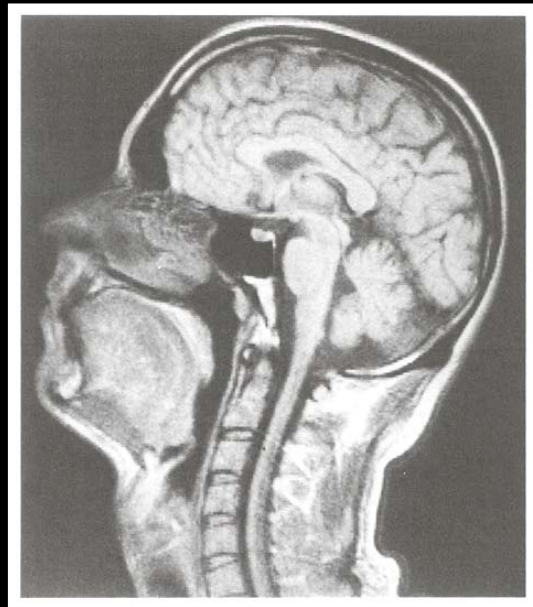


Unser zentrales Nervensystem

-

Bei MS ein hilfloses Opfer?



Woche des Gehirns 2009

Multiple Sklerose: Therapiekonzepte im Wandel

Nicole Schaeren-Wiemers

Basel, den 18. März 2009

I. Das Nervensystem verstehen

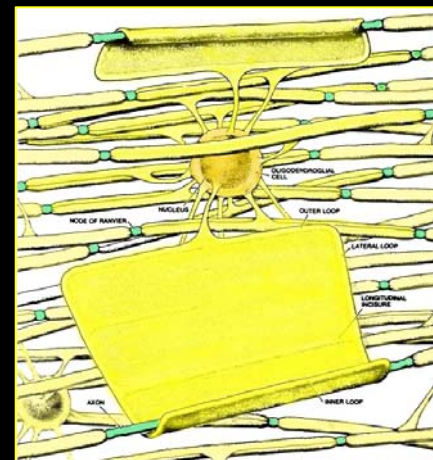
1. Wie ist das Nervensystem aufgebaut?

- Gehirn und Rückenmark
- Nervenfasern und Signalübertragung
- Funktionsverlust



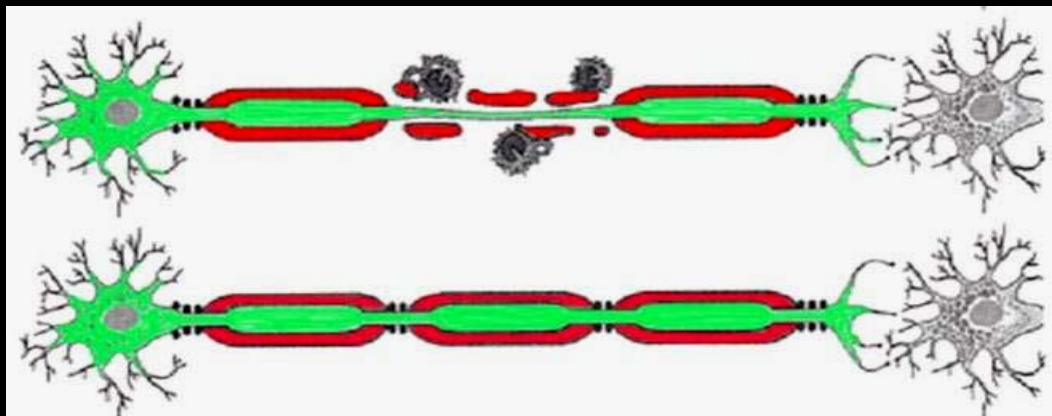
2. Das Myelin: wozu wird es gebraucht?

- Aufbau und Funktion
- Wodurch kann sie beschädigt werden?

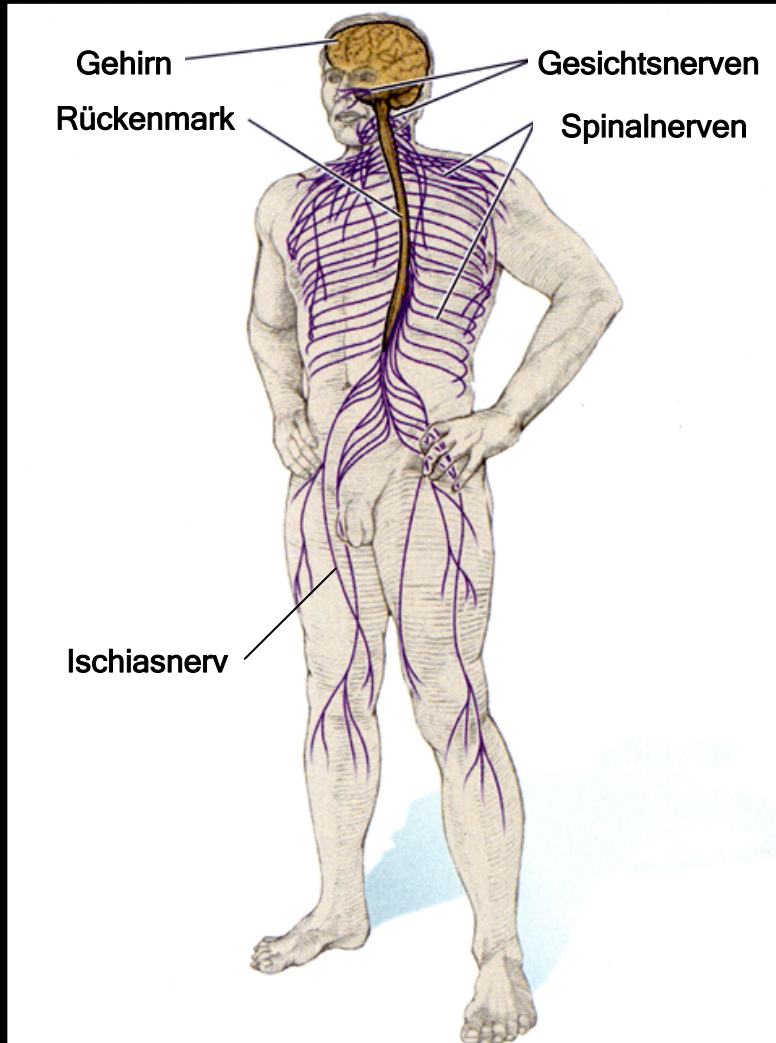


II. Wie schützt sich das Gehirn vor Funktionsausfall bei der Multiplen Sklerose?

- Was passiert bei der Multiplen Sklerose?
- Gibt es die Möglichkeit spontaner Reparatur?
- Gibt es körpereigene Schutzmechanismen?

