

Nature-Publikation: Forscher weisen entzündete Hirnzellen bei schweren Covid-19-Erkrankungen nach

Viele Covid-19-Patienten haben nach schweren Krankheitsverläufen neurologische Beschwerden, etwa Sprach- und Erinnerungsstörungen oder Depressionen. Bisher ist jedoch noch wenig darüber bekannt, was das Coronavirus im Gehirn genau bewirkt. Ein Forscherteam der Universität des Saarlandes und der Stanford University hat herausgefunden, dass Immun- und Barrierezellen im Gehirn bei schwer erkrankten Covid-Patienten aktiviert werden. Die anderen dadurch betroffenen Zellen zeigen bei den aktiven Genen ähnliche Merkmale wie bei Schizophrenie, Depressionen und anderen kognitiven Erkrankungen. Die Studie wurde jetzt im renommierten Fachjournal „Nature“ veröffentlicht.

„Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass Viren Entzündungen im Gehirn auslösen können. Ob auch Covid-19 dazu in der Lage ist, darüber konnte bisher nur spekuliert werden. Wir wollten in unserer Forschungsarbeit herausfinden, was genau auf zellulärer Ebene im Gehirn passiert, wenn Patienten schwer an Covid-19 erkrankt sind,“ erläutert Andreas Keller, Klinische Bioinformatik-Professor der Universität des Saarlandes, der gemeinsam mit seinem Team und Kollegen an der Stanford University das Thema erforscht hat. Sie konnten dafür Gewebeproben von acht an Covid-19 verstorbenen Patienten und 14 Kontrollpatienten, von denen einer an Influenza (Grippevirus) verstorben war, nutzen. An der Probenentnahme war Walter Schulz-Schaeffer, Professor für Neuropathologie der Saar-Universität, beteiligt. Er hat Gewebe aus Hirnregionen von Covid-19-Patienten entnommen.

Das untersuchte Gewebe stammte aus dem Frontallappen der Großhirnrinde sowie dem Plexus choroideus, einem baumartigen Adergeflecht, das unter anderem die Gehirnflüssigkeit, den sogenannten Liquor, bildet. Die Hirnrinde versammelt viele verschiedene Nervenzellen, die unser Verhalten sowie die Konzentration und Handlungsfähigkeit steuern. Der Plexus choroideus stellt zudem eine wichtige Barriere dar zwischen den strikt getrennten Systemen Blutkreislauf und den mit Hirnflüssigkeit gefüllten Hohlräumen im Gehirn. „In Stanford wurden mithilfe einer RNA-Einzelzellsequenzierung die aktiven Gene jeder einzelnen Zelle der Gewebeproben betrachtet. Insgesamt haben wir so rund 65.000 Zellkerne aus 30 Hirnproben analysiert. Wir stellten fest, dass durch Covid-19 eine für die Erkrankung typische Entzündungsreaktion im Gehirn ausgelöst wird“, erklärt Andreas Keller, der bereits seit Anfang 2019 als Gastprofessor in Stanford forscht.

Trotz systematischer Analysen konnten die Wissenschaftler keine Erbinformation von SARS-CoV-2 im Gehirn nachweisen, das Virus selbst hatte also offenkundig nicht die Blut-Hirn-Schranke überwunden. „Wir konnten aber in den Genanalysen sehen, dass die Immunzellen im Hirngewebe, die sogenannten Mikroglia, bei den an Covid verstorbenen Patienten stark aktiviert waren. Zusätzlich konnten wir aktivierte T-Zellen (Lymphozyten) nachweisen, die vom Blut ins Gehirn gewandert sind. Sie verstärkten dann dort noch einmal das entzündete Milieu“, sagt der Bioinformatiker. Eine solche Entzündung des Nervengewebes im Gehirn, die man auch als Neuroinflammation bezeichnet, konnten die Forscher weder bei einem an Influenza verstorbenen Patienten noch den anderen Kontrollpatienten feststellen.

