

NUMMER **3**  
BROCHURE  
NEUREX  
JUNI 2021

NEURO-  
WISSENSCHAFTEN  
& ÖFFENTLICHKEIT

# COVID19, VIREN UND HIRNERKRANKUNGEN

PASCALE PIGUET



NEUREX ist das Forschungsnetzwerk für Neurowissenschaften im Oberrheintal.

Es umfasst Forschungslaboratorien für Neurowissenschaften der Universitäten Basel (Schweiz), Freiburg (Deutschland) und Straßburg (Frankreich). Im Rahmen des neuen trinationalen Forschungsprojekts InterNeuron koordiniert und unterstützt Neurex sowohl Forschungsbemühungen, als auch Fortbildungen im Bereich der Neurowissenschaften. Mithilfe dieses Projekts können Fachkenntnisse unter den Neurowissenschaftlern und Ärzten der drei Universitäten in Frankreich, der Schweiz und in Deutschland ausgetauscht werden. Die Neurowissenschaften einschließlich der Neurologie und Psychiatrie, stehen vor einer der größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts: dem Kampf gegen neurologische und psychiatrische Störungen.

Die Neurex-Broschüren sind eine Initiative von Neurex, dem Netzwerk für Neurowissenschaften des Oberrheintals, die dazu dienen sollen, die Öffentlichkeit für verschiedene Themenbereiche innerhalb der Neurowissenschaften zu sensibilisieren. In diesen Broschüren sollen aktuelle Fragen zum Thema Gehirn aufgeworfen werden. Die Darstellung der Erkenntnisse und Hypothesen in Bezug auf diese spannenden Fragen richtet sich sowohl an Experten, als auch an interessierte Laien.

Für eine komplette Beschreibung der Aktivitäten von Neurex besuchen Sie uns auf unserer Internetseite.

**[www.neurex.org](http://www.neurex.org)**





## ZUSAMMENFASSUNG

### **Im Dezember 2019 begann die Covid19-Pandemie.**

Sie ist bis heute für Kliniker und Forscherinnen eine Herausforderung. Zunächst wurde das Coronavirus als Atemwegsvirus betrachtet. Doch schon bald wurde beobachtet, dass das Virus bei manchen Patientinnen und Patienten Symptome hervorruft, die auf eine Beeinträchtigung der Gehirnfunktion hindeuten. Zudem erholt sich ein signifikanter Anteil der Erkrankten nach einer Infektion nicht vollständig und leidet an verschiedensten Folgeerscheinungen, Long Covid genannt.

Von einigen Viren ist bekannt, dass sie speziell das Gehirn und das Nervensystem befallen, wie die Polio- und Tollwutviren. Andere infizieren in erster Linie andere Organe und lösen zum Beispiel Atemwegs- oder Magen-Darmerkrankungen sowie weitere Symptome aus. Allerdings lieferten vergangene Pandemien Hinweise darauf, dass einige Viren, von denen man annimmt, dass sie das Gehirn nicht befallen, bei manchen Patienten trotzdem neurologische und/oder psychiatrische Störungen verursachen können. Darüber hinaus zeigte sich, dass verschiedene häufige Infektionen mit vermeintlich harmlosen Viren schwerwiegende Folgen für das Gehirn haben können. Das wirft folgende Frage auf: Können Viren über die sichtbaren Effekte hinaus auch versteckte Wirkungen ausüben – dies manchmal, nachdem sie sich jahrelang still verhielten? Solche Hypothesen gibt es für neurodegenerative Krankheiten, die unser Gedächtnis, unsere Motorik und unser Denken beeinträchtigen – wie die Alzheimer-Krankheit, die Parkinson-Krankheit, Multiple Sklerose und Schizophrenie. Wenn diese Hypothesen zutreffen, könnten die erwähnten Krankheiten Spätfolgen einer Viruserkrankung in der Jugend sein.

Wie verhält es sich mit dem Coronavirus SARS-CoV2, das die Pandemie Covid19 verursacht hat? Was charakterisiert Viren im Allgemeinen und SARS-CoV2 im Besonderen? Warum sind manche Infizierte anfälliger als andere? Weshalb und wie kann SARS-CoV2 Symptome im Gehirn verursachen?

Beispiele in dieser Broschüre veranschaulichen, dass Viren mit lernfähigen Robotern verglichen werden können. Einmal in den Körper eingedrungen, sind sie in der Lage, ausgeklügelte Verteidigungssysteme wie diejenigen, die unser Gehirn schützen, zu überwinden. Sie können sich in unsere Zellen hacken und Wirkungen entfalten, die sich erst so spät zeigen, dass ihre Ursache möglicherweise nicht erkannt wird. Ein weiterer Aspekt in dieser Publikation betrifft die Frage, ob und wie besonders SARS-CoV2 zu einem späteren Zeitpunkt Gehirnerkrankungen auslösen kann. Vieles deutet darauf hin, dass es wichtig sein wird, die potenziellen Auswirkungen von Covid19 auf Gehirnerkrankungen langfristig zu beobachten und zu bewerten.



