

Presseinformation

Durchbruch: Pathomechanismus einer seltenen Form der Hirnentzündung aufgeklärt

05. März 2020 – Das Susac-Syndrom ist eine seltene, aber schwere neurologische Erkrankung. Neuroimmunologen zeigten nun erstmals, wie es dabei zur Zerstörung von Hirnzellen kommt und wie sich dieser Prozess gezielt verhindern lässt [1]. Ein bereits auf dem Markt verfügbares Medikament stellt eine zielgerichtete Therapie dar und wurde Susac-Patienten mit Erfolg verabreicht.

Das Susac-Syndrom kommt wie ein Blitz aus heiterem Himmel. Schlägt er ein, ist nichts mehr wie zuvor: Innerhalb weniger Tage kommt es bei den Betroffenen zu Sehstörungen, Schwerhörigkeit und neurologischen Symptomen. Letztere gehen manchmal mit Benommenheit bis hin zum Koma, Verwirrtheit, Halluzinationen, Sprachstörungen, Lähmungen, Taubheitsgefühlen oder epileptischen Anfällen einher. Die Krankheit trifft vorwiegend Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren und kann über Monate bis Jahre in mehreren Episoden auftreten. Auch wenn sie selten ist, stellt sie eine wichtige Differentialdiagnose entzündlicher ZNS-Erkrankungen, inklusive Multiple Sklerose dar. Die genauen Mechanismen der seltenen Krankheit waren aber lange unklar, vermutet wurde eine autoimmune Entzündung der kleinsten Blutgefäße (Mikroangiitis) des Gehirns, der Netzhaut und des Innenohrs. Als Behandlung kamen daher bislang meistens unspezifisch-immunsuppressive Medikamente wie Kortison zum Einsatz.

Nun entschlüsselte ein international besetztes Team von Neuroimmunologen, was genau die Strukturen im Gehirn und Rückenmark beim Susac-Syndrom angreift. Damit haben sie ein konkretes Ziel gefunden, an dem nun ein Medikament ansetzen kann. Der Clou: Das probate Mittel dazu ist schon auf dem Markt. Bisher wird es vorwiegend zur Therapie der Multiplen Sklerose eingesetzt.

„Wir konnten zeigen: Das Susac-Syndrom ist eine Endotheliopathie, d.h. eine Erkrankung des Endothels, der Zellen, die die Blutgefäße auskleiden. Sie wird durch zytotoxische CD8-T-Zellen, eine ganz spezielle Sorte weißer Blutkörperchen (Leukozyten), vermittelt“, erläutert Dr. Catharina Groß. Sie leitet das Liquorlabor an der Universitätsklinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie (ITN) in Münster und ist Erstautorin der Studie [1], die nun in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht wurde. Groß und ihr Team haben Immunzellen aus dem Blut, Nervenwasser und im Hirngewebe von Susac-Patienten untersucht. So fanden sie heraus: Beim Susac-Syndrom werden unreife CD8-T-Zellen aktiviert, expandieren klonal und reifen zu zytotoxischen T-Zellen heran. Warum das geschieht, ist bisher unklar. Sicher ist jedoch: Die zytotoxischen T-Zellen sammeln sich in den kleinsten Blutgefäßen an und schütten Perforin und Granzym B aus – Proteine, die eigentlich Virusinfektionen und Krebszellen bekämpfen, indem sie

deren Zelltod auslösen. Im Fall des Susac-Syndroms kommt es aber zum Absterben körpereigener Zellen.

Dabei funktionieren Perforin und Granzym B wie Brecheisen, die die schützende Blut-Hirn-Schranke zerstören, und so die Tür zum zentralen Nervensystem (ZNS) öffnen. Die Blut-Hirn-Schranke ist eine von den Endothelzellen gebildete Barriere zwischen Blut und den Zellen des ZNS. Sie verhindert normalerweise, dass potenziell toxische Substanzen aus dem Blut ins Hirngewebe übertreten. Die CD8-T-Zellen sammeln sich an der Zellwand der kleinsten Gefäße (Kapillaren) im Gehirn, der Netzhaut und des Innenohrs. Dort heften sie sich an, zerstören mittels Perforin und Granzym B die schützende Endothelzellschicht und schädigen so die Innenwände von Blut- und Lymphgefäßen. Auf diese Weise werden – vergleichbar mit kleinsten Schlaganfällen – Kapillaren verstopft und das umgebende Gewebe stirbt wegen Mangel durchblutung ab. Es bleiben dauerhafte neurologische Schäden.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse konnten die Neuroimmunologen nicht nur endlich den Krankheitsmechanismus genau erklären, sondern sie entwickelten auch eine Idee für die Therapie: „Wir müssen verhindern, dass sich die zytotoxischen CD8-T-Zellen überhaupt an die Endothelzellschicht anheften und diese zerstören“, erläutert Dr. Catharina Groß. „Der Wirkstoff Natalizumab erfüllt genau diese Funktion und wird bereits erfolgreich zur Therapie der Multiplen Sklerose genutzt“, so Professor Sven Meuth, Münster.

Anhand eines Tiermodells, das Mitautor Professor Roland Liblau, Toulouse, entwickelt hatte, bewies das Forscherteam, dass es richtig lag. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Einwanderung von Leukozyten verhindert, indem er die entsprechenden Andock-Moleküle blockiert und so den zentralen Krankheitsmechanismus durchbricht. „Auf Basis dieser Daten haben wir vier Patienten mit Natalizumab behandelt und konnten zeigen, dass sich deren Symptome durch die Therapie deutlich verbesserten“, so Professor Heinz Wiendl, Münster, Direktor der Klinik für Neurologie mit ITN und einer der Letztautoren der Studie. Doch nicht nur beim sehr seltenen Susac-Syndrom ist das Zusammenspiel von zytotoxischen CD8-T-Zellen und dem Hirnendothel wichtig. Auch bei anderen entzündlichen und infektiösen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie zum Beispiel der zerebralen Malaria, spielt der entschlüsselte Mechanismus eine Rolle.

Literatur

[1] Gross CC, Meyer C, Bhatia U, Yshii L, Kleffner I, Bauer J, Tröscher AR, Schulte-Mecklenbeck A, Herich S, Schneider-Hohendorf T, Plate H, Kuhlmann T, Schwaninger M, Brück W, Pawlitzki M, Laplaud DA, Loussouarn D, Parratt J, Barnett M, Buckland ME, Hardy TA, Reddel SW, Ringelstein M, Dörr J, Wildemann B, Kraemer M, Lassmann H, Höftberger R, Beltrán E, Dornmair K, Schwab N, Klotz L, Meuth SG, Martin-Blondel G, Wiendl H*, Liblau R*. CD8+ T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation in Susac syndrome. Nat Commun. 2019 Dec 18;10(1):5779.

Pressekontakt

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

c/o albersconcept, Jakobstraße 38, 99423 Weimar

Tel.: +49 (0)36 43 77 64 23

Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

E-Mail: presse@dgn.org

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

sieht sich als wissenschaftliche Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren über 10.000 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern und zu verbessern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. www.dgn.org

Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Past-Präsident: Prof. Dr. Gereon R. Fink

Generalsekretär: Prof. Dr. Peter Berlit

Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531437930, E-Mail: info@dgn.org