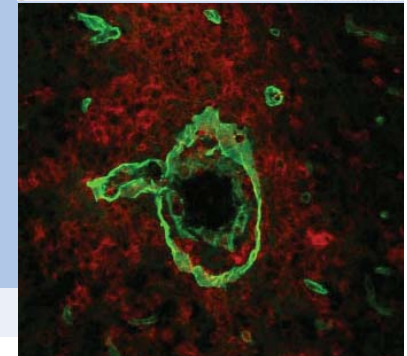
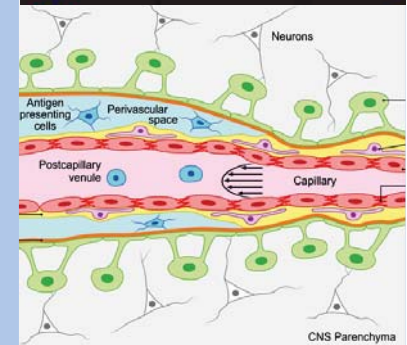
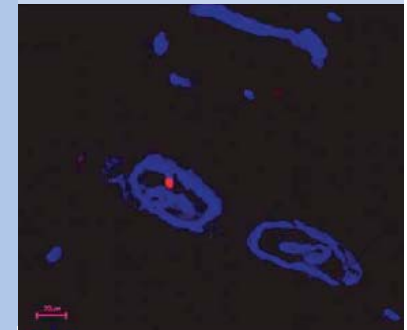


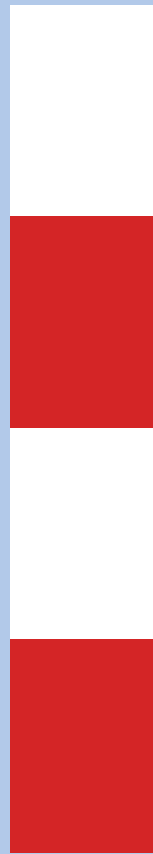
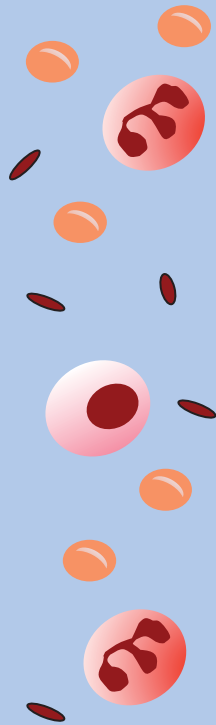
Was passiert an der Blut-Hirn Schranke?

Britta Engelhardt
Theodor Kocher Institute
University of Bern
Switzerland



Warum braucht das Gehirn überhaupt eine Blut-Hirn Schranke?

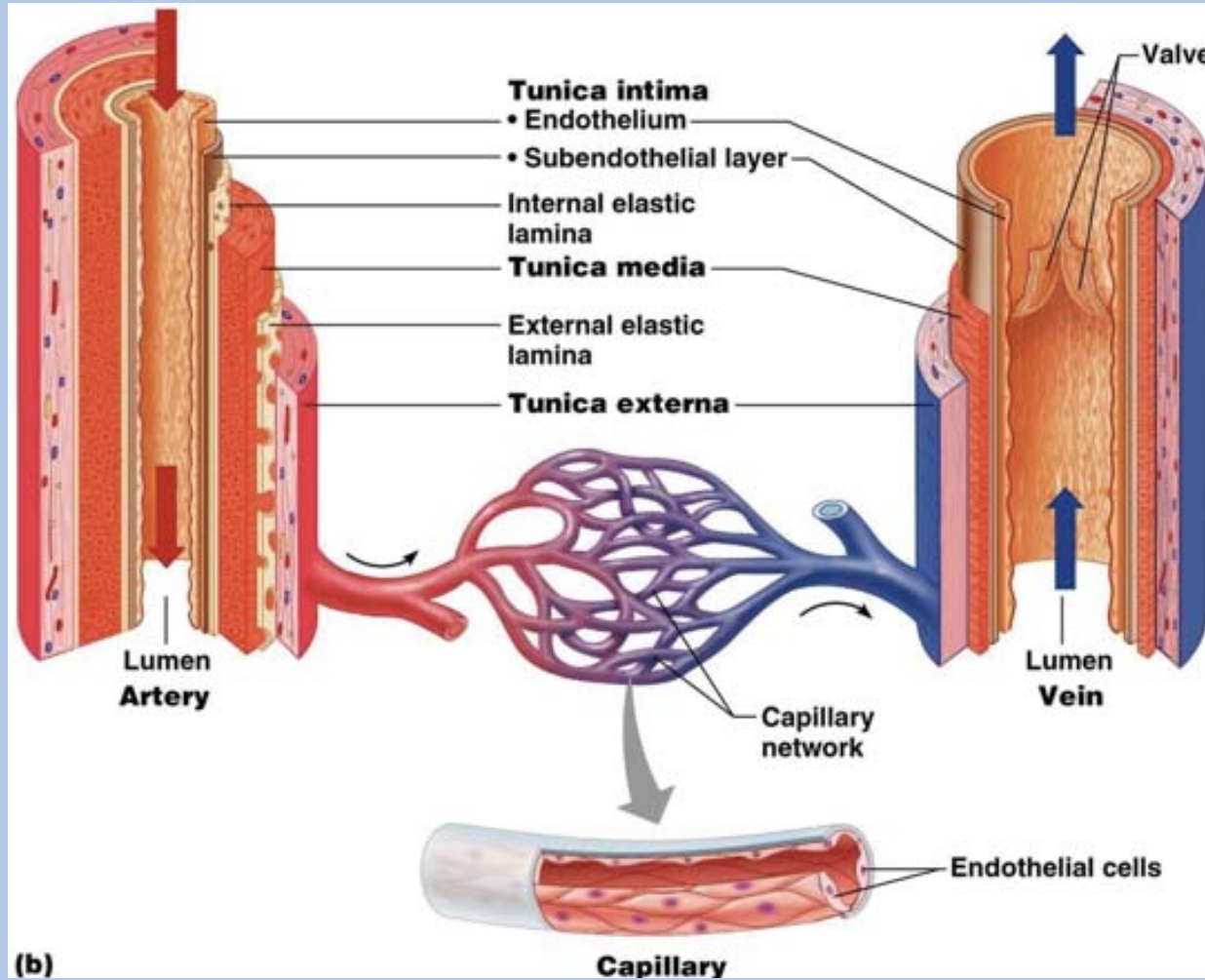
Blut



Gehirn



Struktur unserer Blutgefäße

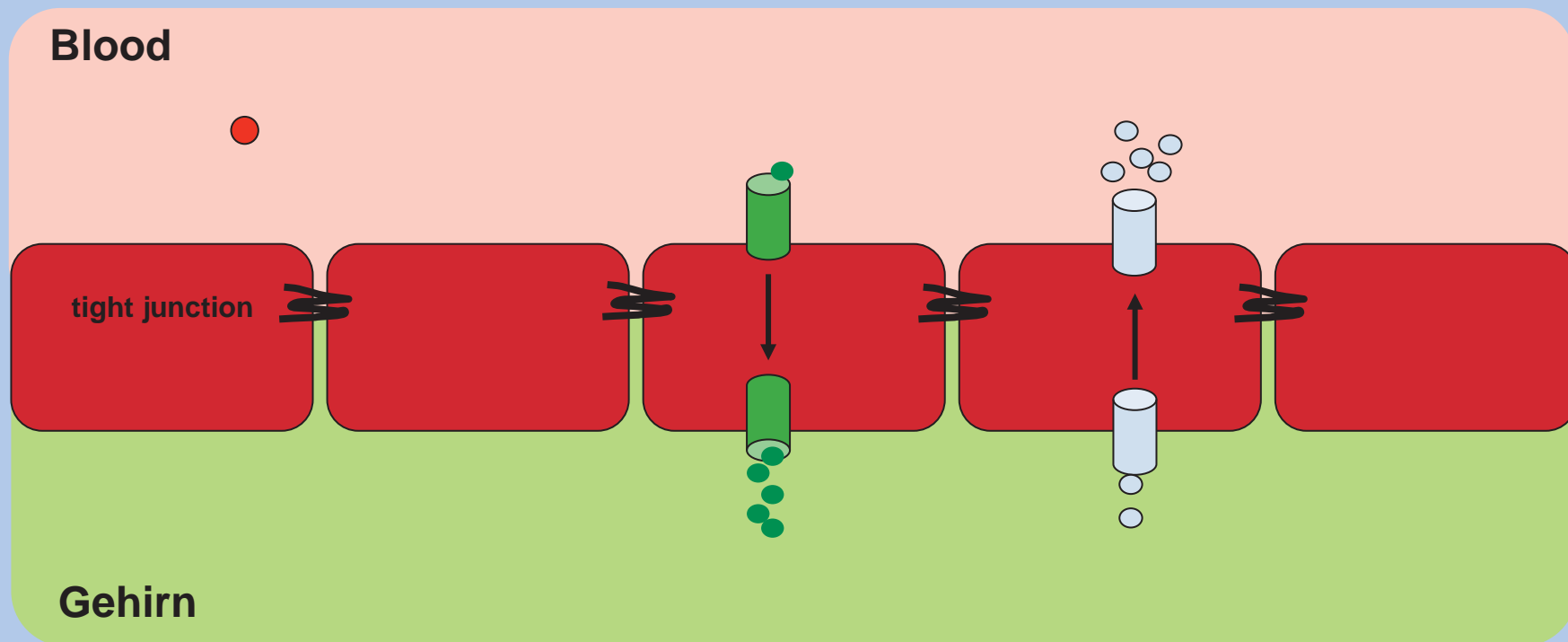


Wie funktioniert die Blut-Hirn Schranke?

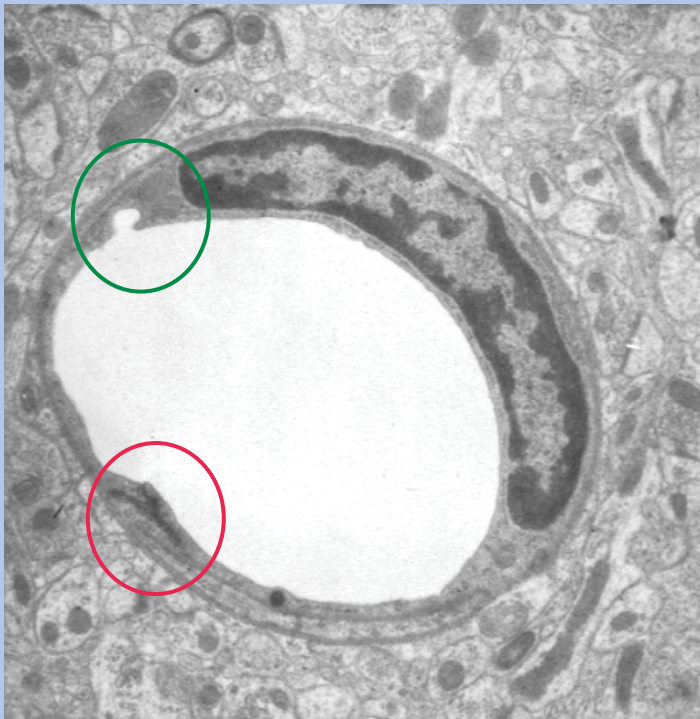
Physikalische Barriere
Kein freier Stoffaustausch

VIP-Shuttles
für Nährstoffe

Export von
Giftstoffen



Die Blut Hirn Schranke durchs Elektronenmikroskop betrachtet



- Tight junctions verschliessen Zell-Zell Kontakte
- fast keine Vesikel

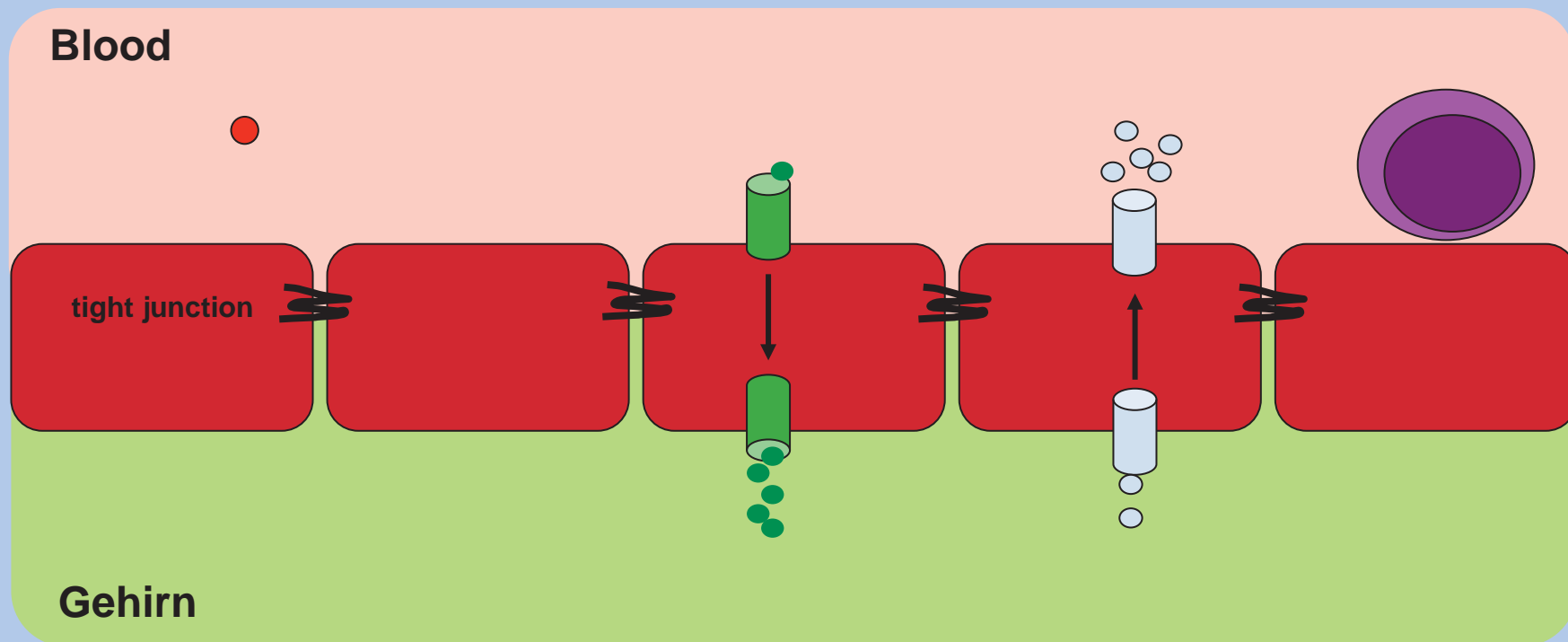
Annahme: die Blut-Hirn Schranke ist eine Barriere für Immunzellen

