

Teufelskreis führt zu Verlust von Gehirnzellen im Alter

Der so genannte CB1-Rezeptor ist für die berauschende Wirkung von Cannabis verantwortlich. Zusätzlich dient er aber wohl auch als eine Art „Sensor“, mit dem Neuronen die Aktivität bestimmter Immunzellen im Gehirn messen und kontrollieren. In diese Richtung deutet zumindest eine aktuelle Studie der Universität Bonn. Fällt der Sensor aus, können chronische Entzündungen die Folge sein - vermutlich der Auftakt zu einem gefährlichen Teufelskreis. Die Publikation ist online in der Zeitschrift „Frontiers in Molecular Neuroscience“ erschienen.

Bei der Hirn-Alterung spielt die Aktivität der so genannten Mikrogliazellen eine wichtige Rolle. Diese sind Teil der Immunabwehr im Gehirn: Sie spüren zum Beispiel Bakterien auf und verdauen sie, eliminieren aber auch erkrankte oder defekte Nervenzellen. Über Botenstoffe informieren sie zudem andere Abwehrzellen und setzen so eine konzertierte Aktion in Gang, um das Denkkorgan zu schützen: eine Entzündung.

Dieser Schutzmechanismus hat unerwünschte Begleiterscheinungen; so kann er auch Schäden in gesundem Hirngewebe anrichten. Entzündungen werden daher in der Regel streng kontrolliert. „Man weiß, dass dabei die so genannten Endocannabinoide eine wichtige Rolle spielen“, erklärt Dr. Andras Bilkei-Gorzo vom Institut für Molekulare Psychiatrie der Universität Bonn. „Das sind vom Körper gebildete Botenstoffe, die quasi als Brems-Signal wirken: Sie unterbinden die entzündliche Aktivität der Gliazellen.“

Endocannabinoide entfalten ihre Wirkung, indem sie an spezielle Rezeptoren binden. Davon gibt es zwei verschiedene Sorten, CB1 und CB2 genannt. „Mikrogliazellen haben jedoch so gut wie keine CB1-Rezeptoren“, betont Bilkei-Gorzo. „Sie sind daher auf dem CB1-Ohr taub. Und dennoch reagieren sie auf die entsprechenden Brems-Signale - warum, war bislang rätselhaft.“

Neuronen als „Mittelsmänner“

Die Bonner Wissenschaftler konnten nun Licht ins Dunkel bringen. Demnach sprechen die Brems-Signale nicht direkt zu den Gliazellen, sondern über Mittelsmänner - eine bestimmte Gruppe von Neuronen. Denn diese verfügt über eine große Zahl von CB1-Rezeptoren. „Wir haben Labormäuse untersucht, in denen der Rezeptor bei diesen Neuronen ausgeschaltet war“, erklärt Bilkei-Gorzo. „In den Tieren war die entzündliche Aktivität der Mikrogliazellen dauerhaft erhöht.“

In Kontrollmäusen mit funktionsfähigem CB1-Rezeptor waren die hirneigenen Abwehrtruppen dagegen im Normalfall inaktiv. Das änderte sich erst, wenn es Anzeichen für eine Infektion gab. „Wir nehmen aufgrund unserer Ergebnisse an, dass die Neuronen die Aktivität der Mikrogliazellen kontrollieren“, sagt Bilkei-Gorzo. „Ob das in Menschen ebenfalls so ist, können wir allerdings noch nicht sagen.“

In Mäusen könnte das Ganze folgendermaßen ablaufen: Sobald Mikrogliazellen einen bakteriellen Angriff oder einen Defekt entdecken, schalten sie in den Entzündungs-Modus. Sie beginnen dann auch damit, selbst Endocannabinoide zu produzieren. Diese aktivieren den CB1-Rezeptor der Neuronen in ihrer Nachbarschaft. Dadurch informieren sie die Nervenzellen darüber, dass gerade im Gehirn eine Abwehrschlacht tobt. Die Neuronen können dann gegebenenfalls die Immunreaktion

zügeln. Dazu produzieren sie Proteine, die an ihre Oberfläche wandern und dort Kontakt zu den Mikrogliazellen aufnehmen. Als Folge fahren diese ihre Entzündungsreaktion wieder herunter. Ähnliche Regulations-Mechanismen scheint es auch bei einer anderen Sorte von Gliazellen zu geben, den Astro-Gliazellen, wie die Wissenschaftler zeigen konnten.

Im Alter, aber auch bei Demenzerkrankungen wie Alzheimer, bildet das Hirn immer weniger Endocannabinoide. Dadurch komme es möglicherweise zu einer Art Teufelskreis, vermutet Bilkei-Gorzo: „Da die neuronalen CB1-Rezeptoren nicht mehr genügend aktiviert werden, sind die Gliazellen fast ständig im Entzündungsmodus. Als Folge sterben weitere Neuronen ab, so dass die Immunreaktion nun noch weniger gebremst wird.“

Eventuell lässt sich dieser Teufelskreis mit Medikamenten durchbrechen. So hofft man unter anderem, mit Hilfe von Cannabis das Fortschreiten einer Demenz verlangsamen zu können. Denn dessen Inhaltsstoff, das Tetrahydrocannabinol (THC), ist ein starker Aktivator des CB1-Rezeptors – und zwar auch in Dosen, die so gering sind, dass sie keinen Rausch verursachen. Im vergangenen Jahr konnten die Bonner Forscher bereits zusammen mit Kollegen aus Israel zeigen, dass Cannabis bei Mäusen die Alterungsprozesse im Gehirn umkehren kann.

Publikation: Frank Ativie, Joanna A. Komorowska, Eva Beins, Önder Albayram, Till Zimmer, Andreas Zimmer, Dario Tejera, Michael Heneka und Andras Bilkei-Gorzo: Cannabinoid 1 Receptor Signaling on Hippocampal GABAergic Neurons Influences Microglial Activity; *Frontiers in Molecular Neuroscience*