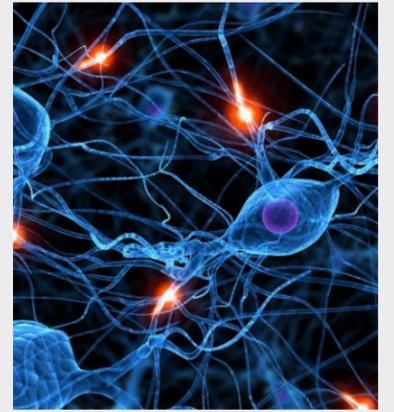


**FORSCHUNG
IM BILD**


Francisco Rivera im Labor bei der Beforschung des „Myelin“. Links im Bild: ein Gehirnquerschnitt (graue, darunter weiße Substanz), rechts im Bild: ein Nervenzellverband. Bild: SW/PMU

Die weiße Substanz in der Stammzellenküche

Im Gewebeschnitt eines Gehirns ist sie für die Medizinstudenten bei der Anatomievorlesung mit freiem Auge gut sichtbar – die „weiße Substanz“, eine Anhäufung aus Nervenfasern, Teil des Zentralnervensystems. Die weiße Färbung entsteht durch eine isolierende Hülle um jede einzelne Nervenfasern, ähnlich der Ummantelung bei einem Elektrokabel. So sind die Nervenfasern von dieser fettreichen Biomembran umgeben. Ihr Entdecker, der berühmte deutsche Pathologe Rudolf Virchow, gab der Schutzschicht den Namen „Myelin“, von gr. myelōs = Mark, Gehirn. Die Zellen, aus denen sie besteht, nannte er „Glia“, was so viel wie Leim bedeutet. Er war der Meinung, es handle sich um eine Art Bindemittel im Gehirn, das die Nervenzellen zusammenhält, passiv und nicht besonders wichtig. Heute weiß man um die Bedeutung der etwa 86 Milliarden Gliazellen im Gehirn, zu ihnen gehört die Gruppe der Oligodendrozyten, die für die Herstellung der weißen Substanz verantwortlich sind.

Unser Nervensystem funktioniert dadurch, dass Nervenfasern durch elektrische Impulse Informationen zwischen den Nervenzellen übertragen. Die Myelinscheide ist der Garant dafür, dass dies möglichst rasch geschieht. Und sie verhindert, dass Impulse aus der Nervenfasern austreten, Kurzschlüsse verursachen und ihr Ziel nicht erreichen – eine lebenswichtige Funktion. Kommt es zum Verlust von Oligodendrozyten, so führt das zur „Demyelinisierung“ mit schwerwiegenden Folgen. Das ist zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose der Fall, bei seltenen genetischen Erkrankungen und auch bei der Querschnittslähmung. Wie so oft, ist der Körper aber auch im Stande, die Markscheide um die Nervenfasern selbst wiederherzustellen – ein Prozess, der auch im gesunden Körper ständig stattfindet. Man nennt den Vorgang „Remyelinisierung“ und weltweit forschen Wissenschaftler daran, diesen komplexen Prozess besser zu verstehen und so die körpereigenen Mechanismen unterstützen zu können.

Myelin sorgt für fehlerfreie Nachrichtenübermittlung

Am Institut für Molekulare Regenerative Medizin der Paracelsus Universität ist Francisco Rivera, ein junger Stammzellenforscher aus Chile, der weißen Substanz auf der Spur. Institutsleiter Ludwig Aigner kennt und schätzt den Wissenschaftler noch aus seiner Regensburger Zeit und holte ihn nach Salzburg, auch um die Kooperation mit anderen internationalen Arbeitsgruppen – vor allem jenen an der Universität Cambridge – zu forcieren. Cambridge ist weltweit führend in den Neurowissenschaften, dort forscht Francisco Rivera gemeinsam mit Biologen, Biochemikern und Ärzten im Zentrum für Myelinregeneration. „Drei große Institute arbeiten dort eng zusammen und drehen an unterschiedlichen Schrauben“ sagt Ludwig Aigner „eine dieser Schrauben ist die Remyelinisierung“. Um bei seinem anschaulichen Bild zu

An der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität erforschen die Neurobiologen Ludwig Aigner (Bild unten) und Francisco Rivera das „Myelin“, die Isolierung um die Nervenfasern.

ILSE SPADLINEK



Bild: SW/ANDREAS KOLARIK

bleiben: der renommierte Forscher dreht selbst an dieser Schraube und das mit großem publikatorischem Erfolg. Begonnen hatte die Zusammenarbeit mit Rivera, als dieser im Zuge seiner Doktorarbeit über Bindegewebsstammzellen von der Universität in Santiago de Chile mit einer ganz bestimmten Idee zu Ludwig Aigner kam. Dessen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Gehirnstammzellen waren weit über die Grenzen Deutschlands und Österreichs hinaus bekannt.

