS disease. Brain 123 (Pt 10):2005-2019.
63. Rivers, T.M., Sprunt, D.H., Berry, G.P. (1933) Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. J. Exp. Med. 58:39-53.

64. Roth, W., Isenmann, S., Naumann, U., Kugler, S., Bahr, M., Dichgans, J., Ashkenazi, A., Weller, M. (1999) Locoregional Apo2L/TRAIL eradicates intracranial human malignant glioma xenografts in athymic mice in the absence of neurotoxicity. Biochem. Biophys. Res. Commun. 265:479-483.
65. Sato, K., Niessner, A., Kopecky, S.L., Frye, R.L., Goronzy, J.J., Weyand, C.M. (2006) TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque. J. Exp. Med. 203:239-250.
66. Schmaltz, C., Alpdogan, O., Kappel, B.J., Muriglan, S.J., Rotolo, J.A., Ongchin, J., Willis, L.M., Greenberg, A.S., Eng, J.M., Crawford, J.M., Murphy, G.F., Yagita, H., Walczak, H., Peschon, J.J., van den Brink, M.R. (2002) T cells require TRAIL for optimal graft-versus-tumor activity. Nat. Med. 8:1433-1437.
67. Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., Faiss, J.H. (2006) Cognition in the early stage of multiple sclerosis. J. Neurol. 253:1002-1010.
68. Strümpell, A. (1896) Zur Pathologie der multiplen Sclerose. Neurologisches Centralblatt 15:961-964.
69. Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R.A., Mork, S., Bo, L. (1998) Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 338:278-285.
70. Wandinger, K.P., Lunemann, J.D., Wengert, O., Bellmann-Strobl, J., Aktas, O., Weber, A., Grundstrom, E., Ehrlich, S., Wernecke, K.D., Volk, H.D., Zipp, F. (2003) TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. Lancet 361:2036-2043.
71. Wekerle, H., Linington, C., Lassmann, H., Meyermann, R. (1986) Cellular immune reactivity within the CNS. Trends Neurosci. 9:271-277.
72. Wendling, U., Walczak, H., Dörr, J., Jacobi, C., Weller, M., Krammer, P.H., Zipp, F. (2000) Expression of TRAIL receptors in human autoreactive and foreign antigen-specific T cells. Cell Death Differ. 7:637-644.

73. Weyenbergh, J.V., Wietzerbin, J., Rouillard, D., Barral-Netto, M., Liblau, R. (2001) Treatment of multiple sclerosis patients with interferon-beta primes monocyte-derived macrophages for apoptotic cell death. J. Leukoc. Biol. 70:745-748.
74. Wiendl, H., Lehmann, H.C., Hohlfeld, R., Hartung, H.P., Kieseier, B.C. (2004) [Multiple sclerosis: potential therapeutic options and update of ongoing studies]. Nervenarzt 75:536-552.
75. Youssef, S., Stuve, O., Patarroyo, J.C., Ruiz, P.J., Radosevich, J.L., Hur, E.M., Bravo, M., Mitchell, D.J., Sobel, R.A., Steinman, L., Zamvil, S.S. (2002) The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. Nature 420:78-84.
76. Zamvil, S.S., Steinman, L. (1990) The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. Annu. Rev. Immunol. 8:579-621.
77. Zheng, S.J., Wang, P., Tsabary, G., Chen, Y.H. (2004) Critical roles of TRAIL in hepatic cell death and hepatic inflammation. J. Clin. Invest. 113:58-64.
78. Zipp, F., Aktas, O. (2006) The brain as a target of inflammatory processes: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. Trends Neurosci. 29:518-527.

Liste eigener Veröffentlichungen

Mit Angabe der Impact Factor-Punkte (IF)

Summe IF aus Publikationen als Erst- oder Letztautor:	**112.4**
Summe IF aus sämtlichen Publikationen:	**216.9**

Originalarbeiten mit Erst- oder Letztautorenschaft (*peer review*-System)

Paul F*, Jarius S*, **Aktas O***, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, Franciotta D, Bergamaschi R, Littleton E, Palace J, Seelig H-P, Hohlfeld R, Vincent A, Zipp F. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica.
*equal contribution
PLoS Medicine 2007; 4:e133. **IF: 8.4**

Aktas O, Smorodchenko A, Brocke S, Infante-Duarte C, Topphoff US, Vogt J, Prozorovski T, Meier S, Osmanova V, Pohl E, Bechmann I, Nitsch R, Zipp F. Neuronal Damage in Autoimmune Neuroinflammation Mediated by the Death Ligand TRAIL.
Neuron 2005; 46: 421-432. **IF: 14.4**

