

Virusalarm im Gehirn

Millionen Menschen sind der Aids-epidemie bereits zum Opfer gefallen. Der Erreger HIV macht auch vor dem Nervensystem nicht Halt und zerstört hier bestimmte Neurone – die Folge: Demenz! Mediziner wie die Düsseldorfer Aidsforscherin **Gabriele Arendt** suchen nach Wegen, um die immer noch unheilbare Erkrankung zu bekämpfen.

VON GABRIELE ARENDT

AUF EINEN BLICK

Demenz durch HIV

1 Der Aids-erreger befällt Immunzellen und zerstört so den Schutzschild des menschlichen Körpers.

2 HIV gelangt auch ins Gehirn und schädigt sowohl direkt als auch indirekt die Hirnzellen, was Demenz auslöst.

3 Die Vermehrung des Virus lässt sich zwar medikamentös verlangsamen, aber nicht gänzlich unterbinden. Da Zytokine bei den neurologischen Ausfällen von HIV-Patienten eine wichtige Rolle spielen, setzen hier neue Therapieveruche an.

Im Jahr 1980 bemerkte ein kanadischer Flugbegleiter einen braunen Fleck auf seiner Haut. Vermutlich machte er sich zunächst keine größeren Sorgen – bis sein Arzt eine besondere Form der Krebserkrankung diagnostizierte, die normalerweise nur bei geschwächtem Immunsystem ausbricht. Der Steward, der 1984 starb, ging als »Patient O« in die Geschichte einer tödlichen Seuche ein.

Etwa zur gleichen Zeit häuften sich in den USA sowie in Europa merkwürdige Krankheitsfälle, die zunächst scheinbar nur homosexuelle Männer wie den Patienten O betrafen. Die Immunabwehr der Betroffenen war komplett zusammengebrochen – mit dramatischen Folgen: Viele Patienten erlagen an sich harmlosen Infektionen. Die Ursache blieb zunächst rätselhaft. Als auch Empfänger von Bluttransfusionen erkrankten, verdichtete sich der Verdacht, ein Virus könne die Immunschwäche auslösen. 1982 erhielt die neue Krankheit einen Namen: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, also erworbenes Immunschwächesyndrom – abgekürzt Aids.

Im Jahr darauf präsentierten Wissenschaftler um Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier vom Pariser Institut Pasteur elektronenmikroskopische Aufnahmen von Viren aus Lymphknotenzellen eines Aidspatienten (siehe Bild S. 57). Dass es sich dabei tatsächlich um den gesuchten Erreger handelte, konnten die französischen Forscher 1984 nachweisen. Zeitgleich stieß der US-amerikanische Virologe Robert Gallo von den National Institutes of Health in