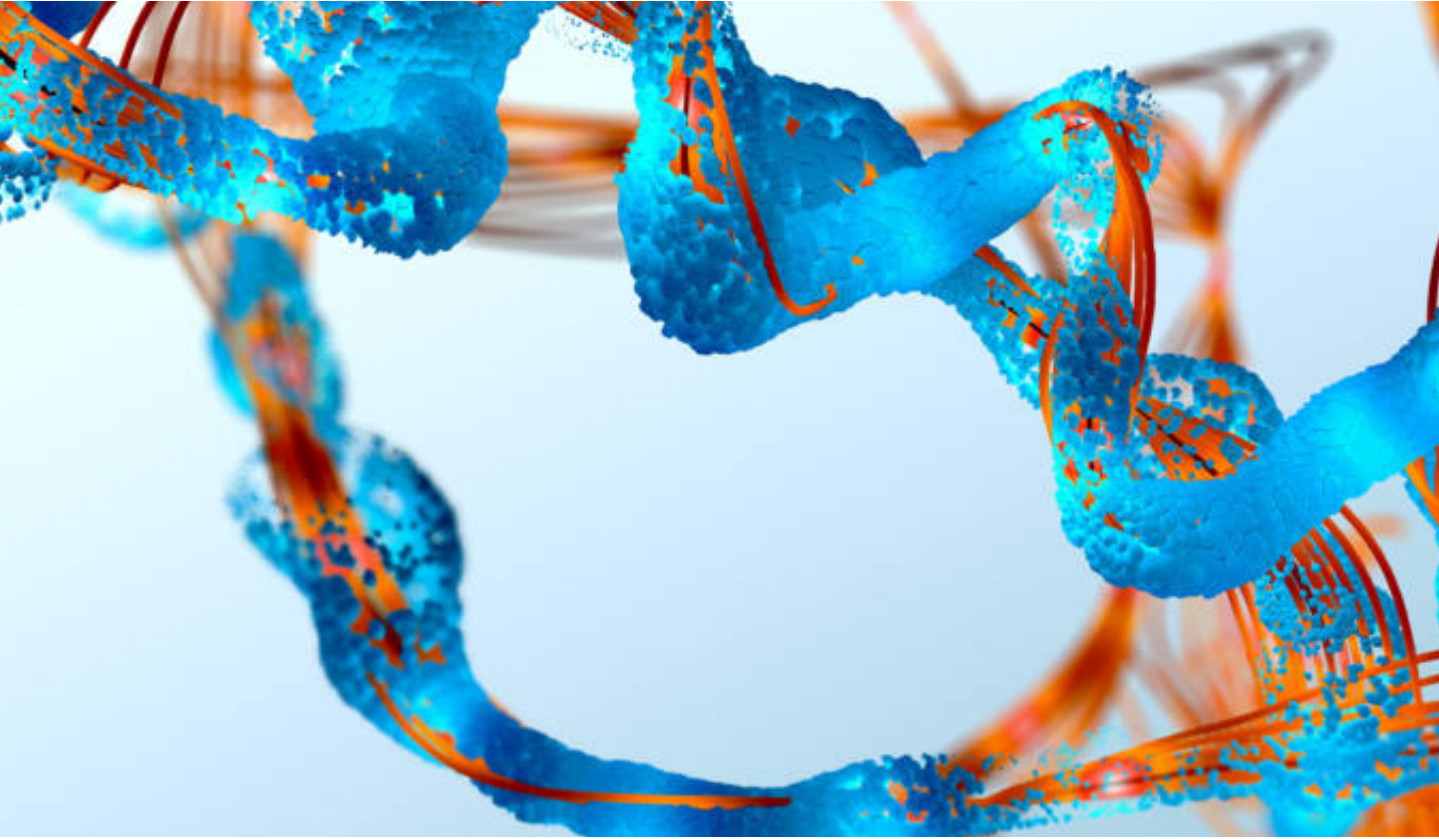
COVID19,

VIREN UND HIRNERKRANKUNGEN

INHALTSVERZEICHNIS .....	3
EINLEITUNG.....	5
<b>§1/ LEBENDE ZELLEN UND VIREN.....</b>	<b>6</b>
<b>A- DIE VIREN: MINIATUR-ROBOTER.....</b>	<b>8</b>
<b>B- ... DIE ZELLEN KAPERN.....</b>	<b>9</b>
<b>C- VIREN UND IMMUNITÄT: EIN KAMPF MIT UNGEWISSEM AUSGANG.....</b>	<b>11</b>
<b>D- TDAS GEHIRN: EINE FESTUNG, DIE DEN FEIND TOLERIERT? .....</b>	<b>12</b>
<b>E- ÜBER NEURONALE BAHNEN INS GEHIRN .....</b>	<b>13</b>
<b>F- WARTEN IM GEHIRN .....</b>	<b>14</b>
<b>§2/ CORONAVIREN UND SARS-COV2 .....</b>	<b>15</b>
<b>A- DIE ZWEI ERSTEN CORONAVIRUS PANDEMIEN.....</b>	<b>15</b>
<b>B- ZOONOTISCHE ERKRANKUNGEN .....</b>	<b>16</b>
<b>§3/ SARS-COV2: VIEL MEHR ALS EIN ATEMWEGSVIRUS.....</b>	<b>17</b>
<b>NNEUROLOGISCHE UND PSYCHIATRISCHE AUSWIRKUNGEN VON SARS-COV2.....</b>	<b>17</b>
<b>§4/ VIREN UND ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS:</b>	
<b>ERKENNTNISSE AUS ANDEREN PANDEMIEN .....</b>	<b>19</b>
<b>A- DIE RUSSISCHE GRIPPE-PANDEMIE (1889-1892).....</b>	<b>19</b>
<b>B- DIE SPANISCHE GRIPPE (1918-1919) .....</b>	<b>19</b>
<b>C- DIE H1N1-PANDEMIE (2009-2010) .....</b>	<b>20</b>
<b>§5/ WIE CORONAVIREN IN GEHIRN UND NERVENSYSTEM EINDRINGEN?.....</b>	<b>22</b>
<b>§6/ HIRNERKRANKUNGEN: SPÄTFOLGEN VON VIRUSINFEKTIONEN? .....</b>	<b>25</b>
<b>A- DIE ANFÄNGLICHEN (AKUTEN) AUSWIRKUNGEN EINER VIRUSINFEKTION... ..</b>	<b>25</b>
<b>B- ... SIND VIEL LEICHTER ZU ERKENNENALS DIE SPÄTFOLGEN .....</b>	<b>25</b>
<b>C- VIREN UND DIE PARKINSON-KRANKHEIT .....</b>	<b>25</b>
<b>D- VIREN UND DIE ALZHEIMER-KRANKHEIT .....</b>	<b>26</b>
<b>E- VIREN UND MULTIPLE SKLEROSE .....</b>	<b>28</b>
<b>F- VIREN UND SCHIZOPHRENIE.....</b>	<b>30</b>
<b>G- VIREN UND CHRONISCHE MÜDIGKEIT .....</b>	<b>31</b>
<b>§7/ WELCHE(S) MYSTERIE(S) SZENARIO(E) VERBINDET(EN)</b>	
<b>VIREN UND GEHIRNERKRANKUNGEN? .....</b>	<b>32</b>
<b>A- NOTSIGNALE SEGELN IM BLUT.....</b>	<b>32</b>
<b>B- WARUM SO VIELE JAHRE, BIS ZU ERSTEN SYMPTOMEN</b>	
<b>VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN? .....</b>	<b>34</b>
SCHLUSSFOLGERUNG .....	35
ANHANG.....	36
LITERATURVERZEICHNIS.....	37



# §1 LEBENDE ZELLEN UND VIREN



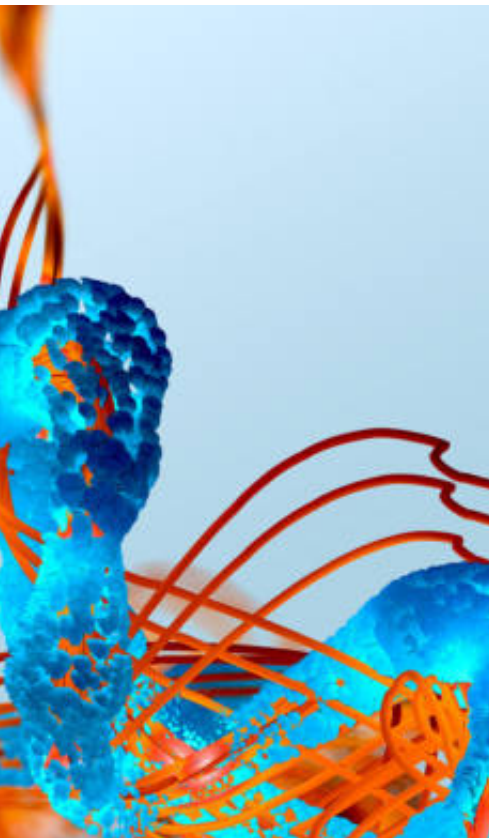
////////////////////////////////////

Jede lebende Zelle, sei es eine einzelne Zelle (wie ein Bakterium) oder ein Teil eines mehrzelligen Organismus (wie Tiere und Menschen) hat eine komplexe Organisation – ähnlich der von Städten. Die Zelle ist von einer Membran umgeben (der Stadtmauer). Sie enthält winzige Strukturen, vergleichbar mit kleinen Fabriken, die auf bestimmte Aufgaben spezialisiert sind – wie Kraftwerke, Kläranlagen usw. Innerhalb jeder Zelle gibt es ein Transportsystem, um die Kommunikation zwischen den verschiedenen Strukturen zu gewährleisten: Wie Eisenbahnen befördert es Moleküle von einem Ort zum anderen und trägt so zum Austausch innerhalb der Stadt bei. Jede Stadt ist Teil einer Umgebung, sei dies eine Region (ein Organ, wie das Herz) oder ein Land (ein Organismus, zum Beispiel der Mensch). Jede Stadt ist aktiv, indem sie die Ressourcen ihrer Umgebung (wie Glukose oder Lipide) umwandelt, um Energie zu erzeugen und um verschiedene Aufgaben zu erfüllen.

Abgesehen von einigen lebenswichtigen Funktionen, die allen Zellen gemeinsam sind, ist die Aktivität der Zellen innerhalb eines Organs spezialisiert: So produzieren die Zellen der Bauchspeicheldrüse Insulin, während Lungenzellen zum Gasaustausch beitragen. Diese Spezialisierung wird durch **Proteine** vermittelt. Wie ausgeklügelte Werkzeuge führen diese Tausende von Reaktionen aus, die das Leben der Zelle(n) charakterisieren. Sie schneiden, kleben, modifizieren andere Moleküle, spielen wichtige Rollen bei Interaktionen vergleichbar mit Schloss und Schlüssel.

(3)  
DNA:  
DesoxyriboNucleic Acid  
(DesoxyriboNukleinsäure).

(4)  
Benannt nach C, G, A und T.



////////////////////////////////////

Proteine werden durch Entschlüsselung der in unserem Genom (**genetisches Material**, die DNA<sup>3</sup>) enthaltenen Informationen hergestellt. Das genetische Material besteht aus einer Abfolge von Genen (sinnvolle Abschnitte der DNA). Ein Gen enthält die Information, die für ein Protein codiert. Die gesamte in der DNA enthaltene Information wird mit einem Alphabet von vier Buchstaben<sup>4</sup> geschrieben. Die Länge der Information kann mit einem sehr langen Text verglichen werden. Oder mit einem Buch, das ca. zwei Millionen Seiten dick ist. Die Anordnung der Buchstaben, also die Sequenz eines Gens, ist von grosser Bedeutung. Sie bestimmt exakt die Sequenz des Proteins - die Reihenfolge der Perlen, die aus dem Gen hervorgeht. Deshalb können Mutationen, die Veränderungen in der DNA-Sequenz, einen tiefgreifenden Einfluss auf die Struktur des Proteins/der Perlen haben und damit auf die Aufgaben der Zelle (Kasten 1).

### KASTEN 1 / VOM GENETISCHEN MATERIAL ZU DEN PROTEINEN - EIN CODE, DER ANFÄLLIG FÜR MUTATIONEN IST.

Proteine werden durch Entschlüsselung der DNA hergestellt. Die Struktur eines Proteins kann mit einer Halskette verglichen werden: Es ist aus Einheiten, den Perlen, aufgebaut. Die Anordnung der Perlen in einer bestimmten Reihenfolge ist für jedes Protein einzigartig und definiert seine Identität. Beim Menschen werden 22 verschiedene Perlen in Proteinen verwendet, was sich mit 22 Farben vergleichen lässt.

