

# Mal was Neues

Spannende Forschung über den Zusammenhang von Entzündung und Nervensterben



Kürzlich hat eine Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf um Manuel Friese und Erstautor Benjamin Schattling eine zuvor unbekannte Veränderung in Nervenzellen entdeckt, die Entzündungsstress ausgesetzt waren<sup>1</sup>. Die Schlagzeile „Proteinsammlung schädigt Nervenzellen in der Multiplen Sklerose“ verbreitete sich schnell im Internet<sup>2</sup>. Das wäre schon eine Sensation, hätte man herausgefunden, was zum Nervenzelluntergang bei MS führt. Und tatsächlich ist die beschriebene Forschungsarbeit methodisch beeindruckend und inhaltlich ein Novum. Wir wollen sie uns näher anschauen:

Die Forscher gingen sehr methodisch vor. Sie isolierten entzündete Nervenzellen von EAE-Mäusen<sup>3</sup>, also dem gängigen Tiermodell für die schubförmige MS. Sie identifizierten aus 39 Genen, die in Zellen sowohl von Mäusen als auch in Proben von MS-Betroffenen durch die Entzündung aktiviert waren, dasjenige mit dem stärksten Aktivierungssignal: BSN. Das zugehörige BSN-Protein fand man vermehrt im gesamten Nervenzellkörper in einer für die Nervenzelle giftigen Menge. Wurde das BSN-Gen dagegen ausgeschaltet,

konnten sich die Mäuse schneller von ihrer Behinderung erholen. Offenbar ist die giftige Anhäufung des BSN-Proteins tatsächlich ausschlaggebend für die Ausprägung der Behinderung, die durch die immunvermittelte Entzündung entsteht. Auch wenn die Autoren nicht behauptet haben, dieser Mechanismus wäre auch bei den progredienten MS-Verläufen relevant, so haben sie doch in diese Richtung spekuliert. So schlugen sie vor, dieser Mechanismus der Anhäufung von BSN könne sich in Nervenzellen verselbstständigen, auch wenn die immunvermittelte Entzündung gar nicht mehr vorhanden sei.

### ***Bisherige Forschungs- und Behandlungsansätze***

Noch mal ein Blick auf die klinischen Fakten: Die MS zeigt eine große Bandbreite an klinischen Symptomen, die schubförmig oder schleichend auftreten können. Für jeden einzelnen Betroffenen sieht die Krankheit anders aus. Mischformen schubförmig/chronisch sind häufig, und eine Zuordnung zur Lebensqualität lässt sich auch nicht erkennen. Als vor über zwanzig Jahren die Interferone auf den Markt kamen, wusste man noch sehr wenig über die pathologischen Grund-

lagen. Man ging jedoch von der Hypothese aus, MS sei eine Autoimmunerkrankung und die gesamte Krankheitspathologie werde von der immunologisch bedingten Entzündungsreaktion bestimmt. Würde diese Hypothese zutreffen, hätte sich mit einer Immuntherapie das Gesamtfortschreiten der Erkrankung grundsätzlich bremsen oder sogar beenden lassen können. Dies war jedoch nicht der Fall. Bis heute lässt sich weder mit den Interferonen noch mit all den anderen auf dem Markt befindlichen Immuntherapien die chronische Progredienz günstig beeinflussen oder verhindern.

Lange war es eine neurologische Grundüberzeugung, dass eine zunächst schubförmige Verlaufsform mit der Zeit in eine sekundär progrediente Verlaufsform übergehe, weil infolge der vielen Schübe so viele Schäden im zentralen Nervensystem entstanden seien, dass ein chronisches Nervensterben einsetze. Es gab auch viele Neurologen, die davon überzeugt waren, dass die primär progrediente MS eine andere Krankheit sei, weil ihr die schubförmige Phase fehle. Infolge ausgedehnter Grundlagenforschung ist man heute weiter, denn man fand heraus, dass das chronische Nervensterben von Anfang an stattfindet, also gleichzeitig mit den entzündlichen Vorgängen nachweisbar ist. Was sich unterscheidet, ist die Ausprägung. Im Durchschnitt überwiegt zu Beginn der MS die Entzündung und später die chronische Progredienz, doch gibt es auch da alle Varianten. Und die PPMS wäre eine Form, wo die Entzündungsaktivität auch zu Beginn sehr schwach ausgeprägt ist, aber doch vorhanden, weshalb mittlerweile auch ein Immunsuppressivum für die PPMS zugelassen ist<sup>4</sup>.