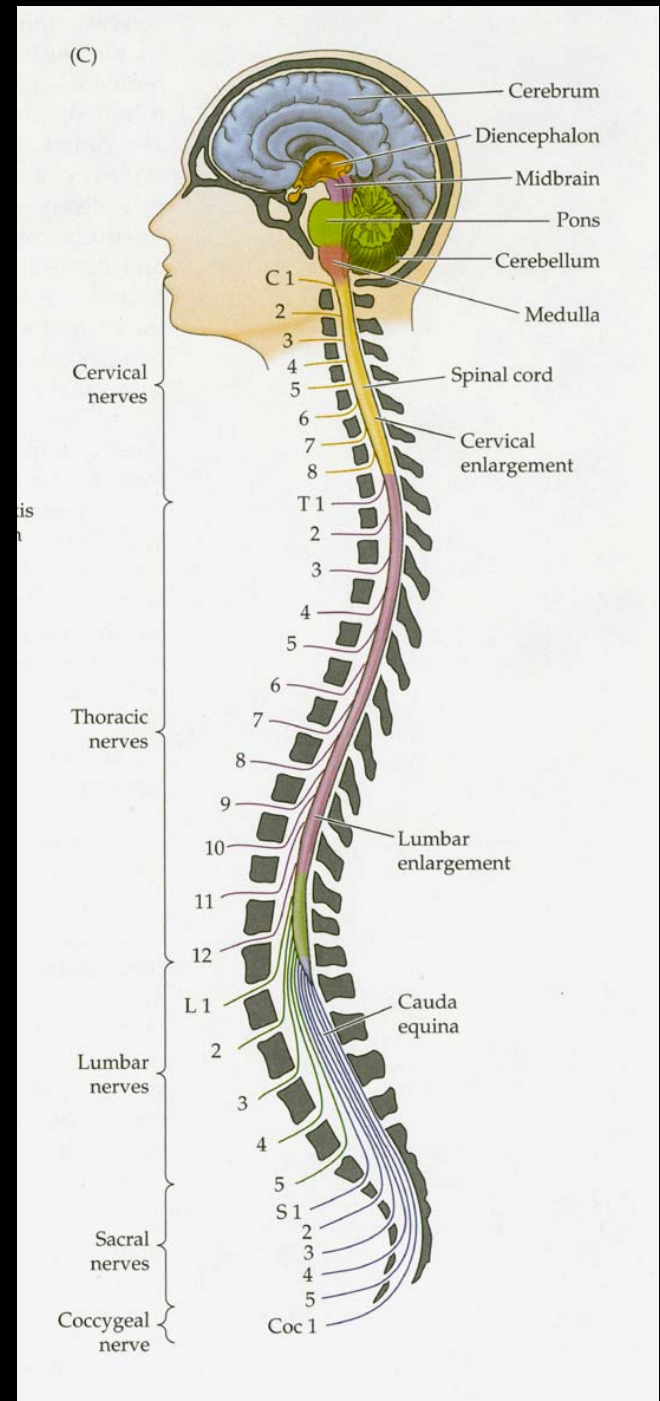


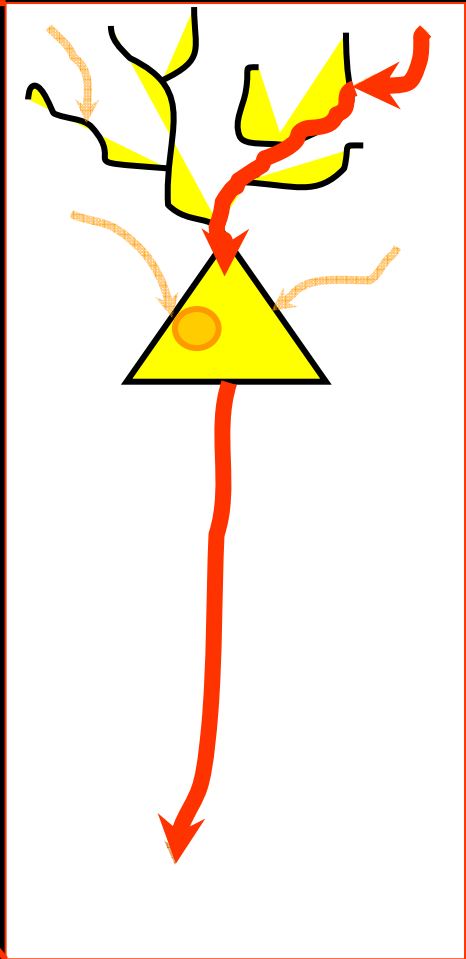
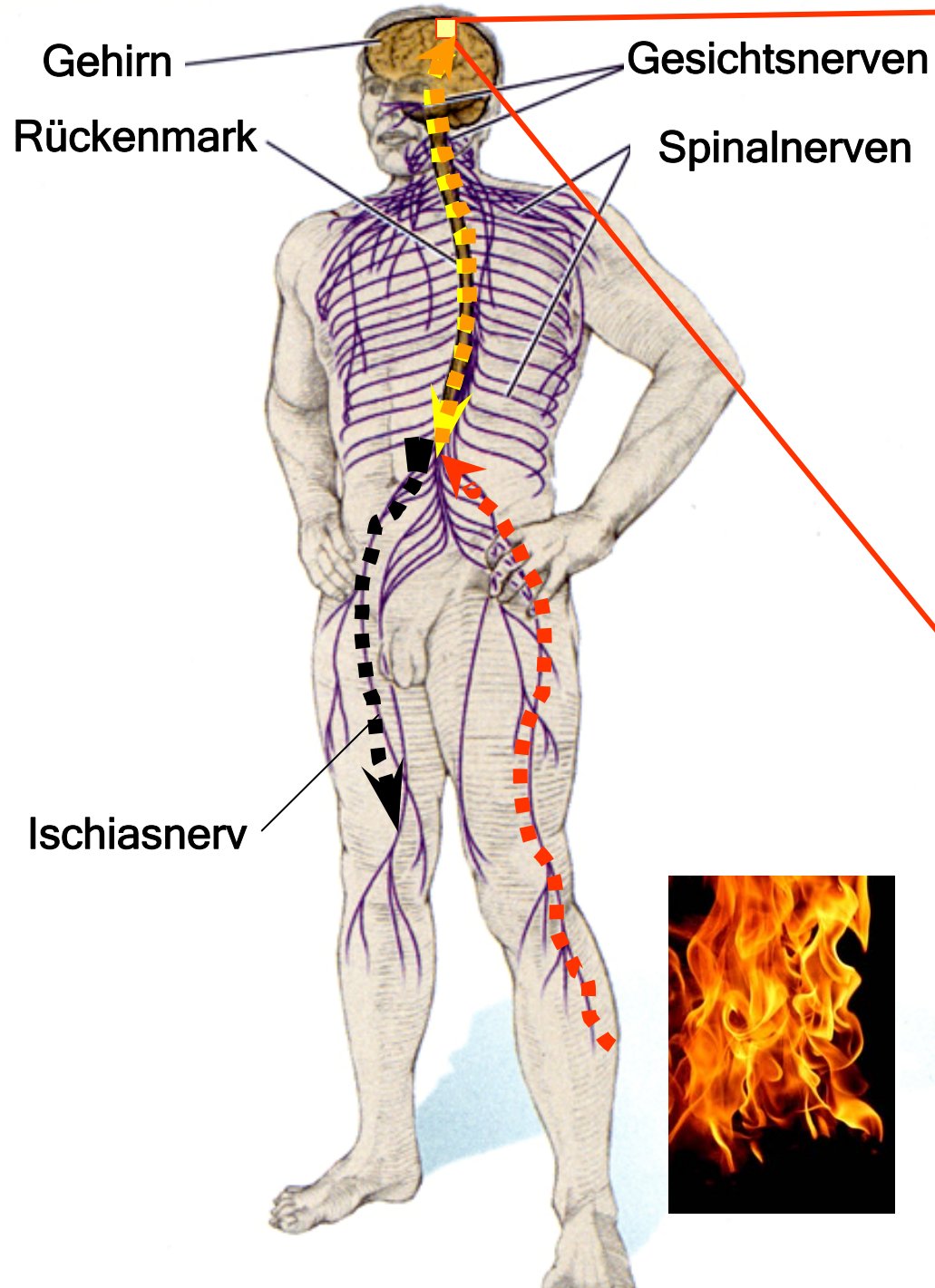
1. Das Nervensystem