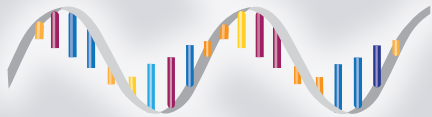
Um Proteine herzustellen, wird die DNA zunächst in RNA umgeschrieben - als Boten-RNA oder mRNA. Die mRNA-Sequenz repliziert exakt die Sequenz und damit die Bedeutung des DNA-Gens\*. Das Endprodukt, das Protein, wird in einem zweiten Schritt durch Entschlüsselung der mRNA mit Hilfe einer universellen Regel, dem genetischen Code, gewonnen. Dieser korrespondiert mit einer definierten Gruppe von drei RNA-Buchstaben und einer spezifischen Protein-Einheit (der Perle). Die Buchstaben UCU auf der mRNA ergeben zum Beispiel eine blaue Perle auf dem Protein, während ACG für eine rosa Perle codiert. Die Buchstabenkombination in der mRNA, die eine bestimmte Perlenfarbe ergibt, ist nicht unbedingt dieselbe. In unserem Beispiel führen die Buchstaben AGC oder UCC beide zu einer blauen Perle. Diese Flexibilität im genetischen Code erklärt, warum manche Mutationen nicht wichtig sind. Wenn der Buchstabe U im Triplett UCU durch C ersetzt wird, codiert das resultierende Triplett UCC trotzdem für eine blaue Perle. Diese Mutation hat also keine Auswirkung auf das Protein (die Perle). Manche Mutationen führen jedoch zu Veränderungen in den Perlen, aus denen das Protein besteht. So kann beispielsweise eine grüne Perle durch eine orangefarbene ersetzt werden. Solche Veränderungen beeinflussen die Funktion des Proteins nicht zwingend. Sie können jedoch die Funktion, die das Protein erfüllt, abschwächen oder verstärken.

Proteine sind sperrige Ketten: Sie rollen sich auf wie ein Wollknäuel und bekommen so eine 3D-Form. Diese ist wichtig, da sie die Interaktion von Proteinen mit anderen Molekülen bestimmt (wie bei Schloss und Schlüssel).

#### DNA



#### mRNA



#### Protein



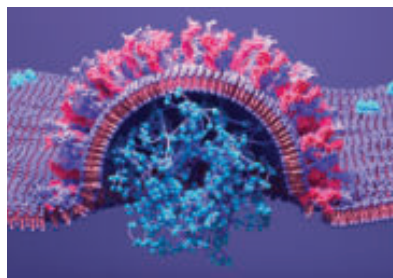
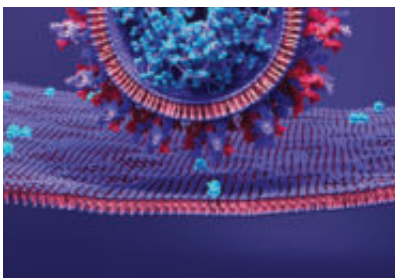
\* Wie für DNA ist auch das RNA-Codierungssystem vergleichbar mit einem Alphabet aus vier Buchstaben (C, G, A und U), wobei U anstelle von T verwendet wird.





## B –... DIE ZELLEN KAPERN

Einige Viren enthalten DNA, andere RNA. Damit sich Viren replizieren können, brauchen sie zwingend einen Wirt – sie müssen eine Zelle infizieren. Wie in einem Science-Fiction-Film können Viren – die Miniatur-Roboter – in Zellen (Städte) eindringen, um sich zu vermehren und fortzupflanzen. Doch kann ein bestimmtes Virus nicht jede Art von lebender Zelle angreifen, seine Ziele sind spezifisch. Es erreicht sie, wenn die Roboter die Schlüssel besitzen, die zu den Schlössern der Türen der gekaperten Stadt (Zelle) passen (Abbildung 3). Wenn der Schlüssel ins Schloss passt, ermöglicht dieses Erkennungssystem den Eintritt des Virus in die infizierte Zelle (Abbildung 4). Kurz vor oder nach dem Eindringen in die Stadt dissoziieren sie, um ihren Replikationsprozess zu beginnen. In der Stadt (der Zelle) angekommen, kapern die Miniatur-Roboter (die Viren) die Fabriken, Verkehrs- und Kommunikationssysteme und lenken sie zu ihrem Vorteil um (Abbildung 5). Die verschiedenen Teile (genetisches Material, Werkzeuge und Hülle [Proteine]) des Roboters werden nachgebaut.

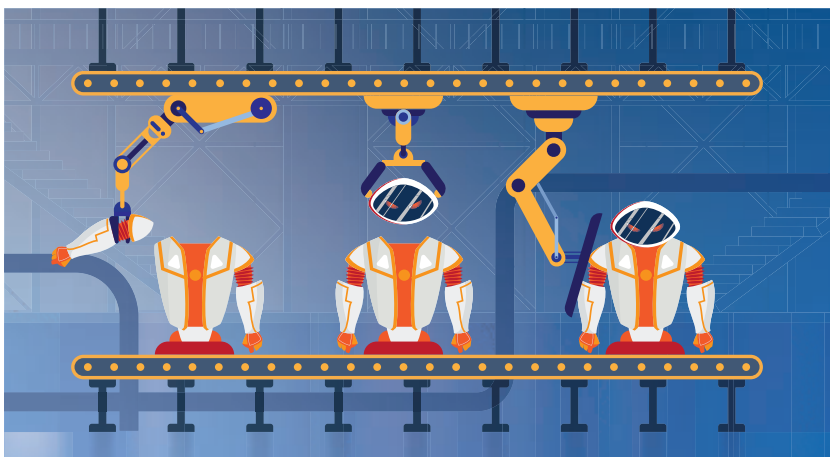


⚡ **Abbildung 4** Dieses Diagramm zeigt (links), wie sich ein Coronavirus (oberes Teilchen) der Membran (flache Schicht) einer Zelle nähert, die mit Rezeptoren (blau) ausgestattet ist. Nach der Erkennung (rechts) verschmilzt das Virus mit der Membran und dringt in die Zelle ein, um sich zu vermehren.



⚡ **Abbildung 3**

Das «Schlüssel-Schloss»-System, das es Viren ermöglicht, spezifische Zellen anzugreifen. Viren sind mit Oberflächenproteinen ausgestattet (die roten Zaken auf diesem Bild), die zu spezifischen Rezeptoren (den «Schlüsseln», hier in rosa) passen, die in die Membran (grün) der Zielzellen eingesetzt sind.



<<< **Abbildung 5**

Wie kleine Roboter, die in eine Stadt eindringen, haben Viren eine ausgeklügelte Strategie entwickelt, um sich in lebenden Zellen zu vermehren. In einer Zelle angekommen, kapern Viren die Zellmaschinerie, um sich zu vermehren. Sie zerlegen sich in Einzelteile und nutzen die Fließbänder der Zelle, um ihre verschiedenen Teile (genetisches Material, Werkzeuge) zu replizieren. Anschliessend setzen sie sich wieder zu neuen Partikeln zusammen, die die Zelle verlassen und sich vermehren können.

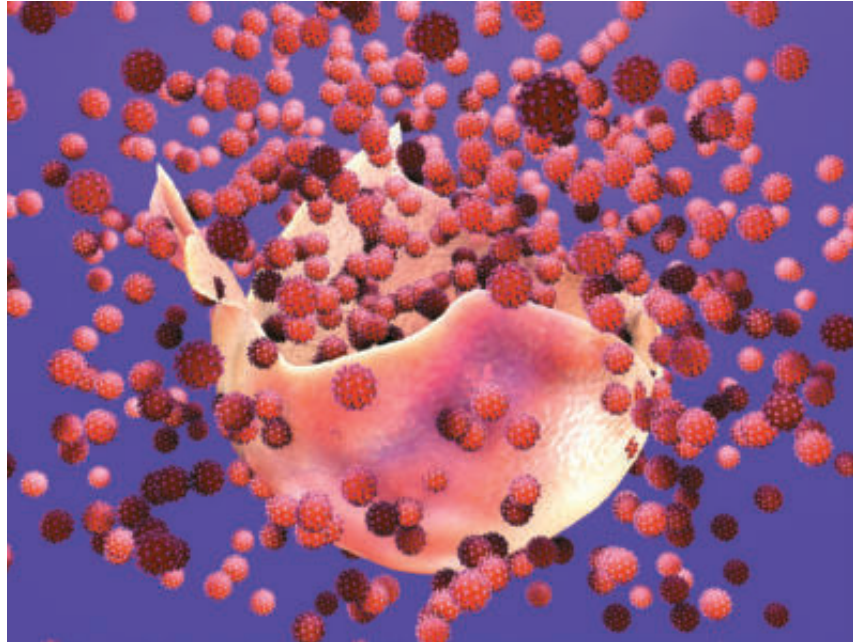


Abbildung 6 >>>

*Nach ihrer Vermehrung verlassen die neu entstandenen Coronaviren die Zelle, die sie zur Replikation genutzt haben, induzieren den Zelltod und breiten sich auf benachbarte Zellen aus.*

Sobald genügend neue virale Proteine und genetisches Material produziert worden sind, setzen die Viren (die Roboter) sich zu neuen Partikeln zusammen. Die umhüllten Viren vervollständigen den Zusammenbau durch Lipide, die sie von den Membranen der infizierten Zellen übernehmen. Diese Hülle verbirgt den grössten Teil des Virusinhalts vor dem Immunsystem, so wie eine Maske das Gesicht eines Bankräubers verhüllt. Andererseits verträgt sie keine Seife. Das macht umhüllte Viren anfälliger für die Zerstörung durch Wasch- und Reinigungsmittel als Viren ohne Hülle (SARS-CoV2 ist ein umhülltes Virus). Nun verlassen die neuen Viren die infizierten Zellen - sie töten sie manchmal (Abbildung 6) und verbreiten die Infektion auf die benachbarten Zellen. Dadurch wird ein neuer Replikationszyklus eingeleitet.