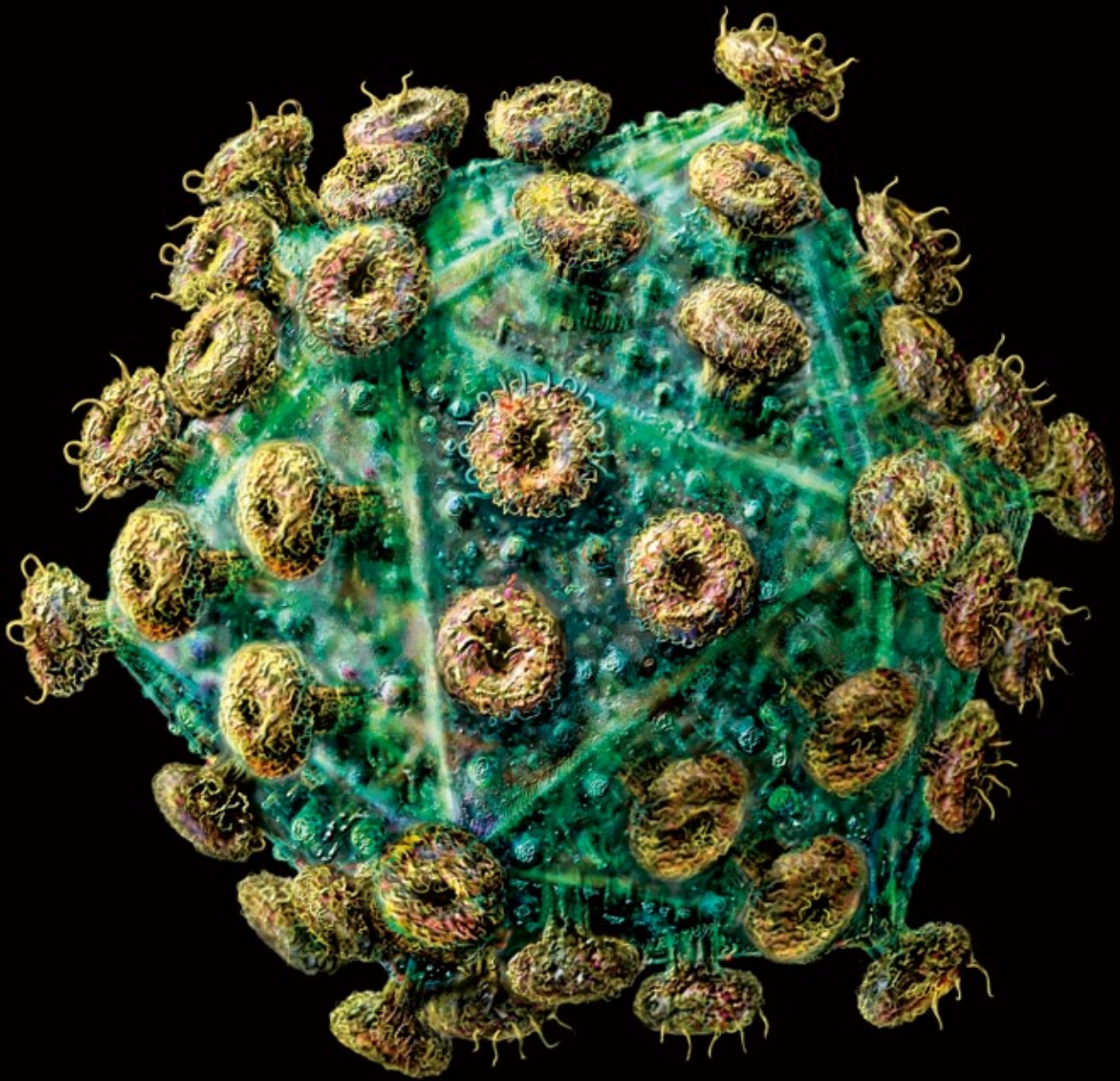
Bethesda ebenfalls auf das Virus. Den Streit um die Ehre der Erstentdeckung entschied erst 2008 das Stockholmer Nobelpreiskomitee, als es Barré-Sinoussi und Montagnier den Medizin-nobelpreis zusprach und Gallo leer ausging. Bereits 1985 hatte sich eine internationale Arbeitsgruppe von Virentaxonomien auf einen Namen für den rätselhaften Krankheitserreger geeinigt: humanes Immunschwächevirus oder *Human Immunodeficiency Virus*, kurz: HIV.

Mehr als ein Vierteljahrhundert ist seitdem vergangen – und 25 Millionen Menschen starben an der tückischen Infektion. Aids lässt sich inzwischen zwar medizinisch einigermaßen kontrollieren, aber heilbar ist die Krankheit noch immer nicht.

Mehrfacher Schlag

Der Infektionszyklus des Erregers ist heute gut bekannt (siehe Kasten S. 56/57). Fatalerweise dringt HIV auch ins Gehirn vor und kann hier ebenfalls seine vernichtende Wirkung entfalten. »Neuro-Aids«, wie diese Form der Erkrankung genannt wird, stellt ein wachsendes Problem dar, dem Ärzte machtlos gegenüberstehen. Dank der medizinischen Forschung der letzten Jahre zeichnet sich inzwischen jedoch ab, wie man Patienten zukünftig besser helfen könnte.