„Transdifferenzierung war damals das Zauberwort“, so Ludwig Aigner. „Es gab viele Hinweise, dass Bindegewebsstammzellen, die sich gut aus Knochenmark- und anderen Geweben isolieren lassen, im adäquaten Milieu wie Gehirnstammzellen ebenfalls zu Nervenzellen ausreifen. Ich war skeptisch.“ Francisco Rivera aber war nicht nur überzeugt davon, das richtige „Milieu“ gefunden zu haben, er glaubte auch an die erfolgreiche Interaktion zwischen verschiedenen Stammzellen: „Es war ja nicht auszuschließen, dass die Gehirnstammzellen den Bindegewebsstammzellen quasi „sagen“, dass sie auch Nervenzellen werden sollen. Beide sind multipotent, können also zu verschiedenen Zelltypen ausreifen.“

Die Versuche fanden statt, Ludwig Aigner sollte recht behalten. Es war tatsächlich nicht möglich, aus Bindegewebsstammzellen mit guter Effizienz „richtige“ Nervenzellen zu

machen. Bestimmte Kriterien waren da, wichtige andere fehlten. Ein Misserfolg also? Einerseits ja, aber andererseits war das Ergebnis dennoch spektakulär. Ein Zufallsbefund, aber höchst spannend.

Die Stammzellen kommunizieren miteinander

„Wir waren die ersten, die zeigen konnten, dass Bindegewebsstammzellen einen massiven Einfluss auf die Aktivität der Gehirnstammzellen haben. Denn es kam tatsächlich zur Interaktion zwischen Bindegewebsstammzellen und Gehirnstammzellen, nur anders als erwartet. Der Bindegewebsstamm bewirkte nämlich, dass der Gehirnstamm nicht mehr zu Nervenzellen, sondern ganz spezifisch zu Oligodendrozyten ausreift.“

Damit war der Grundstein gelegt für Zelltherapien zum Zweck der Remyelinisierung, wie sie bei der Multiplen Sklerose oder auch bei der Querschnittslähmung nach Verletzungen des Rückenmarks wirken könnten, vor allem beim sogenannten „inkompletten Querschnitt: „Wenn nicht alle Nervenfasern durchtrennt wurden, kommt es zu unterschiedlichen Funktionsausfällen, ein Bein kann komplett gelähmt sein, das andere nur teilweise. Die pathologischen Prozesse lassen das Gewebe absterben, das führt zu Ent-

zündungen. Dadurch bricht auch bei intakten Nervenfasern das Myelin weg, die Erregungsleitung wird immer langsamer und das gesunde Axon geht letztlich auch zugrunde.“ Wie es dazu kommt, dass bei der Multiplen Sklerose das eigene Immunsystem das Myelin angreift und es buchstäblich „wegfrisst“, ist noch nicht bekannt. Aber man weiß, dass die Oligodendrozyten auch hier versuchen, das Myelin um die Nervenfasern wieder herzustellen – das gelingt aber nicht immer oder nur unvollständig.

Der schleichende Verlust der schützenden Myelinscheide wird vielfach für die fortschreitende und größtenteils unheilbare Verschlechterung des Zustandes von MS-Patienten verantwortlich gemacht. Hilfe verspricht der Therapieansatz von außen, nämlich Zellen herzustellen, die in der Lage sind, neues Myelin zu bilden, sie zu transplantieren und so die körpereigenen Aktivitäten zu unterstützen.

Die neue Therapieform, wie sie Ludwig Aigner und Francisco Rivera entwickelt haben, wird bereits im Rahmen klinischer Studien getestet. Was Behandlungsmöglichkeiten zur Regeneration von Gewebe im menschlichen Körper betrifft, so befindet man sich laut Aigner „in der Mitte des Weges“. Einen großen Schritt für Salzburg bedeutet das neue Zentrum für Querschnitt- und Geweberegenerationsforschung, das im Herbst eröffnet wird und auch die Kooperation mit Wissenschaftlern weltweit vorantreiben soll.

Kann eine kleine Universität wie die Paracelsus Universität überhaupt mithalten, mit Cambridge beispielsweise? Francisco Rivera lächelt. „Der Vergleich ist natürlich schwierig, Cambridge ist eine große Universität mit langer Geschichte. Ich sehe aber, dass die Paracelsus Universität und die Universitätskliniken auf dem besten Weg sind. Es ist auch so, dass manche Kooperationen hier auch besser funktionieren, weil es dort so viele verschiedene Gruppen und Fragestellungen gibt.“ Ludwig Aigner dazu: „Klein zu sein bringt auch Vorteile. An großen Forschungsstätten ist die Konkurrenz untereinander so vehement, man muss aufpassen, dass mit immer noch mehr Forschergruppen aus dem Fischtank kein Haifischpool wird!“

INFO

Im Institut für Molekulare Regenerative Medizin sind Stammzellen zur Gehirnregeneration ein Forschungsschwerpunkt. Nervenzellen gehören wie Bindegewebsstammzellen zu den „multiplen“ Stammzellen, sie differenzieren zu jenen Zelltypen von Organen, in denen sie selbst vorkommen. Neueste Forschungsergebnisse lassen jedoch vermuten, dass sie flexibler sind als bisher angenommen. Weil Bindegewebsstammzellen leichter zu gewinnen sind als Nervenzellen, ist ein Forschungsziel weltweit, sie soweit vorzubereiten, dass sie im geeigneten Organmilieu ebenfalls zu Nervenzellen werden und jene Funktionen entwickeln, die krankheitsspezifische Defekte beseitigen können.