ZNS: Zentralnervensystem: Hirn und Rückenmark

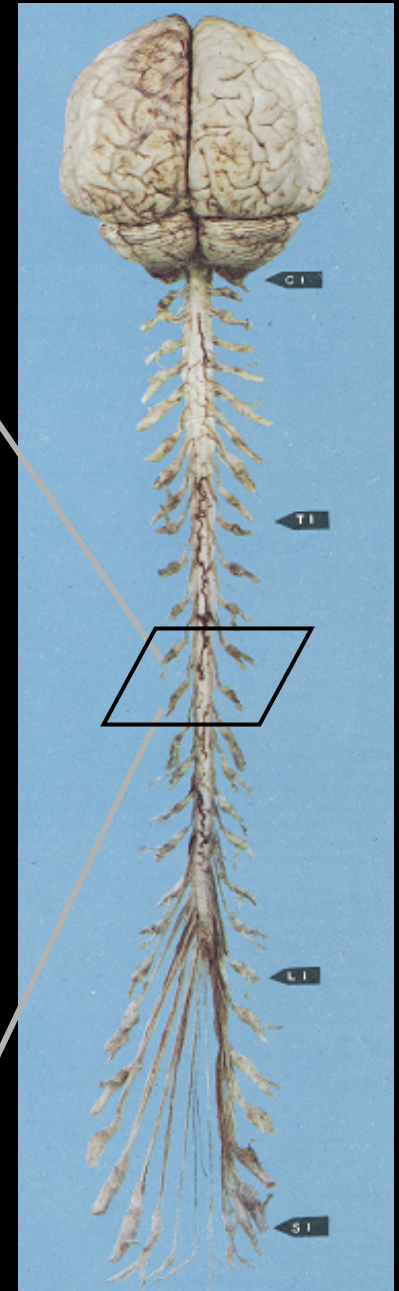
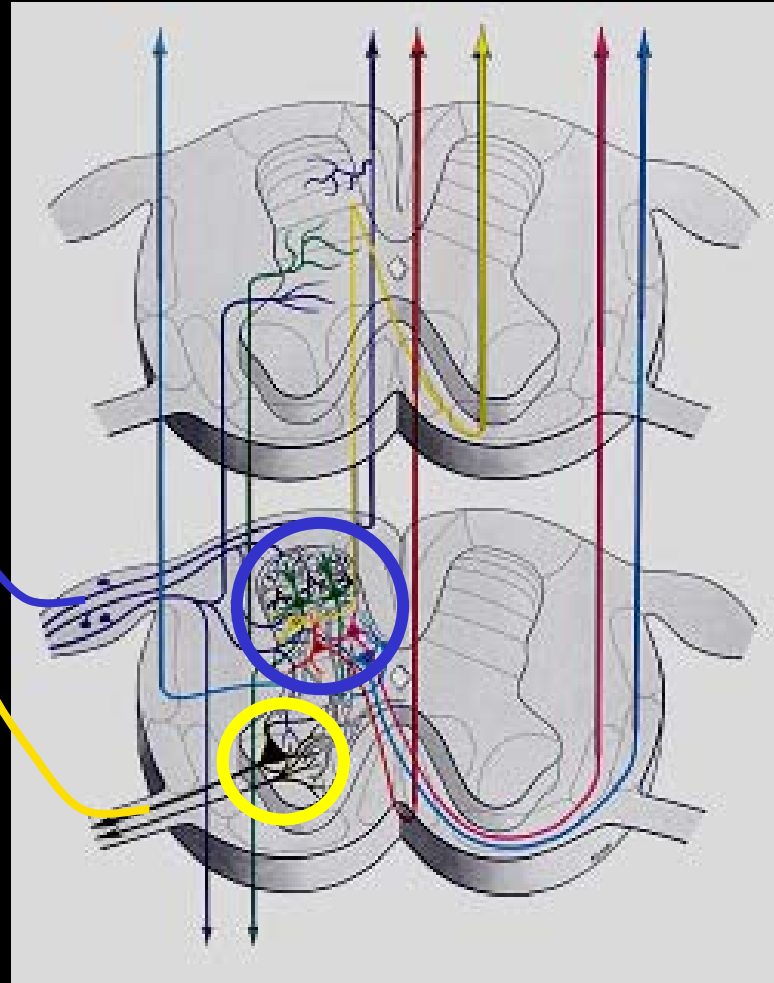
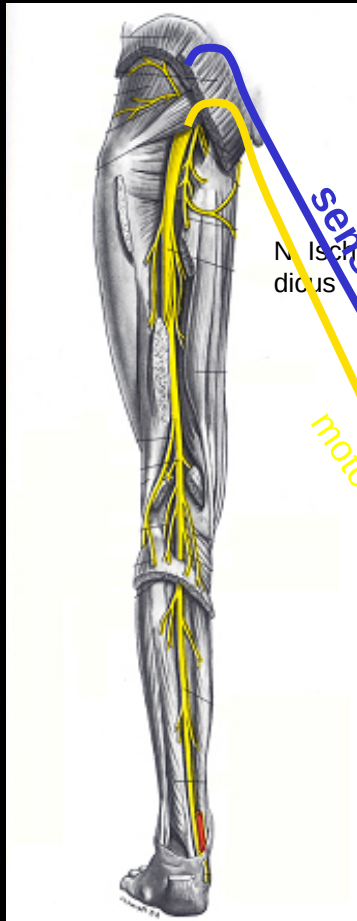
PNS: Peripheres Nervensystem



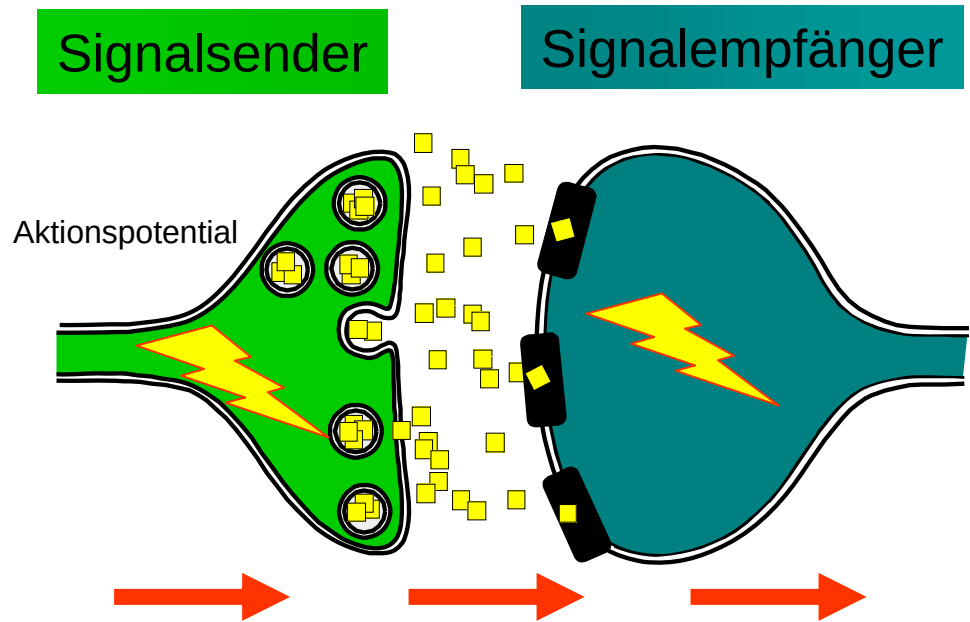
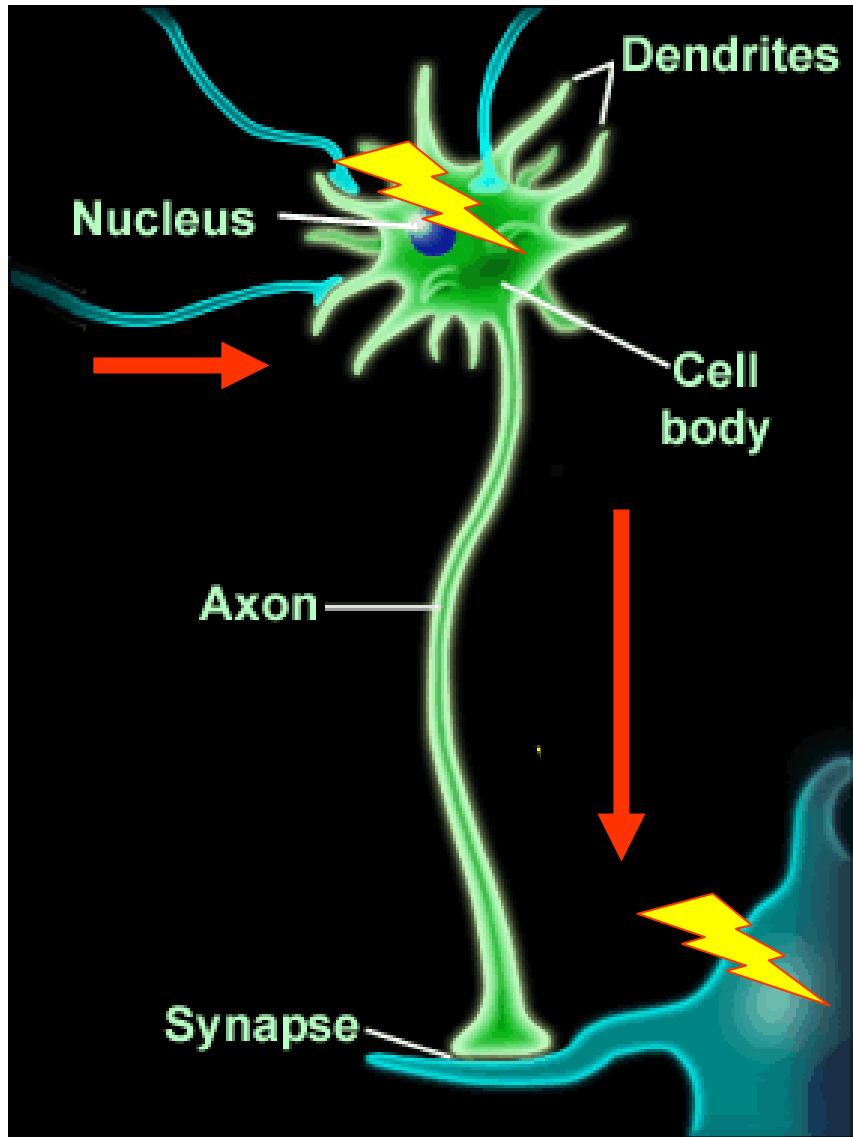