Neben diesem infektiösen Prozess können Viren auch in einen ruhenden Zustand übergehen. Sie hören auf, sich zu replizieren, verstecken sich stattdessen in ihren Wirtszellen. Unter bestimmten Bedingungen können sie reaktiviert werden und neue Replikationszyklen einleiten. Dieser Prozess kann bei Hirnerkrankungen eine Rolle spielen.

////////////////////////////////////

## C - VIREN UND IMMUNITÄT: EIN KAMPF MIT UNGEWISSEM AUSGANG

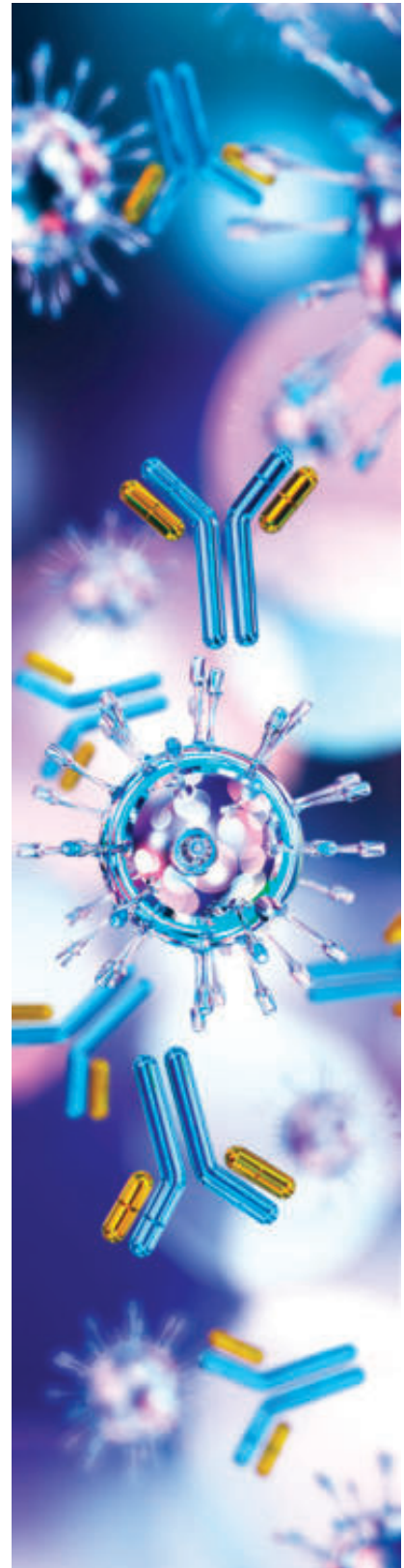
Wie Bakterien können auch Viren vom Immunsystem erkannt werden und eine Immunantwort auslösen. Eine erste Verteidigungslinie ist schnell mobilisiert. Sie beinhaltet Killer-Zellen, welche die Zellen, die von einem Virus infiziert sind, erkennen, angreifen und abtöten, um die Verbreitung des Virus zu verhindern. Dabei werden verschiedene Substanzen (Zytokine/Notsignale) freigesetzt, welche die benachbarten Zellen über einen Angriff informieren, weitere Immunzellen anlocken und - bei einigen von ihnen - die Vermehrung des Virus eindämmen. Diese Strategie basiert auf dem Absterben der Wirtszelle, um eine weitere Vermehrung zu verhindern. Eine zweite Phase entwickelt sich langsamer, dauert etwa fünf Tage und erzeugt Antikörper. Diese erkennen einen bestimmten Teil des Virus, zum Beispiel einen bestimmten Teil eines Oberflächenproteins. Sie heften sich daran, um die Virusvermehrung zu blockieren. Der Virus wird dann zusammen mit dem daran gebundenen Virus-Antikörper von spezialisierten Immunzellen zerstört. Sollte es zu einer zweiten Infektion kommen, sind bereits Antikörper vorhanden. So kann das Virus vor einer Vermehrung effizienter erkannt werden.

### 1 //////////////// • EIN KRIEG, DER KOLLATERALSCHÄDEN PRODUZIERT

Die Aktivierung des Immunsystems erzeugt eine Entzündung. So kann der infizierte Organismus Informationen über den Angriff verbreiten und Abwehrmechanismen auslösen, um den Erreger zu töten. Allerdings ist die Entzündung für den Wirt nicht ungefährlich: Wie in einem Krieg kann die Bekämpfung eines Feindes Kollateralschäden für die Bevölkerung verursachen. So ist es möglich, dass eine Entzündung Ereignisse auslöst, die für den infizierten Organismus manchmal tödlich sind. Ein solches Phänomen wurde bei schwer erkrankten Covid19-Patienten beobachtet. Diese übertriebene Entzündung, Zytokinsturm genannt, ist auf Zytokine zurückzuführen - die Notsignale, die das Immunsystem zur Bekämpfung des Virus freisetzt.

### 2 //////////////// • WENN VIREN VOM TIER AUF DEN MENSCHEN ÜBERSPRINGEN

Viren sind nur in der Lage, Zellen zu infizieren, die über geeignete Rezeptoren verfügen. Dies ist ein Grund, warum Viren oft nur eine bestimmte Spezies befallen (zum Beispiel für Vögel, Schweine, Fledermäuse, Menschen usw.). Mutationen in den Genen, die etwa für die viralen Proteine (die Schlüssel) kodieren, können einem Virus neue Eigenschaften verleihen. Diese ermöglichen ihm, eine neue Spezies zu infizieren. Wenn ein Virus von seinem üblichen tierischen Wirt auf den Menschen überspringt, wird die Krankheit als **zoonotische** Krankheit bezeichnet. Es wird vermutet,



////////////////////////////////////

dass Covid19 seinen Ursprung in Fledermäusen hat. Es hat sich gezeigt, dass das Virus während der Pandemie auch andere tierische Reservoirs nutzt.

Wichtig ist, dass es zum einen eine Spezies-Selektivität gibt, aber zum anderen auch eine Spezifität für Zellen innerhalb einer Spezies. Da nicht alle Zellen eines Organismus die gleichen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche aufweisen, können Viren nur an Zellen andocken, die Rezeptoren (Schlösser) haben, die zu einem viralen Oberflächenprotein (dem Schlüssel) passen. Zum Beispiel sind einige Viren spezifisch für Zellen der Atmungsorgane (wie etwa das Influenza-Virus, das die Grippe auslöst), andere für Leberzellen (Hepatitis-Virus), usw. Welche Möglichkeiten haben Viren, das Gehirn und das Nervensystem zu infizieren?

## D – DAS GEHIRN: EINE FESTUNG, DIE DEN FEIND TOLERIERT?

Generell haben die Zellen eines Organismus das Potenzial, sich zu replizieren und zu vermehren. Dies gewährleistet eine regelmässige Erneuerung des Gewebes oder einen Ersatz bei einer Verletzung. Dafür verdoppeln die Zellen ihr genetisches Material, bevor sie sich in zwei Tochter-Zellen aufspalten. Eine bemerkenswerte Ausnahme bilden die Zellen des Gehirns und des Nervensystems, die Neurone. Ihre Population vervielfältigt sich bis auf wenige Ausnahmen vor der Geburt und stellt diesen Prozess dann ein. Weil die meisten Neurone nicht regeneriert werden können, müssen sie besonders gut vor Angriffen geschützt werden, um nicht zu sterben. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum das Gehirn im Gegensatz zu anderen Organen von einem zweigleisigen Schutz profitiert. Einerseits gibt es eine Barriere<sup>6</sup>, die die Hirnzellen vom Blutkreislauf isoliert, um Krankheitserregern den Zutritt zum Gehirn zu erschweren (Abbildung 7). Wenn es Krankheitserregern gelingt, dieses Sicherheitssystem zu umgehen, können andererseits Strategien zum Einsatz kommen, die den Krieg (Entzündungsreaktion) gegen diese Erreger minimieren. Dies, um keine Kollateralschäden zu verursachen, die die Neurone gefährden würden. Allerdings können sich diese Strategien als hoch riskant erweisen.

Die Barriere, die das Gehirn vom Blutkreislauf isoliert, ist verwundbar. Krankheitserreger entwickelten mehrere Tricks, um diese Verteidigung zu umgehen. Einige Viren können die Schranke direkt überwinden, wie das Polio- und das Zika-Virus. Andere nutzen eine «Trojanisches Pferd»-Strategie, indem sie Immunzellen des Blutkreislaufs infizieren. Dies ist zum Beispiel beim Masern- und Varzellenvirus der Fall. Diese Immunzellen tragen den Feind ins Gehirn, nachdem er die Blutgefässe verlassen hat.



