

NEUROLOGIE

MULTIPLE SKLEROSE IN DER GRAUZONE

Bei der multiplen Sklerose schädigen Immunzellen die Nervenverbindungen in der weißen Hirnsubstanz. Doch das ist nur die halbe Wahrheit: Auch die Zellkörper der Neurone in der grauen Substanz werden attackiert.

Multiple Sklerose (MS) ist eine genetisch bedingte Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem die Nervenzellen des Gehirns angreift. Die Krankheit wird normalerweise im Frühstadium diagnostiziert. Bei der schubförmig remittierenden Verlaufsform durchleben die Patienten Phasen mit Symptomen wie Seh- und Gleichgewichtsstörungen oder Lähmungen, die dann wieder nachlassen. Dieses Krankheitsbild lässt sich mittels Tiermodellen gut erforschen. Dagegen wissen die Mediziner über die Faktoren, die den Krankheitsverlauf der

fortgeschrittenen progredienten Form bestimmen – bei denen sich die körperlichen Behinderungen schleichend verschlimmern – noch recht wenig. Dabei wären Einblicke in dieses Spätstadium der Erkrankung nötig, um die grundlegenden Ursachen besser behandeln zu können.

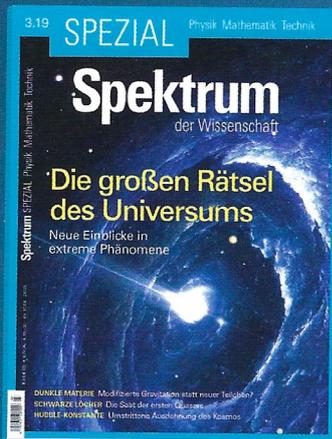
Als sicher belegt gilt, dass T-Zellen und Makrophagen die Entzündungsreaktionen der schubförmig remittierenden MS auslösen. Diese Immunzellen schädigen die weiße Substanz des Gehirns, in der die Nervenfasern der Neurone, die Axone, liegen. Ihr

Angriff richtet sich gegen Myelin, einer Mischung aus Lipiden und Proteinen, welche die Nervenfasern in der weißen Substanz umhüllt und damit isoliert und schützt (siehe »Zwei Angriffsziele der multiplen Sklerose«, S. 30 links).

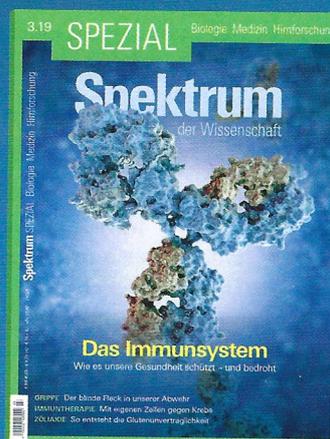
Die allmählich zunehmenden Zerstörungen in der sich oft anschließenden progredienten Phase finden dagegen vor allem in der grauen Hirnsubstanz statt, in der die Zellkörper der Neurone mit den Zellkernen liegen. Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken, unterbinden

Unsere Neuerscheinungen!

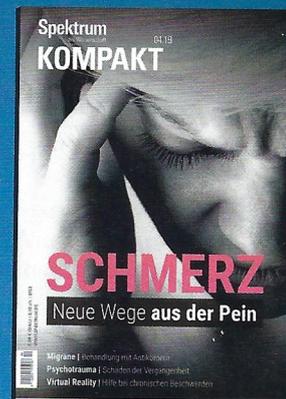
Alle
Sonderhefte
auch im
PDF-Format



Gravitation: Gibt es die Dunkle Materie wirklich? • Sternsysteme: Der Stammbaum der Sonne • Messkampagnen: Ein Himmel voller Exoplaneten • Detektoren: Eine Falle für Axionen • Dunkle Energie: Streit um Hubbles Erbe • € 8,90; ab 23.08. 2019



Gentherapie: Auftragskiller gegen Krebszellen • Zuckerkrankheit: Impfen gegen Diabetes • Zöliakie: Fatale Darmstörung • HIV: Die Achillesferse des Aidsvirus • Lob der Freundschaft • Langzeitfolgen: Ebolas zweiter Angriff • € 8,90



Technik: Virtuelle Therapie gegen Schmerzen • Antikörper gegen Migräne • Selbstmitgefühl: Sich selbst ein Freund sein • Psychotherapie: Besser leben trotz Pain • Psychotrauma: Schatten der Vergangenheit • € 5,90

Hier bestellen:

service@spektrum.de | Tel.: 06221 9126-743

www.spektrum.de/shop

mitunter den Eintritt in diese Phase, aber was diesen Übergang auslöst, ist unbekannt.