Physikalische Barriere
Kein freier Stoffaustausch

VIP-Shuttles
für Nährstoffe

Export von
Giftstoffen

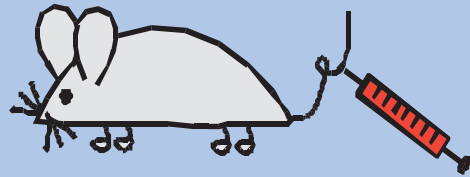
Barriere für
Immunzellen



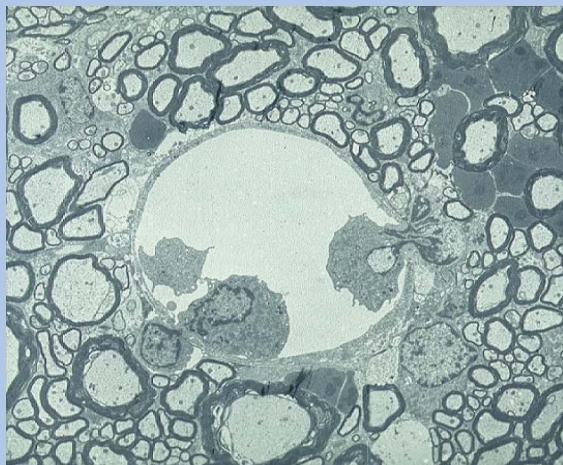
Das Gehirn: ein immunprivilegiertes Organ



Autoaggressive T Zellen überqueren die Blut-Hirn Schranke und induzieren die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis

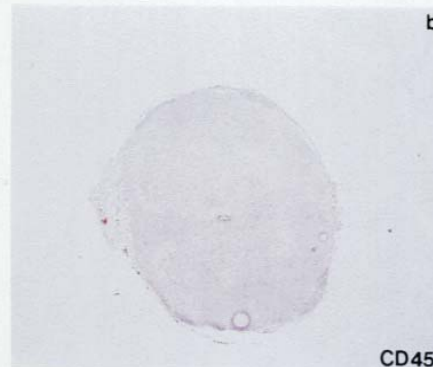
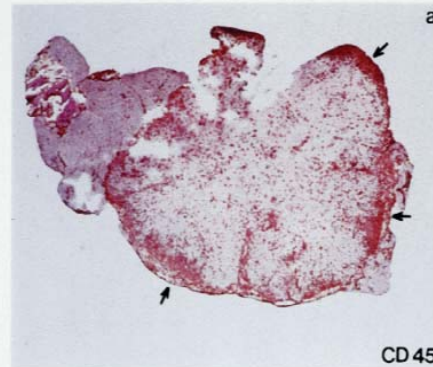


Autoaggressive T Zellen
aus der Zellkultur
werden in die Blutbahn
injiziert



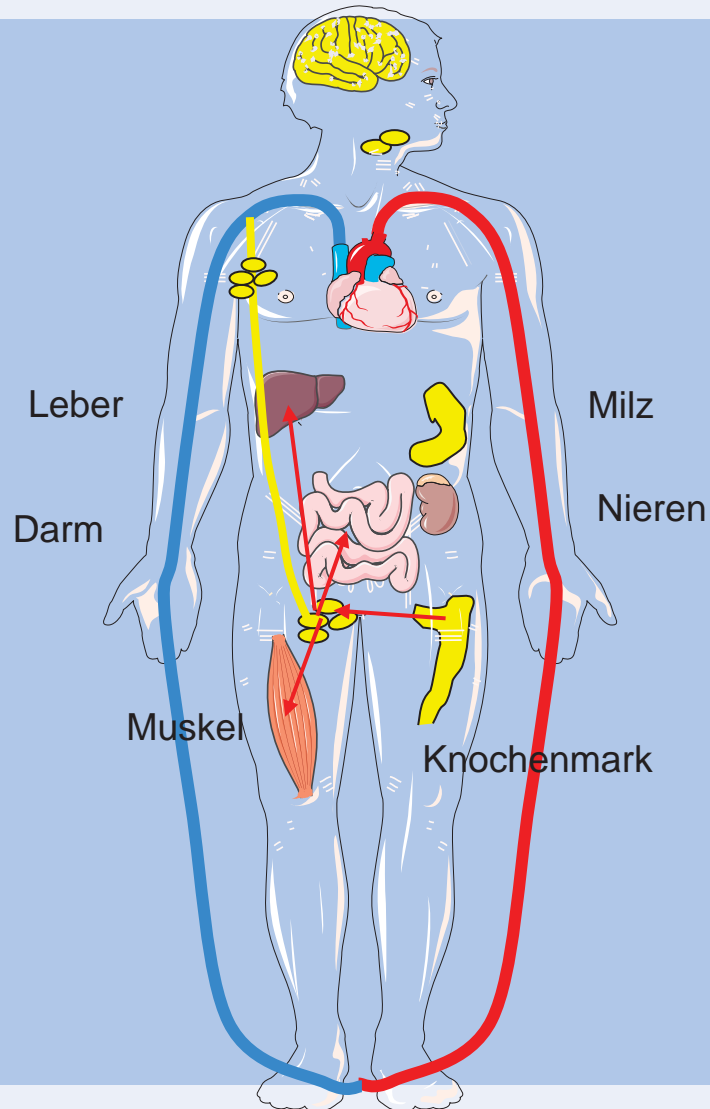
Wekerle, Meyermann, 1986

Inflammation in an EAE Spinal Cord





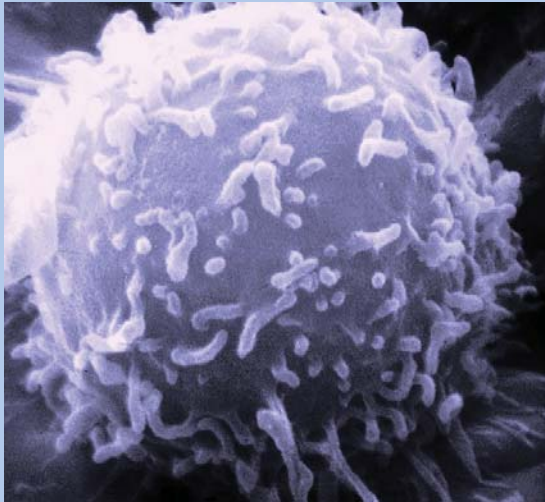
Immunzellen reisen ständig durch unseren Körper, um uns vor Infektionen zu schützen



- Reisewege
- Blutgefäße
 - Lymphgefäße

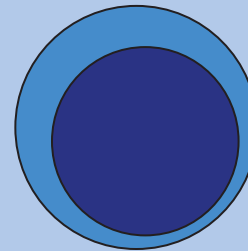
Darf ich vorstellen?

Lymphozyt



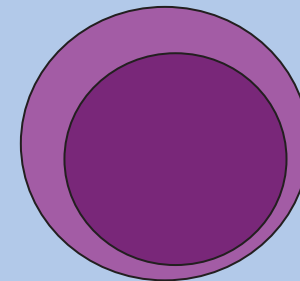
Grösse:
ca 1/4 Haardurchmesser

Lymphozyten im Vortrag



jugendlicher
Lymphozyt

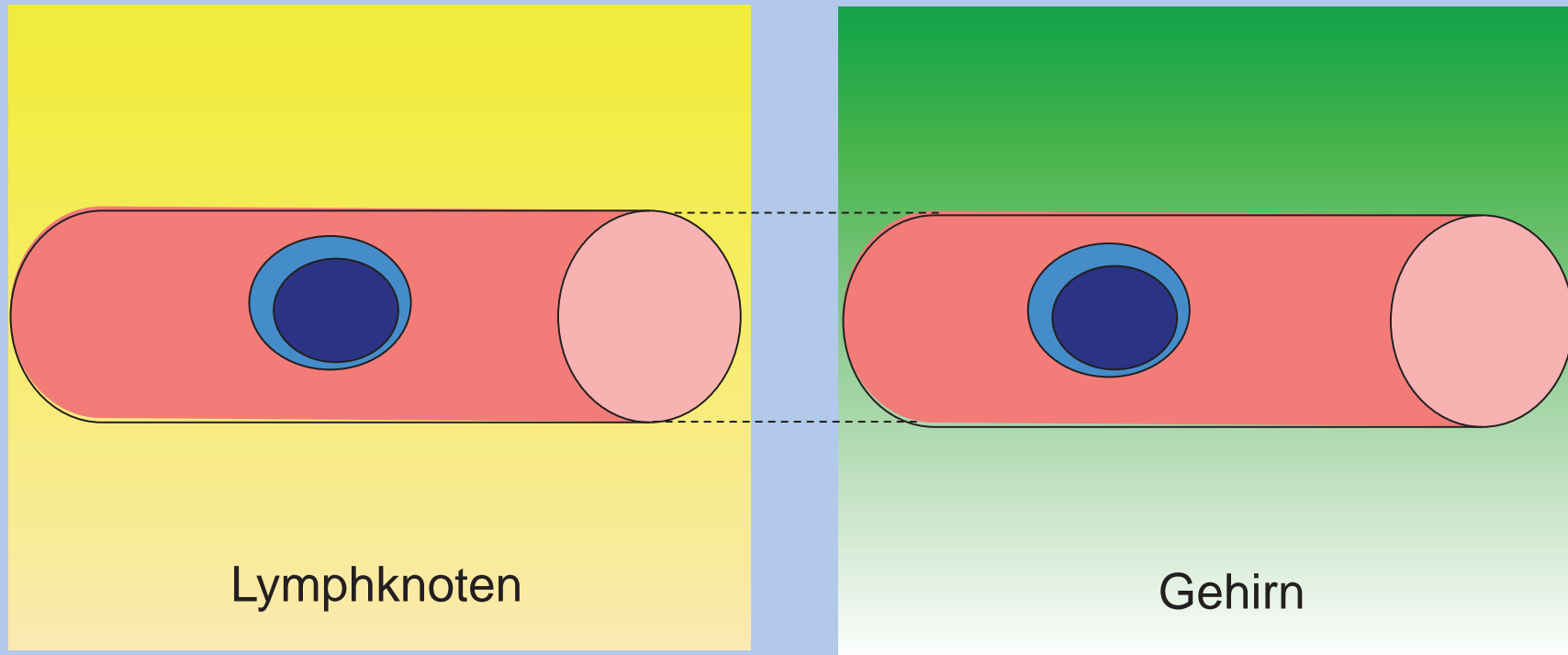
Naiver Lymphozyt



“kämpferprobter”
erfahrener
Lymphozyt

Effektor Lymphozyt

Wie orientieren sich Lymphozyten in den Blutgefäßen?

