Interaktionen zwischen Immunsystem und zentralem Nervensystem (I)

J.

Fischer

Amalienstraße

Zusammenfassung

Seit langem bekannt ist eine Immunmodulation durch das zentrale Nervensystem über die endokrine Regulation. Psychische Belastungssituationen führen zur immunsuppressiven Kortisolausschüttung mittels der hypothalamo-hypophysoadrenocortikalen Steuerung. In den letzten Jahren wurde aber auch eine direkte Innervation von lymphatischem Gewebe nachgewiesen. Durch Neurotransmitter erfolgt hier über entsprechende Rezeptoren an den Oberflächen der immunkompetenten Zellen eine Informationsübermittlung. Dieser Informationsaustausch ist aber bidirektional, da Zytokine ZNS-Wirkungen zeigen und in neuroendokrine Rückkopplungsschleifen eingebunden sind. Eine Immunmodulation erfolgt auch über Liganden von Opiatrezeptoren, so daß Ereignisse, die mit einer Endorphinausschüttung einhergehen, wissenschaftliche Beachtung verdienen. Obwohl die Tumorzellproliferation in in vitro- und in vivo-Experimenten durch Komponenten der aufgezeigten psychoneuroendokrinoimmunologischen Verbindungswege beeinflusst wird, bleibt bei der Komplexität der Gesamtregulation der vernetzten Systeme die klinische Bedeutung für die Onkologie noch unklar.

H. W. Kappauf

Korrespondenzadresse: Dr. Jürgen Fischer, Abt. Innere Medizin-Onkologie, Thorax-Klinik LVA Baden, Amalienstraße, D-6900 Heidelberg-Rohrbach (BRD)

Die Montagmittagssitzung betrachtete die Interaktionen zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem. In vier verschiedenen Vorträgen wurden die aktuellen experimentellen Befunde präsentiert, die sowohl die anatomische als auch die humorale Verbindung zwischen ZNS und Immunsystem beleuchten. Die einzelnen Berichte versuchten, Licht auf die verschiedenen Parameter dieses komplexen Netzwerkes zu werfen, das gegenwärtig erst teilweise verstanden ist.

Karen Bulloch demonstrierte überzeugend die Innervation von lymphatischen Organen. Mittels neuerer Techniken konnte sie zeigen, daß bestimmte Agenzien nach Injektion in lymphatische Organe später in den Neuronen, die von diesen lymphatischen Organen wegführen, nachgewiesen werden können.

Da Lymphzellen mobil sind und sich innerhalb des Körpers in ständiger Bewegung befinden, sollte man annehmen, daß diese Immunzellen Rezeptoren für die entsprechenden Neurotransmitter wie z. B. Noradrenalin auf ihrer Oberfläche tragen müssen, wenn sie Signale dieser Neurotransmitter empfangen sollen. Solche Rezeptoren für eine ganze Reihe von Neurotransmittern, z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Histamin, Dopamin, Substanz P, Opiate und andere können in der Tat auf verschiedenen Zellen des Immunsystems nachgewiesen werden. Die Anzahl der Rezeptoren sowie die Bindungsaffinität sind bestimmt worden. Aus diesen Befunden ergibt sich die Frage, ob diese Rezeptoren eine funktionelle Bedeutung haben. Ändern sich z. B. Anzahl und Affinität dieser Rezeptoren während der Reifung und Differenzierung von Immunzellen?

Um Antworten auf diese Frage zu finden, wurden Immunzellen durch sogenannte Mitogene stimuliert und aktiviert. Die Resultate solcher Experimente zeigen, daß bei Aktivierung von Immunzellen die Anzahl, aber nicht die Affinität von Beta-adrenergen Rezeptoren verändert

wird. Somit scheint eine differentielle Regulierung der Anzahl der entsprechenden Rezeptoren während verschiedener Stadien der Differenzierung dieser Zellen möglich zu sein. Daraus könnte man schließen, daß Immunzellen in verschiedenen Differenzierungsstadien möglicherweise unterschiedlich auf Signale des neuroendokrinen Systems reagieren.

Der Vortrag von Hugo Besedovsky beschäftigte sich ebenfalls mit den komplexen Interaktionen zwischen zentralem Nervensystem und Immunsystem. Allerdings wurde hier deutlich, daß diese Interaktionen nicht nur durch Neurotransmitter reguliert werden. Während der letzten ein bis zwei Dekaden sind die Hormone des Immunsystems, die sogenannten Lymphokine oder Zytokine, identifiziert und molekular charakterisiert worden. Diese Zytokine regeln spezifisch Wachstum und Differenzierung von Immunzellen. In letzter Zeit wird jedoch mehr und mehr deutlich, daß zumindest einige dieser Zytokine zusätzliche pleiotrope Wirkungen auch außerhalb des Immunsystems aufweisen, vor allem auch Effekte im neuroendokrinen System zeigen. Besedovsky und seine Mitarbeiter haben sich vor allem mit der Wirkung von Interleukin-1 auf das Endokrinium beschäftigt. Interleukin-1 wird von Makrophagen, aber auch von B-Lymphozyten sezerniert und spielt eine zentrale Rolle bei der Aktivierung bzw. Regulierung des Immunsystems. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß Interleukin-1 die Konzentration von Adrenokortikotropem Hormon (ACTH) und Kortikosteron erhöht. Somit hat Interleukin-1 einen Einfluß auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Vorläufige Daten weisen darauf hin, daß weitere Zytokine, wie z. B. Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor ebenfalls Einfluß auf das Neuroendokrinium haben. Michael Ruff hat die Effekte von Neurotransmittern auf die Funktion von Makrophagen untersucht. Makrophagen stellen eine heterogene Population von Zellen dar, zu denen unter anderem die Langerhans'schen Zellen, Osteoklasten und die Mikroglia gehören. Ruff und Kollegen konnten nachweisen, daß Makrophagen durch geringe Konzentration von Neuropeptiden sowie Opiaten, Bombesin oder Substanz P zur Migration angeregt werden. Das bedeutet, daß diese