Aktas O, Prozorovski T, Smorodchenko A, Savaskan NE, Lauster R, Kloetzel P-M, Infante-Duarte C, Brocke S, Zipp F. Green tea epigallocatechin-3-gallate mediates T cellular NF-κB inhibition and exerts neuroprotection in autoimmune encephalomyelitis.
J Immunol 2004; 173: 5794-5800. **IF: 6.7**

Nitsch R, Pohl EE, Smorodchenko A, Infante-Duarte C, **Aktas O***, Zipp F*. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *equal contribution
J Neurosci 2004; 24: 2458-2464. **IF: 8.3**

Diestel A*, **Aktas O***, Hackel D, Hake I, Meier S, Raine CS, Nitsch R, Zipp F, Ullrich O. Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. *equal contribution
J Exp Med 2003; 198: 1729-1740. **IF: 15.3**

Aktas O, Waiczies S, Smorodchenko A, Dorr J, Seeger B, Prozorovski T, Sallach S, Endres M, Brocke S, Nitsch R, Zipp F. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin.
J Exp Med 2003; 197: 725-733. **IF: 15.3**

Gniadek P*, **Aktas O***, Wandinger KP, Bellmann-Strobl J, Wengert O, Weber A, von Wussow P, Obert HJ, Zipp F. Systemic IFN-beta treatment induces apoptosis of peripheral immune cells in MS patients. *equal contribution
J Neuroimmunol 2003; 137: 187-196. **IF: 3.1**

Aktas O, Ari N, Rieks M, Hoffmann V, Schimrigk S, Przuntek H, Pohlau D. Multiple sclerosis: modulation of apoptosis susceptibility by glatiramer acetate.
Acta Neurol Scand 2001; 104: 266-270. **IF: 1.7**

Aktas O, Waiczies S, Grieger U, Wendling U, Zschenderlein R, Zipp F. Polyspecific immunoglobulins (IVIg) suppress proliferation of human (auto)antigen-specific T cells without inducing apoptosis.
J Neuroimmunol 2001; 114: 160-167. **IF: 3.1**

Übersichtsarbeiten mit Erst- oder Letztautorenschaft (*peer review*-System)

Aktas O, Schulze-Topphoff U, Zipp F. The role of TRAIL/TRAIL receptors for central nervous system pathology.
Front Biosci 2007; 12:2912-2921. **IF: 2.6**

Aktas O, Ullrich O, Infante-Duarte C, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in brain inflammation. **IF: 4.9**
Arch Neurol 2007; 64:185-189.

Aktas O, Waiczies S, Zipp F. Neurodegeneration in autoimmune demyelination: Recent mechanistic insights reveal novel therapeutic targets. **IF: 3.1**
J Neuroimmunol 2007; 184:17-26.

Zipp F, **Aktas O**. The brain as a target of inflammatory processes: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. **IF: 14.5**
Trends Neurosci 2006; 29: 518-527.

Aktas O, Prozorovski T, Zipp F. Death ligands and autoimmune demyelination. **IF: 4.5**
Neuroscientist 2006; 12:305-316.

Aktas O, Zipp F. Regulation of self-reactive T cells by human immunoglobulins--implications for multiple sclerosis therapy. **IF: 5.6**
Curr Pharm Des 2003; 9: 245-256.

Aktas O, Wendling U, Zschenderlein R, Zipp F. Apoptose bei Multipler Sklerose - Ätiopathogenetische Relevanz und Perspektiven für neue therapeutische Strategien. **IF: 0.9**
Nervenarzt 2000; 71: 767-773.

Originalarbeiten mit Ko-Autorenschaft (*peer review*-System)

Hoffmann O, Priller J, Prozorovski T, Schulze-Topphoff U, Baeva N, Lunemann JD, **Aktas O**, Mahrhofer C, Stricker S, Zipp F, Weber JR. TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. **J Clin Invest (in press).** **IF: 15.1**

Paul F, Veauthier C, Fritz G, Lehmann T-N, **Aktas O**, Zipp F, Meencke H-J. Perioperative fluctuations of lamotrigine serum levels in patients undergoing epilepsy surgery. **IF: 1.6**
Seizure 2007 Apr 10 [Epub ahead of print].