Das Nervensystem

Querschnitt durch das Rückenmark



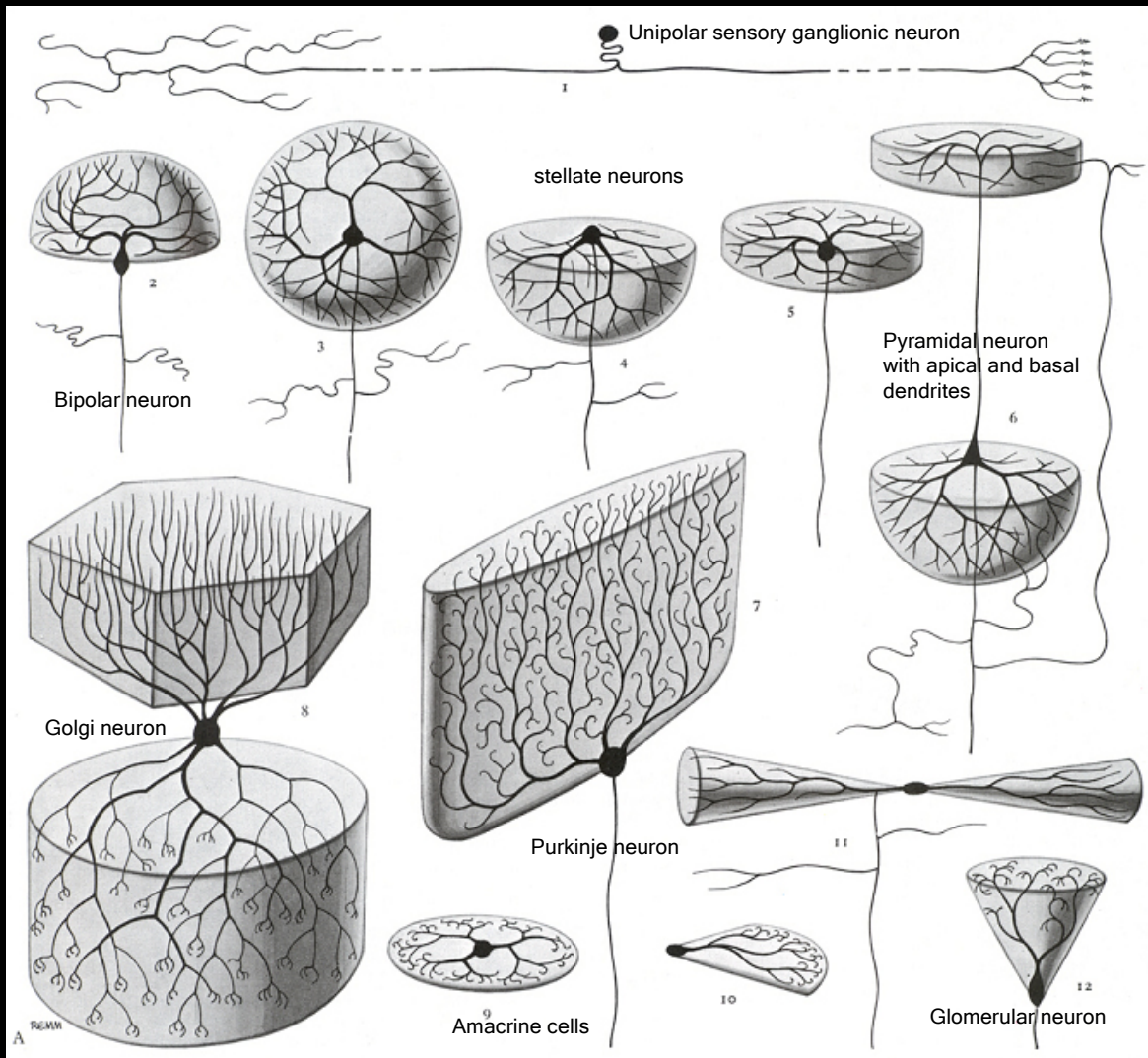
Neurone kommunizieren vor allem über Neurotransmitter



Synapsen:

- Weiterleitung von Information
- Verarbeitung von Information
 - “Erregende” Synapsen
 - “Hemmende” Synapsen

Die Vielfalt der Neuronen



10^{10} - 10^{11} Neuronen

⇒ über 100 Milliarden!

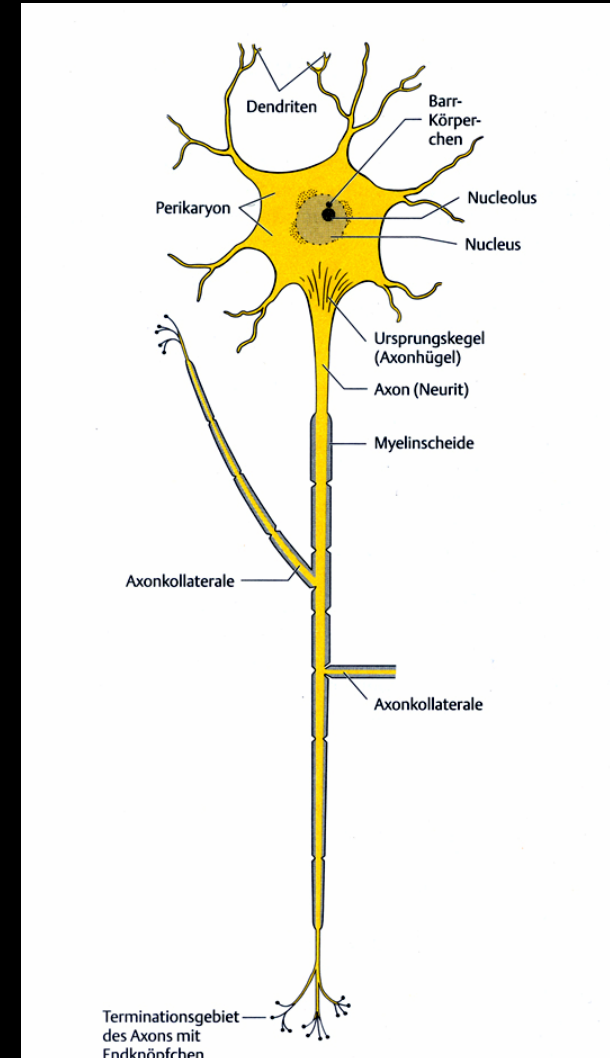
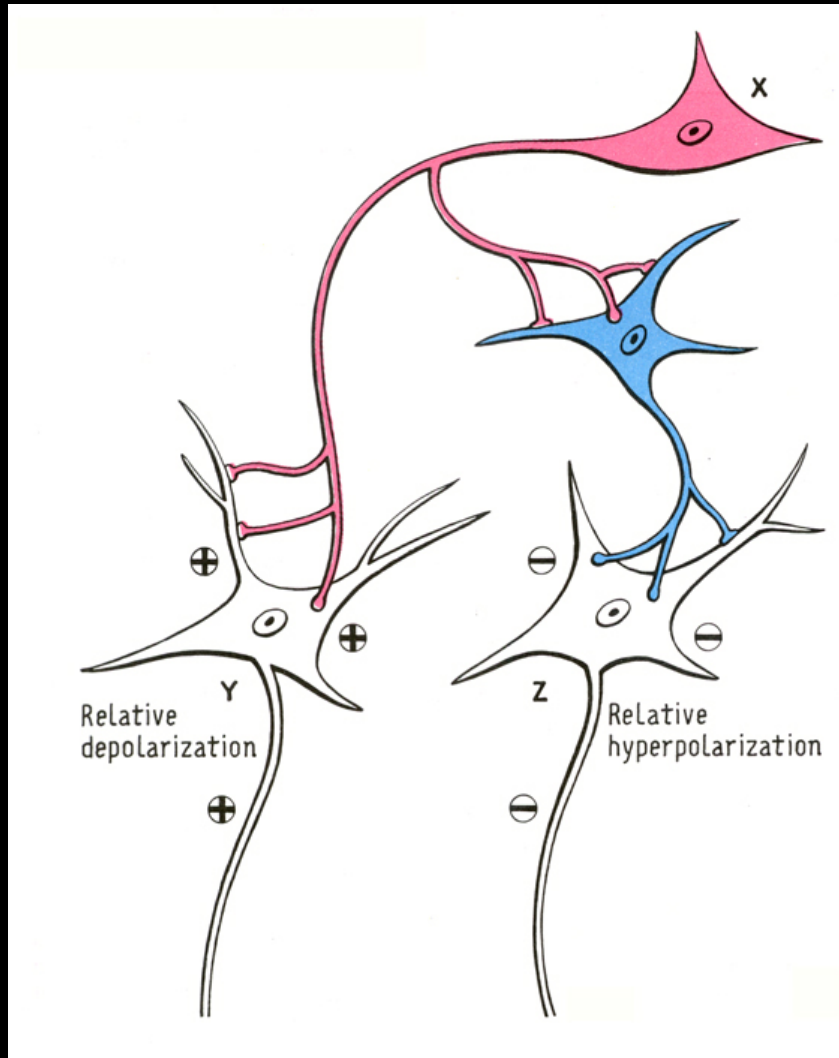
mit bis zu 10'000 Synapsen
pro Neuron!