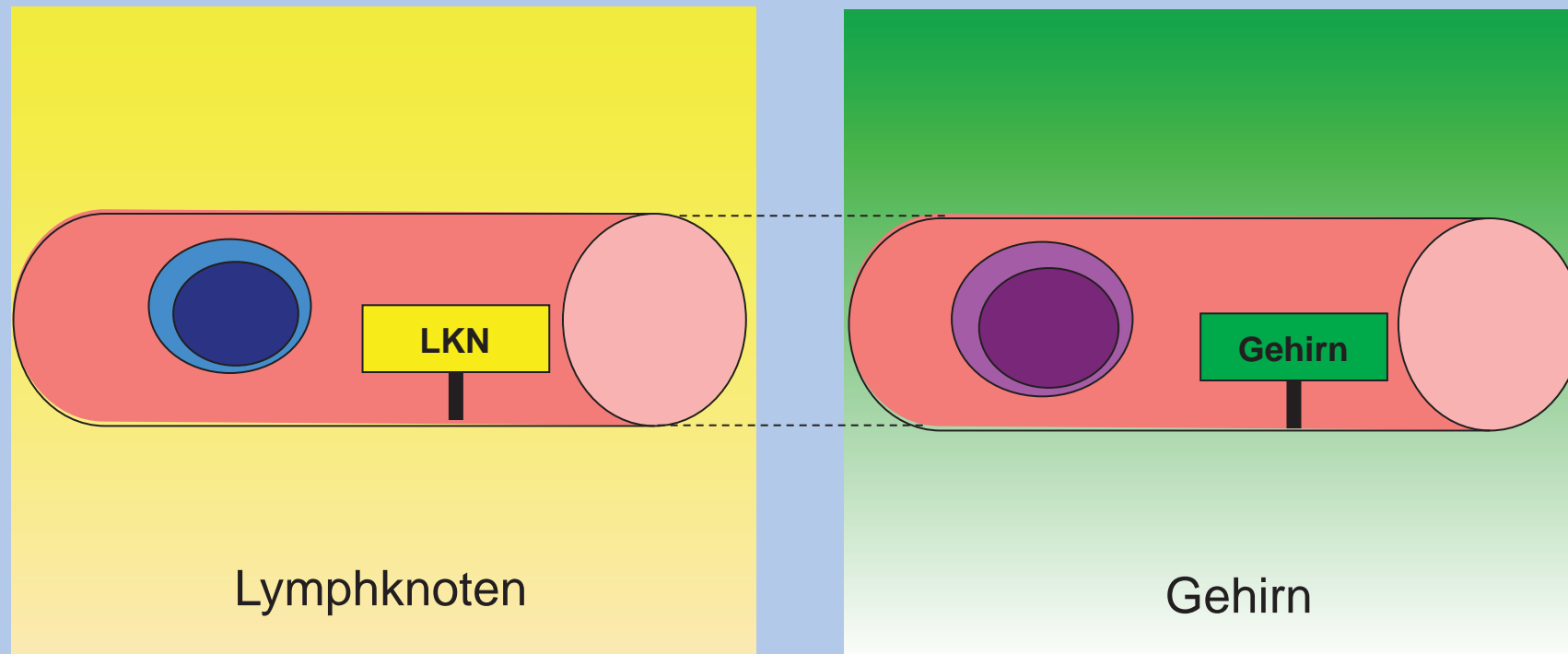




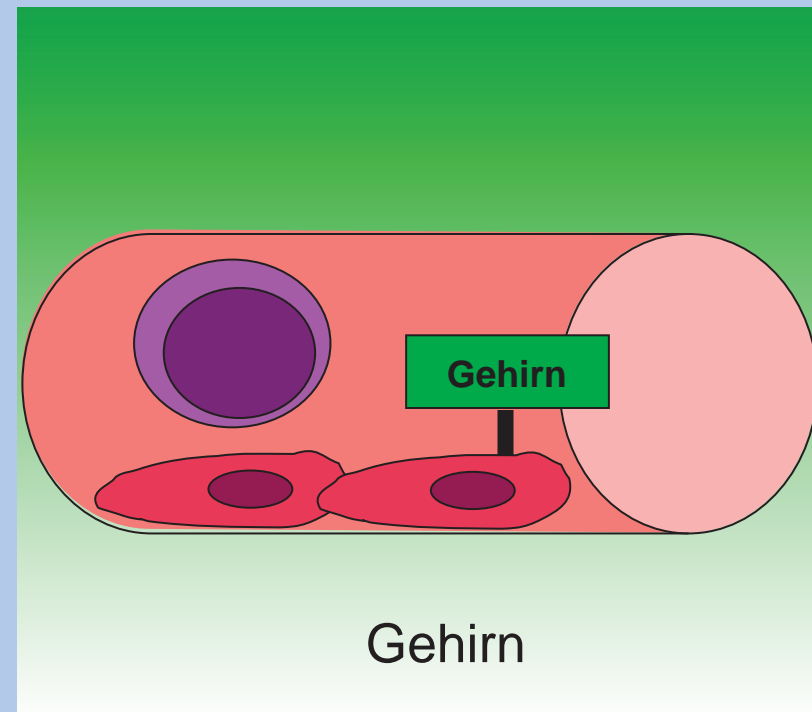
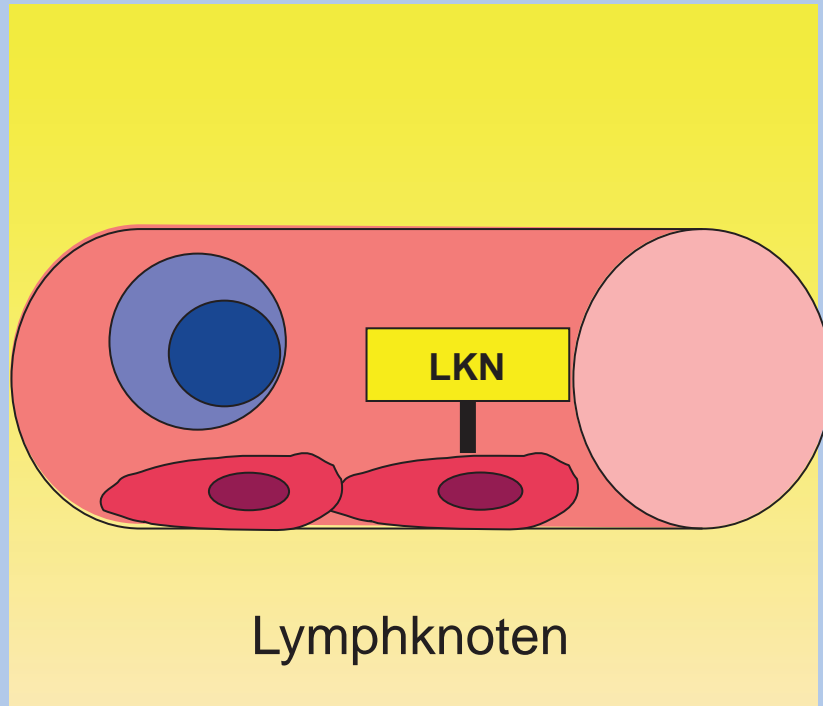
Verkehrsschilder an der Tunnelwand



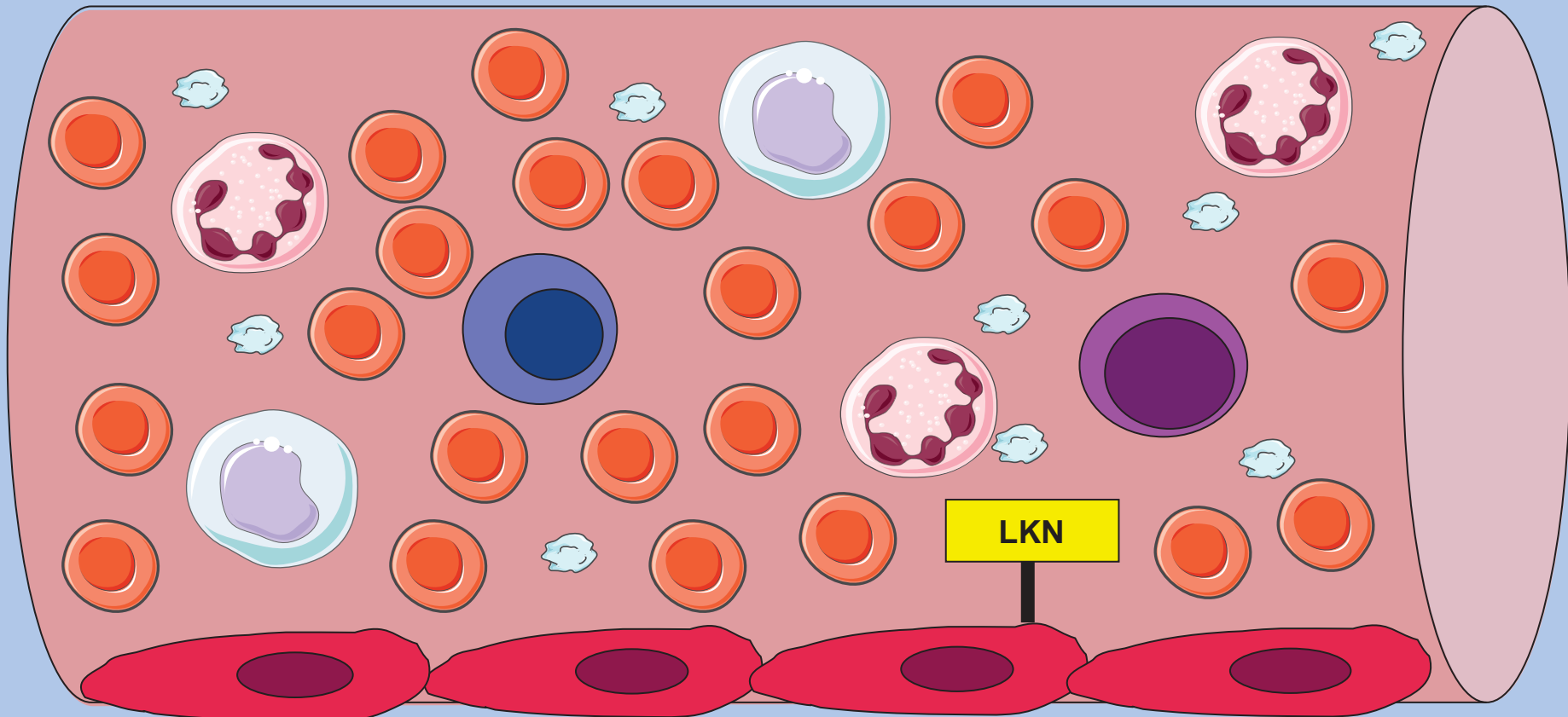
Verkehrsschilder auf der Blutgefäßwand weisen den Lymphozyten den Weg



Die Verkehrsschilder werden von den Gefäßwandzellen – **Endothelzellen** – aufgestellt



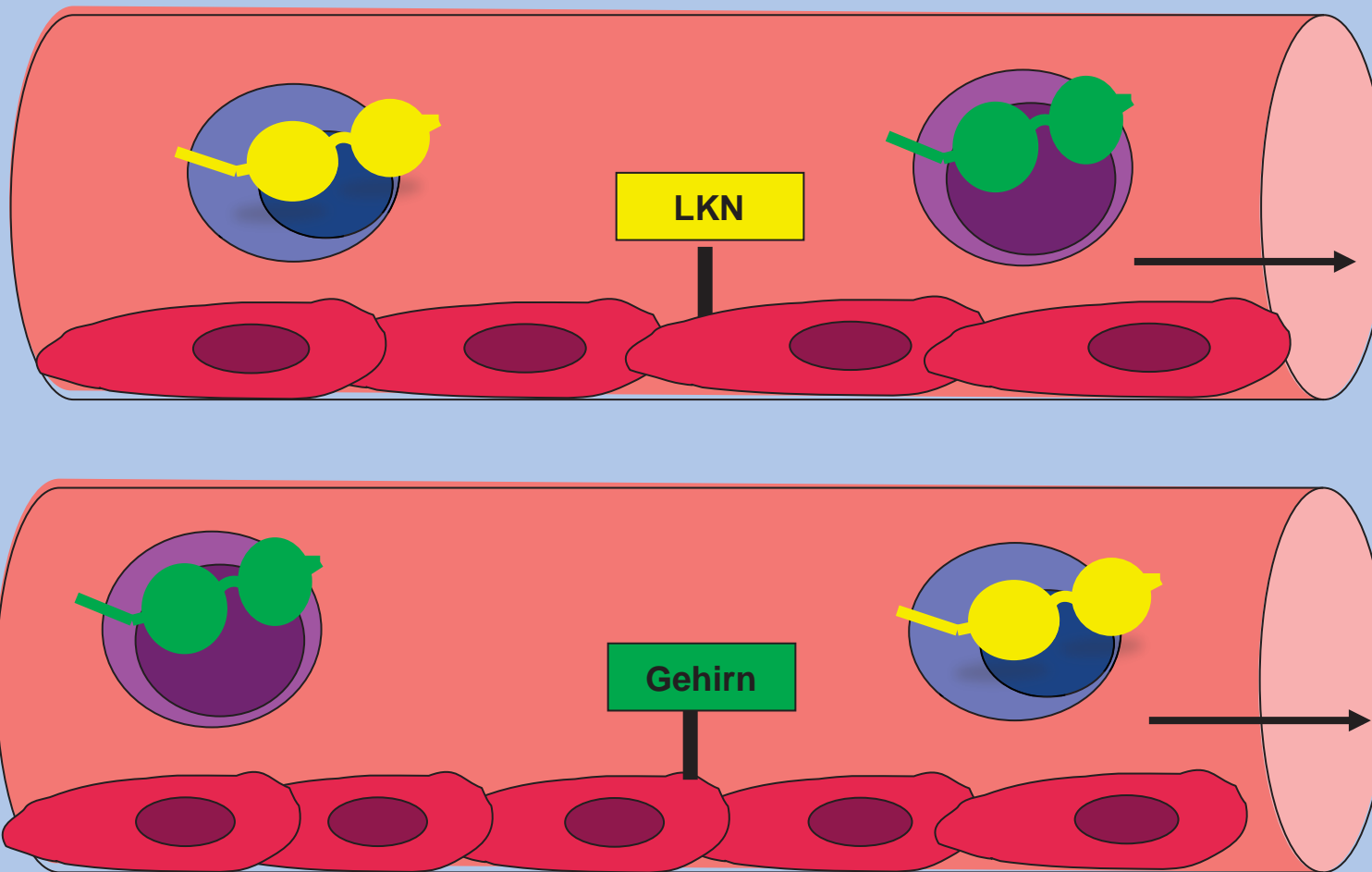
Wie erkennen die Lymphozyten die Verkehrsschilder bei hohem Verkehrsaufkommen im Blutkreislauf?



Lymphozyten besitzen ein Navigationssystem!

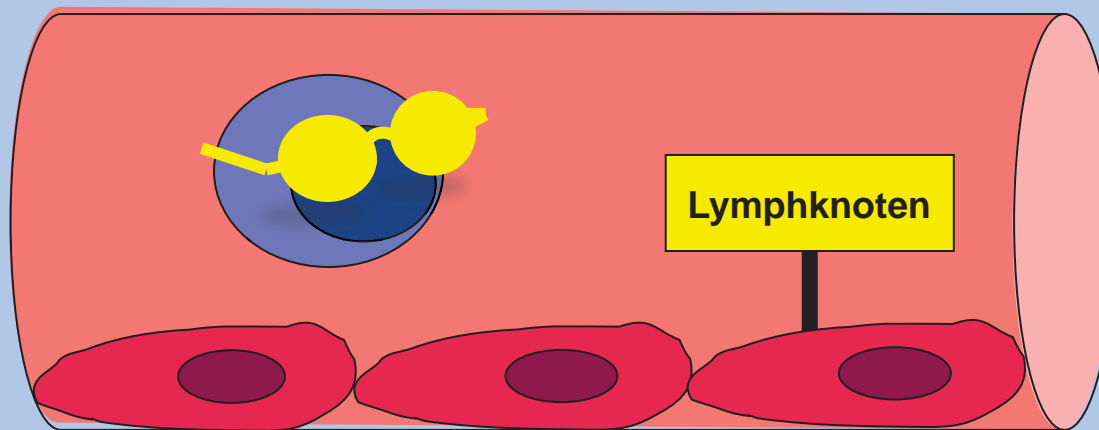


Das Navigationssystem der Lymphozyten wird auf ein bestimmtes Ziel programmiert



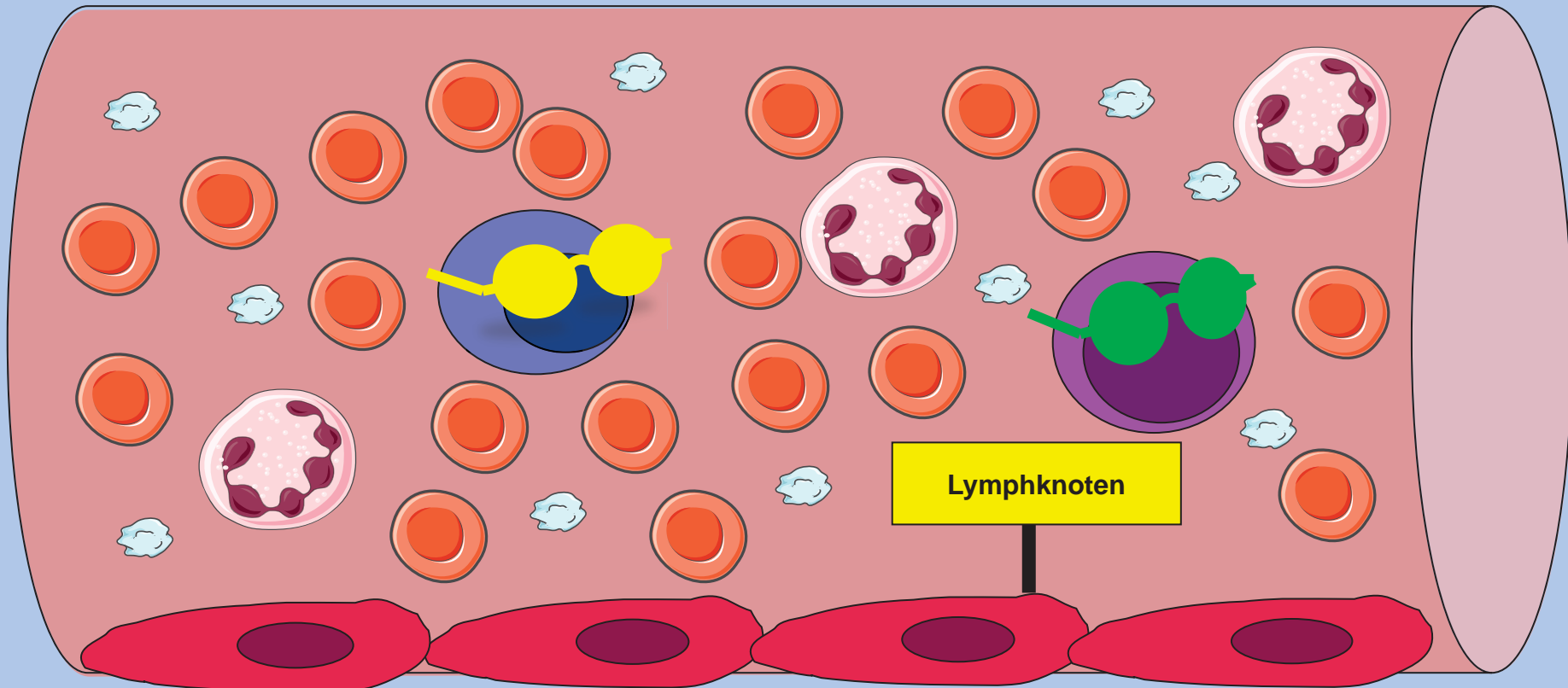
Sturm und Drang Jahre der jugendlichen (naiven)
Lymphozyten: ständig unterwegs aber pünktlich zu Hause!