Dahinter stecken vermutlich unterschiedliche Entzündungsprozesse in der weißen sowie der grauen Substanz. Die Schlüsselfrage lautet demnach: Was veranlasst die Immunzellen, in diese verschiedenen Hirnregionen einzudringen und sie zu schädigen? Um das zu klären, verglich die Arbeitsgruppe von Alexander Flügel von der Universität Göttingen bei Ratten die Wanderung von zwei Sorten an T-Zellen: solche, die das Myelin in der weißen Substanz attackieren, und jene, die sich gegen das Protein

β -Synuclein richten. Letzteres findet sich in der grauen Substanz und gilt als mögliches Ziel der Immun-attacke.

Bislang gingen die Mediziner davon aus, dass die Immunzellen die unterschiedlichen Hirnregionen durch Rezeptoren für entzündungsfördernde Chemokine aufspüren. Das konnten die Göttinger Wissenschaftler allerdings nicht bestätigen. Laut deren Experimenten finden die T-Zellen ihren Weg durch ihre Fähigkeit, spezifisch an ihr Zielprotein zu binden: Myelin-spezifische T-Zellen traten im Rattengehirn in der myelinreichen weißen Substanz auf, drangen aber kaum in

die graue Substanz vor. Im Gegensatz dazu schädigten T-Zellen, die β -Synuclein angreifen, vor allem die graue Substanz, wo sie Zytokine freigaben und damit die Neurone sowie die sie unterstützenden Gliazellen attackierten (siehe »Zwei Angriffsziele der multiplen Sklerose«, unten). Die Schäden traten hier dauerhaft auf – so wie es in der progredienten Phase der Krankheit zu erwarten ist.

Zusätzlich bestimmten die Forscher die Konzentrationen von myelin- und β -synucleinspezifischen T-Zellen in Blutproben von MS-Patienten. Ergebnis: Menschen mit schubförmig remit-

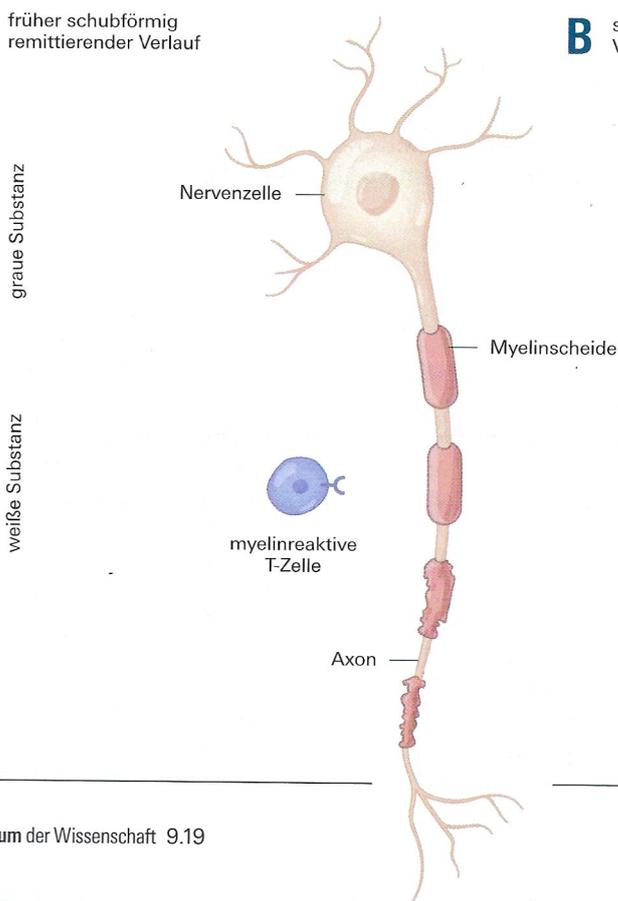
Zwei Angriffsziele der multiplen Sklerose