Bereits 1983 – also noch vor dem endgültigen Nachweis des HI-Virus – beschrieb die Arbeitsgruppe um Jerome Posner von der Cornell University in New York neurologische Ausfälle bei 50 Aidspatienten. Wie wir heute wissen, schlägt HIV im Gehirn gleich mehrfach zu: Es befällt



UNHEILSBOTE

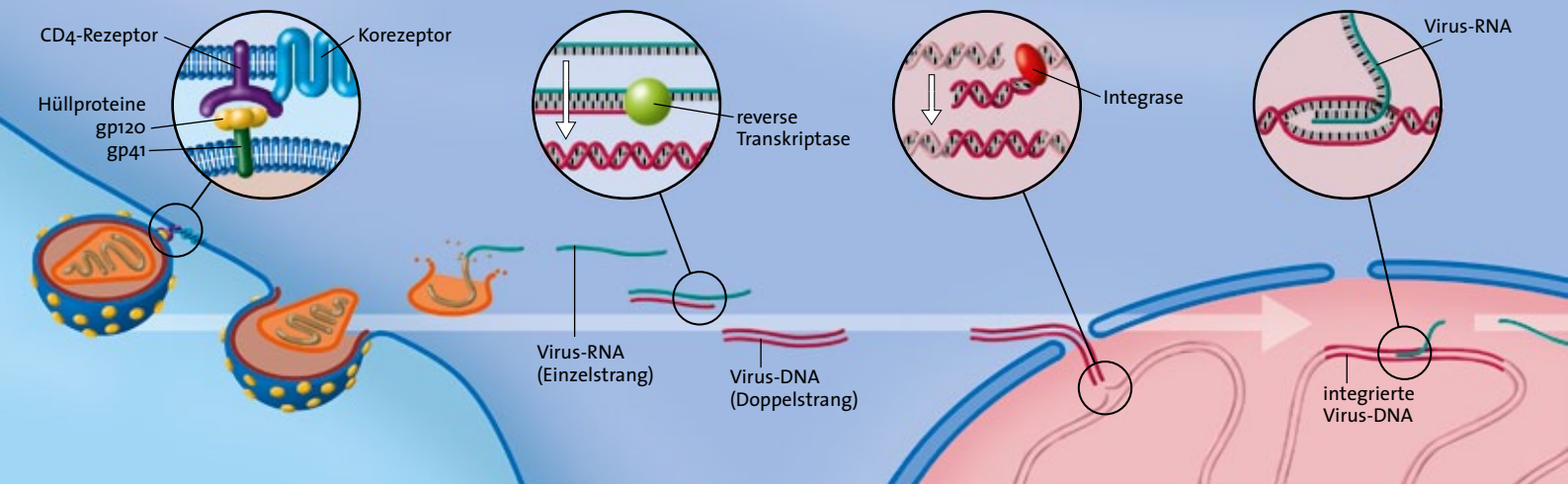
Der Aidserreger HIV vagabundiert als kugelförmiges Partikel durch menschliches Blut und befällt Immunzellen.

1. Andocken des Virus und Fusion der Virushülle mit der Zellmembran

2. Übersetzen der einzelsträngigen Virus-RNA in doppelsträngige DNA

3. Einbau der viralen DNA in das Genom der Zelle

4. Übersetzung der Virusgene in Boten-RNA



Manipulierte Maschinerie: Wie sich HIV in der Zelle vermehrt

Das **Humane Immunschwächevirus (HIV)** benötigt wie alle Viren Wirtszellen, um sich zu vermehren. Fatalerweise hat es sich auf Bestandteile des Immunsystems wie etwa so genannte T-Helferzellen spezialisiert, so dass die Körperabwehr des Menschen früher oder später zusammenbricht.

Zunächst dockt das Virus über sein Hüllprotein gp120 an CD4-Rezeptoren auf der Membran der Wirtszelle an (1). Daraufhin verschmelzen Virushülle und Zellmembran, der Virusinhalt gelangt in das Zellinnere. Das Erbgut des Erregers liegt als Ribonukleinsäure (RNA) vor und ist so für die Zelle nicht lesbar. Daher fertigt das vom Virus mitgebrachte Enzym reverse Transkriptase aus dem RNA-Strang eine Kopie aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) an (2),

die dann vom viralen Enzym Integrase in die Wirts-DNA eingebaut wird (3).