Fischer

15

Makrophagen Rezeptoren für die entsprechenden Neurohormone auf ihrer Oberfläche tragen. Tatsächlich konnten solche Rezeptoren nachgewiesen werden.

Im letzten Vortrag dieser Nachmittagssitzung präsentierte Raz Yirmiya seine Befunde hinsichtlich des Einflusses von Streß und Opiaten auf die Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Die Ergebnisse zeigen, daß sowohl Streß als auch Opiate Tumorstadium in vivo steigern. Gleichzeitig kann eine Herabsetzung der Aktivität der NK-Zellen in vitro beobachtet werden. Das legt die Vermutung nahe, daß eine Verbindung zwischen dem immunsuppressiven und dem tumorstadiumssteigernden Effekt anzunehmen ist. Nachdem diese experimentellen Daten vorgelegt worden waren, die eine anatomische Innervation lymphoider Organe zeigten, aber auch die Präsenz funktioneller Rezeptoren für Neurotransmitter auf Immunzellen (B-Zellen, T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen), schließlich eine Beeinträchtigung der Aktivität von NK-Zellen durch Streß oder Streßhormone, Regulierung der Migration von Monozyten durch Neurotransmitter, Einfluß von Zytokinen des Immunsystems auf die Ausschüttung von Neuropeptiden bzw. Streßhormonen, zeigte die anschließende Diskussion, daß sehr unterschiedliche Probleme und Fragestellungen bearbeitet werden müssen.

Auf der einen Seite besteht klare experimentelle Evidenz, daß tatsächlich eine Beziehung besteht zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem. Einige der Faktoren, die diese

Verbindung herstellen, sind bereits identifiziert: Gemeinsame Rezeptoren, Neurotransmitter, die die Funktion von Immunzellen beeinflussen, Zytokine, die zur Ausschüttung von Neuropeptiden führen. Methoden für die Identifizierung und Messung des Effekts weiterer solcher Substrate der Kommunikation zwischen den beiden Systemen können erarbeitet werden.

Auf der anderen Seite scheint eine weitere enge Verbindung zwischen dem neuroendokrinen System und der psychosozialen Situation eines Individuums zu bestehen. Seit langem sind sogenannte Stresshormone und andere Mediatoren bekannt, die in Belastungssituationen in verstärkter Weise ausgeschüttet werden. Hierzu gehören vor allem ACTH und Corticosteroid, aber auch Opiate und eine große Anzahl weiterer Neuropeptide. Erhebliche Probleme ergeben sich allerdings noch bei der präzisen Definition von Stress.

Manche Stressoren scheinen die Funktion des Immunsystems zu steigern, andere verringern sie. Wahrscheinlich hat kurzzeitiger Stress andere Auswirkungen als länger anhaltender Stress. Wir wissen auch, daß Stress unterschiedliche Auswirkungen hat, je nachdem, ob man ihm ausweichen kann oder nicht. Allerdings erhebt sich die Frage, ob Stress, dem man ausweichen kann, noch als Stress bezeichnet werden kann. Dies führt auch zu der wichtigen Frage, inwiefern vor allem die individuelle Fähigkeit, mit Stress emotional umzugehen, eine Rolle spielt. Unter anderem in diesem Zusammenhang sind im Laufe der Diskussion Arbeitshypothesen entstanden, die davon ausgehen, daß Immunfunktionen innerhalb bestimmter Grenzen variieren können und funktionell unbeeinträchtigt sogar von extremen Stressfaktoren bleiben können. Somit müssen auch extreme Stressfaktoren nicht notwendigerweise zu länger anhaltender oder krankhafter Störung des Immunsystems führen. Welche zusätzlichen Faktoren schließlich diesen Rahmen der normalen Variation sprengen und zu nachhaltiger Störung des Immunsystems führen können, ist zur Zeit noch unklar.

Insgesamt bestand weitgehende Einigkeit darüber, daß die vorgelegten Forschungsergebnisse die Möglichkeit des Einflusses des Neuroendokriniums bzw. von Stresshormonen oder Stressfaktoren auf die Funktion des Immunsystems nahelegen. Allerdings ist offen, ob diese beobachteten Regulationsmechanismen bei der Entstehung oder Aufrechterhaltung verschiedener Erkrankungen, insbesondere von Krebserkrankungen, eine entscheidende Rolle spielen. Aus den dargelegten Resultaten und Überlegungen sollten sich zukünftig weitere Forschungsansätze ergeben. Das sich abzeichnende Netzwerk zwischen den drei sich teilweise überlappenden Systemen ZNS, endokrines System, Immunsystem muß weiter erforscht werden. Daneben muß eingehend geprüft werden, ob sich aus diesen Befunden auch therapeutische Konsequenzen ergeben, die dann die Erarbeitung entsprechender Strategien erfordern.