

## Neues aus der Forschung: erste Ergebnisse mit dem neuen Messgerät....

Liebe Mitglieder des Morbus Wilson e.V.,

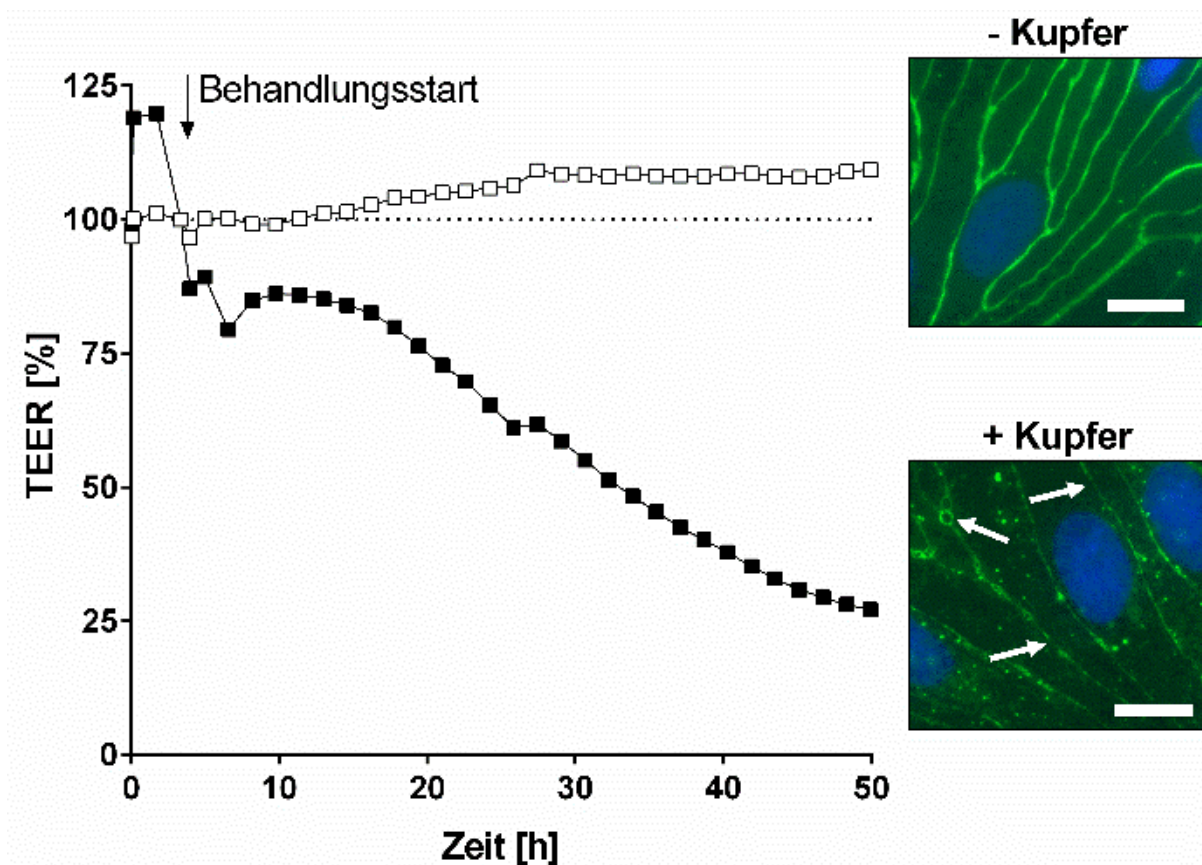
ich darf hoffen, dass es Ihnen allen gut geht! Nun ist es schon über ein Jahr her, dass ich von Ihnen nach Düsseldorf eingeladen wurde und unserer Forschungsgruppe der Lydia-Kaulfuß-Preis überreicht wurde. Den ganzen Tag und die vielen sehr, sehr netten Gespräche mit Ihnen habe ich in allerbesten Erinnerung! So dachte ich mir, es wäre an der Zeit, mich wieder einmal bei Ihnen zu melden, um zu berichten, was wir bisher mit Ihrer großzügigen Unterstützung so „angestellt“ haben. Wie Sie vielleicht noch wissen, haben wir von Ihrem Preisgeld eine Messapparatur angeschafft, die wir uns sonst nicht hätten leisten können, dafür schon an dieser Stelle nochmals ganz herzlichen Dank!

Tatsächlich ist das Gerät seit geraumer Zeit bei uns im Labor in Dauerbetrieb. Meine junge Kollegin Dr. Sabine Borchard hat damit wichtige Erkenntnisse im Rahmen ihrer Doktorarbeit gewinnen können, die wir baldmöglichst publizieren wollen. Dennoch möchte ich Ihnen hier einen „Vorgeschmack“ davon geben.