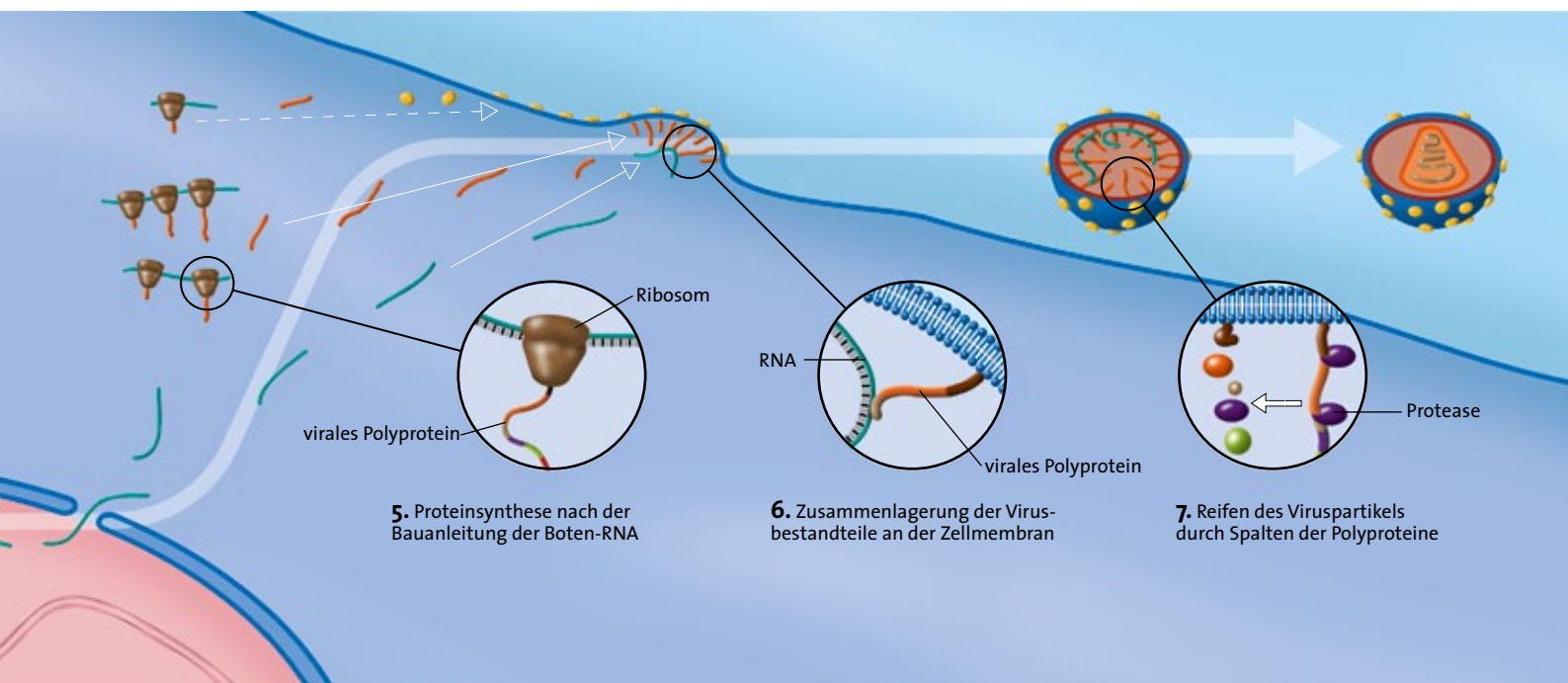
Damit hat das Virus den Zellkern erobert und kann die Zellmaschinerie für seine Zwecke ausbeuten: Enzyme schreiben die Viren-DNA wieder in RNA um (4), die als Arbeitsanweisung für die Produktion von Virusproteinen dient (5). Virale Proteine und RNA finden sich zu neuen Viruspartikeln zusammen, die als noch unreife Virionen ausknospen und die Wirtszelle verlassen (6). Im letzten Schritt schneidet das Enzym Protease die viralen Proteine zurecht (7) – der reife Erreger kann nun neue Zellen befallen. Moderne Aidsmedikamente unterbinden jeweils einzelne Schritte dieses Vermehrungskreislaufs.

und zerstört Hirnzellen direkt, setzt aber auch Prozesse der Immunabwehr in Gang, die zusätzlich das Nervengewebe angreifen (siehe Kasten auf S. 58).

