

Wie das Immunsystem bei Alzheimer und Schmerzen helfen kann

Zwei Forscherteams aus Israel und den USA berichteten heute (8. Juli) auf dem FENS-Forum der Neurowissenschaften in Berlin über neue Erkenntnisse, wie Immun- und Nervensystem zusammenarbeiten. Professorin Michal Schwartz vom israelischen Weizmann Institute of Science erkundet eine radikal neue Strategie zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, bei der das Immunsystem gestärkt wird. Das Team um Professor Isaac Chiu von der Harvard Medical School in Boston entdeckte eine Möglichkeit, wie sich die extremen Schmerzen bei der nekrotisierenden Faszitis - einer Gewebe zerstörenden bakteriellen Infektion - mit Hilfe von Botulinumtoxin mildern sowie die lebensbedrohliche Infektion bekämpfen lassen.

- Michal Schwartz fand bei ihren Experimenten an Mäusen heraus, dass eine gezielte Stärkung des Immunsystems die bei der Alzheimer-Krankheit typischen Hirnschäden verhindern und kognitive Fähigkeiten wie Erinnerung und Orientierung erhalten kann.

Bisher nahmen viele Forscher an, dass es keine Kommunikation zwischen Gehirn und Immunsystem gibt. Auch galten Immunzellen, die in das Gehirn eindringen, als Verursacher der krankhaften, Hirngewebe zerstörenden Entzündungen, die mit der Alzheimer-Krankheit einhergehen. Die Behandlung zielte folglich darauf ab, das Immunsystem und somit Entzündungen zu unterdrücken. Tatsächlich jedoch, so Schwartz, schützt das Immunsystem das Gehirn vor Alzheimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. So entdeckte sie in den letzten Jahren vor allem, dass eine Adergeflecht genannte Hirnregion nicht nur Gehirnflüssigkeit (Liquor) produziert, sondern auch als Schnittstelle der sogenannten Blut-Hirn-Schranke fungiert, die den Übergang von Immunzellen ins Gehirn steuert. Wenn wir altern, erklärte die Forscherin, wird diese Kommunikation zwischen Immunsystem und Gehirn abgeschaltet.

„Wir haben das traditionelle Denken auf den Kopf gestellt“, sagte Schwartz. „Wir wissen jetzt, dass Entzündungen - statt Schäden zu verursachen - das Gehirn schützen und für die Reparatur von Hirngewebe unerlässlich sind.“ Sie führte Studien an speziell gezüchteten Mäusen durch, um die verlorene Kommunikation zwischen Gehirn und Immunsystem wiederherzustellen. Dabei fand sie heraus, dass in diesen Mausmodellen die Aktivierung des Immunsystems eine Kaskade von Prozessen auslöst. Dadurch gelangen Makrophagen und andere weiße Blutkörperchen ins Gehirn, die geschädigtes Nervengewebe verdauen.

Diese gesteigerte Immunaktivität verbesserte das Gedächtnis und die kognitive Leistung und milderte den Krankheitsverlauf.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine gezielte Aktivierung des Immunsystems außerhalb des Gehirns die krankhaften Prozesse einer fortschreitenden Alzheimer-Erkrankung im Gehirn positiv beeinflussen kann. Eine solche Immuntherapie wäre die erste krankheitsmodifizierende Behandlung für Alzheimer. Michal Schwartz strebt als nächste Phase ihrer Forschung eine klinische Studie an.

- Isaac Chiu und sein Team haben herausgefunden, wie die bakteriellen Verursacher der nekrotisierenden Faszitis - im Englischen „fleischfressende Krankheit“ - das Immunsystem unterdrücken und starke Schmerzen verursachen. Als die Forscher diesen Prozess mit Botulinumtoxin blockierten, stießen sie auf eine vielversprechende Strategie, wie die Faszitis und andere lebensbedrohliche bakterielle Infektionen behandelt werden könnten.

Die Arbeit bestätigt, dass Nozizeptoren - Nervenendigungen, die bei einer Gewebeschädigung

Schmerzsignale produzieren – und das Immunsystem während einer Infektion eng zusammenwirken. Demnach nehmen Nozizeptoren ähnlich wie das Immunsystem Bakterien und deren Gifte (Toxine) wahr, wodurch Überempfindlichkeit und Schmerzen ausgelöst werden.