Navigationssystem
programmiert auf Lymphknoten



Heimatadresse auf den
Endothelzellen

Reisegeschwindigkeit des Lymphozyten = 1mm/sec
- entspricht 100x seiner Körpergrösse!!!

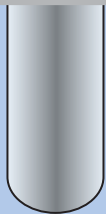


Verlassen der Autobahn



Verkehrsschilder aus Zucker und Eiweiss - Kohlehydraten und Proteinen

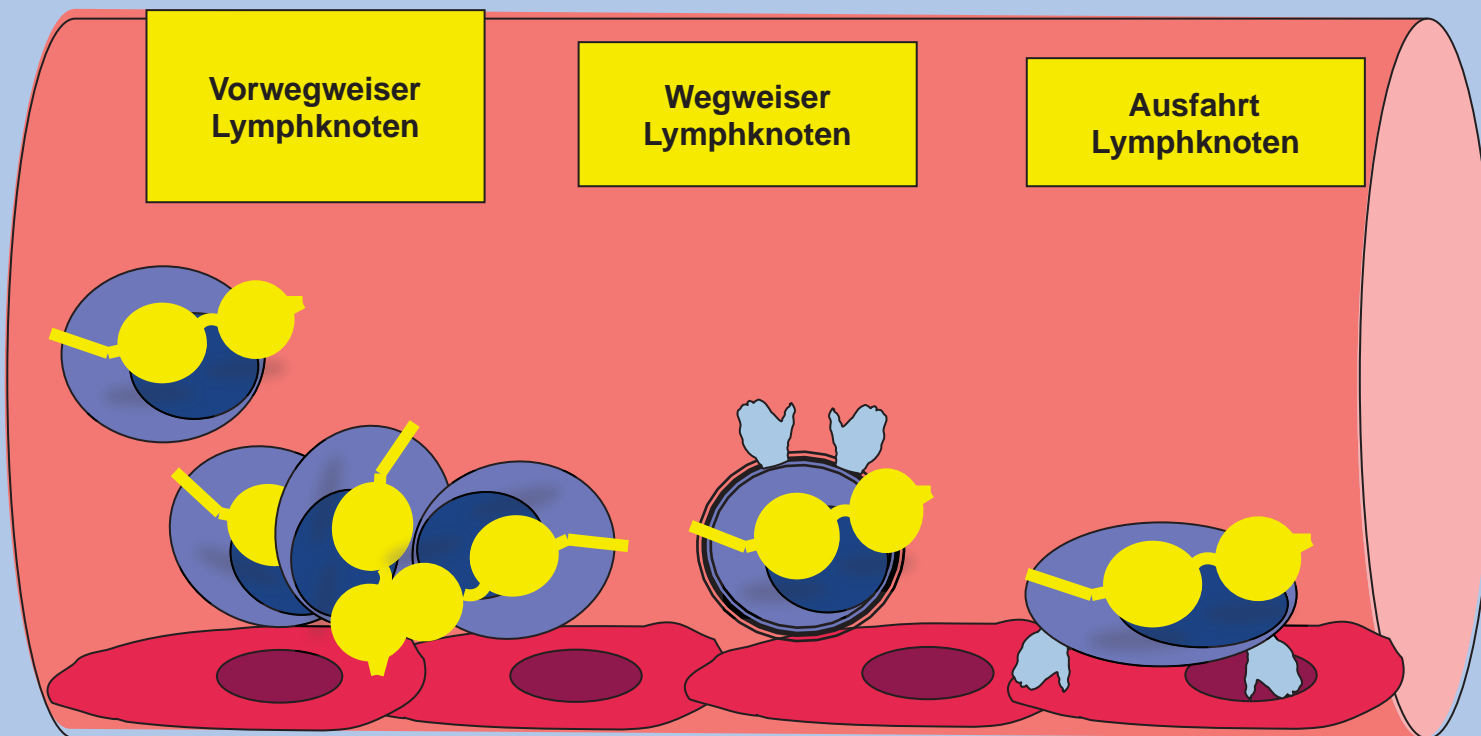
Zucker



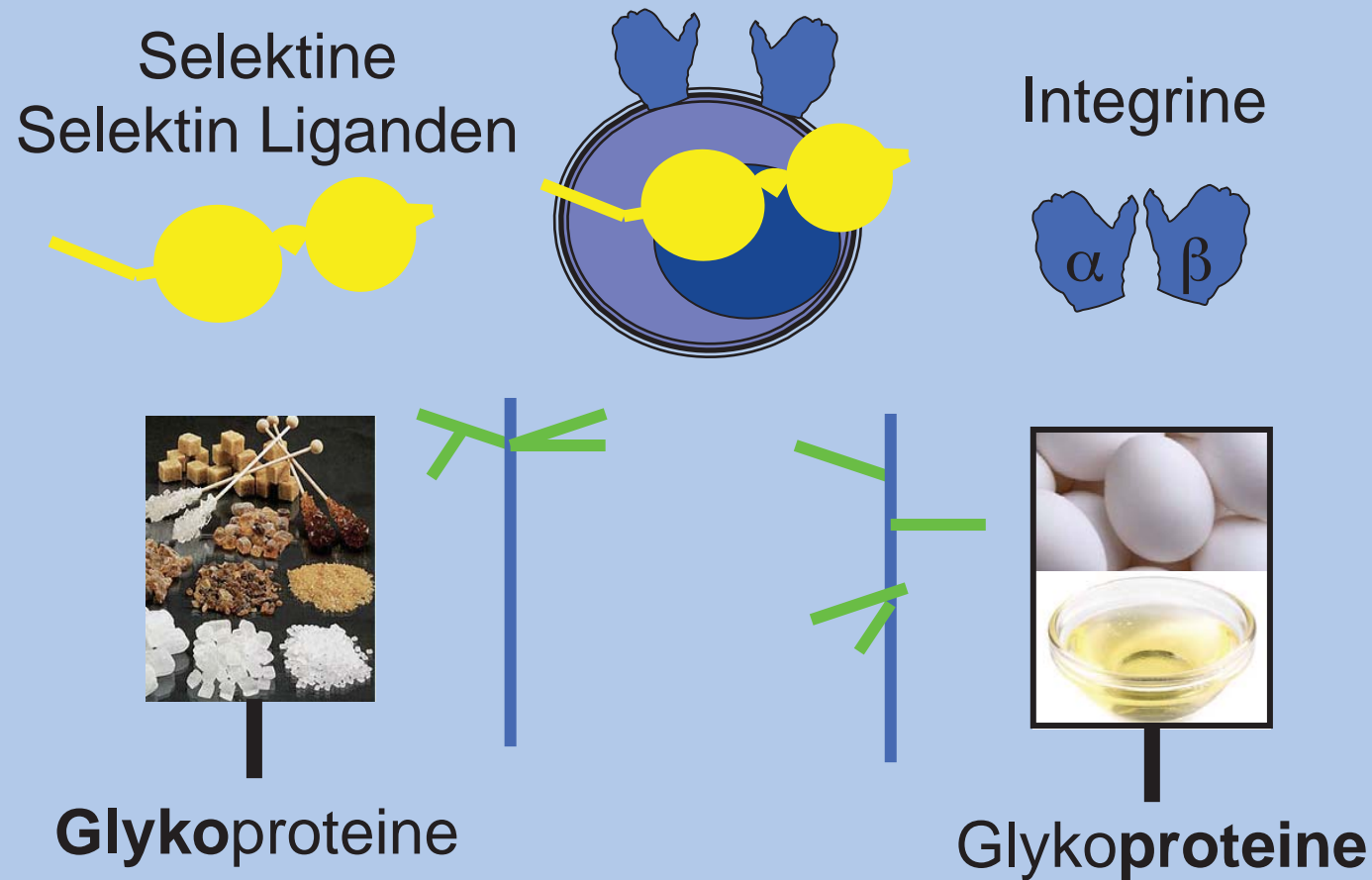
Eiweiss



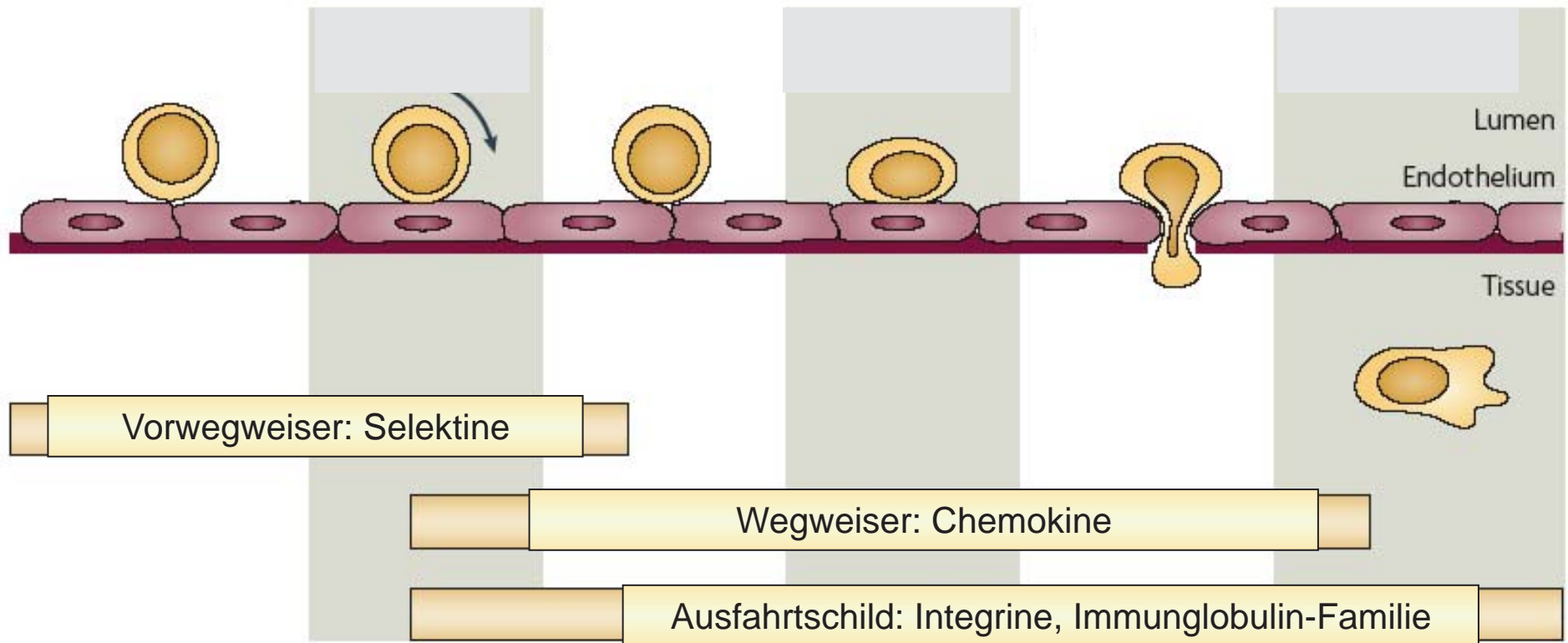
Auswandern von Lymphozyten aus dem Blutkreislauf: ein mehrstufiger Prozess



Navigationssysteme und Verkehrsschilder aus Zucker und Eiweiss: **Adhäsionsmoleküle**



Mehrstufige Auswanderung von Immunzellen aus dem Blutkreislauf



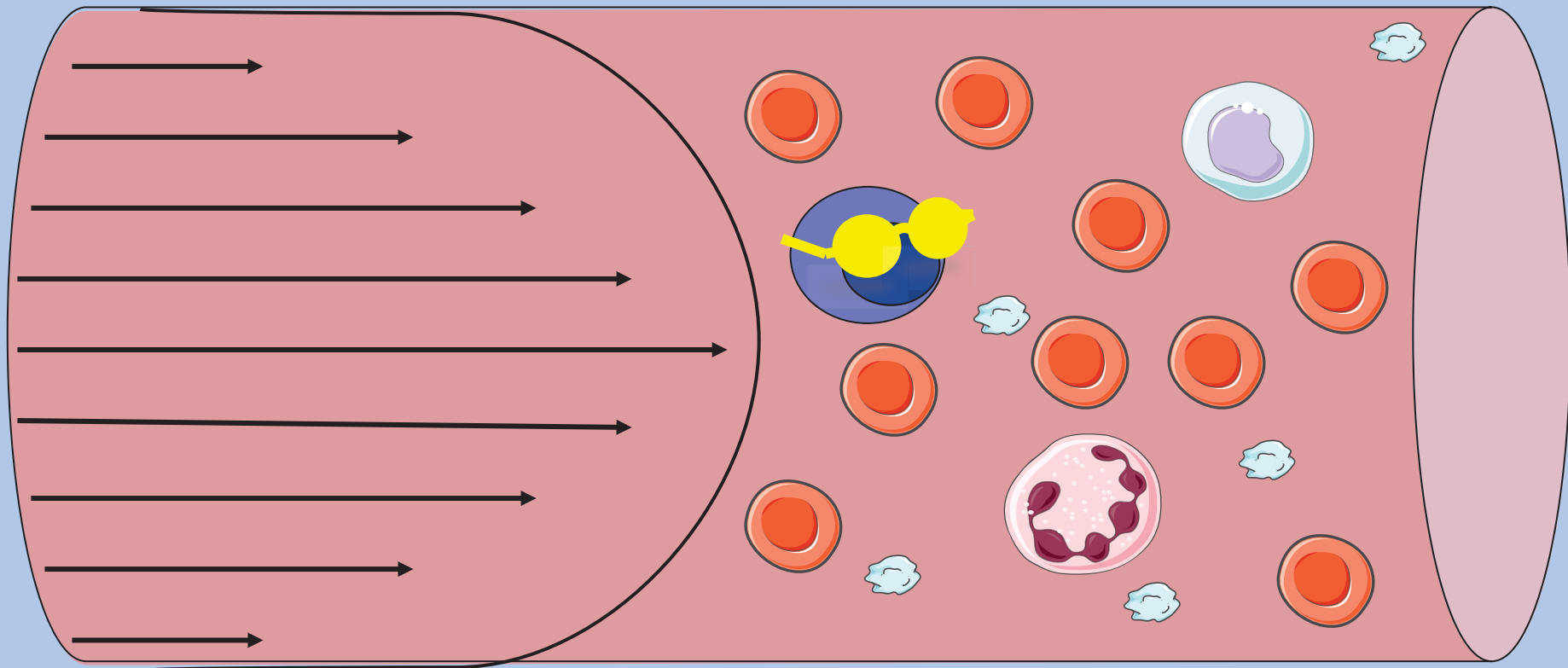
Autobahn oder schneller Strom?