Einmal ins Gehirn eingedrungen, befällt das Virus zuerst die so genannte Mikroglia – Immunzellen des Gehirns, die Krankheitserreger abwehren (siehe G&G 5/2009, S. 54). Hier findet der Aidserreger eine sichere Basis, von der aus er sich weiter verbreitet. Das Virus greift nun Astrozyten an. Diese sternförmigen Helfer des Nervensystems unterstützen die Neurone bei ihrem Signalaustausch. HIV verändert diese Kommunikation derart, dass die Nervenzellen absterben.

Anfangs lässt sich der Neuronenverlust noch kompensieren, doch früher oder später machen sich ernste Folgen bemerkbar. Zunächst deuten sich nur leichte neurologische Ausfälle an. Die Betroffenen können sich schlechter konzentrieren, ihr Redefluss erlahmt, sie leiden unter Gedächtnislücken und depressiven Verstimmungen und ziehen sich folglich sozial immer mehr zurück.

Meist fühlen sich die Patienten in diesem Stadium noch nicht krank. Auch medizinische Untersuchungen zeigen – außer der Tatsache, dass die Betroffenen HIV-positiv sind – keine Auffälligkeiten. Der Zustand bleibt oft über Jahre oder sogar Jahrzehnte unverändert, bis die



GEHIRN&GEIST / ART FOR SCIENCE

motorischen, kognitiven und emotionalen Fähigkeiten schließlich nach und nach schwinden. Insbesondere solche motorischen Leistungen, die vom exakten Timing schneller Bewegungen abhängen, sind betroffen: Patienten tippen langsamer auf einer Tastatur, verspielen sich am Klavier, und mehrere Arbeitsvorgänge gleichzeitig zu koordinieren, fällt ihnen zunehmend schwer.

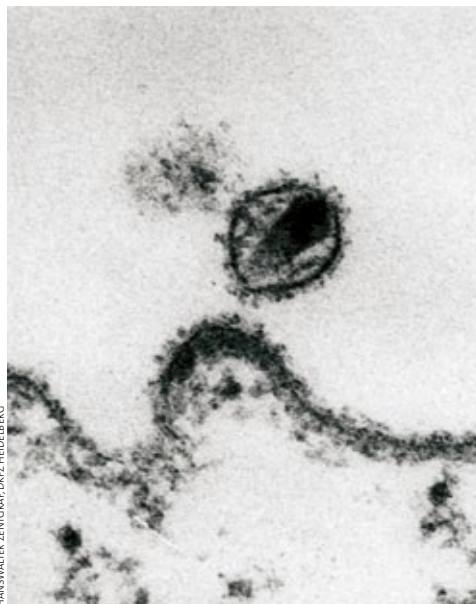
Berufs- und Erwerbsunfähigkeit sind häufig die Folge. Schließlich kann der normale Alltag nicht mehr bewältigt werden – die Betroffenen werden zum Pflegefall. Schätzungsweise ein Drittel aller Aidspatienten sind von einer HIV-assoziierten Demenz unterschiedlichen Schweregrads betroffen.

Suche nach der Achillesferse des Virus

Hier helfen auch die modernen Kombinationstherapien gegen HIV-Infektionen wenig. Sie können das Fortschreiten der Krankheit zwar verzögern, aber nicht verhindern. Da die Medikamente die Aidserreger im Blut sehr gut kontrollieren, überleben HIV-Infizierte oft jahrzehntelang. Der natürliche Alterungsprozess des Gehirns verstärkt somit als Kofaktor die durch das Virus verursachten Schäden, wobei typische Alterserkrankungen wie Arteriosklerose oder Alzheimerdemenz hinzukommen können.