In der weißen Substanz des Gehirns liegen die Axone der Neurone, umgeben von einer lipidhaltigen Myelinscheide. Spezifische T-Zellen des Immunsystems attackieren das Myelin. Diese Autoimmunreaktion gilt als Schlüsselprozess in der Frühphase der multiplen Sklerose, der schubförmig remittierenden Verlaufsform (links).

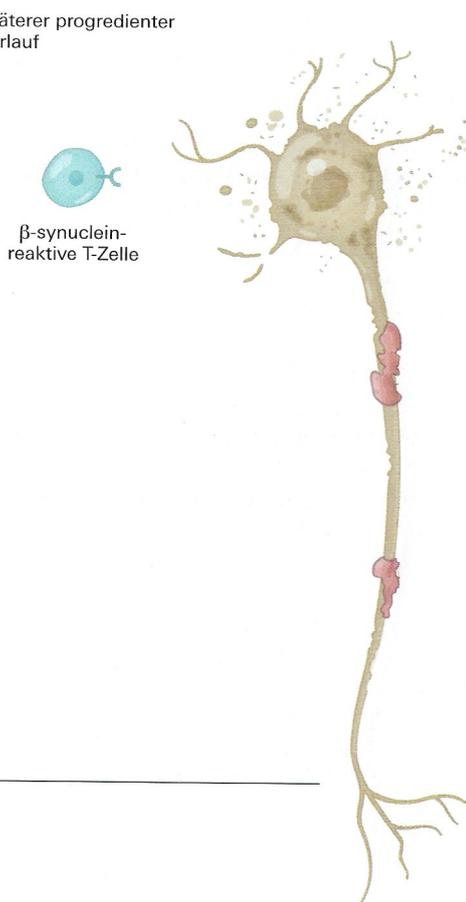
Später kann die Krankheit in die progrediente Form übergehen, bei der sich die körperlichen Behinderun-

gen schleichend verschlimmern. In dieser Phase werden vor allem die Nervenzellkörper zerstört, die den Zellkern beinhalten und in der grauen Hirnsubstanz liegen. Wie ein Team aus Göttingen jetzt anhand von Ratten und Blutproben von Patienten herausfand, scheinen die Zellzerstörungen auf T-Zellen zu beruhen, die das Protein β -Synuclein in der grauen Substanz erkennen (links).

A früher schubförmig remittierender Verlauf



B späterer progredienter Verlauf



tierender MS wiesen mehr myelinreaktive T-Zellen auf als gesunde Vergleichspersonen, wohingegen bei Patienten mit progredientem Verlauf mehr gegen β -Synuclein gerichtete Immunzellen auftraten. Am höchsten lag die Konzentration der β -synuclein-spezifischen Zellen bei Betroffenen, die schon sehr lange an der Krankheit litten. Demnach scheint tatsächlich β -Synuclein ein zentrales Angriffsziel während des späteren Krankheitsverlaufs zu sein – ausgelöst vermutlich durch einen Prozess namens Epitoperweiterung, bei dem einer ersten spezifischen Immunreaktion eine weitere Attacke gegen andere Proteine folgt.

Das Ausmaß der Schäden in der grauen sowie der weißen Substanz variiert oft bei den jeweiligen Verlaufsformen der Krankheit, was wohl auf den unterschiedlichen Spezifitäten der T-Zellen beruht. Hier könnten künftige Untersuchungen ansetzen. So ließe sich mittels Magnetresonanztomografie herausfinden, ob die Häufigkeit der verschiedenen T-Zellen mit der Lage und dem Ausmaß der Hirnschäden korreliert. Wenn wir mehr

über die Immunzellen wüssten, welche die graue Substanz angreifen, könnten wir die progredienten Krankheitsverläufe besser verstehen und damit neue Monitoring- und Behandlungsstrategien entwickeln.