⇒ 10^{15} Synapsen

Kortex: 10^8 Synapsen/mm³



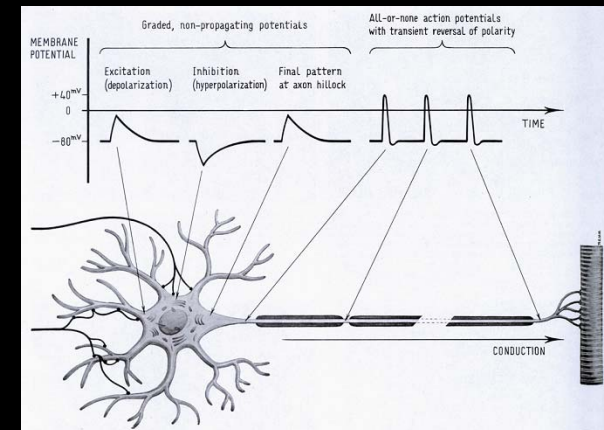
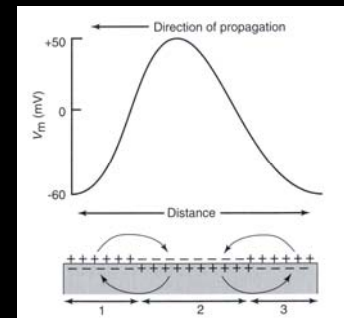
Signalübertragung einer Nervenzelle



Signalübertragung einer Nervenzelle

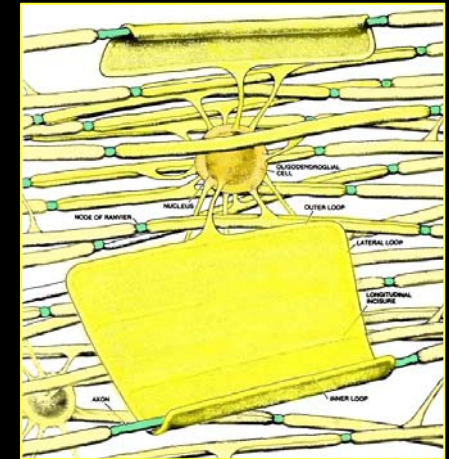
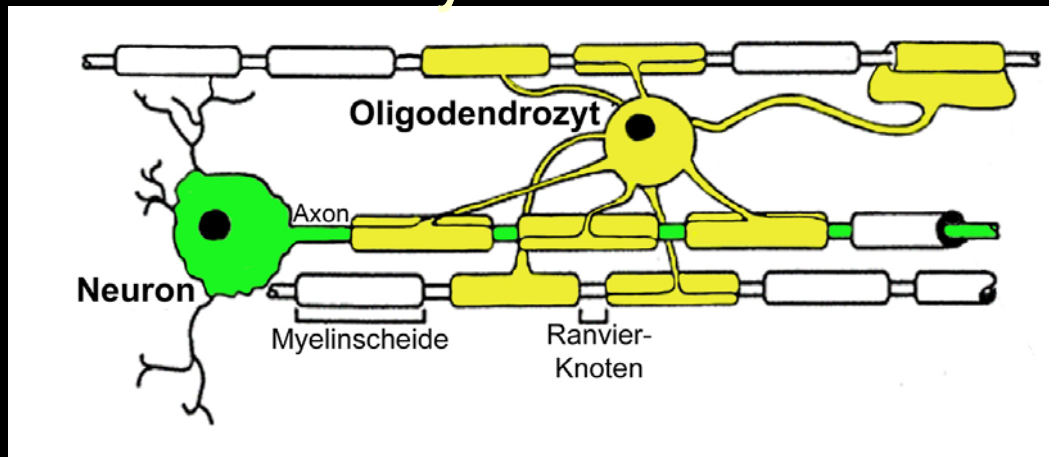
- Marklose Nervenfasern = unmyelinisierte Axone
 - Kontinuierliches Leiten des Nervensignals
 - **Langsam** leitend (0.5 Meter pro Sekunde)
 - Bilden die Klasse der C-Fasern (Schmerzfasern)
- Markhaltige Nervenfasern = myelinisierte Axone
 - Besitzen eine elektrische Isolierschicht
 - Erlauben eine **schnelle** Erregungsleitung (120 Meter pro Sekunde)

⇒ saltatorische Erregungsleitung



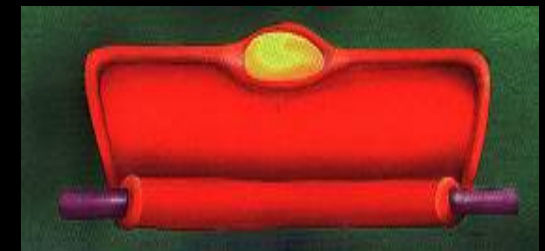
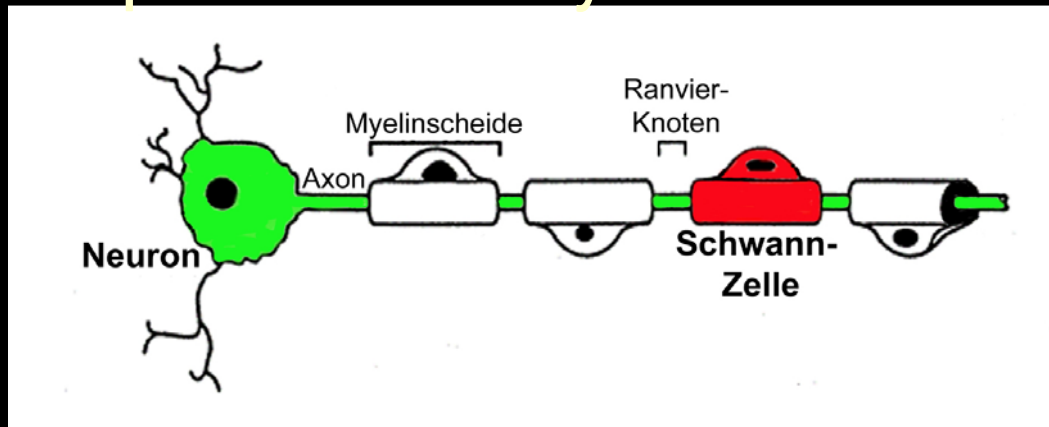
2. Die Myelin bildenden Zellen