Auslöser der nekrotisierenden Faszitis ist *Streptococcus pyogenes*. Dieses Eiterbakterium, erklärte Professor Chiu, „kapert das Immunsystem des Körpers, um sein eigenes Überleben zu sichern. Das verursacht immense Schmerzen und oft sogar den Tod der infizierten Person.“

Als Reaktion auf die schmerzauslösende Wirkung von *S. pyogenes* setzen Nozizeptoren eine Substanz frei, die im infizierten Gewebe das Immunsystem daran hindert, weiße Blutkörperchen zu rekrutieren, welche die Infektion bekämpfen könnten. Zudem blockiert die Substanz die Fähigkeit der Immunzellen, ein Enzym auszuschütten, das Bakterien tötet. Chius Team entdeckte jedoch, dass Botulinumtoxin *S. pyogenes* stoppen kann (Botulinumtoxin – „Botox“ – wird bisher in der kosmetischen Dermatologie und Migränebehandlung eingesetzt).

Bei Experimenten injizierten die Forscher Botulinumtoxin in Mäuse, bevor die Tiere mit *S. pyogenes* infiziert wurden. Dies verringerte die gewebezersetze Fähigkeit der Bakterien dramatisch und stärkte das Immunsystem. Auch nach einer Infektion verlangsamten Botulinumtoxin-Injektionen die Infektion und erhöhten den Einsatz von Immunzellen.

Derzeit stehen bei der Behandlung einer nekrotisierenden Faszitis nur zwei Therapien zur Verfügung: Operationen zur Entfernung des zerstörten Gewebes und Antibiotika, die in der Regel jedoch dem Ausmaß der Infektion nicht gewachsen sind. „Werden die Nozizeptoren mit Botulinumtoxin daran gehindert, ihre Neuropeptide freizusetzen“, erklärte Chiu, „stärkt dies das Immunsystem, so dass es die Bakterien besser abtöten kann.“

Professor Chius Arbeit zeigt, wie das periphere Nervensystem (wo sich Nozizeptoren befinden) die Immunantwort steuern kann, um eine Genesung zu ermöglichen. Zudem erhellt sie, wie das Immunsystem je nach Art der Infektion oder Verletzung unterschiedlich reagiert. „Es gibt ein Gleichgewicht“, erklärte Chiu: „Einige Nerven regen das Immunsystem an, andere hemmen es. Wir können jetzt beginnen, die molekularen Mechanismen im Detail zu studieren und nach Wegen zu suchen, wie sich die neuro-immune Kommunikation blockieren lässt.“

„Unsere Ergebnisse sind aufregend“, sagte Chiu. „Antibiotika helfen nur unzureichend bei lebensgefährdenden Infektionen. Gelingt es uns, das Immunsystem zu stärken, dann hoffen wir, neue Therapien gegen Schmerzen und Entzündungen entwickeln zu können.“

Symposium: S16 – Two to tango: Brain-immune interactions

Abstract: M Schwartz – How to harness systemic immunity to combat age-related dementia and Alzheimer's disease

I Chiu – Nociceptor neuron-immune signaling in pain and infection

Hinweise für Redaktionen

Professor Michal Schwartz – Department of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel <http://www.weizmann.ac.il/neurobiology/labs/schwartz/>

Professor Isaac Chiu, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston USA <https://www.hms.harvard.edu/dms/neuroscience/fac/Chiu.php>

Das 11. FENS Forum für Neurowissenschaften ist der größte Kongress für Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften in Europa. Organisiert wird er von der Föderation der Europäischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaften (FENS). Gastgeberin ist die deutsche Neurowissenschaftliche Gesellschaft. Mehr als 7000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 77 Ländern nehmen daran teil. Föderation der Europäischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaften wurde 1998 gegründet und hat 43 Mitgliedsgesellschaften in 33 europäischen Ländern. Als Organisation repräsentiert FENS 24,000 europäische Neurowissenschaftler.

<https://forum2018.fens.org/>

Further Reading (Chiu)

Blocking Neuronal Signaling to Immune Cells Treats Streptococcal Invasive Infection
Pinho-Ribeiro et al., 2018, Cell 173, 1-15 May 17, 2018 2018 Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.006>

Weitere Informationen:

<https://forum2018.fens.org/>