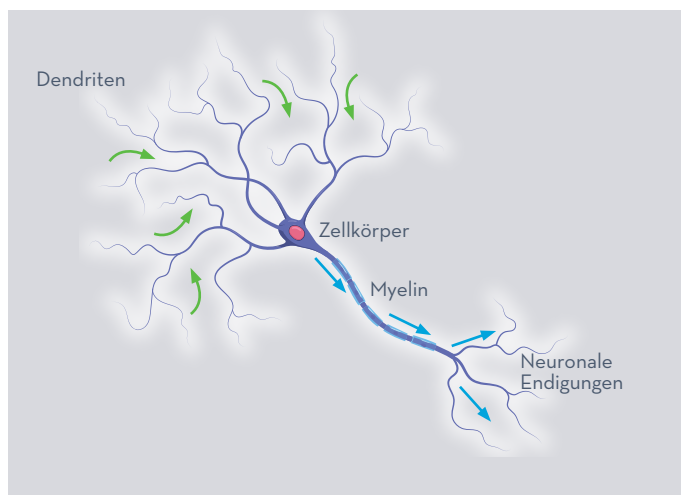
⚡ Abbildung 7

Dieses Bild zeigt ein Blutgefäss, das zwischen den Neuronen im Gehirn verläuft. Eine ausgeklügelte Blut-Hirn-Schranke, bestehend aus Tight Junctions (zur Verhinderung von Lecks), verhindert, dass die zirkulierenden Blutzellen (rot, weiss) und potenzielle Krankheitserreger (Viren, Bakterien) in das Gehirn gelangen. Diese Schranke ist verwundbar, und einige Viren haben die Fähigkeit entwickelt, die Wände des Blutgefässes zu überwinden – mit oder ohne Durchbrechen der Schranke. Oder sie dringen in das Gehirn ein, versteckt in einigen der Immunzellen, die durchgelassen werden (siehe Text).

<sup>(6)</sup>  
Genannt Blut-Hirn-Schranke.

## E - ÜBER NEURONALE BAHNEN INS GEHIRN

Nebst der Schutzfunktion durch die Blut-Hirn-Schranke hat das Gehirn eine weitere Eigenschaft, die es von anderen Organen unterscheidet. Die Neuronen - eine der Hauptkategorien von Zellen, aus denen das Gehirn besteht - haben eine hochspezialisierte Struktur. Diese ermöglicht die Verarbeitung und Übertragung von elektrischen Nachrichten im gesamten Netzwerk, manchmal über grosse Entfernungen. Neuronen sind langgestreckte und polarisierte Zellen: Sie erzeugen an einem Ende elektrische Signale, integrieren diese in einem sogenannten "Zellkörper" (wie ein Kopf) und leiten dann das resultierende Signal bis zum anderen Ende des Neurons weiter. Während dieses Prozesses aktivieren eingehende Informationen (elektrisch, chemisch usw.) verzweigte Äste der Nervenzelle (Dendriten genannt, siehe Abbildung 8), wodurch dort elektrische Signale entstehen, die zum Zellkörper weitergeleitet werden (grüne Pfeile in Abbildung 8). Nach Integration von erregenden und hemmenden Eingängen breiten sich die Signale in einem dünnen verzweigten Kabel aus (dem Axon) und erreichen Terminals, die auf die nachgeschalteten Neuronen treffen. Dort aktiviert die weitergeleitete Information das nächste Neuron über eine bestimmte Verbindungsstelle (Synapse genannt), die eine Verbindungszone zwischen einem Terminal von Neuron 1 und einem dendritischen Ast von Neuron 2 darstellt. An dieser Stelle sollte man betonen, dass Information im Gehirn nie durch eine einzelne Nervenzelle kodiert wird, sondern immer durch eine Gruppe von Nervenzellen, die als ‚Zellensemble‘ bezeichnet werden. Informationsausbreitung im Gehirn bedeutet daher immer eine sequentielle Aktivierung von verschiedenen vernetzten Zellensembles.



<<< Figure 8

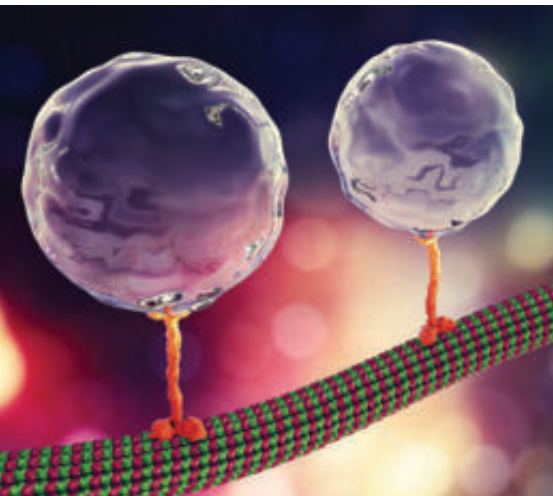
Neurone sind stark verzweigte Zellen. In den oberen Ästen (Dendriten) werden durch Synapsen elektrische Signale erzeugt, die sich nach unten zu einem Zellkörper ausbreiten (grüner Pfeil). Das integrierte Signal läuft dann durch ein langes und dünnes Kabel, das Axon, das von einer Schutzhülle (Myelin) umgeben ist, nach unten (blauer Pfeil). Das Signal wird weiter entlang des verzweigten Axons geleitet bis zu den axonalen Endigungen (Synapsen), den Verbindungen zu nachgeschalteten Neuronen.

Obwohl die Länge eines Axons innerhalb des Gehirns begrenzt bleibt, kann sie in manchen Regionen des Nervensystems beachtlich sein: so können Neuronen im Ischiasnerv eine Länge von fast 1 Meter erreichen. Unter diesen Bedingungen besteht ein offensichtlicher Bedarf an spezialisierten Systemen innerhalb eines Neurons, um den Transport von Materialien (von denen die meisten im Zellkörper hergestellt

////////////////////////////////////

werden) bis hinunter zu den synaptischen Endigungen (Kontaktstellen) zu gewährleisten. Diese Transportstrukturen in den Neuronen können mit einem Netz von Eisenbahnschienen verglichen werden. Darauf findet ein bidirektionaler Transport statt: Einige Moleküle bewegen sich dank der vom Neuron erzeugten Energie von stromaufwärts nach stromabwärts und umgekehrt. Dieser ständige Verkehr ermöglicht den Austausch von einem Ende der Zelle zum anderen. So wird die Versorgung der verschiedenen Zonen des Neurons mit Nährstoffen, Bauteilen und Werkzeugen gewährleistet.

Einige Viren nutzen das Schienennetz innerhalb der Neurone<sup>7</sup> aus (Abbildung 8). Dies ist zum Beispiel bei den lebensgefährlichen Tollwutviren der Fall. Sie können Lähmungen, Demenz und Tod verursachen. Wird ein Mensch von einem infizierten Tier gebissen, kann es bis zu einem Jahr dauern, bis erste Symptome auftreten. Doch dann ist es zu spät: Die Krankheit verläuft tödlich. Das Virus dringt im Muskel in die dort befindlichen Nervenenden ein und wandert dann innerhalb des Neurons über den sogenannten retrograden Transport stromaufwärts, hin zum Zellkörper. Jetzt nutzt es dessen Funktionalitäten, um sich zu vermehren. Dann setzt es seine Reise fort, indem es Synapsen überquert, um stromaufwärts in weitere Neurone einzudringen. Das Polio-Virus hingegen kann sowohl über die Blutbahn als auch über die Reise via Neurone ins Gehirn eindringen.



Â Abbildung 9

Lebende Zellen sind mit spezialisierten Transportsystemen ausgestattet, die wie Eisenbahnen Partikel von einem Ort der Zelle zum anderen befördern. Einige Viren nutzen dieses System, um zwischen den verschiedenen Zonen eines Neurons zu reisen. Sie dringen in die Wurzeln der Neuronen in der Peripherie (Haut, Muskel usw.) ein und beginnen eine lange Reise, die sie bis zum Zellkörper (Hauptbahnhof) zurückführt. Dabei überqueren sie die Verbindungsstellen zwischen den Neuronen. Nachdem die Viren die Blut-Hirn-Schranke umgangen haben, enden sie im Gehirn.

## F - WARTEN IM GEHIRN

Während einige Viren erhebliche Hirnschäden und sogar den Tod verursachen können, haben andere die Fähigkeit entwickelt, in einem latenten, sogar stummen Zustand im Nervensystem zu verharren. Latente Viren sind versteckt und vermehren sich nicht; stattdessen werden nur einige wenige ihrer Proteine einmal in der Zelle reproduziert. In unserem Vergleich mit den Robotern wäre es so, als würden diese am Fließband nur einige ihrer Teile herstellen. Diese Teile schränken das Lesen des genetischen Materials des Roboters ein, das für die Produktion neuer Roboter nötig ist. Die schlafenden Viren scheinen für das Gehirn kein Problem zu sein. Für Risikopatienten, die die Viren in sich tragen, sind sie allenfalls eine Zeitbombe – dann, wenn sie wieder aktiv werden. Dieses Erwachen kann eine Infektion auslösen. Die darauf folgende Entzündung muss nicht dramatisch sein, schadet aber dann, wenn sie langsam fortschreitet und möglicherweise langwierig verläuft. Was ist mit dem SARS-CoV2-Virus, das die Covid19-Pandemie verursacht hat?

(7) So gibt es Viren, die vom Nervensystem angezogen werden (sogenannte neurotrope Viren), und zwar insbesondere von Neuronen (sogenannte neuronotrope Viren).











