

Bidirektionale Interaktion zwischen Nervensystem und Immunsystem: Klinische Implikationen



OA PD Dr. Thomas Seifert-Held, MBA

Das zentrale Nervensystem (ZNS) steht in bidirektionalem Kontakt mit den sekundären lymphatischen Organen. Kommt es peripher zu einem Entzündungsprozess, so aktivieren die dabei von dendritischen Zellen, Makrophagen oder anderen Zellen des Immunsystems freigesetzten Zytokine (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, IL-12, Interferon-gamma) das ZNS über Rezeptoren am peripheren sensorischen N. vagus oder gelangen über den Blutkreislauf zu den vegetativen Regulationszentren im Gehirn (paraventriculäre Organe). Auch im ZNS selbst, z.B. nach ischämischen Schlaganfall, freigesetzte Zytokine können die paraventriculären Organe stimulieren. Diese Signale gelangen weiter zum Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, der dann das Immunsystem über sympathische (Locus coeruleus, Grenzstrang) und parasympathische Efferenzen (Nucleus tractus solitarius, N. vagus) sowie durch Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden (HNR)-Achse beeinflusst.

Die immunsuppressive Wirkung von Glukokortikoiden als Endprodukt der HNR-Achse ist lange bekannt und wird therapeutisch genutzt. Neueren Untersuchungen zufolge beeinflussen das sympathische und parasympathische Nervensystem das Immunsystem in spezifischer Weise. Sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus innervieren sekundäre lymphatische Organe und vermitteln ihre Wirkung über die Freisetzung der Neurotransmitter Noradrenalin, Neuropeptid Y (NPY) und Acetylcholin (ACh) und deren Anbindung an Beta2-, NPY-Y1- und alpha7-nikotinerge ACh-Rezeptoren auf immunologischen Zellen. Die Stimu-

lation dieser Rezeptoren führt zu verringerter Produktion proinflammatorischer und gesteigerter Produktion antiinflammatorischer Zytokine.

Infektionen sind in der ersten Woche nach einem akuten ischämischen Schlaganfall eine häufige, bei bis zu einem Drittel der Patienten auftretende Komplikation. Insbesondere sind Pneumonien in dieser Phase mit schlechteren neurologischen Langzeitergebnissen und einer höheren Mortalität assoziiert. Die Häufigkeit von Infektionen nach einem Schlaganfall ist dabei höher als die Häufigkeit von Infektionen bei Patientinnen und Patienten, die wegen anderer Grunderkrankungen stationär betreut werden. Neben den durch den Schlaganfall bedingten, für Infektionen prädisponierenden Faktoren wie Immobilisation, Schluckstörung und Aspiration ist eine herabgesetzte Immunabwehr für das gehäufte Auftreten von Infektionen entscheidend. Diese, als „CNS injury-induced immunodepression syndrome (CIDS)“ bezeichnet, umfasst Einschränkungen in Zahl und Funktion der zirkulierenden Zellen des Immunsystems. Wenige Stunden nach einem Schlaganfall setzt eine Lymphopenie durch apoptotischen Untergang der Lymphozyten ein. Während die proinflammatorischen Th1-Lymphozyten in ihrer Funktion gehemmt werden, kommt es zu einem Überwiegen der antiinflammatorischen Th2-Lymphozyten. Darüber hinaus verlieren Makrophagen ihre Fähigkeit, über Antigen-Präsentation proinflammatorische Th1-Lymphozyten zu aktivieren.