u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN

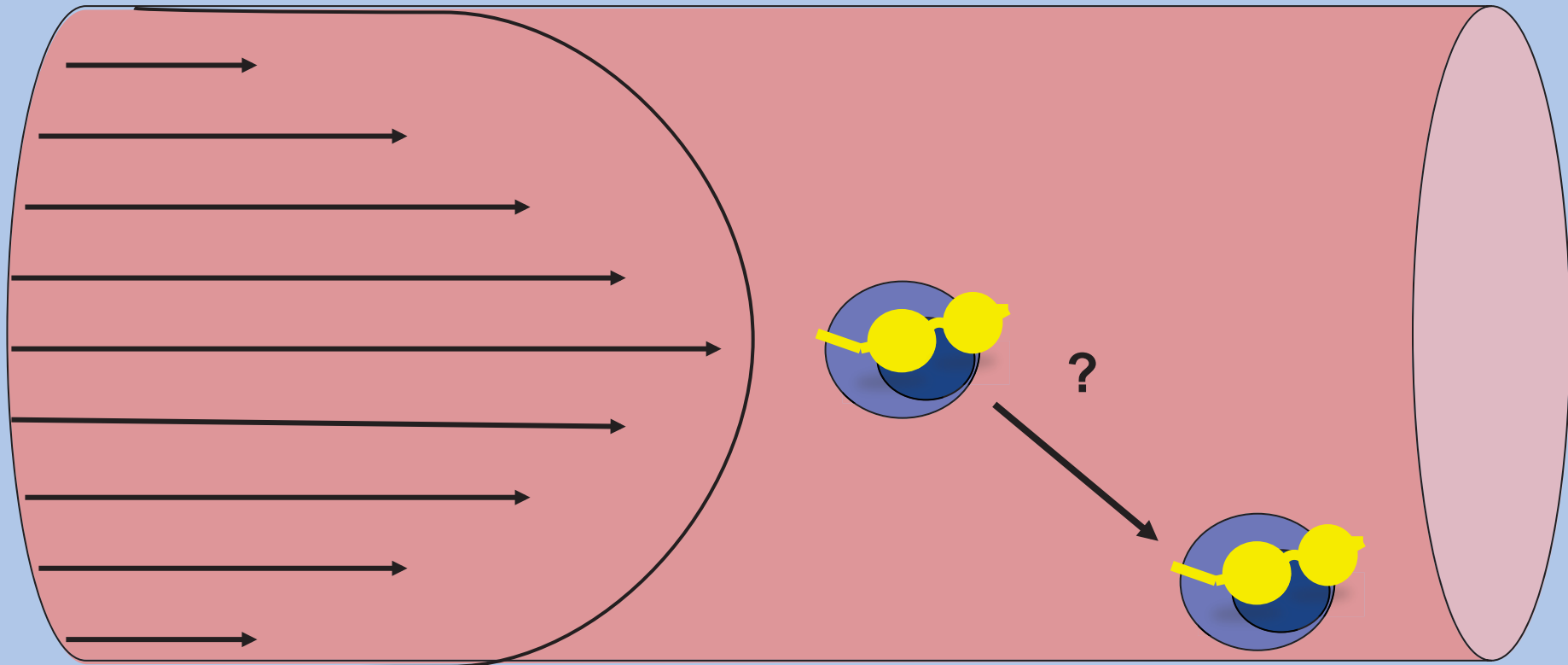


Lymphozyten reisen im Blutstrom



Parabolisches Flussprofil

Wie verlassen die Immunzellen dem Blutstrom?



Fliessgeschwindigkeit in den Blutgefässen: ≥ 1 mm/sec!

Sommervergnügen in Bern: Treiben in der Aare



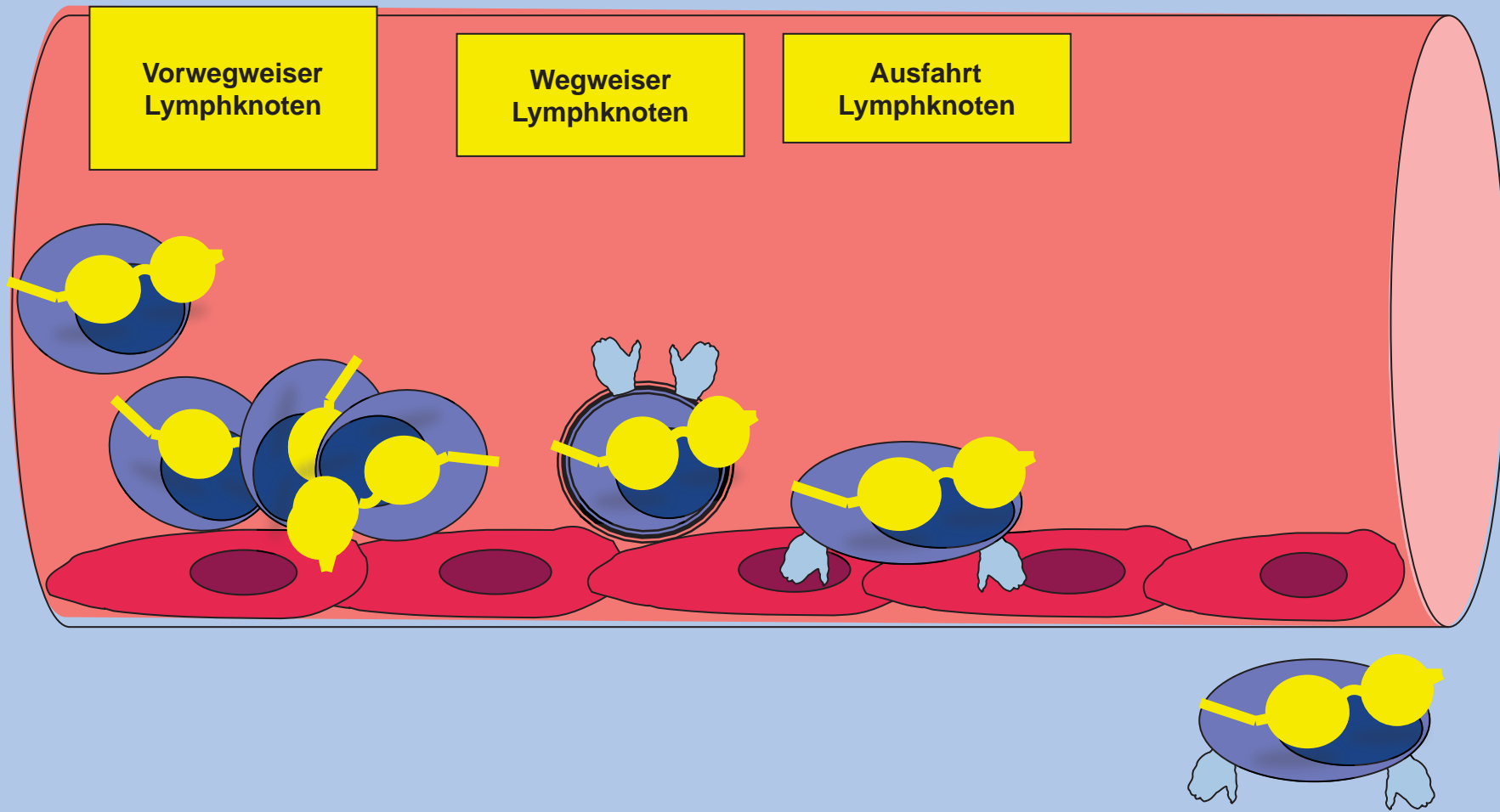
Problem Ausstieg aus der Aare: Festhalten!!!

u^b

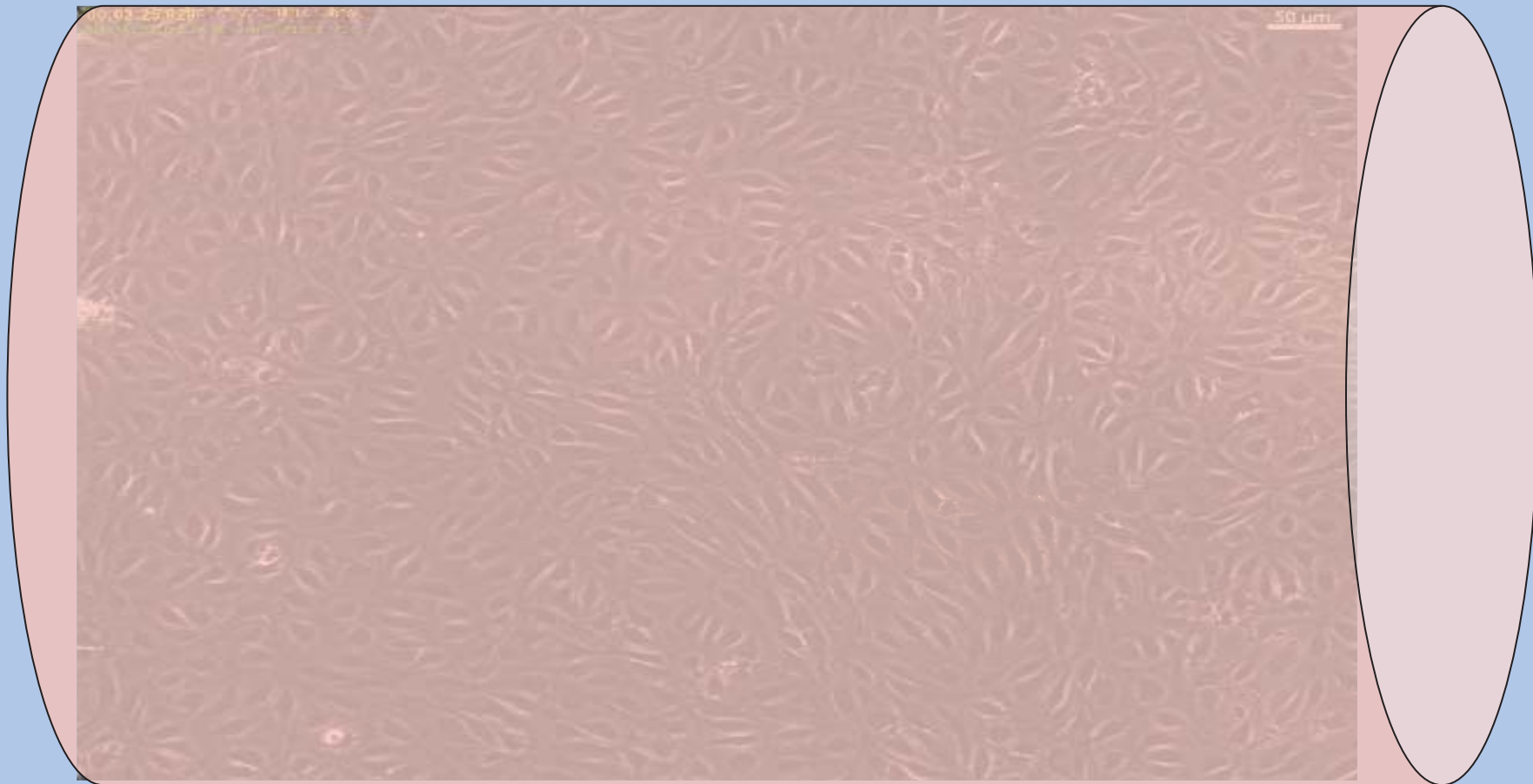
b
UNIVERSITÄT
BERN



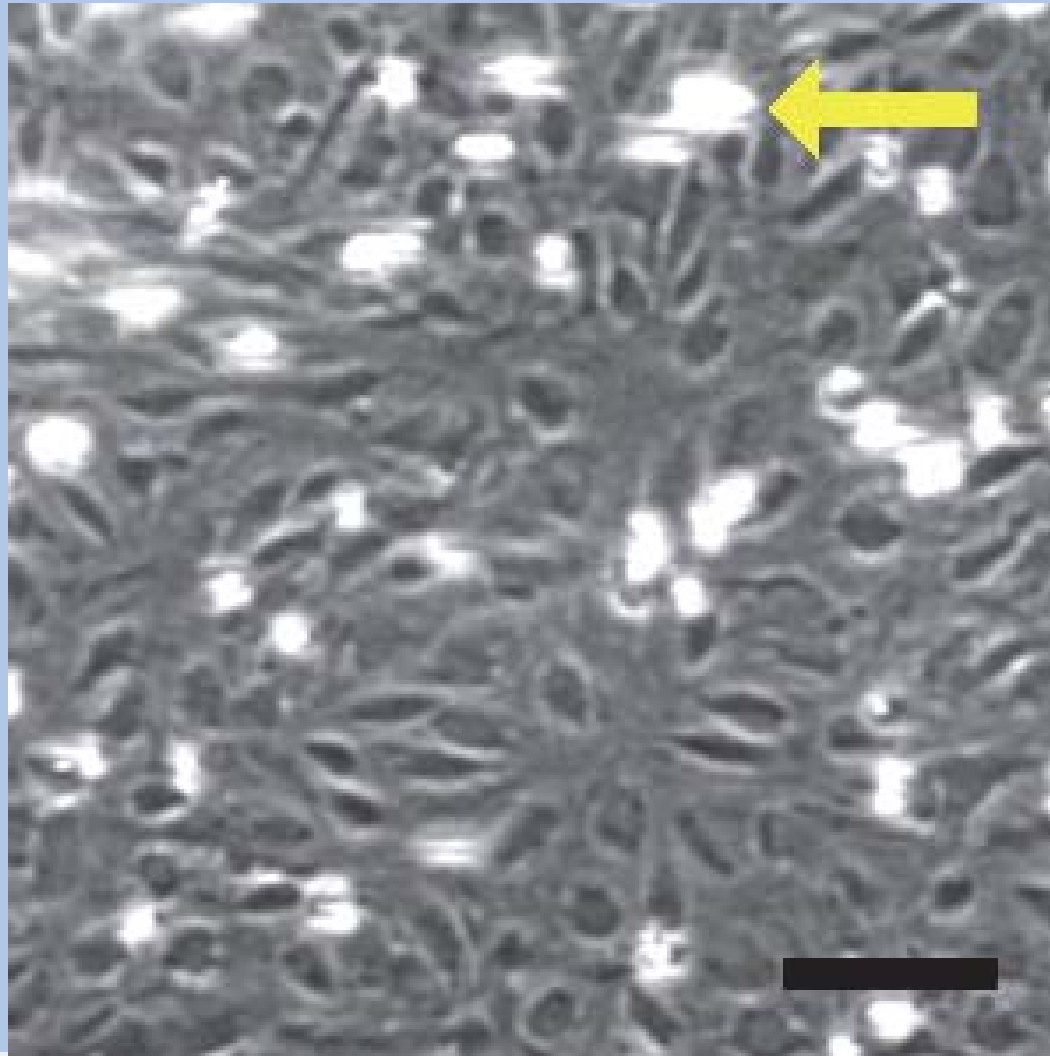
Festhalten und dann?



