

Das Borna-Virus und der Zelltod im Gehirn

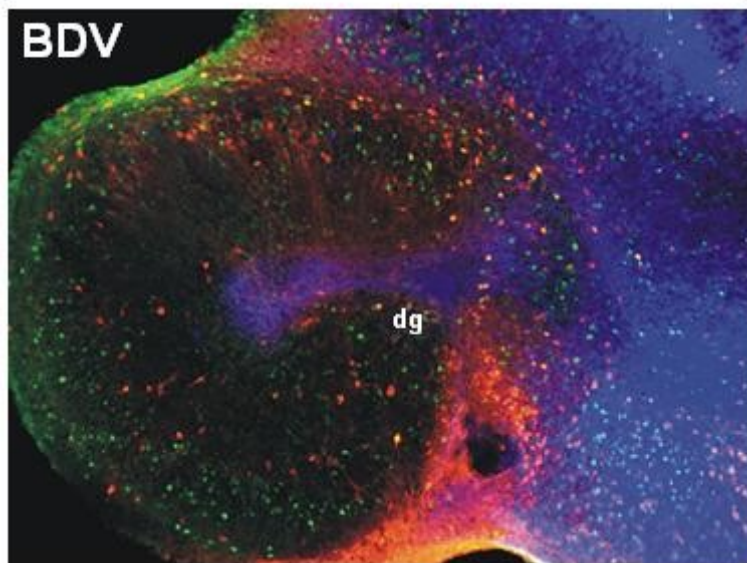
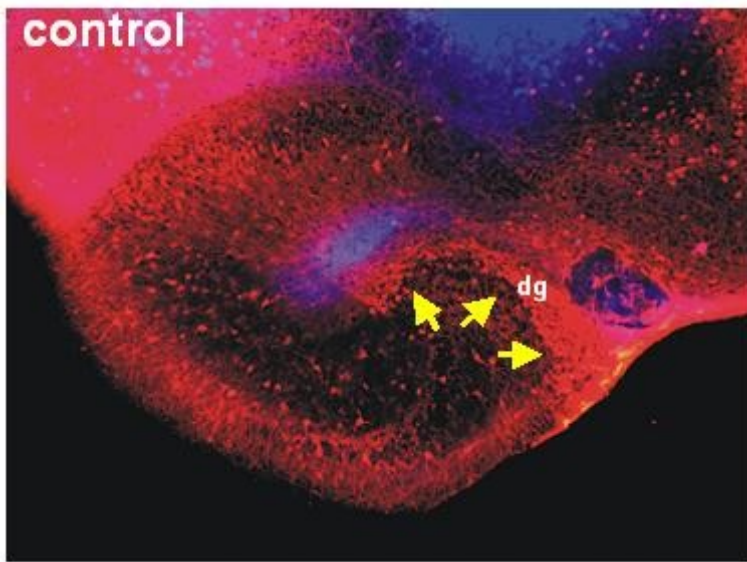
Unser Erinnerungsvermögen hat seine materielle Grundlage unter anderem in dem als Hippocampus bezeichneten Areal unseres Gehirns. Darum ist es schwerwiegend, wenn diese Region durch Umwelteinflüsse in ihrer Substanz geschädigt wird. Wie das Borna-Virus charakteristische Verschaltungsmuster verändern und Nervenzellen des Hippocampus zerstören kann, untersucht die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bernd Heimrich von der Universität Freiburg. Die Forscher haben dazu ein sehr nützliches Testsystem in der Petrischale entwickelt. Ihre Ergebnisse zeigen, welche Zelltypen nach einer Infektion besonders geschädigt werden. Und sie geben Hinweise, was vor dem Zelltod schützen könnte.