„Weitere Unterschiede konnten wir bei den aktivierten Genen der Nervenzellen, den Gliazellen und

den Immunzellen, die als Mikroglia bezeichnet werden, sehen. Letztere sind für eine normale Funktion der Nervenzellen notwendig, können jedoch auch chronische Krankheiten auslösen. Die veränderten molekularen Prozesse, die beim Ein- und Ausschalten der Gene in den Gehirnzellen zu beobachten waren, ähneln den Mustern, die wir von anderen neurologischen und psychischen Erkrankungen kennen, etwa der Schizophrenie, bei Depression oder kognitiven Schwächen“, erklärt Fabian Kern, der als wissenschaftlicher Mitarbeiter von Andreas Keller Erstautor der Nature-Publikation ist, gemeinsam mit seinem Stanford-Kollegen Andrew C. Yang. Der Weg hin zu diesen Erkenntnissen ist lang, denn der Bioinformatiker hatte für die Mustererkennung die etwa 20.000 menschlichen Gene in jeder einzelnen Zelle automatisch kategorisiert und je nach Zelltyp verglichen, also etwa 1,3 Milliarden Datenpunkte. Die Forschergruppe erhielt damit eine Art Schnappschuss von den Aktivitäten in allen untersuchten Zellen der verschiedenen Patienten. „Die Datenmengen, die wir heutzutage durch die Hochdurchsatz-Einzelzellsequenzierung generieren, ist ohne ausgeklügelte Algorithmen und moderne Bioinformatik nicht zu bewältigen“, erläutert Fabian Kern.

Als die Wissenschaftler im Herbst 2020 ihre vorläufigen Forschungsergebnisse in einem Preprint-Artikel veröffentlicht hatten, war über diese Mechanismen in den Hirnzellen noch wenig bekannt. „Wir wollten daher möglichst rasch der wissenschaftlichen Community unsere Erkenntnisse zur Verfügung stellen, damit frühzeitig bessere Therapien für schwer an Covid-19 erkrankte Patienten entwickelt werden können. Möglicherweise sind auch die bei Long-Covid-Patienten beobachteten Konzentrationsschwächen und Sprachstörungen auf diese Entzündungen im Gehirn zurückzuführen. Dies gilt es in nachfolgenden Studien gezielt zu untersuchen“, sagt Fabian Kern.

In ihrer weiteren Forschung beschäftigen sich die Saarbrücker Bioinformatiker auch mit anderen neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson. Anfang des Jahres hatten Andreas Keller und Fabian Kern eine vielbeachtete Studie zur Prognose der Parkinson-Erkrankung in „Nature Aging“ veröffentlicht (<https://idw-online.de/de/news764657>). „Um auch dafür die molekularen Prozesse auf Zellebene besser zu verstehen, werden wir in Kürze hier vor Ort Einzelzellsequenzierungen durchführen können. Diese recht aufwändige Technologie wird die biomedizinische Forschung an der Universität des Saarlandes entsprechend voranbringen“, ist Professor Keller überzeugt.

Für die aktuelle Covid-19-Studie sind die Neurologie in Stanford und die Bioinformatik sowie Neuropathologie im Saarland eine bisher einzigartige interdisziplinäre Kooperation eingegangen. „Nur durch eine solche Zusammenarbeit mit der sich gegenseitig ergänzenden Expertise haben wir das Forschungsprojekt in so kurzer Zeit umsetzen können“, sagt Andreas Keller. An der Nature-Publikation waren von Seiten der Universität des Saarlandes neben den Professoren Andreas Keller (Letztautor gemeinsam mit Tony Wyss-Coray, Stanford) und Walter Schulz-Schaeffer, Erstautor Fabian Kern (gemeinsam mit Andrew C. Yang, Stanford) auch Georges Schmartz, Tobias Fehlmann, Nicole Ludwig und Julian Stein beteiligt.

Originalpublikation:

Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19

DOI: 10.1038/s41586-021-03710-0

<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03710-0>

Weitere Informationen:

<http://www.zbi.uni-saarland.de/de/stammgruppen/klinische-bioinformatik-prof-kell...>

<http://www.ccb.uni-saarland.de>

<https://zbi-www.bioinf.uni-sb.de>

<https://www.scientificamerican.com/article/covid-can-cause-forgetfulness-psychos...> - Artikel in Scientific American