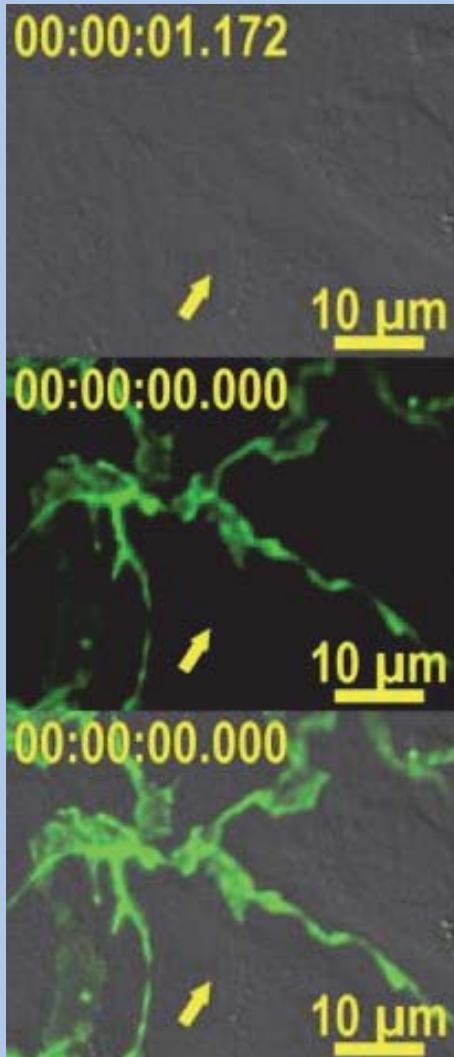
Auswandern der Lymphozyten aus dem Blutstrom unter Einfluss von Scherkräften: Im Labor nachgestellt



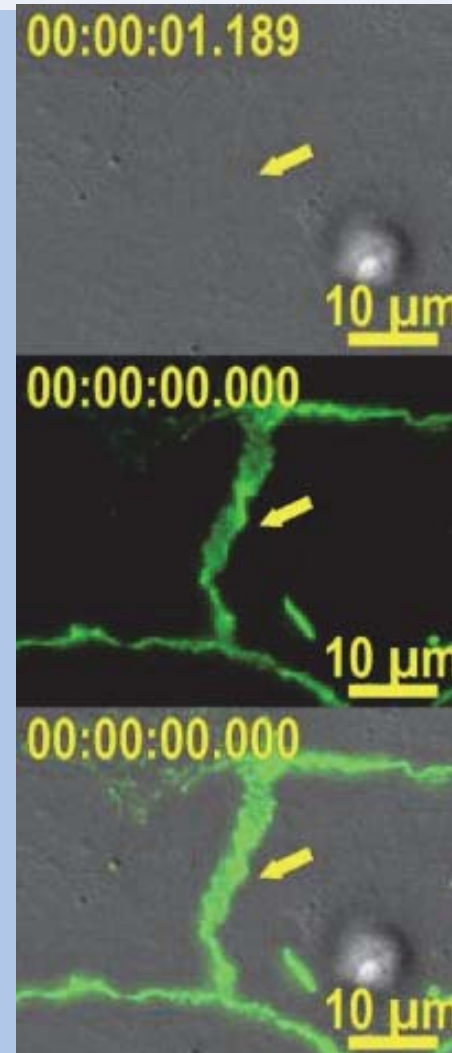
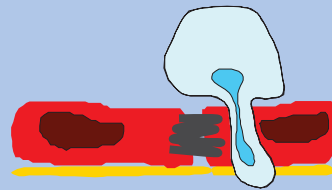
Auf der Suche nach der Ausfahrt kriechen Lymphozyten auf den Endothelzellen entlang – **Zeitrafferaufnahmen!**



Ausfahrt: Wanderung durch das Endothel



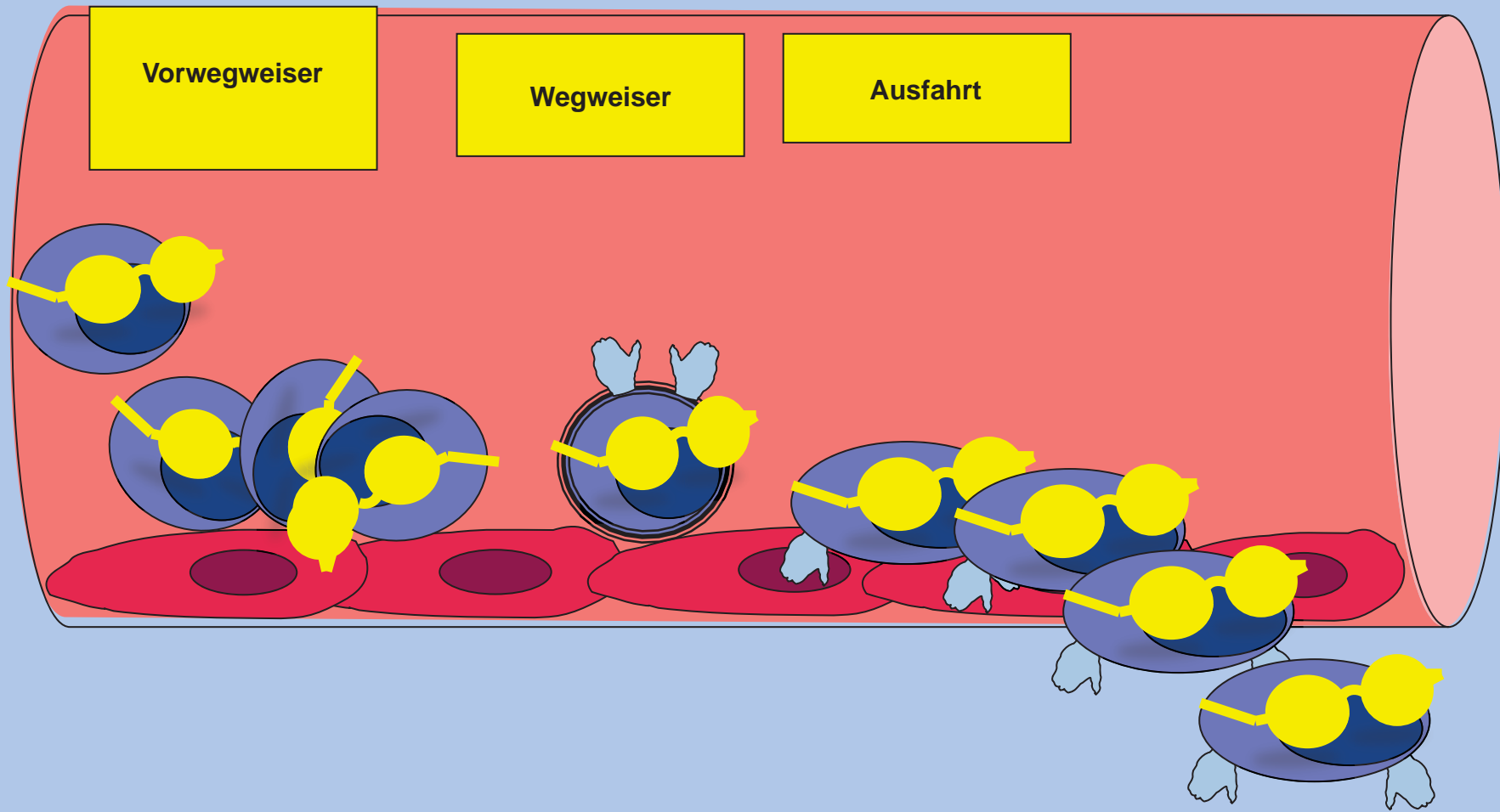
transzellulär



Parazellulär



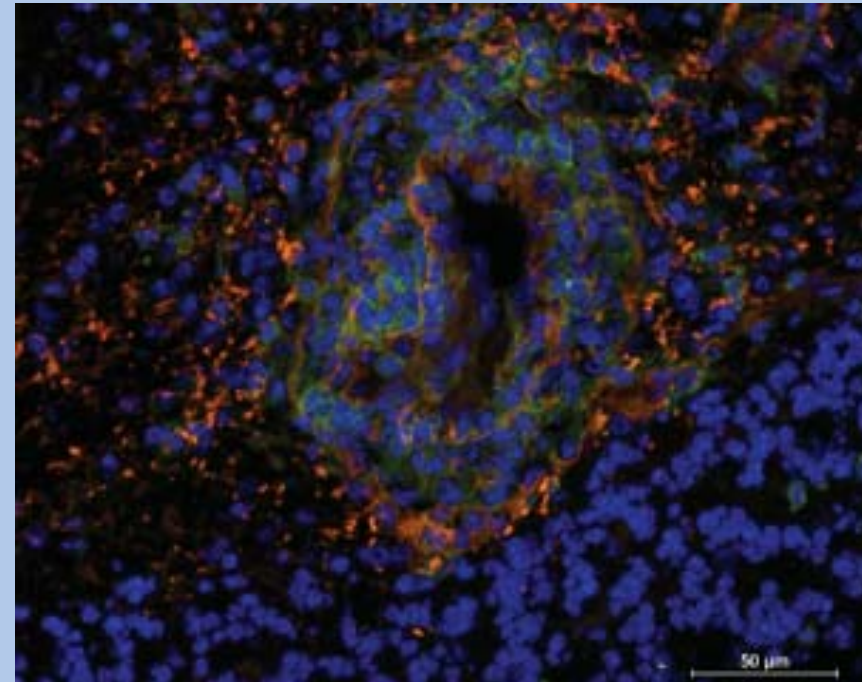
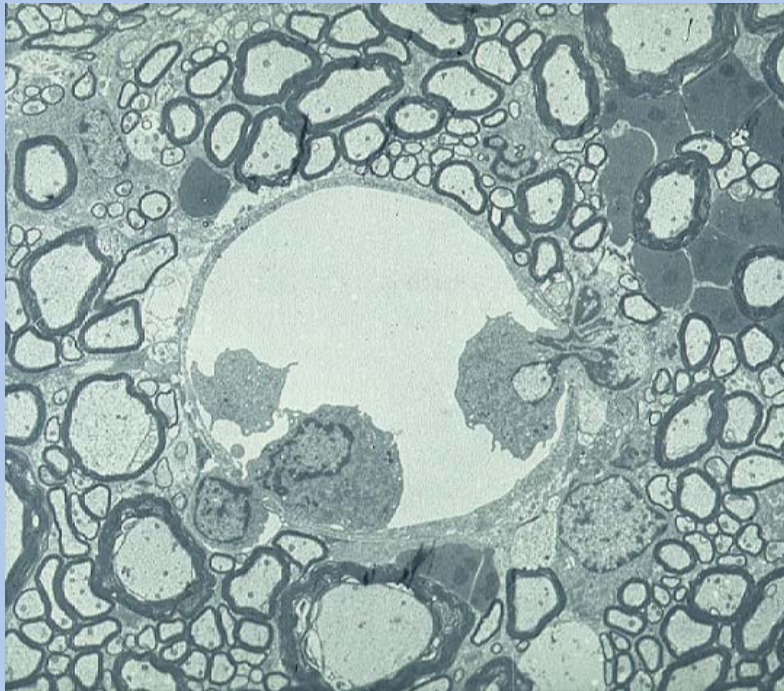
Festhalten und rauskrabbeln!



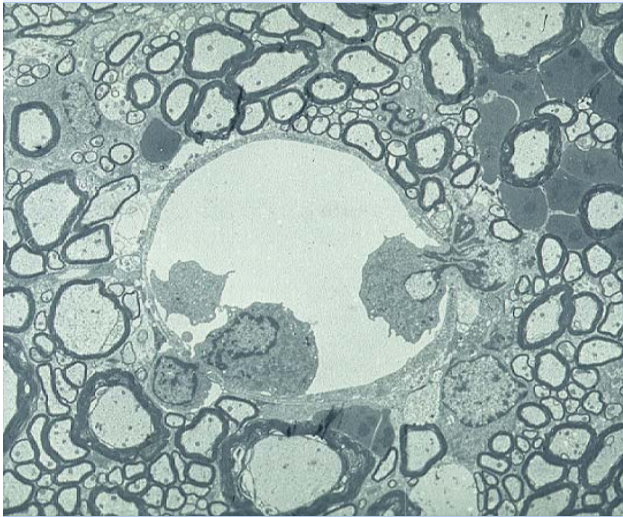
Bei der MS überqueren autoaggressive T Zellen die Blut-Hirn Schranke und führen zu deren Störung

u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN



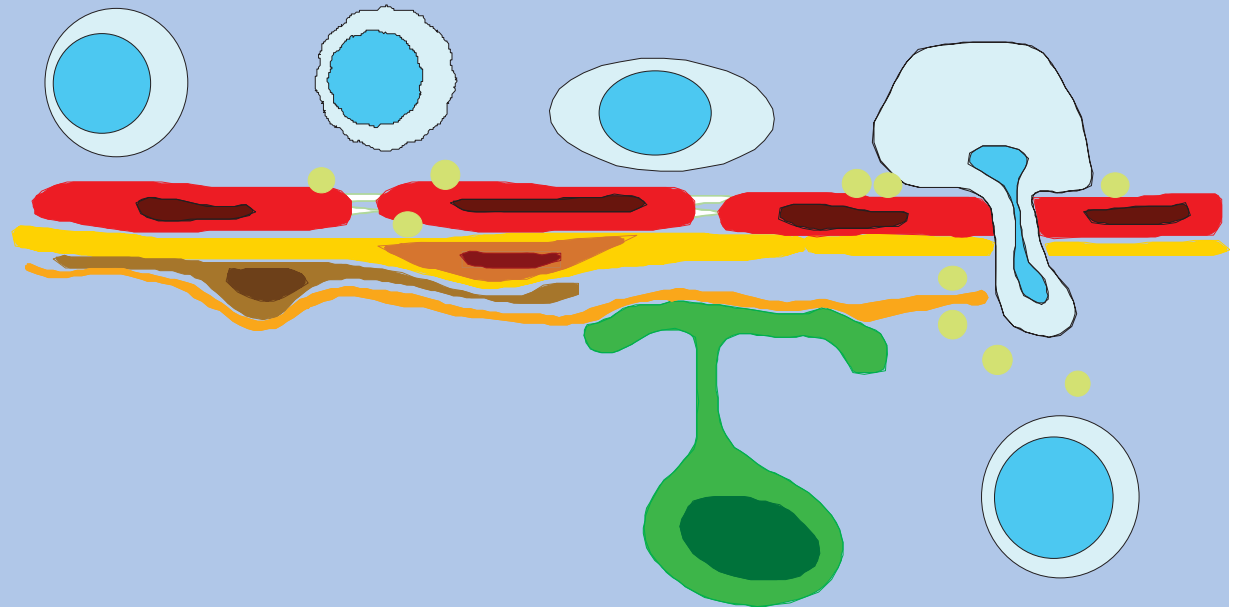
Welche Verkehrsschilder weisen den Immunzellen den Weg in das ZNS bei der Multiplen Sklerose?