Während man sich von Schüben, die Ausdruck einer akuten Entzündung sind, meist ziemlich gut erholen kann, obwohl einzelne Betroffene eine sehr schlechte Rückbildung zeigen, trägt die schleichende Beeinträchtigungszunahme der chronischen Verlaufsform den größten Anteil an der bleibenden Behinderung der MS-Betroffenen. Trotz all dieser Unstimmigkeiten bleibt die Fachwelt bei ihrem Standpunkt, dass die Entzündung die Krankheitskomponente ist, die die chronische Neurodegeneration antreibt. Bestätigt sieht sie sich dadurch, dass man bei MS viele Auffälligkeiten im Immunsystem findet. Doch nie hat man nachgewiesen, wie genau die Entzündung zu einem Nervensterben führt. Aus diesem Grund ist das neue Forschungsergebnis der Hamburger Arbeitsgruppe bedeutsam. Es könnte der „missing link“ sein. Ist das wirklich so?

### **Wie ist diese neue Forschung einzuordnen?**

Es ist den Wissenschaftlern tatsächlich gelungen, einen konkreten toxischen Effekt der akuten Entzündungsreaktion bei MS in den zugehörigen Nervenzellen nachzuweisen. Es ist sogar ein möglicher neuer Therapieansatz gefunden worden, um die bleibende Beeinträchtigung, die durch die Entzündung entsteht, zu reduzieren. Das könnte Betroffenen helfen, einen Schub besser zu überstehen, sich schneller und besser zu erholen und schubbedingte, bleibende Defizite zu reduzieren. Es bleibt aber der Fakt bestehen, dass sowohl die Entzündung als auch die

Neurodegeneration gleichzeitig bei MS nachweisbar sind, man nicht weiß, was zuerst da war, und dass der Progredienz nicht durch eine Verhinderung der Entzündung Einhalt zu gebieten ist. Deshalb darf man aus dieser Forschungsarbeit keine voreiligen Schlussfolgerungen für die progredienten Verläufe ziehen.

Die Fokussierung auf immunvermittelte Pathomechanismen, die bei MS sicher eine gewisse Rolle spielen, hat den unvoreingenommen wissenschaftlichen Blick getrübt. Es herrscht eine Betriebsblindheit der Neurowissenschaftler, die andere Möglichkeiten gar nicht erst in Betracht ziehen, zumal eine mächtige Industrie daran interessiert ist, dass es so bleibt. Es wird Zeit, andere Therapieansätze für die chronisch progrediente MS zu finden, die nicht in das Immunsystem eingreifen. Denn wenn es doch umgekehrt sein sollte, nämlich dass der Erstmanifestation der MS die degenerative Pathologie vorangeht und die immunvermittelte Entzündung nur die Reaktion auf diesen Prozess ist, würde man sich dann sogar die gefährlichen Immuntherapien sparen können. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Change-MS-Studie sehr interessant, die 270 Patienten mit RRMS entweder mit Placebo oder dem HERV-Antikörper GNBAC1 gegen humane endogene Retroviren über ein Jahr behandelt hatte. Es gelang, die MRT-Befunde, die entzündlich bedingt sind, erheblich zu reduzieren, und auch die Hirnatrophie (Verringerung des Hirnvolumens) zu vermindern<sup>5</sup>. Bemerkenswert bei einer Therapie, die nicht immunmodulatorisch wirkt.

Warum fällt es den Grundlagenforschern so schwer, die Ursachen der chronischen Nervenschäden bei MS aufzuklären? Hier hilft nur: Weg mit den Scheuklappen, her mit neuen Forschungsansätzen!

Jutta Scheiderbauer