# VIREN UND ERKRANKUNGEN DES NERVEN- SYSTEMS: ERKENNTNISSE AUS ANDEREN PANDEMIEN

## A - DIE RUSSISCHE GRIPPE-PANDEMIE (1889 - 1892)

In St. Petersburg ausgebrochen, trat die Russische Grippe zwischen 1889 und 1892 wiederholt auf. Diese virale Influenza-Pandemie, an der schätzungsweise eine Million Menschen weltweit starben, hinterliess bei vielen Erkrankten «Post-Grippe»-Symptome, die auf langfristige neurologische Auswirkungen schliessen lassen. Dazu gehörten extreme Müdigkeit, Psychosen, Erschöpfung, Angstzustände, Paranoia, Neuralgien usw. Solche Symptome wurden auch bei den nächsten Grippepandemien beobachtet (siehe unten).



Dr Johan Hultin

## B - DIE SPANISCHE GRIPPE (1918 - 1919)

Jeder hat schon von der Spanischen Grippe gehört, die nach dem Ersten Weltkrieg weltweit schätzungsweise 17 bis 50 Millionen Menschen tötete. Anders als der Name vermuten lässt, hatte die Spanische Grippe ihren Ursprung nicht in Spanien, sondern wahrscheinlich im März 1918 in Kansas, USA. Soldaten verbreiteten sie in den USA und in Europa, wo die spanischen Medien als erste über diese neue Krankheit berichteten. Die Situation verschlimmerte sich bald und erreichte im September 1918 eine ungewöhnliche Sterblichkeitsrate: Sie war 10 bis 30 Mal höher als bei den üblichen Grippe-Epidemien. Die genaue Identität des Virus oder der Viren, die die Spanische Grippe ausgelöst hatten, ist noch nicht geklärt. Autopsiestudien an Opfern, die im Permafrostboden<sup>16</sup> vergraben waren (Abbildung 10), führten zur Identifizierung eines sogenannten H1N1-Stammes des Influenzavirus. Während der Spanische-Grippe-Pandemie traten bei Erkrankten Komplikationen im Gehirn auf, darunter reversible Psychosen (seltsame Gedanken, Halluzinationen usw.), veränderte Kognition (Gehirnnebel) und chronische Müdigkeit.



© Dr. J. Hultin

### <<< Abbildung 10

Dieses Bild zeigt Dr. Johan Hultin, einen schwedischen Mikrobiologen, bei der Ausgrabung einer Leiche aus dem Gräberfeld der Brevig Mission. Brevig Mission war ein kleines, am Meer gelegenes Dorf in Alaska. 80 Erwachsene, meist Inuit, lebten im Herbst 1918 dort. Vom 15. bis 20. November 1918 forderte die Spanische Grippe das Leben von 72 der 80 Einwohner. Hultin unternahm 1951 einen ersten Versuch, das Virus aus menschlichem Gewebe zu gewinnen: Es gelang ihm jedoch nicht. Erst 46 Jahre später, im Jahr 1997, sollte Hultin erneut die Möglichkeit erhalten, dem Virus von 1918 nachzugehen. In diesem Jahr konnte ein junger Molekularpathologe, Dr. Jeffery Taubenberger, die Sequenz einiger Fragmente des Virus bestimmen. Er behauptete, dass das Virus von 1918 ein neuartiges Influenza A (H1N1) Virus war. Dies überzeugte Johan Hultin, einen weiteren Versuch zu unternehmen, das Virus zu isolieren. Zurück in der Brevig Mission, grub er den Körper einer 20 Jahre alten Inuit-Frau namens Lucy aus. Ihre Lungen waren im rund zwei Meter tiefen Permafrostboden Alaskas perfekt erhalten.

(16)  
Der ewig gefrorene Boden  
in den arktischen Regionen.



## C – DIE H1N1-PANDEMIE (2009 - 2010)



Baron Constantin von Economo

Constantin von Economo, dessen voller Name lautet "Constantin Alexander Economo Freiherr (Baron) von San Serff", diente während des Ersten Weltkriegs an der Tiroler Front. Er wurde 1916 nach Wien zurückgerufen, um an der Versorgung von Patienten mit Schädelverletzungen teilzunehmen, wo er die ersten Fälle von lethargischer Enzephalitis, auch bekannt als "von Economo-Cruchet-Krankheit", entdeckte. Er wurde 1926, 1930 und 1932 für den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin nominiert, erhielt er nie diesen Preis und starb 1931 im Alter von 55 Jahren an einem Herzinfarkt.

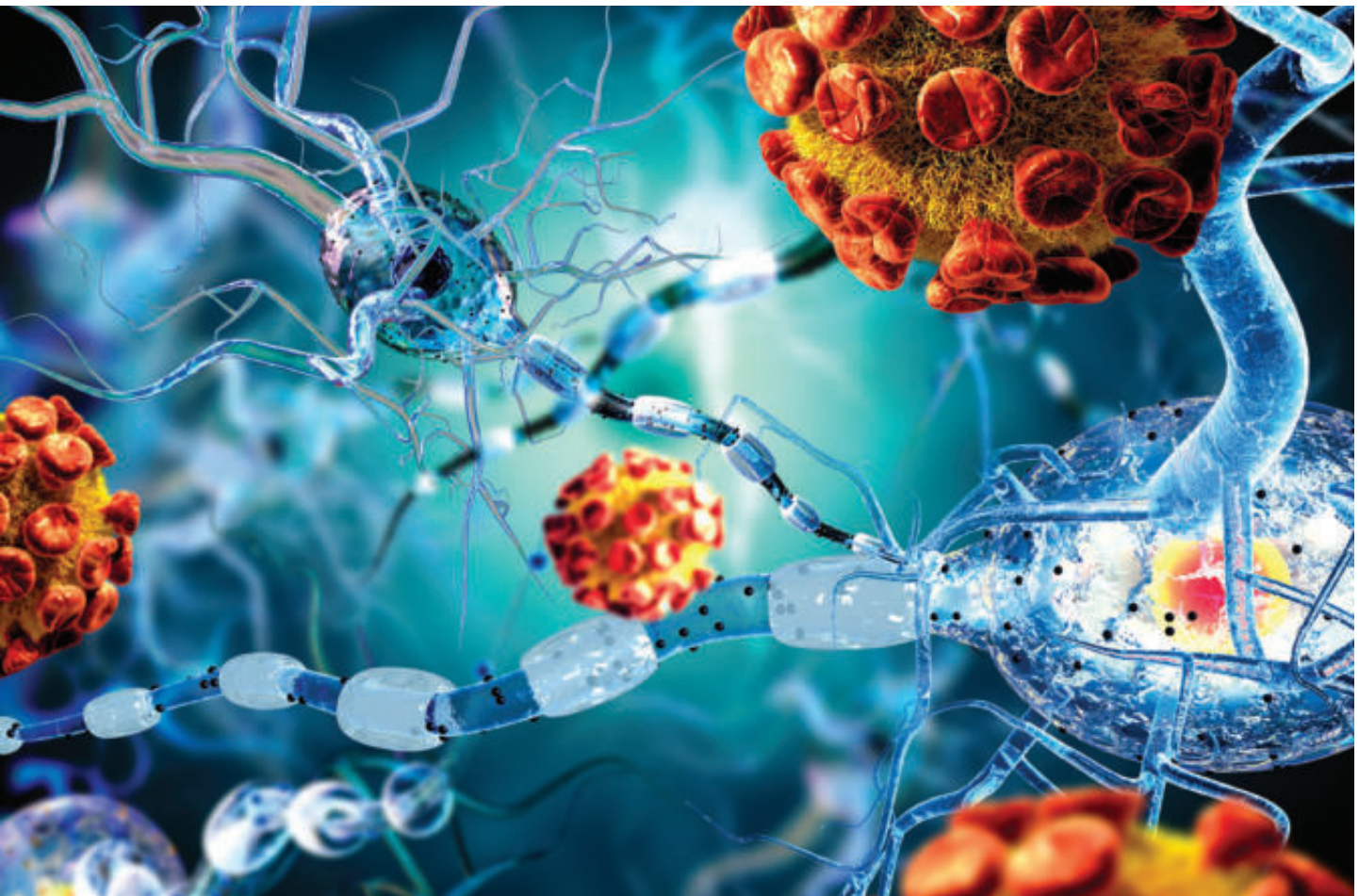
(17)  
Die Pandemie von 2009 folgte auf die asiatische Grippepandemie (1957-1958), die durch ein Influenza-A-Virus H2N2 verursacht wurde (es wird angenommen, dass sie weltweit den Tod von ein bis vier Millionen Menschen verursachte), und auf die Grippepandemie von Hongkong (1968-1969), die durch einen Influenzastamm H3N2 verursacht wurde und an der etwa die gleiche Anzahl von Menschen starb.

(18)  
Abnormaler Mangel an Energie oder Schläfrigkeit.