I.
Vorwegseiser

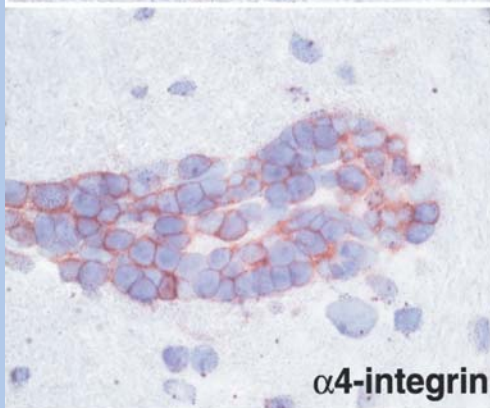
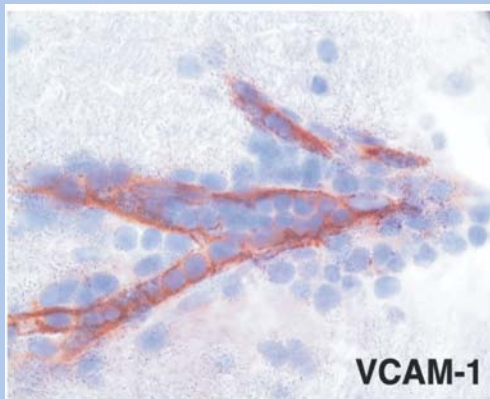
II.
Wegweiser

III.
Ausfahrt

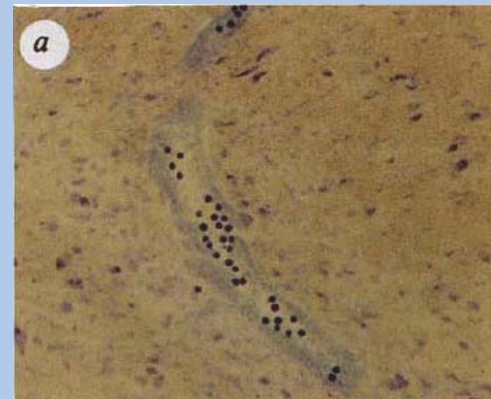


Untersuchung der Lymphozyten-Navigation in das Zentrale Nervensystem im Tiermodell der Multiplen Sklerose

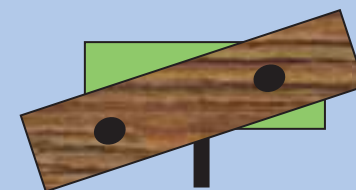
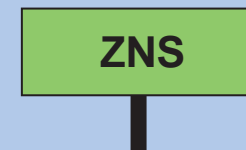
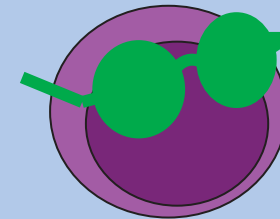
Ausfahrtsschild



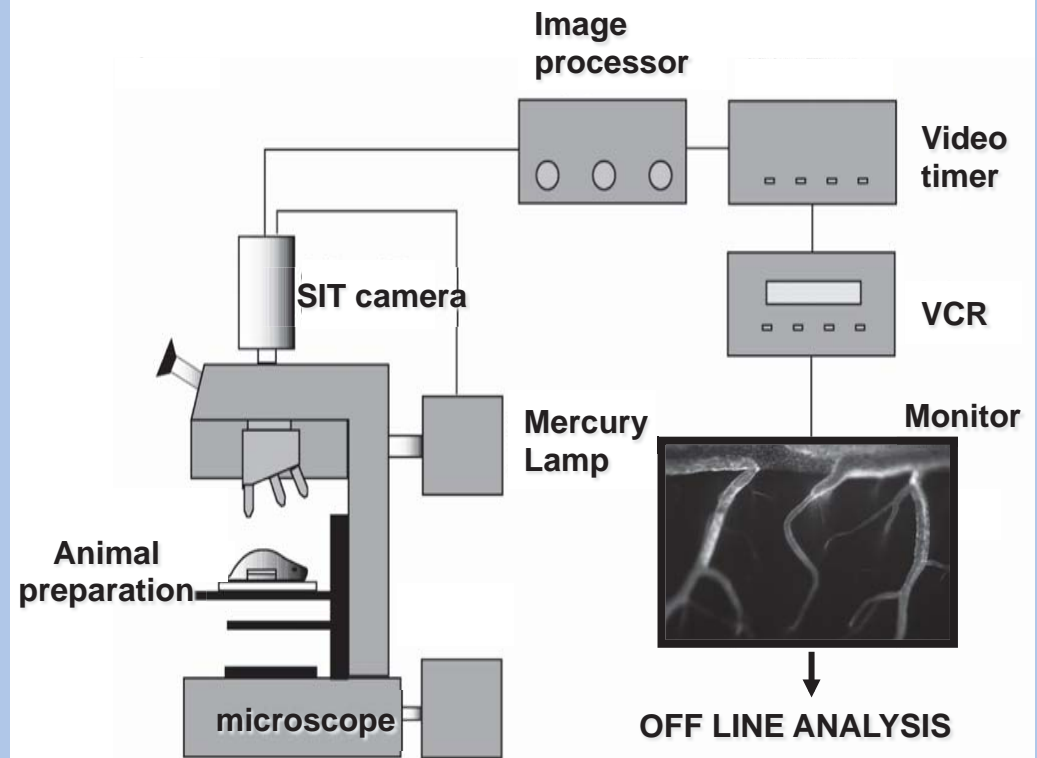
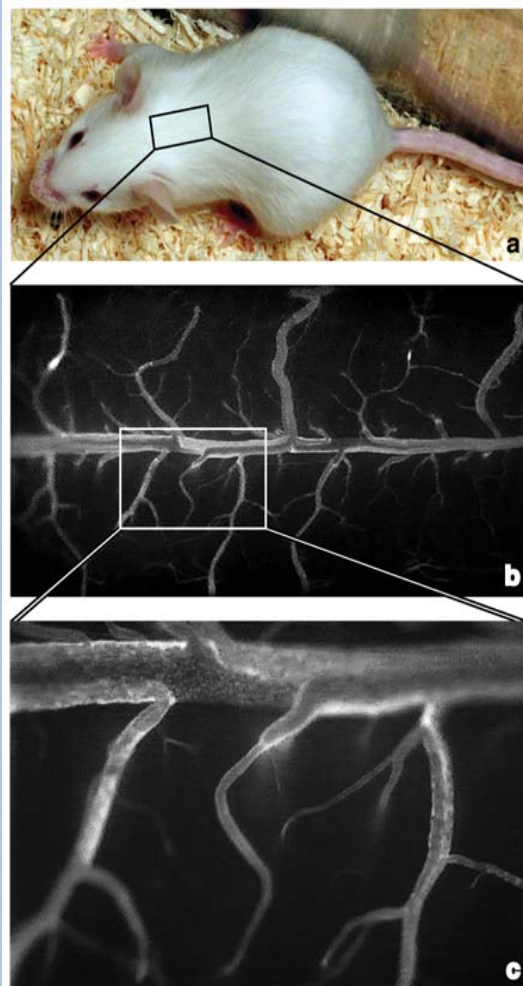
Adhäsionsmolekül der
Lymphozyten Navigation



Yednock et al., Nature, 1991



Wir beobachten autoaggressive T Zellen bei ihrer Reise in das zentrale Nervensystem



Interaktion von autoaggressiven T Zellen mit den Gefäßwandzellen im Rückenmark

Interaction of
encephalitogenic T cells
with spinal cord
microvasculature

Interaction of encephalitogenic
T cells with spinal cord
microvasculature

- 2 hours after injection -

Blockade der Interaktion von autoaggressiven T Zellen mit den Gefäßwandzellen im Rückenmark:
Löschen des Ziels "ZNS" im Navigationssystem der T Zellen im Tiermodell der Multiple Sklerose

u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN

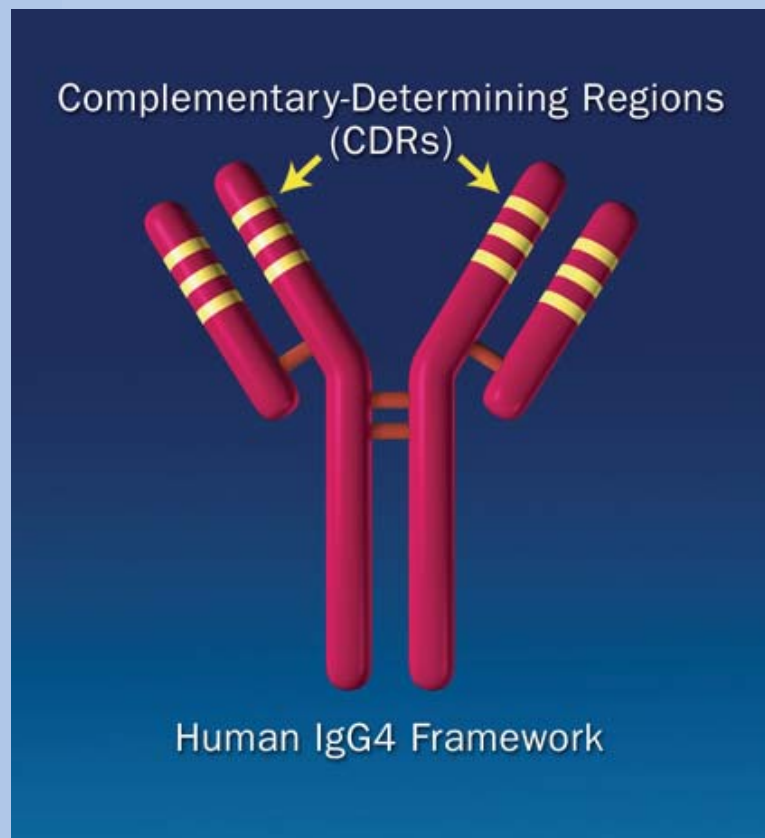
Interaction of encephalitogenic
T cell blasts pre-treated with
anti-VLA-4 antibody
with spinal cord microvasculature

Lack of interaction of
encephalitogenic T cells with
spinal cord microvasculature
in the presence of anti-VLA-4 Ab