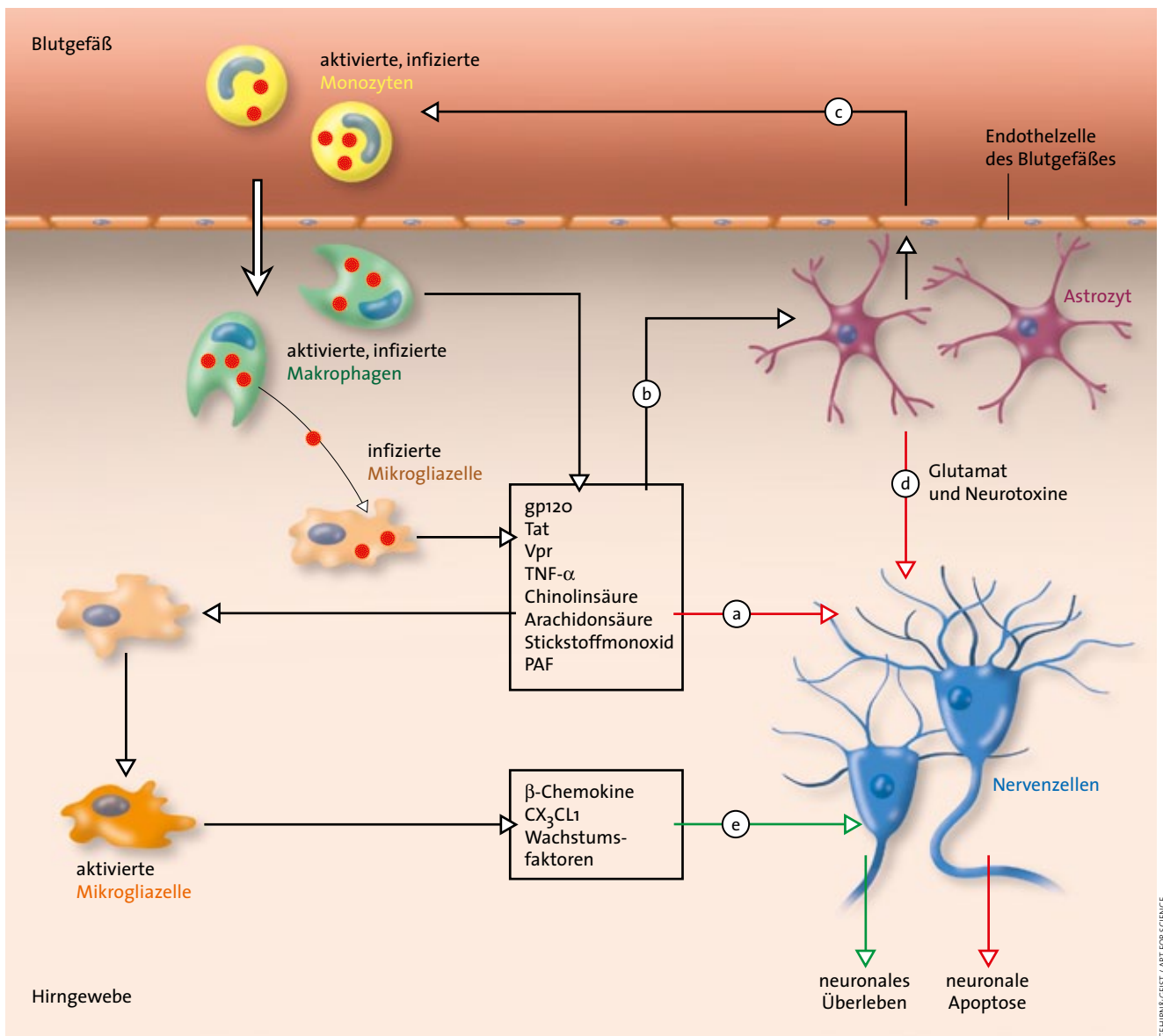
Mediziner verfügen heute immerhin über 22 häufig und 5 selten gebrauchte Medikamente, um die gefürchteten neurologischen Komplika-

tionen einer HIV-Infektion zu bekämpfen. Die Arzneien greifen das Virus an unterschiedlichen Stellen an: So genannte nukleosidische und nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI und NNRTI) verhindern, dass der Erreger mittels eines speziellen Enzyms (reverse Transkriptase) seine genetische Information in eine für die Zelle lesbare Form übertragen kann (siehe Kasten oben). Der nächste Schritt im Vermehrungszyklus, der Einbau des Viruserbguts in das Genom der befallenen Wirtszelle, kann mit Integrase-Inhibitoren unterbunden werden. Sie blockieren das hierfür notwendige Enzym Integrase. Weitere Substan-



GEBURT EINES VIRUS

Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt, wie neue HI-Viren aus menschlichen Zellen ausknochen.