Die Verschaltungsmuster im Hippocampus sind heute gut bekannt. Weil plastische Vorgänge an Synapsen im Hippocampus in Verbindung gebracht werden mit Lern- und Gedächtnisvorgängen, ist der Hippocampus eine der am besten untersuchten Gehirnregionen überhaupt. Verschiedene neurotrope Viren lösen in dem Areal Nervenzelluntergang aus – der Hippocampus wird geschädigt. Was passiert dabei genau? Und kann man es verhindern? Diese Fragen versuchen seit ein paar Jahren die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Bernd Heimrich vom Zentrum für Neurowissenschaften und des Virologen Prof. Dr. Martin Schwemmler vom Institut für Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Freiburg zu beantworten. Als Modellsystem haben sich die Forscher, die sich auch mit der Entwicklung des Hippocampus beschäftigen, eine Infektion mit dem Borna-Virus ausgesucht. Das Virus befällt Tiere – etwa Pferde, Schafe und Ratten, die infolge der Infektion fortschreitende motorische Ausfälle zeigen. Die Klärung der Fragen könnte hilfreich sein bei der Entwicklung therapeutischer Ansätze.

Ein nützliches Testsystem

„Die Pathomechanismen nach einer Infektion im lebenden Tier wie etwa der Ratte lassen sich nur schwer untersuchen“, sagt Heimrich. „Die Tiere entwickeln schwere neurologische Symptome und sterben.“ Deshalb verwenden die Wissenschaftler dünne Schnitte des Hippocampus von Ratten, die sie in der Petrischale in einem geeigneten Nährmedium halten. Dort überleben die Hirnschnitte bis zu zehn Wochen. Die Forscher können sie nach Belieben manipulieren – etwa durch die Zugabe von Substanzen, die das Nervenfasernwachstum verändern, oder indem sie sie mit einem Virus infizieren. In diesem System haben Heimrich und Mitarbeiter nachgewiesen, dass das Borna-Virus Zellensterben im Hippocampus auslöst. Und zwar mit dem gleichen Verlauf wie im lebenden Tier. Sie fanden außerdem, dass bestimmte Zellpopulationen viel früher sterben, nämlich die sogenannten Körnerzellen. „Warum sind diese Zellen so viel anfälliger als die anderen Zelltypen?“, fragt Heimrich.

Um diese Frage zu beantworten, haben die Forscher sich zunächst auf die Suche nach