Mutlu L, Brandt C, Kwidzinski E, Sawitzki B, Gimsa U, Mahlo J, **Aktas O**, Nitsch R, van Zwam M, Laman JD, Bechmann I. Tolerogenic effect of fiber tract injury: reduced EAE severity following entorhinal cortex lesion. **IF: 2.1**
Exp Brain Res 2007;178:542-553.

Infante-Duarte C, Weber A, Kratzschmar J, Prozorovski T, Pikol S, Hamann I, Bellmann-Strobl J, **Aktas O**, Dorr J, Wuerfel J, Sturzebecher CS, Zipp F. Frequency of blood CX3CR1-positive natural killer cells correlates with disease activity in multiple sclerosis patients. **IF: 7.1**
FASEB J 2005; 19: 1902-1904.

Kwidzinski E, Bunse J, **Aktas O**, Richter D, Mutlu L, Zipp F, Nitsch R, Bechmann I. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-regulates autoimmune inflammation. **IF: 7.1**
FASEB J 2005; 19: 1347-1349.

Waiczies S, Prozorovski T, Infante-Duarte C, Hahner A, **Aktas O**, Ullrich O, Zipp F. Atorvastatin Induces T Cell Anergy via Phosphorylation of ERK1. **IF: 6.7**
J Immunol 2005; 174: 5630-5635.

Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, **Aktas O**, McFarland H, Villringer A, Zipp F. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. **IF: 8.2**
Brain 2004; 127: 111-119.

Schmierer K, Altmann DR, Kassim N, Kitzler H, Kerskens CM, Doege C, **Aktas O**, Lunemann JD, Miller DH, Zipp F, Villringer A. Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance imaging study. **IF: 2.9**
Mult Scler 2004; 10: 182-187.

Weber A, Wandinger K-P, Mueller W, **Aktas O**, Wengert O, Grundstrom E, Ehrlich S, Windemuth C, Kuhlmann T, Wienker T, Bruck W, Zipp F. Identification and functional characterization of a highly polymorphic region in the human TRAIL promoter in multiple sclerosis. **IF: 3.1**
J Neuroimmunol 2004; 149: 195-201.

Wandinger KP, Lunemann JD, Wengert O, Bellmann-Strobl J, **Aktas O**, Weber A, Grundstrom E, Ehrlich S, Wernecke KD, Volk HD, Zipp F. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. **IF: 23.9**
Lancet 2003; 361: 2036-2043.

Rieks M, Hoffmann V, **Aktas O**, Juschka M, Spitzer I, Brune N, Schimrigk S, Przuntek H, Pohlau D. Induction of apoptosis of CD4+ T cells by immunomodulatory therapy of multiple sclerosis with glatiramer acetate. **IF: 1.3**
Eur Neurol 2003; 50: 200-206.

Waiczies S, Weber A, Lunemann JD, **Aktas O**, Zschenderlein R, Zipp F. Elevated Bcl-X(L) levels correlate with T cell survival in multiple sclerosis. **IF: 3.1**
J Neuroimmunol 2002; 126: 213-220.

Dorr J, Bechmann I, Waiczies S, **Aktas O**, Walczak H, Krammer PH, Nitsch R, Zipp F. Lack of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand but presence of its receptors in the human brain. **IF: 8.3**
J Neurosci 2002; 22: RC209.

Lunemann JD, **Aktas O**, Gniadek P, Zschenderlein R, Zipp F. Downregulation of transforming growth factor-beta1 in interferon-beta1a-treated MS patients. **IF: 6.0**
Neurology 2001; 57: 1132-1134.

Wendling U, **Aktas O**, Schmierer K, Zschenderlein R, Zipp F. Partial synergy of bisindolylmaleimide with apoptotic stimulus in antigen-specific T cells-implications for multiple sclerosis. **IF: 3.1**
J Neuroimmunol 2000; 103: 69-75.

Übersichtsarbeiten mit Ko-Autorenschaft (*peer review*-System)

Kwidzinski E, Mutlu LK, Kovac AD, Bunse J, Goldmann J, Mahlo J, **Aktas O**, Zipp F, Kamradt T, Nitsch R, Bechmann I. Self-tolerance in the immune privileged CNS: lessons from the entorhinal cortex lesion model. **IF: 2.6**
J Neural Transm 2003; Suppl. 65: 29-49.

Aktas O, Wandinger K-P, Zipp F. Therapeutisch relevante MS-Forschung - ein Ausblick. **IF: 0.5**
Nervenheilkunde 2003; 22: 46-50.

Zipp F, **Aktas O**, Lunemann JD. The role of apoptosis in neuroinflammation. **-**
Ernst Schering Res Found Workshop 2002; 213-229.