Zentralnervensystem



Oligodendrozyt im ZNS

Peripheres Nervensystem



Schwann'sche Zelle im PNS

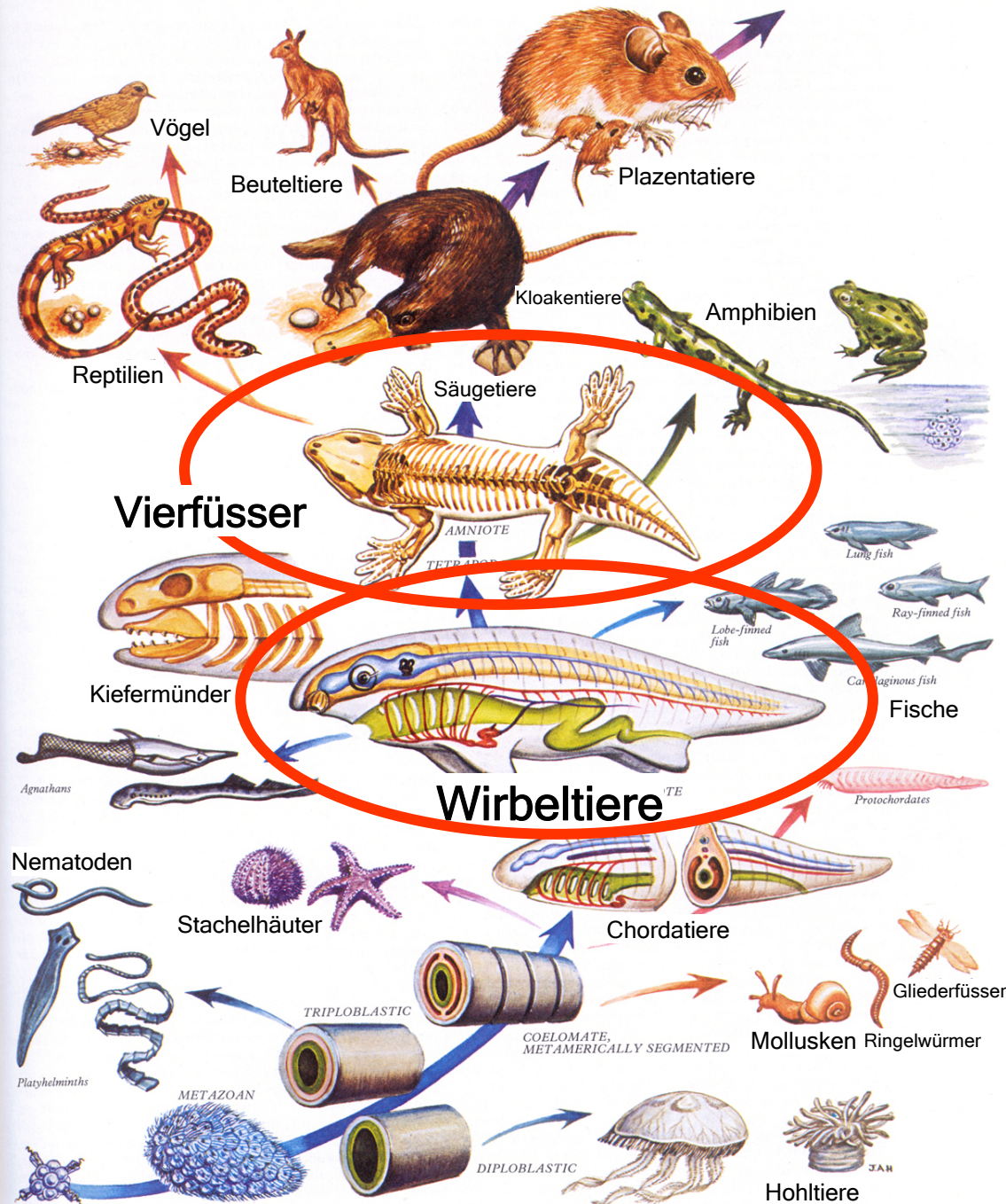
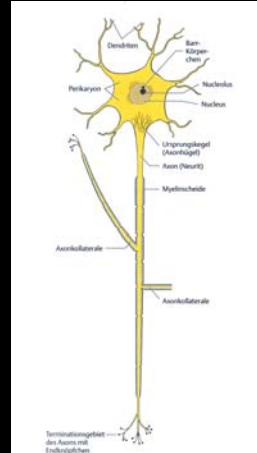
Evolution

ZNS und PNS
Myelin



Vierfüßer

Kiefermänder $\Rightarrow$ PNS
Myelin



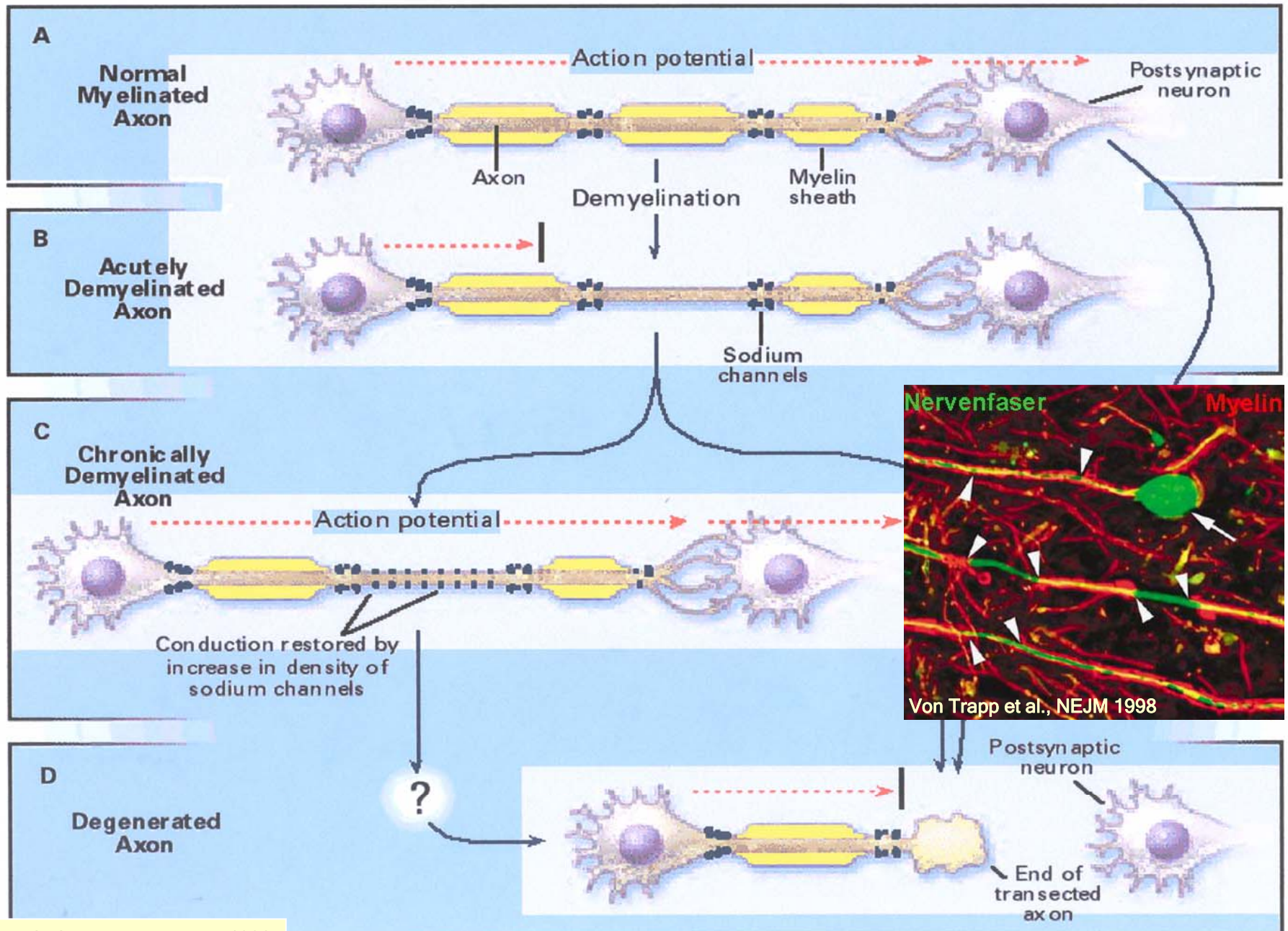
Myelinisierung während der Entwicklung

Ratte und Maus (Nesthocker)

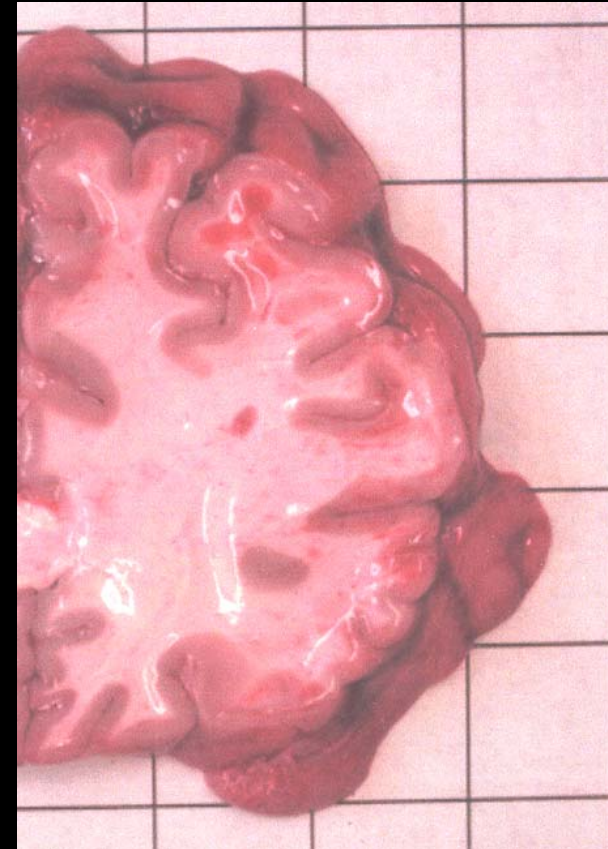
- Beginn nach der Geburt
- Höchste Aktivität in den ersten 2 Wochen
- Fertigstellung nach 3 bis 8 Monaten

Mensch

- Beginn in der 14. Schwangerschaftswoche
- Höchste Aktivität im ersten Jahr
- Fertigstellung nach 5 bis 18 Jahren!