Ähnliche Prozesse bei Parkinson

Die Entdeckung der für β -Synuclein spezifischen T-Zellen bei MS erinnert an eine andere neurodegenerative Krankheit: Im Blut von Parkinsonpatienten, bei denen ebenfalls die graue Substanz geschädigt wird, lässt sich das verwandte Protein α -Synuclein nachweisen. Beide Proteine sind im gesamten Nervensystem weit verbreitet und erfüllen ähnliche Funktionen. Sie treten in den Synapsen zwischen den Nervenzellen auf und regulieren intrazelluläre Transportprozesse. Die Familie der Synuclein-Proteine könnte demnach eine Verbindung zwischen Parkinsonkrankheit und MS darstellen. Generell spielen die Proteine der grauen Substanz bei chronischen neurodegenerativen Erkrankungen wohl eine stärkere Rolle als bislang vermutet.

Wissenschaftler sollten nun genauer untersuchen, wie die Synuclein attackierenden T-Zellen funktionieren und wie man deren Menge mit gezielter Immuntherapie beeinflussen kann. Dadurch ließen sich bisher unbekannte Mechanismen enthüllen, die der MS oder anderen Formen der Neurodegeneration zu Grunde liegen. Und nicht zuletzt könnte man damit die noch fehlenden Tiermodelle für die progrediente multiple Sklerose entwickeln. ◀

Jenna L. Pappalardo forscht als Doktorandin in der Arbeitsgruppe des Neurologen **David A. Hefler** von den Departments of Neurology und Immunobiology der Yale School of Medicine.

QUELLE

Lodygin, D. et al.: β -Synuclein-reactive T cells induce autoimmune CNS grey matter degeneration. *Nature* 566, 2019

nature

© Springer Nature Limited
www.nature.com
Nature 566, S. 465–466, 2019

MAGIC: THE GATHERING DAS KOMPLEXESTE SPIEL VON ALLEN

Überraschung für algorithmische Spieltheoretiker: Nie hätten sie sich träumen lassen, dass ein Spiel so komplex sein kann. Doch »Magic« überfordert selbst die leistungsfähigsten Rechner mitunter gewaltig.

Wer im September 2018 in Las Vegas war, konnte einer Szene Zeuge werden, die an die beliebte Fernsehserie »The Big Bang Theory« erinnerte: In einem Raum bekämpften sich 24 erwachsene Männer mit bunten Fantasy-Spielkarten, auf denen magische Kreaturen und Zaubersprüche abgebildet sind. Tatsächlich handelte es sich um die jährlich stattfindende »Magic: The Gathering«-Weltmeisterschaft, bei der die Spieler um Preisgelder von insgesamt 300 000 Dollar wetteifern.

Mittlerweile hat das Kartenspiel auch in wissenschaftlicher Hinsicht viele Menschen in seinen Bann gezo-

gen, denn es scheint jahrzehntealte Überzeugungen von Spieltheoretikern über den Haufen zu werfen: Offenbar ist Magic mit seinen vielen Karten, komplizierten Regeln und ausgeklügelten Strategien für Computer eine größere Herausforderung, als Informatiker für möglich gehalten haben.

Das Hauptinteresse von algorithmischen Spieltheoretikern ist es, Gewinnstrategien für laufende Spiele zu berechnen. Je schwerer es einem Computer fällt, den Ausgang einer Partie für optimale Spielzüge vorherzusagen, desto komplexer stufen Informatiker ein Spiel ein. Magic scheint hier im Vergleich mit anderen auf

besondere Weise herauszusteichen: Wie der Informatiker Alex Churchill aus Cambridge in Großbritannien nun mit Stella Biderman vom Georgia Institute of Technology in Atlanta und Austin Herrick von der University of Pennsylvania in Philadelphia in einer auf ArXiv veröffentlichten Arbeit festgestellt hat, lässt sich der Ausgang eines Magic-Duells nicht immer vorhersagen – damit handelt es sich um das komplexeste aller Spiele.

Um zwischen verschiedenen Schwierigkeitsstufen zu unterscheiden, teilen theoretische Informatiker Probleme in so genannte Komplexitätsklassen ein. Dabei ist entschei-