Neben infektiösen Komplikationen in der frühen Phase nach einem Schlagan-

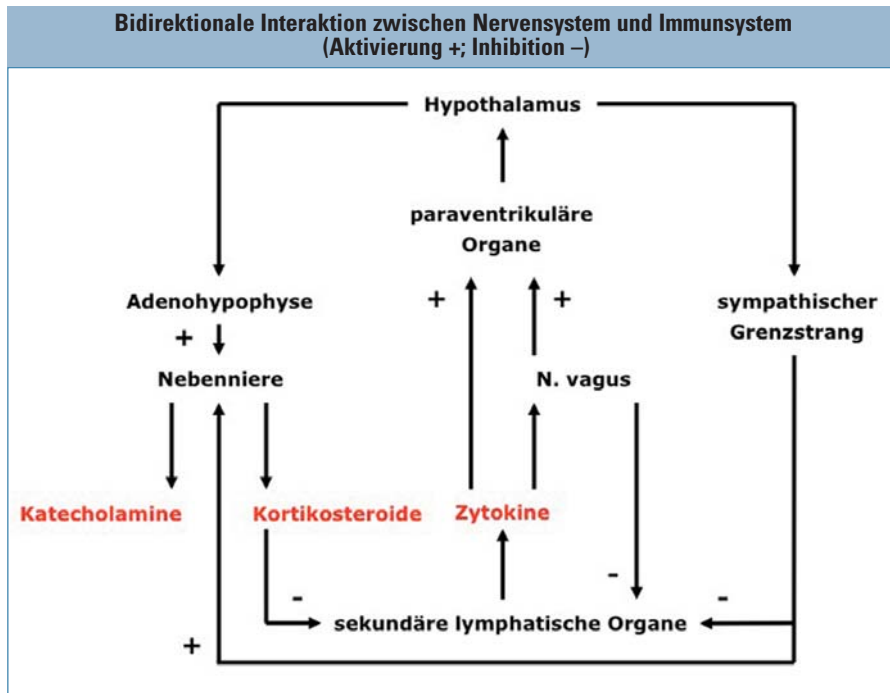
fall finden sich bei bis zu einem Fünftel dieser Patienten erhöhte Werte für Troponin T oder Troponin I. Diese sind mit schlechteren klinischen und neurologischen Langzeitverläufen und einer erhöhten Mortalität assoziiert. Erhöhte Troponin-Werte gehen teilweise mit EKG-Veränderungen einher, die eine kardiale Ischämie anzeigen, oder können auf Nicht-ST-Hebungs-Infarkte hinweisen.

Eine diffuse Schädigung des Myokards kann aber auch mit den nach Schlaganfall ansteigenden Plasmaspiegeln von Noradrenalin und Adrenalin im Zusammenhang stehen, bedingt durch die Sympathikusaktivierung nach ischämischer Schädigung des ZNS. Im Rahmen von Obduktionen fanden sich bei Schlaganfallpatienten spezifische myokardiale Schädigungen ohne arteriosklerotische Veränderungen der Koronargefäße. Eine sehr seltene, aber fulminante kardiale Komplikation einer neuroendokrinen Aktivierung nach akuter Schädigung des ZNS ist die Takotsubo-Kardiomyopathie (left ventricular apical ballooning syndrome). Dabei kommt es zu einer akuten massiven Einschränkung der linksventrikulären Funktion durch eingeschränkte Kontraktilität des linken Ventrikels in den apikalen Abschnitten bei erhaltener Kontraktilität basal im Bereich der Herzklappen. Ursache ist das durch massive Katecholaminausschüttung hervorgerufene „myocardial stunning“. Wird die akute Situation beherrscht, dann kommt es im Verlauf zu einer vollständigen Restitution der linksventrikulären Funktion. Die Takotsubo-Kardiomyopathie kann sowohl in psychischen und emotionalen Stresssituationen („broken heart

syndrome“) als auch im Rahmen einer Subarachnoidalblutung, eines Schädel-Hirn-Traumas oder eines ischämischen Schlaganfalls auftreten.