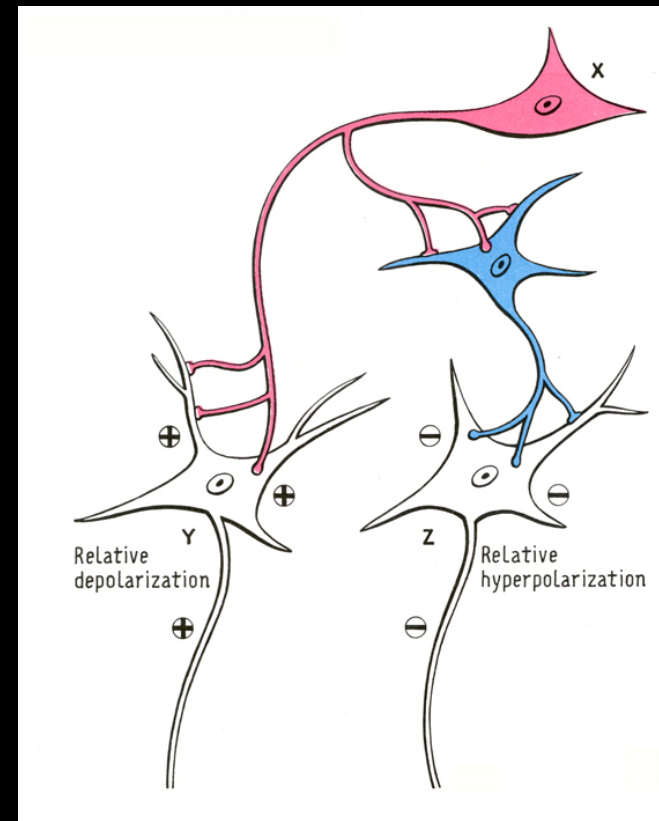
Demyelinisierung in der Multiple Sklerose



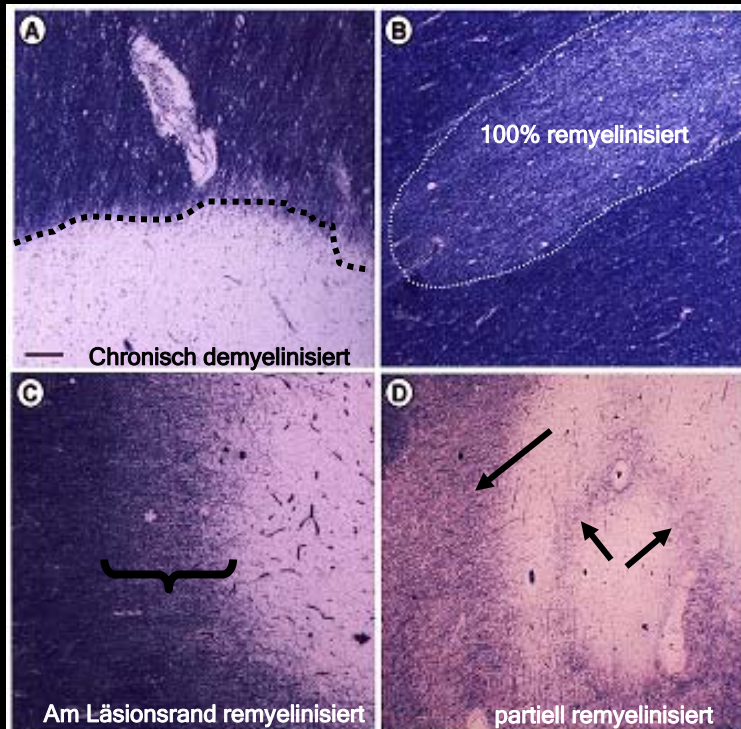
Normal

Kann sich das Gehirn vor Funktionsausfall schützen?

- Plastizität des Nervensystems
 - Neue Verbindungen zwischen bestehenden Nervenzellen
- Reparaturmechanismen
 - Regeneration von Nervenfasern
 - Remyelinisierung von nackten Nervenfasern
 - Stammzellen - eine Option?



Gibt es spontane Reparatur und Heilung in der Multiple Sklerose?

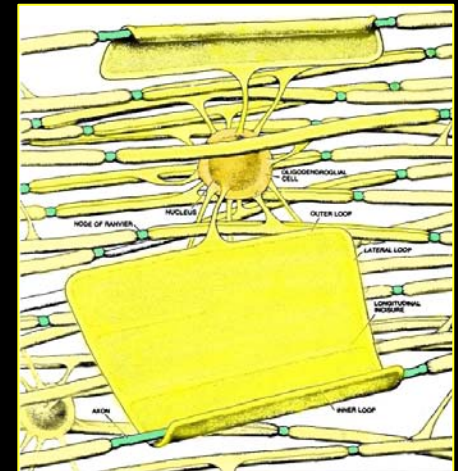
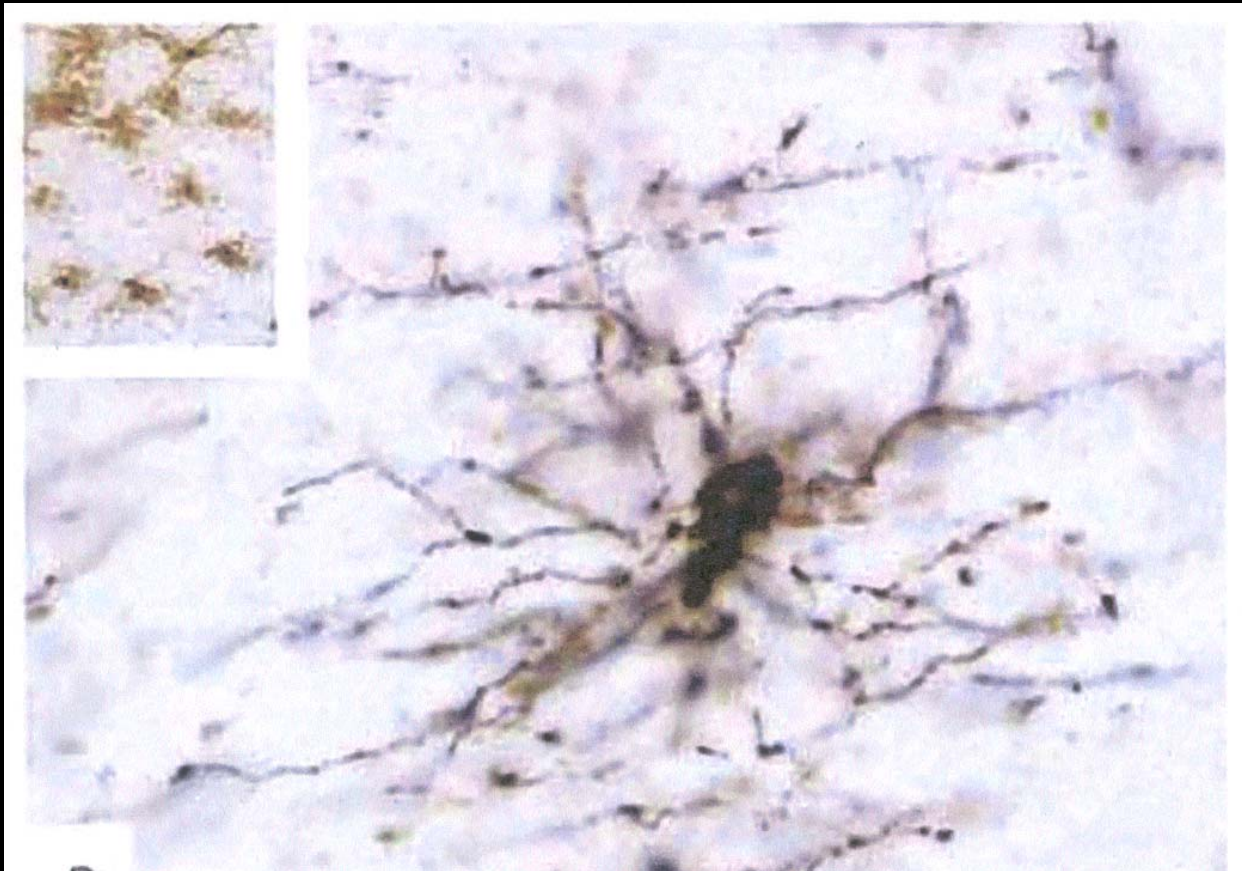


Einzelne übrig gebliebene Faserbündel oder remyelinisierte Fasern sind häufig in chronisch demyelinisierten Läsionen zu finden (von Prof. R. Reynolds, London).