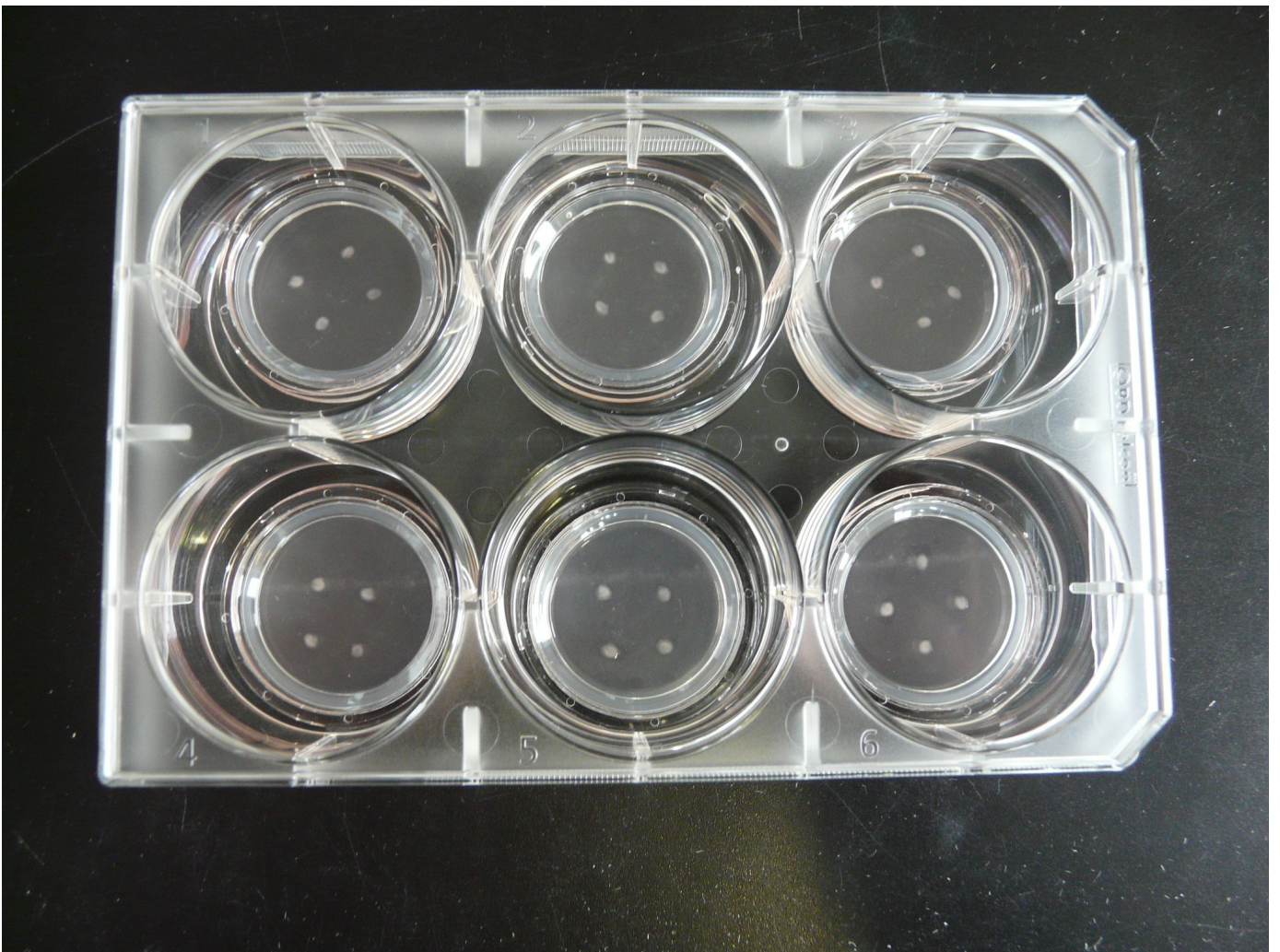
Zellensterben im Hippocampus: In der Kontroll-Kultur (oben) zeigen die Pfeile auf die Körnerzellen des Gyrus dentatus (dg). In der mit dem Borna-Virus (BDV) infizierten Kultur sind zahlreiche Nervenzellen sichtbar, welche das virale Nukleoprotein enthalten (grün), ein Körnerzellband fehlt.

© Prof. Dr. Bernd Heimrich

Rattenstämmen gemacht, bei denen ein anderer Verlauf zu beobachten ist. Sie fanden einen, in deren Hippocampus die virusinfizierten Körnerzellen überleben. Warum sind die Körnerzellen dieser Tiere gewappnet gegen den Zelltod? Eine schwierige Frage. Man kann zunächst nur ins Blaue hinein raten.

Um Hinweise zu bekommen, testeten die Freiburger deshalb anfällige Hippocampi direkt gegen die resistenten. Sie legten jeweils einen Gewebeschnitt von einem resistenten Tier und einem nichtresistenten Tier in die gleiche Petrischale. Die Proben waren räumlich getrennt, sodass keine Zell-Zell-Kontakte entstehen konnten. Aber sie lagen im gleichen Medium, sodass sie lösliche Substanzen austauschen konnten. Nun infizierten die Wissenschaftler beide Gehirnschnitte mit dem Borna-Virus. Das Ergebnis war eindeutig: Der anfällige Hippocampuschnitt war plötzlich auch resistent – die Körnerzellen überlebten die Infektion.