Die H1N1-Grippepandemie forderte weltweit etwa 20'000 Tode-sopfer mit diagnostizierten H1N1-Infektionen. 80 Prozent der Toten waren unter 65 Jahre alt<sup>17</sup>. Die Pandemie wurde durch ein neuartiges Virus ausgelöst, das im Frühjahr 2009 aufgetaucht war: das Influenza A (H1N1) pdm09-Virus. Eine Episode in der Spätphase dieser Pandemie zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen diesem Atemwegsvirus und nachfolgenden Hirnläsionen auf. Bei Kindern und Jugendlichen wurde nach der Impfung mit einem der Vakzine, dem H1N1-Pandemrix-Impfstoff, eine unerwartete Häufung von Narkolepsie beobachtet. Das ist eine chronische Schlafstörung, bei der überwältigende Tagesmüdigkeit und plötzliche Anfälle von kurzen Schlafepisoden auftreten.

Da sich Narkolepsie-Attacken ohne Vorwarnung ereignen (zum Beispiel beim Autofahren oder mitten in einem Gespräch), ist die Krankheit sehr behindernd. Das Risiko, an Narkolepsie zu erkranken, war nach der Pandemrix-Impfung in dieser jungen Population um den Faktor 12,7 erhöht. Es wurde festgestellt, dass Narkolepsie durch die Läsion einiger Neuronen in einer bestimmten Gehirnregion, die den Schlaf kontrolliert, entsteht. Diese Neuronen sind Teil eines Pfads, der mit der Nase verbunden ist. Das lässt vermuten, dass das Virus von den Neuronen in der Nase zu den damit verbundenen (Schlaf-)Neuronen im Gehirn zurückwandern kann. Es wurden mehrere Hypothesen aufgestellt, um die Läsion der Schlafneuronen zu erklären. Einige Forschende gehen davon aus, dass das Virus bei nicht geimpften Menschen Neuronen infiziert hat. Die durch den Impfstoff ausgelöste Entzündung könnte die zuvor infizierten Neurone angegriffen und zerstört haben.

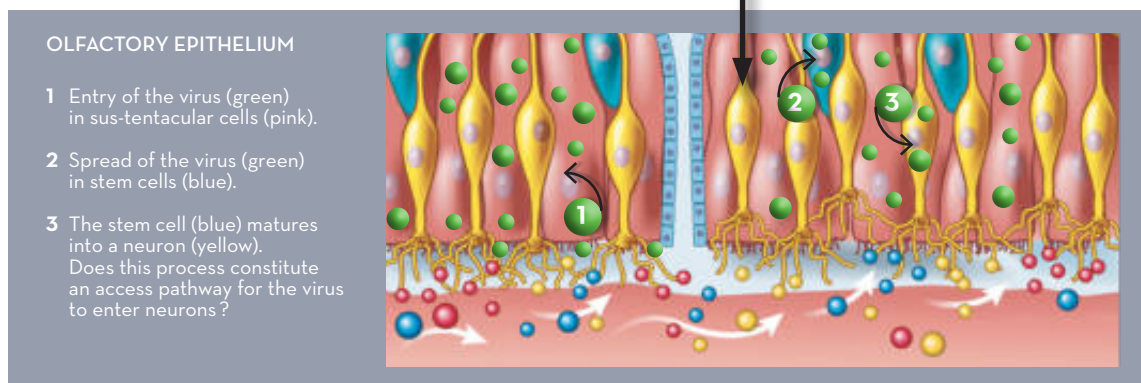
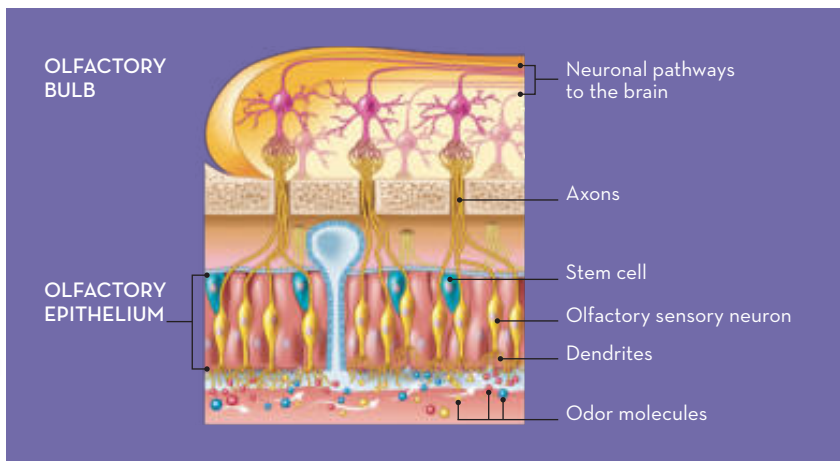
Diese Theorie ist nicht bewiesen. Sie illustriert jedoch die möglichen Auswirkungen eines Atemwegsvirus auf die Gehirnfunktion, in diesem Fall auf den Schlaf. Dies erinnert an eine grosse (und viel ältere) Pandemie, die «*Encephalitis Lethargica*». Diese breitete sich zeitgleich mit der Spanischen Grippe aus und beeinträchtigte ebenfalls den Schlaf. In Bezug auf die Pandemie «*Encephalitis Lethargica*» (E.L.) bleibt vieles rätselhaft. Um das Jahr 1916 untersuchte Baron Constantin von Economo – bald gefolgt vom französischen Arzt René Cruchet – an der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Wien mehrere Patienten, die ungewöhnliche neurologische Symptome zeigten. Die frühe Phase von E.L. ähnelte einer beginnenden Grippe. Anhand der Anzeichen und Symptome der Patienten war jedoch bald klar, dass das Gehirn betroffen ist. Viele Kranke wiesen insbesondere eine ausgeprägte Lethargie<sup>18</sup> auf, was von Economo veranlasste, diese als eigene Krankheitsentität zu konzipieren, die er Encephalitis Lethargica nannte. Beginnend im Winter 1916-17 verbreitete sich dieses neurologische Syndrom erst über Europa und dann über die ganze Welt. Die Pandemie dauerte bis in die 1930er-Jahre. Obwohl die genaue Zahl der E.L.-Opfer nicht bekannt ist, schätzt man die Zahl der Erkrankten weltweit auf mehr als eine Million. Die Sterblichkeitsrate betrug ungefähr 20 Prozent.



Nach der Anfangsphase von E.L. entwickelten viele Patienten nach 6 bis 12 Monaten - manchmal auch erst nach mehreren Jahrzehnten - eine chronische Form der Krankheit. Bei einem Grossteil der Erkrankten, die sich kaum noch bewegen konnten, wurde eine Form der Parkinson-Krankheit (PD) diagnostiziert. In den 1960er Jahren traf der junge Arzt Oliver Sacks auf EL-Patienten in einem Pflegeheim. Er verabreichte zum erstenmal das spätere Parkinsonmedikament L-DOPA und beschrieb seine Erfahrungen in dem Buch "Awakenings" bzw. "Zeit des Erwachens". Die Epidemie trat nicht wieder auf. Trotzdem wurde über einige vermeintliche Fälle berichtet, obwohl nicht klar war, dass es sich um dieselbe Krankheit handelt. Nach mehr als einem Jahrhundert Forschung ist die Ursache von E.L. immer noch unbekannt. Die Hypothese einer viralen Infektion hat sich jedoch durchgesetzt.

Der genaue Zusammenhang zwischen den Viren, welche die Pandemien auslösten, und den beobachteten neurologischen Effekten ist bis heute nicht eindeutig bestätigt. Es gibt viele Schwierigkeiten und Hindernisse. Das Vorhandensein von Viren im menschlichen Gehirn könnte am besten durch eine Autopsie nachgewiesen werden. Doch das Gehirn baut nach dem Tod schnell ab, was die Wahrscheinlichkeit, verwertbare anatomische Befunde festzustellen, verringert. Ausserdem können sich die kleinen Viren nach dem Tod des Patienten leicht im Gewebe verteilen und in Einzelteile zerfallen, was die Detektion weiter erschwert. All diese historischen Pandemie-Beobachtungen lenken die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, dass einige Erreger, die Atemwegserkrankungen hervorrufen, auch Auswirkungen auf das Gehirn haben können - zumindest unter bestimmten Bedingungen.





⚡ **Abbildung 11**

Dieses Diagramm veranschaulicht einige der möglichen Wege, die SARS-CoV2 nutzen könnte, um in das menschliche Gehirn eindringen könnte. Das Virus (grüne Kügelchen) dringt in die Zellen der Nasenschleimhaut ein (supra-tentakuläre Zellen, in rosa), die im Gegensatz zu den angrenzenden Riechneuronen (gelb) über Rezeptoren für SARS-CoV2 besitzen. Die Rezeptoren sind aber auch vermutlich auch auf Stammzellen (in blau) vorhanden die über einen langsameren Mechanismus Neuronen hervorbringen. Es wurde vorgeschlagen, dass das Virus somit indirekt Neuronen infizieren könnte indem es in Stammzellen eindringt, die wiederum Neuronen werden. Das Virus könnte sich dann in die olfaktorischen Neuronen wandern und von dort aus neuroanatomisch verbundene Neuronen gelangen und so in das Gehirn eindringen.