Gezielte Attacke: Was das HI-Virus im Gehirn bewirkt

Über infizierte Monozyten – Immunzellen des Bluts, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sich zu Makrophagen weiterentwickeln – gelangt der Aidserreger ins Gehirn. Hier befällt er auch die Immunzellen des Gehirns, die Mikroglia. Infizierte Makrophagen und Mikroglia setzen einerseits HIV-Proteine wie gp120 (Glykoprotein 120), Tat (Transaktivator der Transkription) und Vpr (Virales Protein R) frei, die auf Nervenzellen toxisch wirken (a). Andererseits produzieren sie weitere Stoffe, darunter Zytokine wie TNF-α (Tumornekrosefaktor-α) sowie Chinolinsäure, Arachidonsäure, Stickstoffmonoxid und den plättchenaktivierenden Faktor PAF, die ebenfalls Neurone schädigen können.

Diese Substanzen aktivieren wiederum weitere Mikrogliazellen sowie Astrozyten (b). Die aktivierten Astrozyten erhö-

hen die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, so dass noch mehr infizierte Monozyten ins Gehirn eindringen (c). Gleichzeitig setzen sie Kalzium sowie Glutamat frei und senken die Glutamataufnahme. Ein Zuviel dieses Neurotransmitters kann allerdings toxisch wirken und somit ebenfalls Nervenzellen zerstören (siehe G&G 4/2007, S. 70). Zusammen mit anderen Neurotoxinen treibt Glutamat die Neurone in den Selbstmord, in die so genannte Apoptose (d).

Es gibt aber auch Schutzmechanismen (grüne Pfeile): Von aktivierten Makrophagen, Mikroglia und Astrozyten freigesetzte Stoffe wie β-Chemokine, CX₃CL1 und spezielle Wachstumsfaktoren verhindern die Apoptose von Nervenzellen, regulieren deren Kalziumgleichgewicht und senken die Toxizität des HIV-Proteins gp120 (e).

zen hemmen das Enzym HIV-Protease, das für die Reifung viraler Proteine benötigt wird. Und mit so genannten CCR5-Antagonisten lässt sich das Andocken von HIV an die Zellmembran verhindern.

Um HIV-Infektionen möglichst effektiv zu behandeln, müssen Ärzte mindestens drei, mitunter bis zu neun derartige antiretrovirale Substanzen kombiniert verabreichen. Die damit herabgesenkte Viruslast im Blut können Mediziner mittels bestimmter Marker messen. In der Nährflüssigkeit des Gehirns, dem Liquor, gelingt das wesentlich schlechter, da sie sich nicht so einfach zu diagnostischen Zwecken entnehmen lässt. Wir wissen jedoch inzwischen, dass sich das Virus bei etwa 15 Prozent aller HIV-Patienten im Nervenwasser rascher vermehrt als im Blut. Wie unsere Arbeitsgruppe in Düsseldorf 2007 herausfand, werden mit größerer HIV-Vermehrungsrate im Liquor gegenüber der im Blut die Hirnfunktionen immer stärker beeinträchtigt.

Schwierige Barriere

Damit antiretrovirale Medikamente im Gehirn ihre Wirkung entfalten können, müssen sie erst dorthin gelangen – was auf Grund der Blut-Hirn-Schranke nicht so ohne Weiteres möglich ist (siehe G&G 10/2011, S. 54). Wissenschaftler um Scott Letendre von der University of California in San Diego untersuchten 2008 bei fast 500 HIV-Patienten die Fähigkeit einzelner Aids-medikamente, in das Zentralnervensystem vorzudringen. Erwartungsgemäß sank bei den Patienten die Viruslast im Liquor umso stärker ab, je besser die verabreichten Wirkstoffe die Barriere überwandten.