Umfassende Umbauarbeiten nach Infektion



In diesen Petrischalen können die Freiburger Forscher die Hippocampuschnitte bequem untersuchen.
© Prof. Dr. Bernd Heimrich

„Es ist naheliegend anzunehmen, dass das Gewebe des resistenten Rattenstammes ein lösliches Agens produziert, das vor der Degeneration der Körnerzellen schützt“, sagt Heimrich. „Etwas anderes kann bei dieser Versuchsanordnung nicht auf den anderen Hippocampuschnitt einwirken.“ Was ist dieses protektive Agens? Ist hier ein genetischer Unterschied von Bedeutung? Verschiedene Kreuzungsversuche enthüllten in Folge, dass die Vererbung eine Rolle spielt. Außerdem grenzten die Forscher in Versuchen mit Filtern verschiedener Porendurchmesser die Molekülgröße des gesuchten Stoffes eng ein. Jetzt sollen sogenannte Expressionsanalysen helfen, die Gene und Genprodukte zu finden, die eine Rolle spielen. Wird man in Zukunft infizierten Tieren einen Stoff geben können, der sie vor den Lähmungen schützt? Und können die Erkenntnisse der Freiburger auf den Menschen übertragen werden?

Die Experimente können zumindest verstehen helfen, was im Gehirn nach einem Virusbefall passiert. Ein anderes Beispiel zeigt dies noch deutlicher: Heimrich und sein Team haben in einer aktuellen Arbeit am lebenden Rattenmodell untersucht, wie der Befall mit dem Borna-Virus die Verschaltungsmuster im Hippocampus verändert. Sie stellten fest, dass sich verschiedene Verbindungen zwischen den Eingängen aus anderen Gehirnregionen und den verarbeitenden Zellen im Hippocampus umstrukturieren. Im Verlauf der Infektion kommt es zur massiven Abnahme der Körnerzellen. Die Nervenfortsätze aus anderen Gehirnregionen verlieren somit ihre Kommunikationspartner. Diese Nervenfasern bilden dann – vielleicht als Ausweichreaktion – vermehrt Synapsen an Dendriten anderer Zellen im Hippocampus. Synapsen sind Kontaktstellen zwischen Nervenzellen und essenziell für den Informationstransfer im Nervensystem. Die Anzahl an

Synapsen variiert in Abhängigkeit zur Infektionsdauer. Das weist deutlich darauf hin, dass sich nach einer viralen Infektion im Gehirn die neuronalen Verschaltungen reorganisieren.

Gestörte Balance der Erregbarkeit?

„Wir können nicht sagen, welche Folgen diese Veränderungen in den Verschaltungsmustern haben“, sagt Heimrich. „Wenn die Balance zwischen den Eingängen aus anderen Gehirnregionen und den Zellen des Hippocampus sich verändert, dann verändert sich unter Umständen die Balance in der Erregbarkeit des Hippocampus. Aber das ist reine Spekulation.“ Träfe das zu, dann hätte eine Infektion mit dem Borna-Virus möglicherweise eine Auswirkung auf die Plastizität im Hippocampus. Und damit auf die Funktion dieser Hirnstruktur im Zusammenhang mit der Gedächtnisbildung. Ob das Borna-Virus auch mit Erkrankungen beim Menschen in Verbindung zu bringen ist, wird unter Wissenschaftlern kontrovers diskutiert. In jedem Fall zeigt die Arbeit der Freiburger, dass der durch Viren induzierte Nervenzelltod begleitet ist von dynamischen Umbauvorgängen von ansonst stabilen neuronalen Verschaltungsmustern.

Fachbeitrag

15.03.2010

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Bernd Heimrich

Inst. Anatomie & Zellbiologie

Abt. Neuroanatomie

Zentrum für Neurowissenschaften

Albertstr. 23

79104 Freiburg

Tel.: 0049-(0)761/203-8418

Fax: 0049-(0)761/203-8417

E-Mail: bernd.heimrich(at)zfn.uni-freiburg.de