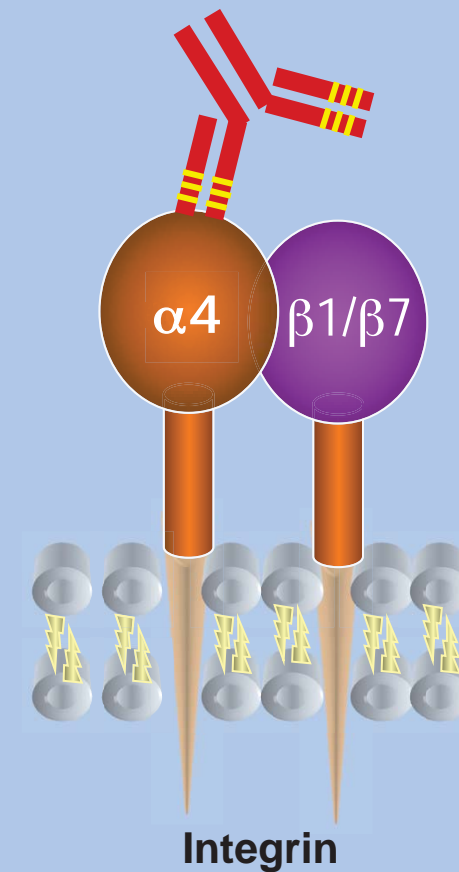
- 2 hours after injection -

Löschen des Ziels „ZNS“ im Navigationssystem der Immunzellen bei MS Patienten

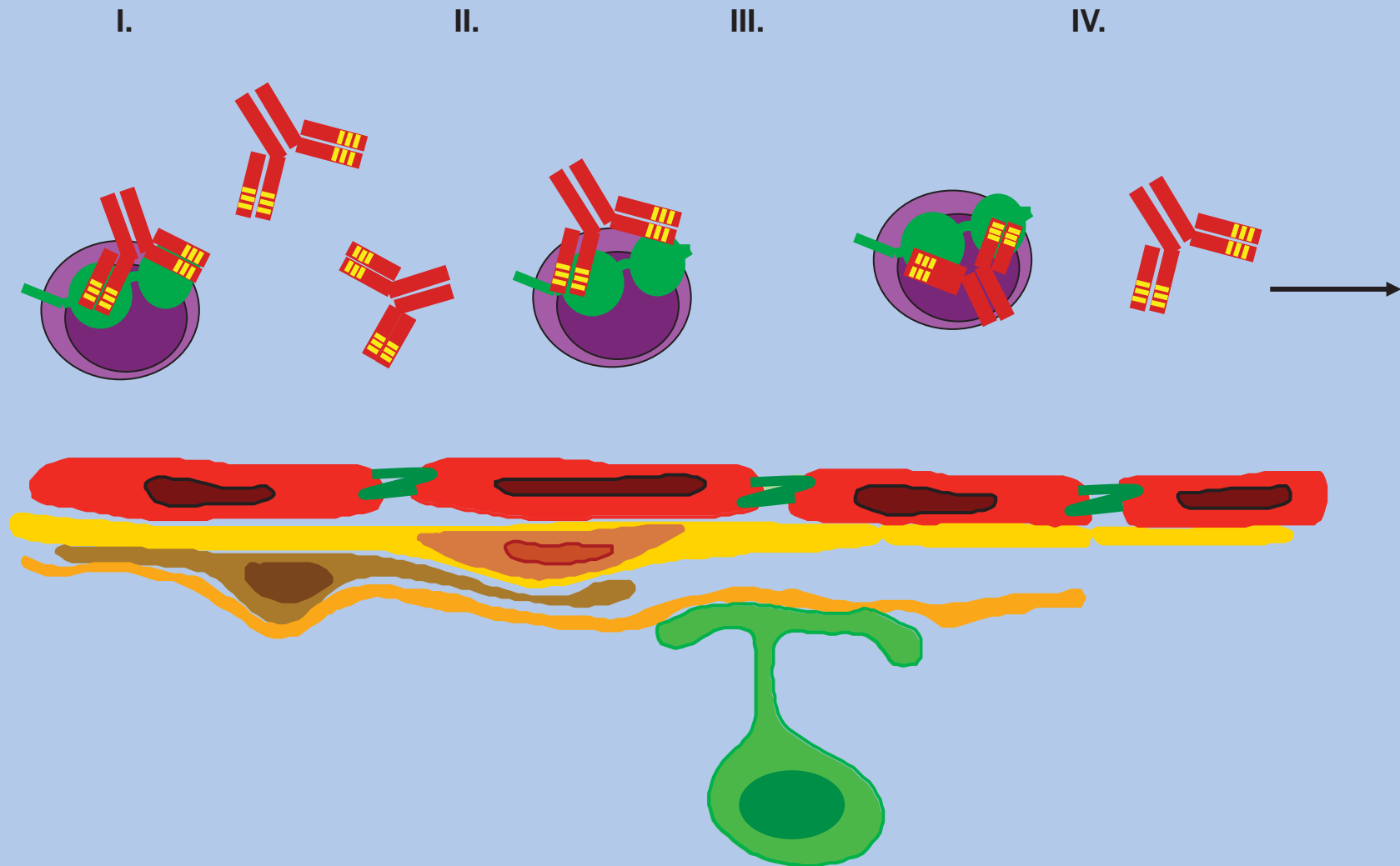
Natalizumab (Tysabri®)



gentechnisch hergestellter Antikörper



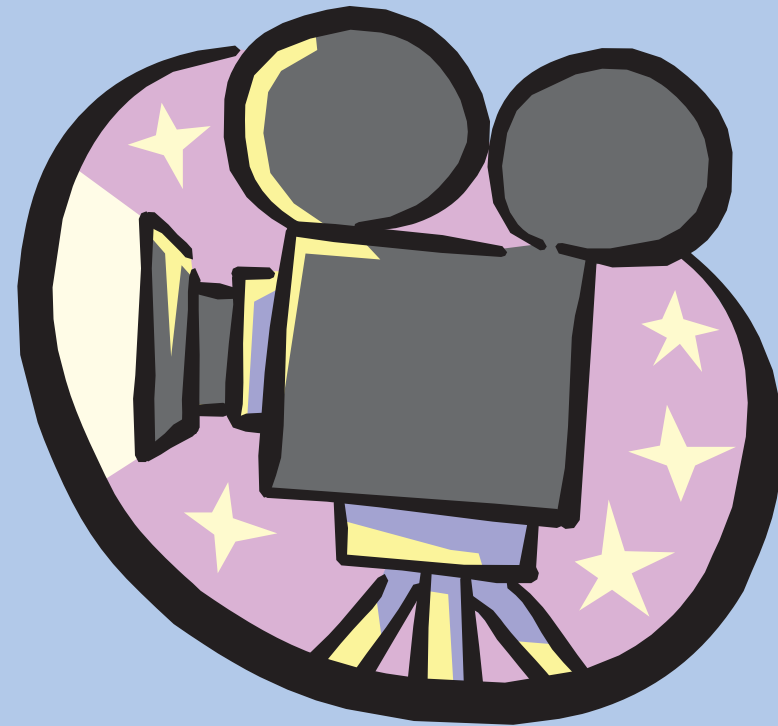
Idee: Blockade von $\alpha 4$ -Integrin blockiert die Auswanderung von Lymphozyten in das Zentrale Nervensystem und lindert somit die klinischen Symptome der MS



Überprüfung mit Hilfe der Intravitalmikroskopie

u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN



Zur Verfügung gestellt von U. von Andrian

Natalizumab blockiert das Erkennen des Ausfahrtschildes für Lymphozyten im ZNS

ohne Natalizumab

Interaction of human T cells with the inflamed spinal cord white matter microvasculature

mit Natalizumab

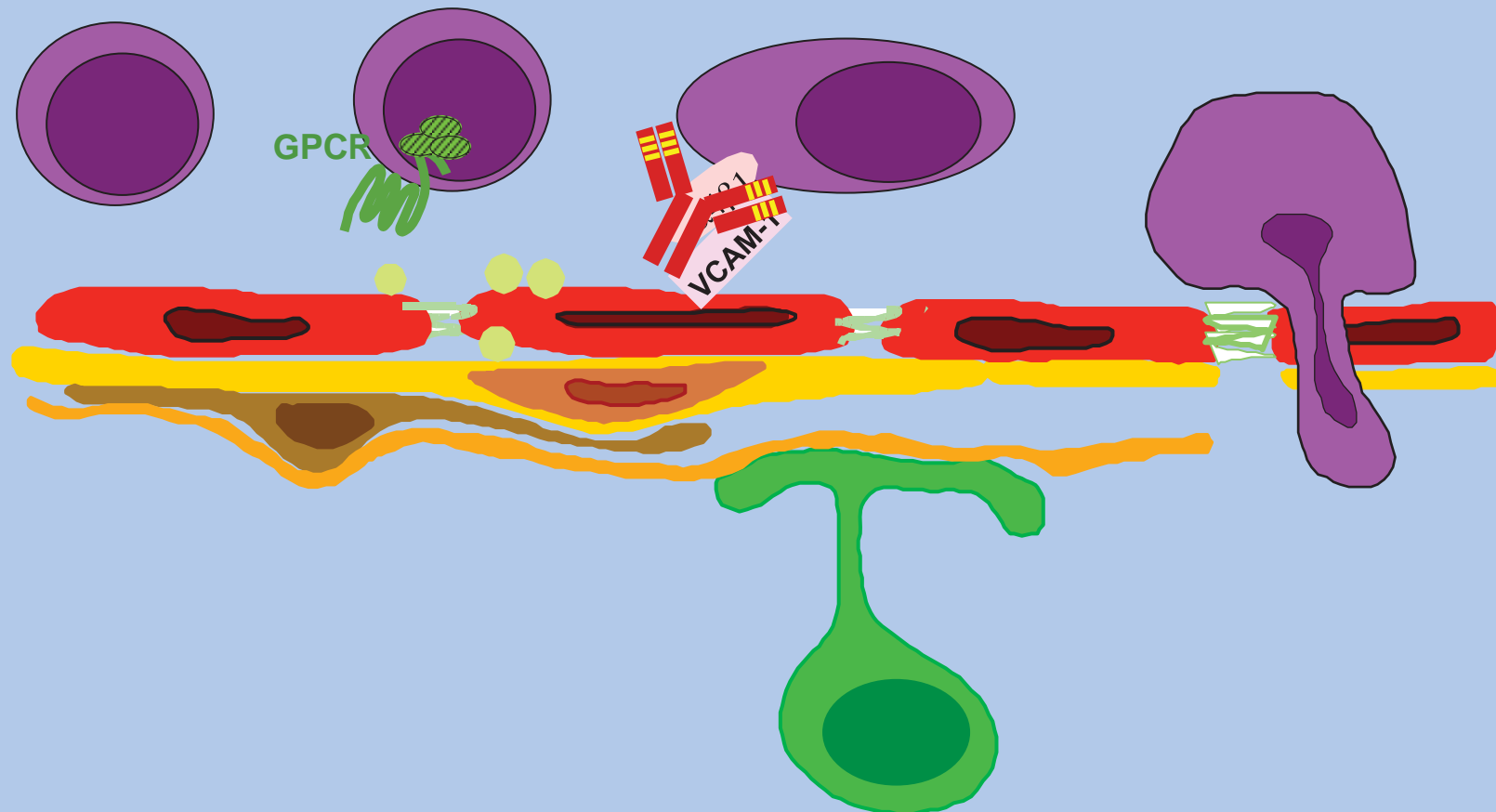
Interaction of natalizumab-treated human T cells with the inflamed spinal cord white matter microvasculature

Natalizumab blockiert die Immunzellinteraktion mit der Blut-Hirn Schranke

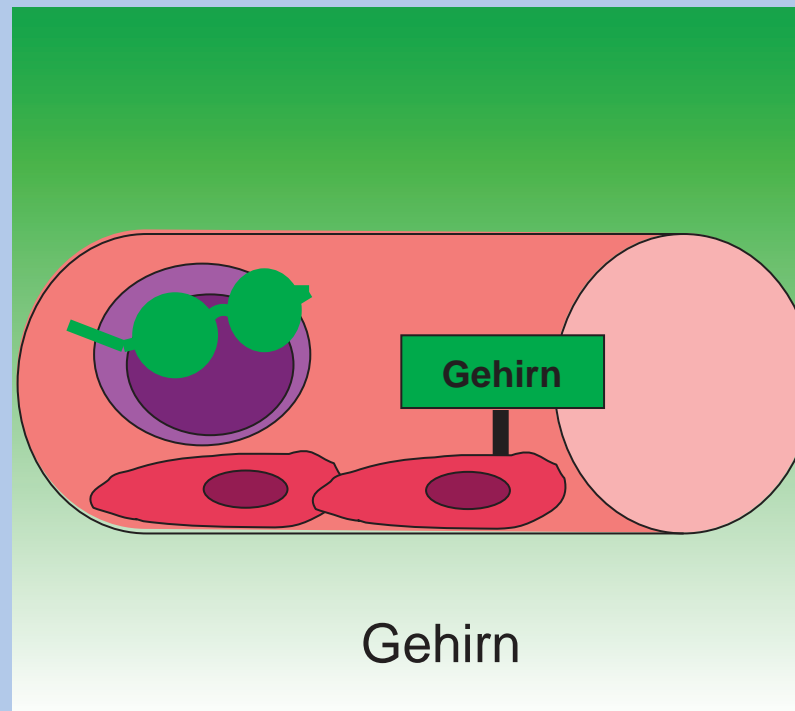
Vorwegweiser

Wegweiser

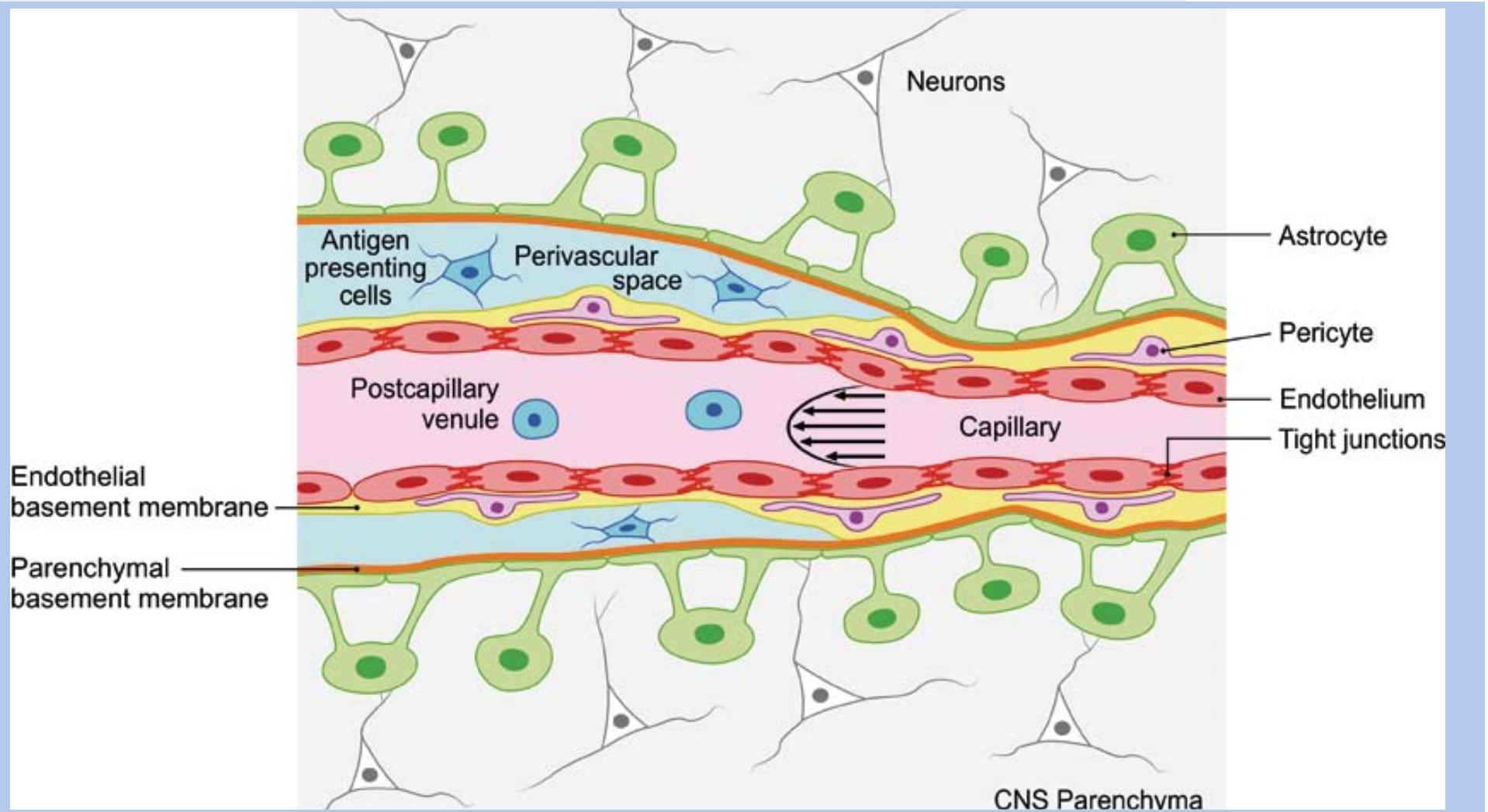
Ausfahrtschild



Wer programmiert die Lymphozyten auf das Ziel Gehirn?



Die Blut-Hirn Schranke – ein zweiter Blick



Immunprivileg des ZNS ist ein historisches Konzept!