Zum Glück zeichnen sich die meisten der heute gängigen Mittel durch ein hohes Penetrationsvermögen aus. Das macht sich ebenfalls in einer wachsenden Überlebensrate von Neuro-Aids-Patienten bemerkbar, wie australische Forscher um Gregory Dore vom National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research in Darlinghurst 2003 feststellten. Allerdings registrierten die Wissenschaftler im Zeitraum von 1993 bis 2000 eine stete Zunahme von HIV-assoziiierter Demenz.

Dies liegt wahrscheinlich auch daran, dass das Virus Prozesse in Gang setzt, die das Gehirn indirekt schädigen. So beeinflusst HIV eine Gruppe von Molekülen, die als Botenstoffe des Immunsystems fungieren: die Zytokine. Das Virus kann ihre Freisetzung hoch- oder herunterfahren; über seine Hüllproteine kann es zudem

die Bindung der Zytokine an die Rezeptoren der Immunzellen stören und damit direkt in die Kommunikation des Immunsystems eingreifen. Chronische Entzündungen des Gehirns sind die Folge.

Thorsten Nolting aus unserer Arbeitsgruppe hat 2009 zusammen mit anderen Wissenschaftlern Zytokine im Liquor von Aidspatienten radioaktiv markiert, um herauszufinden, welche dieser Botenstoffe bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen. Tatsächlich waren bestimmte Varianten dieser Moleküle – wie Interferon- γ , Interleukin-1 α , Interleukin-15 oder der Tumornekrosefaktor- α – bei dementen Patienten höher konzentriert als bei Gesunden. Diese Stoffe lösen wahrscheinlich die zerstörerischen Entzündungen aus. Andere Zytokine, wie Interleukin-1, Interleukin-4 und Interleukin-10, traten dagegen vermehrt bei therapierten Infizierten ohne neurologische Symptome auf und scheinen somit eher schützend zu wirken.

Wichtig wäre nun zu wissen, ob sich die Zerstörung von Nervenzellen durch eine Blockade der aggressiven Botenstoffe verhindern ließe. Anhand von »Zytokinmustern« im Liquor sollte es möglich sein, Patienten mit besonders hohem Risiko für eine virusbedingte Gehirn-erkrankung zu identifizieren. Noch völlig unklar ist freilich, ob sich ein und dasselbe Zytokin in verschiedenen Stadien der Krankheit unterschiedlich auf Zellen und Gewebe des Gehirns auswirken kann.

Die neuromedizinische Forschung sollte somit in Zukunft die Zytokine verstärkt in den Blick nehmen, um Medikamente zu finden, welche die fatalen Entzündungsprozesse im Gehirn stoppen. Fast alle bisherigen Therapieversuche verliefen leider erfolglos. Lediglich so genannte NMDA-Rezeptor-Antagonisten – Substanzen, die den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor der Nervenzellen blockieren – zeigten eine gewisse Wirkung. Hierzu gehört auch das Alzheimermedikament Memantin, mit dem Mediziner um Avindra Nath (damals an der University of Kentucky in Lexington) im Jahr 2000 die neuropsychologischen Defizite bei HIV-Infizierten lindern konnten. Ein endgültiger therapeutischer Durchbruch steht allerdings noch aus. ~

Gabriele Arendt ist habilitierte Medizinerin und leitet als Oberärztin die Neuro-Aids-Ambulanz an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.



ZEICHEN SETZEN

Seit 1991 gilt die rote Schleife als Ausdruck der Solidarität mit HIV-Infizierten.

QUELLEN

Arendt, G. et al.: Intrathecal Viral Replication and Cerebral Deficits in Different Stages of Human Immunodeficiency Virus Disease. In: Journal of Neurovirology 13, S. 225–232, 2007

Nolting, T., Arendt, G.: Cytokine Findings in the CSF of HIV-Positive Patients. In: Future HIV Therapy 2, S. 59–67, 2008

Nolting, T. et al.: Measurement of Soluble Inflammatory Mediators in Cerebrospinal Fluid of Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients at Distinct Stages of Infection by Solid-Phase Array. In: Journal of Neurovirology 15, S. 390–400, 2009

Weitere Quellen im Internet:
www.gehirn-und-geist.de/artikel/1123341