Was kann denn die Maschine nun so Tolles? Dazu müssen Sie zunächst wissen, dass wir mögliche schädliche Wirkungen von Kupfer an verschiedenen Zellen, die wir in Kultur halten, untersuchen. Wir tun das aus zwei Gründen, erstens, um so weit wie möglich auf Tierversuche (etwa an Ratten, die unter der Wilson Erkrankung leiden) zu verzichten und zweitens, um ganz gezielt unterschiedliche Bedingungen auf ihre unmittelbare Wirkung auf Zellen zu untersuchen. Dazu haben wir eine ganze Reihe an verschiedenen Zellen, z.B. Leberzellen, Gehirnzellen, Darmzellen, aber auch sogenannte Endothelzellen, die das Innere von Blutgefäßen auskleiden. Wenn man diese Zellen auf flächigen Vertiefungen in der Apparatur eine ganze Weile wachsen lässt, bilden sie einen dichten Zellverband aus, ganz ähnlich wie die Endothelzellen unserer Blutgefäße. Diese „Dichtigkeit“ kann man nun mit der „Maschine“ messen und zwar sehr genau, sowohl über kurze als auch längere Zeit. Wie funktioniert das? Wenn die Zellen sich in einem dichten Verband zusammenschließen, steigt der elektrische Widerstand und das können Sie mit dieser Apparatur messen. Wird umgekehrt die Dichtigkeit angegriffen (und das passiert oft, bevor die Endothelzellen sterben) sinkt der Widerstand.

Nun gibt es besondere Endothelzellen, die wir so untersuchen. Es sind dies die Endothelzellen, die die Blutgefäße im Gehirn bilden und es mit Nährstoffen (aber auch Giftstoffen oder Medikamenten) versorgen. Dabei schützt der Körper unser Gehirn vor der Aufnahme von ungewollten Stoffen, indem er eine sogenannte Blut-Hirn-Schranke ausbildet. Diese besteht in einer ersten Schicht eben aus den erwähnten Endothelzellen und als nächste Schicht sind Helferzellen sehr genau damit beschäftigt zu prüfen, was die Gehirnzellen erreicht und was nicht. Die Blut-Hirn-Schranke gewährleistet also als selektive physiologische Barriere die Abgrenzung des Blutkreislaufs vom Zentralnervensystem.

Vor einiger Zeit wurde nun berichtet, dass in einer kleinen Gruppe von Patienten mit neurologisch ausgeprägtem Morbus Wilson eben diese Blut-Hirn-Schranke geschädigt war (Stuerenburg, 2000). Tatsächlich weiß man heute sehr viel über die schädigende Wirkung von Kupfer auf die Leber im Rahmen des Morbus Wilson, aber die neurologischen Schädigungen sind in vielerlei Hinsicht unklar. Momentan geht man davon aus, dass eine steigende Menge angesammelten Leberkupfers im Morbus Wilson in das Blut übertritt. Ein Zuviel von so freigesetztem Kupfer ist nun nicht ganz fest an und in Proteinen gebunden, sondern hängt eher locker an Blutproteinen, z.B. Albumin, von wo aus es eventuell in das Gehirn übertreten kann. In der Tat gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass eine zunehmende Menge solch locker gebundenen Blutkupfers mit zunehmenden neurologischen Schädigungen einhergeht.



Auf Grund dieser Befunde und Beobachtungen untersuchen wir nun, ob locker proteingebundenes Kupfer die Blut-Hirn-Schranke schädigt. In der Abbildung können Sie in der linken Graphik erkennen, dass eine vorhandene Endothelzellschicht einen stabilen TEER-Wert (= Widerstand) über viele Stunden aufweist, also „dicht“ ist (die weißen Quadrate). Fügt man diesem System nun Kupfer hinzu (locker an Proteine gebunden), zeigt sich über zwei Tage ein beständiger Rückgang der Dichtigkeit der Endothelbarriere, d.h. ihre Schutzfunktion wird durch Kupfer doch erheblich beeinträchtigt (die schwarzen Quadrate).

Dies kann man nicht nur messen, sondern auch auf den beiden rechten Bildern sehen. Sie zeigen solche Endothelzellen, wobei deren Zellkerne blau und ihre Zellgrenzen grün eingefärbt sind. Ohne Kupfer sind dichte durchgehende grüne Grenzen zu erkennen, die bei Kupferbelastung aber deutlich schwächer ausgebildet sind und regelrechte Löcher aufweisen (Pfeile).

Unsere Ergebnisse legen also nahe, dass Kupfer die Barriere Funktion der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen kann. Sie liefern so einen Beitrag zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der neurologischen Ausprägung des Morbus Wilson. Natürlich wollen wir nun wissen, wie es zu dieser „Löchrigkeit“ kommt, was die Konsequenzen sind (kommt es z.B. so zu einem erhöhten Kupferdurchtritt durch die Zellschicht) und noch viel mehr, was man dagegen tun kann. Zwar sind hierfür noch einige weitere Experimente nötig, aber ein erster Schritt ist getan, dieses System aufzubauen und verlässliche Daten damit zu erhalten. Wir sind sehr gespannt!

Soviel heute dazu. Werde Sie weiterhin auf dem Laufenden halten und grüße Sie alle herzlichst aus München,

Ihr Hans Zischka