- Reparatur ist anhand von dünn myelinisierten Fasern zu erkennen.
- Remyelinisierte Fasern sind häufig an Läsionsrändern zu beobachten.
- Komplette Remyelinisierung kann stattfinden.
- Die Remyelinisierung ist ein Prozess, der im adulten Hirn von Säugetieren normalerweise effizient sein kann.

→ Die zentrale Frage ist:
„Weshalb ist die Remyelinisierungskapazität bei der MS so stark vermindert?“

Oligodendrozyten mitten in einer MS Läsion



Von A. Chang et al., NEJM 2002

Fragen

- Warum ist die Regenerationsfähigkeit bei der MS beeinträchtigt?
 - Ist es der chronische Krankheitsverlauf?
 - Liegt die Ursache sogar in der selbsteigenen Heilung?
- Gibt es Veränderungen im MS Gehirn, dass eine optimale Regeneration nicht mehr statt finden kann?
- Was passiert eigentlich in einem Gehirn eines MS Patienten?

⇒ Ist das Myelin in der MS normal?

Charakterisierung der molekularen Veränderungen in der normal aussehenden weissen Substanz bei der Multiple Sklerose

SUPPLEMENT NO 16 MAY/JUNE 1998

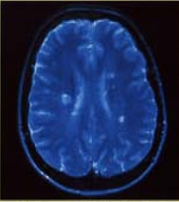
MS INSIGHT

Banking on the future

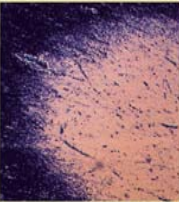
For many years people have carried donor cards so that their organs, such as kidneys and lungs, can be used to help others. Lorna Layward and Cynthia Benz explain how people can bequeath their central nervous system tissues to a new facility to accelerate research into MS.

Tissue donation may not be everyone's choice. It may be an easier legacy for an individual to make than for those left behind to accept. However, the contribution to a better understanding of neurological conditions is invaluable. Research matters – it matters so much that many people endure all weathers to collect cash to fund it. Fundraisers of all kinds express a real interest in what research is being done, and how close scientists are to finding the causes and subsequent treatments for MS. And, of course, people with MS and those close to them have a personal interest. However, research relies on more than money.

Research requires painstaking examination and analysis of raw material – human tissue. The MS Society's new tissue bank means that anyone can make a fast, and lasting, gift in the fight against MS. Vital parts of the central nervous system – the brain and spinal cord – and other tissue and fluids can help explain MS and how to combat it.



An MRI scan of the brain showing lesions in multiple sclerosis.

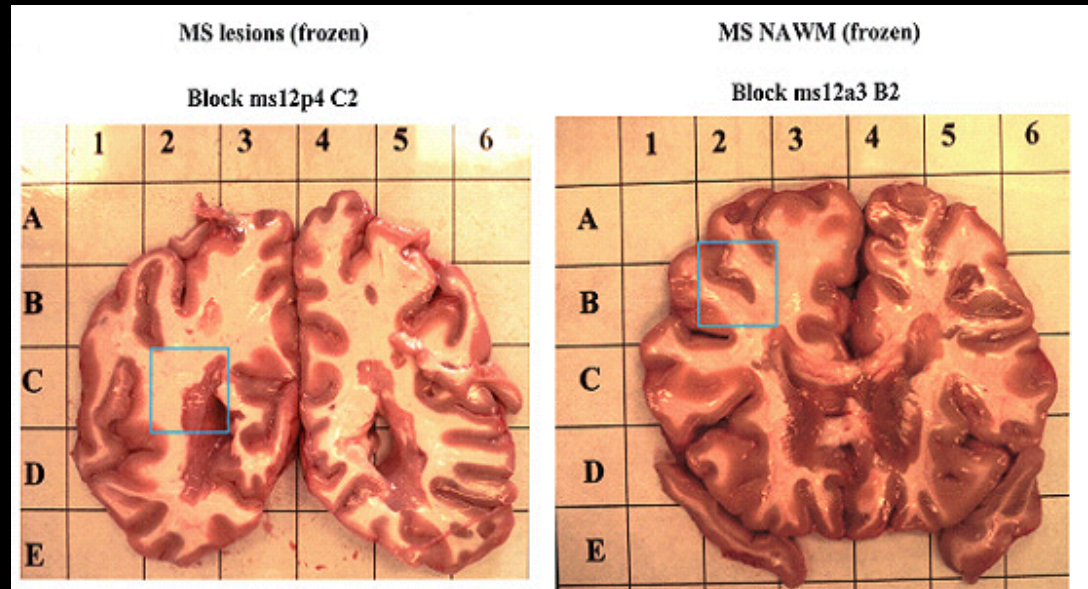


A section of brain tissue in which myelin (blue) has been destroyed.

Tissue banks have contributed over the years to a number of major advances in research into both the causes and treatment of varied neurological conditions. A number of tissue banks in Britain specialise in collecting and storing tissue from people with neurological conditions such as Parkinson's and Alzheimer's disease, and schizophrenia as well as MS. Sometimes mistakenly called 'brain banks', these tissue banks take responsibility for collecting post-mortem tissue from two groups of donors: those who have a recognised neurological complaint and those who do not, the latter commonly known as 'controls'.

Tissue banking is not new to the Society and for many years we funded two tissue banks in the UK. However, in 1996 the Society reviewed its support for this important resource. It was felt that there were many advantages in having a centralised bank that could provide a coordinated approach to obtaining and distributing tissue, and that this approach would concentrate effort and finances.

MS Matters pull-out supplement



UK Multiple Sclerosis
Tissue Bank

Die wichtigsten Veränderungen in der normal aussehenden weissen Substanz bei MS

⇒ Generelle systemische Veränderungen, welche zur Erhaltung des zellulären Stoffwechsel nötig sind

1. Zeichen für einen erhöhten Energiebedarf
2. Induktion von Reparaturmechanismen
3. Aktivierung von körpereigenen „neuroprotektiven“ Schutzmechanismen

⇒ Zeichen dafür, dass pathologische Vorgänge im ganzen Gehirn statt finden

Veränderungen von Faktoren, die das Immunsystem beeinflussen

⇒ Aktivierung von **entzündungshemmenden**, wie auch **entzündungsfördernden** Mechanismen

- Erhöhte Expression von Genen in **fast allen** MS Fällen, welche in der Entzündungshemmung involviert sind

↳ **In den Oligodendrozyten!!**

- Moderate Erhöhung von Genen, welche die Entzündung fördern

⇒ Unsere Studie unterstützt die Vermutung, dass in im MS Gehirn immunmodulierende Faktoren aktiviert sind

Wie pathologisch ist die weisse Substanz in MS?

In MS Hirngewebe, welche auch nach langer Krankheitsdauer nicht geschädigt waren, konnten molekulare Veränderungen festgestellt werden, die Aufschluss darüber geben, dass eine **Balance** zwischen **schädigenden** und **schützenden Mechanismen** entwickelt hatte.

Detaillierte Erkenntnisse über diese Vorgänge könnten Ansätze für neue Therapieformen bringen, um den Verlust der Nervenfunktionen einschränken zu können.

Referenzen:

1. Schaeren-Wiemers, N. (2005). Wie schützt sich das Gehirn vor Funktionsausfall in der Multiple Sklerose. Praxis, Schweizerische Rundschau für Medizin, invited review, 94,205-208.
2. T. Zeis, U. Graumann, R. Reynolds, N. Schaeren-Wiemers. (2008). Normal appearing white matter in Multiple Sclerosis is in a subtle balance between inflammation and neuroprotection. Brain, 131:288-303.
3. Zeis T, and Schaeren-Wiemers, N. (2008). Lamellicorn or fierce creature? - The role of oligodendrocytes in multiple sclerosis. J. Mol Neurosci, 35:91-100.

Zusammenfassung



- ⇒ In der normal aussehenden weissen Substanz von MS Patienten sind molekulare Veränderungen feststellbar, welche auf der zellulären und morphologischen Ebene nicht sichtbar sind.
- ⇒ Diese weisen auf endogene Schutzmechanismen hin, welche das Gehirn vor irreversiblen Funktionsausfall bis zu einem gewissen Grade schützen könnten.
- ⇒ Es scheint, dass die myelinbildende Zelle - der Oligodendrozyt - in der MS eine aktive Rolle übernimmt um Schäden so weit wie möglich zu verhindern