Kardiale Komplikationen nach Schlaganfall finden sich vermehrt bei Patienten mit ischämischen Infarkt in der rechtsseitigen Inselregion. Dies lässt eine Lateralisation der autonomen Funktionen im Hirn vermuten, wobei die Inselregion als Kontrollorgan kardiovaskulärer Funktionen eine besondere Rolle spielt. Experimentelle Läsionen der rechten Inselregion im Tierexperiment führen ebenso wie die Stimulation dieser Region bei chirurgischen Interventionen zu einem Anstieg der Herzfrequenz sowie des Blutdrucks. Läsionen der linksseitigen Inselregion bewirken eine Senkung von Herzfrequenz und Blutdruck im Tierrmodell. Diese Beobachtungen sprechen für eine Prädominanz des Sympathikus auf der rechten und des Parasympathikus auf der linken Hirnhemisphäre. Die an kardialen Komplikationen beobachtete Lateralisation autonomer Funktionen wirft die Frage auf, inwieweit auch die immunologischen Veränderungen nach einem Schlaganfall von der betroffenen Hemisphäre abhängen. Klinische Studien erbrachten jedoch bisher keinen eindeutigen Hinweis auf eine Beziehung zwischen Infarkttopographie und Infektionsrisiko.

Die neuen Erkenntnisse über die pathophysiologischen Vorgänge, welche nach einem Schlaganfall für das vermehrte Auftreten von Infektionen verantwortlich sind, führten zu neuen therapeutischen Ansätzen. Eine antibiotische Prophylaxe mit Moxifloxacin (Avelox®) erwies sich im Tierexperiment als wirksam. Ein Nutzen einer Antibiotika-Prophylaxe konnte jedoch in klinischen placebokontrollierten Studien mit Patienten bisher nicht eindeutig belegt werden. Die prophylaktische Gabe von Moxifloxacin in der PANTHERIS-Studie zeigte in der Per-protocol-Analyse, nicht jedoch in der Intention-to-treat-Analyse eine signifikante Reduktion der Infektionen nach Schlaganfall. Mortalität und neurologische Langzeitergebnisse blieben in dieser Studie unbeeinflusst von der Gabe des Antibiotikums. In der ESPIAS-Studie mit prophylaktischer Gabe von Levofloxacin (Tavanic®) zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Infektionen im Vergleich zu Placebo, jedoch ergaben sich schlechtere neurologische Langzeitergebnisse für die Patientinnen und Patienten,



die Levofloxacin erhielten. Dies könnte seine Ursache in möglichen exzitatorischen Effekten dieser Substanz im ZNS haben. Demgegenüber zeigte die prophylaktische Gabe von Mezlocillin/Sulbactam unmittelbar nach Schlaganfall in der MISS-Studie signifikant weniger Infektionen und bessere neurologische Langzeitergebnisse im Vergleich zu Placebo. Das bessere neurologische Outcome der mit Mezlocillin behandelten Patientinnen und Patienten könnte jedoch auch auf einen neuroprotektiven Effekt dieser Substanz zurückzuführen sein, was für einige Beta-Laktam-Antibiotika im Tierversuch gezeigt wurde. Gegenwärtig kann aus diesen Studien jedoch keine Empfehlung zur prophylaktischen Gabe eines Antibiotikums in der frühen Phase nach Schlaganfall abgeleitet werden.

Die Hemmung der sympathischen Aktivierung durch den unspezifischen Betablocker Propranolol (Inderal®) im Tiermodell bewirkt eine signifikante Reduktion der Infektionsrate und eine verminderte Mortalität. Eine retrospektive Untersuchung ergab eine geringere Mortalität und weniger Pneumonien bei Patienten, die nach einem akuten ischämischen Schlaganfall mit Betablockern behandelt wurden. Prospektive klinische Studien mit der Gabe von Propranolol in der frühen Phase nach ischämischen Schlaganfall werden gegenwärtig durchgeführt. Ziel aller beschriebenen

tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen ist es, für die Akutbehandlung des Schlaganfalls über Maßnahmen zur Reperfusion hinaus weitere therapeutische Konzepte zu entwickeln, um die Mortalität zu senken und die neurologischen Langzeitergebnisse zu verbessern. Die Mechanismen der autonomen und neuroendokrinen Aktivierung bieten dafür mögliche Ansatzpunkte.

OA PD Dr. Thomas Seifert-Held,
MBA
Univ.-Klinik für Neurologie
Medizinische Universität Graz
thomas.seifert@medunigraz.at