Aktas O, Zipp F. Wirkmechanismen intravenös applizierter Immunglobuline bei Autoimmunerkrankungen. **-**
Psycho 2001; 27: 312-315.

Pöhlau D, **Aktas O**, Epplen C, Hartung HP, Hoffmann V, Przuntek H. Remyelinisierungsförderung als zukünftiges Therapieprinzip der Multiplen Sklerose? **IF: 0.9**
Nervenarzt 1998; 69: 841-850.

Kasuistik (*peer review*-System)

Paul F, **Aktas O**, Dieste FJ, Kreitsch P, Vogel HP, Zipp F. **IF: 0.9**
Relapsing reversible posteriour leukencephalopathy after chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil.
Nervenarzt 2006; 77: 706-710.

Buchkapitel

Aktas O, Wandinger K-P, Zipp F. Neue, experimentelle und zukünftige Therapieansätze.
In: Schmidt M, Hoffmann R, Herausgeber. Multiple Sklerose. 4. Auflage. München: Urban & Fischer, 2006.

Aktas O, Zipp F. Betreuung von Patienten mit Multipler Sklerose: Alltagspraktische Aspekte und Rehabilitation. **In: Schmidt M, Hoffmann R, Herausgeber. Multiple Sklerose.**
4. Auflage. München: Urban & Fischer, 2006.

Zipp F, **Aktas O**. Special aspects of immunopathogenesis and therapy in multiple sclerosis - possible roles of intravenous immunoglobulins. **In: Kiehl MG, Nass WP, Volk H-D, editors. Immunomodulation with immunoglobulins for autoimmune diseases and infections. Stuttgart; New York: Thieme, 2002: 67-75.**

Zipp F, **Aktas O**. Spezielle Aspekte von Immunpathogenese und Reparaturvorgängen bei Multipler Sklerose - mögliche Rolle von IVIG. **In: Kiehl MG, Nass WP, Volk H-D, Herausgeber. Immunomodulation mit Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen. Stuttgart; New York: Thieme, 2000: 70-79.**

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Frauke Zipp ganz herzlich danken. Es war für mich ein wirklicher Glücksfall, Mitglied ihrer Arbeitsgruppe zu werden. Sie hat mich von Beginn an kontinuierlich gefördert, (heraus-)gefordert und meinen wissenschaftlichen Weg von der T-Zell-Apoptose zur entzündlichen Neurodegeneration hochgradig engagiert und kompetent begleitet.

Bei Prof. Robert Nitsch bedanke ich mich für die vielen anregenden und lebhaften Diskussionen, die wir über Forschungsfragen geführt haben. Aus seinem Team danke ich insbesondere Prof. Ingo Bechmann und Prof. Oliver Ullrich mit ihren Mitarbeitern Dr. Erik Kwidzinski, Jacqueline Mahlo und Dr. Antje Diestel sowie Dr. Elena Pohl und Dr. Johannes Vogt für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Prof. Peter-Michael Klötzel sage ich Dank für die sehr geschätzte Zusammenarbeit und den intensiven Ideenaustausch; Dr. Stefan Brocke dafür, dass er mir die praktische und theoretische Welt der EAE eröffnete; und Dr. Rolf Zschenderlein für den über die Neurologie hinausgehenden Dialog. Sehr verbunden bin ich auch allen weiteren Kooperationspartnern für das Zustandekommen dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der damaligen AG Neuroimmunologie und des jetzigen Instituts für Neuroimmunologie der Charité für die gute Arbeitsatmosphäre. Folgenden Weggefährten, mit denen ich eng zusammengearbeitet habe, möchte ich besonderen Dank aussprechen: Ulrike Mogck (geb. Grieger), Dr. Uwe Wendling, Dr. Sonia Waiczies, Paul Gniadek, Dr. Jan Dörr, Dr. Martin Beyer, Bibiane Seeger, Dr. Susanne Meier, Judith Bellmann-Strobl, Dr. Alina Smorodchenko, PD Dr. Klaus-Peter Wandinger, Dr. Jens Würfel, Susan Pikol, Patrick Schäfer, Dr. Tim Prozorovski, Dr. Carmen Infante-Duarte, Mathias Witt, Kimberly & Andrew Mason, Nancy Nowakowski und Ulf Schulze-Topphoff.

Schließlich danke ich meiner Frau, Dr. Maren Aktaş. Sie weiß wofür.

Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 22.06.2006