Auch die Nase (Nasenschleimhaut) kann ein weiteres Tor zum Gehirn darstellen. Die Nasenschleimhaut enthält die Dendriten (sensorische Verzweigungen) von Neuronen, die durch Geruchsmoleküle aktiviert werden und so den Geruch erzeugen (Abbildung 11). Diese Neuronen projizieren nach oben in das Gehirn. Tatsächlich gibt es in der Nasenschleimhaut Rezeptoren für SARS-CoV2. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, weshalb Covid19 bei den meisten Patientinnen und Patienten mit Geruchsverlust einhergeht. Die Rezeptoren (Schlösser) für das Spike-Protein des Virus befinden sich jedoch nicht auf den Neuronen selbst, sondern auf benachbarten nicht-neuronalen Stützzellen, den sogenannten sustentakulären Zellen (Abbildung 11, in pink). Der Verlust der sustentakulären Zellen kann zu einer sekundären Degeneration der sensorischen Neuronen führen, was Anosmie verursacht - den Verlust des Geruchs. In den meisten Fällen erholt sich der Geruchssinn innerhalb von zwei bis drei Wochen. Dies ist möglich, weil sich die olfaktorischen Sinnesneuronen aus neuronalen Stammzellen regenerieren können, die sich ebenfalls tief in der Nasenschleimhaut befinden. In einigen Fällen hält der Verlust des Geruchssinns jedoch länger an, was daran liegen könnte, dass auch die Stammzellen vom Virus befallen sind, da sie auch die Rezeptoren für SARS-CoV2 besitzen. Manche Forscherinnen und Forscher vermuten, dass SARS-CoV2 in Neuronen eindringen könnte, indem es zunächst einige unreife Stammzellen befällt, die überleben und sich anschließend zu reifen Neuronen entwickeln. Ist es möglich, dass das Virus nach dem Eindringen in die Nase die neuronalen Bahnen nutzt und über eine Kette von miteinander verbundenen Neuronen seine Reise ins Gehirn fortsetzt? Wichtig ist, dass SARS-CoV2 in der Nasenschleimhaut und in den anatomisch verbundenen Bahnen,













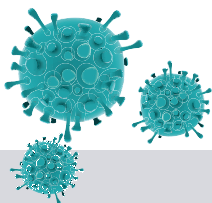




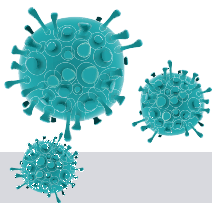
### F – VIREN UND SCHIZOPHRENIE

Schizophrenie ist eine psychotische Störung, die die Art und Weise beeinflusst, wie eine Person denkt, fühlt und sich verhält. Es handelt sich um eine früh einsetzende psychische Störung, die im Allgemeinen zwischen 16 bis 25 Jahren auftritt – in seltenen Fällen bereits im Kindesalter. Die Schizophrenie ist eine heterogene Störung mit einem breiten Spektrum an klinischen Ausprägungen und wahrscheinlich auch Ursachen.

Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Virusinfektion während der Schwangerschaft Folgen haben kann. So waren bei Müttern von Patientinnen und Patienten, die an einer bestimmten Form von Schizophrenie erkrankten, gehäuft Infektionen aufgetreten. Mehrere Erreger – darunter das *Herpes-Simplex*- und das Influenza-Virus – stehen im Verdacht, nach einer Infektion in der Schwangerschaft potenziell schädliche Wirkungen zu entfalten. Trotz weltweit ähnlicher Infektionsraten berichten die Mütter schizophrener Patienten über mehr Ansteckungen im zweiten Trimester, insbesondere im fünften Schwangerschaftsmonat. Influenza- und Atemwegsinfektionen sind am häufigsten und machen im zweiten Trimester bis zu 70 Prozent aus. Andere Studien über die Influenza-Epidemie des Typs A2 von 1957 zeigen einen gewissen Zusammenhang zwischen der Exposition während der Epidemie – im zweiten Trimester des fötalen Lebens – und Schizophrenie. Allerdings sollte man auch hier die Bedeutung der Vulnerabilität betonen: So bleibt die Kausalität zwischen Infektionen und Psychose wahrscheinlich auf eine Untergruppe von anfälligen Personen beschränkt.



*Von wenigen Patientinnen und Patienten sind Episoden einer akuten Psychose (ähnlich einer Schizophrenie) im Zusammenhang mit Covid19 bekannt. Aber auch hier ist es zu früh, um die psychiatrischen Spätfolgen zu beurteilen. Da sie nachweislich möglicherweise einige Jahre – um nicht zu sagen Jahrzehnte – nach einer Primärinfektion auftreten, wird eine detaillierte Nachbeobachtung der Bevölkerung, einschliesslich der von infizierten Müttern geborenen Kinder, wichtig sein.*



Die Sars-CoV2-Infektion ist mit einer starken Entzündung verbunden, die mit der Freisetzung und Zirkulation vieler Zytokine (Notsignale) einhergeht. Die starke Müdigkeit, die bei einigen Covid19-Patienten beobachtet wird – insbesondere bei Betroffenen von Long Covid – erinnert an die bei CFS beobachtete Müdigkeit. Noch ist der genaue Mechanismus, welcher der Müdigkeit bei Covid19 zugrunde liegt, nicht bekannt. Man verdächtigt die Entzündung, insbesondere diejenige, die auf die Gehirnzellen abzielt. Die Entzündung im Gehirn kann nach einer Infektion monatelang anhalten, selbst wenn der Erreger nicht mehr nachweisbar ist. Das deutet auf einen sich selbst nährenden Mechanismus hin. Dies könnte eine Erklärung für die lähmende Müdigkeit sein, die mit Long Covid einhergeht. Die genauen Mechanismen sind derzeit noch unbekannt.



## G – VIREN UND CHRONISCHE MÜDIGKEIT

Schwere, behindernde Müdigkeit ist ein Merkmal des Chronic Fatigue Syndroms (CFS). Die Krankheit bricht häufig nach einer – insbesondere viralen – Infektion aus. CFS ist unter anderem durch einen gestörten zirkadianen (Tag- und Nacht-) Rhythmus gekennzeichnet. Während tagsüber eine ausgeprägte Lethargie besteht, ist der Schlaf in der Nacht sehr unregelmässig. Ausserdem leiden Betroffene unter einem allgemeinen und erheblichen Energiemangel.

Es wird vermutet, dass der chronischen Müdigkeit Entzündungen zugrunde liegen. Man weiss, dass einige Zytokine (die Notsignale) auf Schlafneuronen wirken und die Gene modulieren, die Tag- und Nachtrhythmen steuern. Viele übereinstimmende Beobachtungen deuten auf einen Zusammenhang zwischen Infektion, Entzündung und Müdigkeit hin.



////////////////////////////////////

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Covid19 bei einem signifikanten Prozentsatz der Patienten neurologische Defizite verursacht. Darüber hinaus gibt es einige Hinweise auf Zusammenhänge zwischen bestimmten Virusinfektionen und häufigen neurodegenerativen oder psychiatrischen Erkrankungen. Dies lässt die Sorge aufkommen, dass manche Covid19-Patienten möglicherweise ein höheres Risiko haben, später Gehirnerkrankungen zu entwickeln. Welche möglichen Gemeinsamkeiten könnten die Auswirkungen von SARS-CoV2 und anderen Viren auf die Gehirnfunktion charakterisieren?

### A – NOTSIGNALLE SEGELN IM BLUT

Virusinfektionen (an jedem Ort im Körper) sind mit lokalen Entzündungen verbunden, die sich über den Blutkreislauf ausbreiten können. Dieses Phänomen ist bei Covid19 besonders wichtig: SARS-CoV2 induziert die Freisetzung von Stress-Signalen (Zytokine), ein Effekt, der bei einigen gefährdeten Patienten besonders stark ausgeprägt ist (Zytokinsturm). Wichtig ist, dass die Stress-Signale, die bei einer Infektion in der **Peripherie** – zum Beispiel in der Lunge – freigesetzt werden, das Gehirn über diese Infektion informieren können. Sie leiten den Alarm ins Gehirn weiter, auch wenn das Virus, das die Notsignale ausgelöst hat, nicht ins Gehirn gelangt.







⚡ **Abbildung 13**

*st eine chronische Entzündung auf niedrigem Niveau verantwortlich für die neuronalen Schäden, die bei neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet werden? Während ein wenig Oxidation vielleicht keine signifikante Dysfunktion verursacht, könnte sich der «Rost», der sich im Verlauf von Jahren oder Jahrzehnten der Entzündung angesammelt hat, für die Gehirnfunktion als verheerend erweisen.*

## ////// B –WARUM SO VIELE JAHRE, BIS ZU ERSTEN SYMPTOMEN VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN?

Viren können akute und/oder chronische Entzündungen auslösen. In vielen Fällen ist das Vorhandensein von Viren im Nervensystem jedoch nur mit einer mässigen Immunreaktion verbunden, die oft keine Symptome zeigt. Der strategische Kompromiss besteht darin, die Immunantwort im Gehirn abzuschwächen, um die Neuronen zu schützen. Das könnte ein zweiseitiges Schwert sein. Denn durch diesen Kompromiss bekommen viele Viren möglicherweise einen evolutionären Vorteil: Sie nutzen die geschützte Umgebung, um **latente** Infektionen im Gehirn zu etablieren, die gelegentlich reaktiviert werden. Dies gilt sowohl für einige RNA- als auch für DNA-Viren.

Da diese Latenzzeit relativ symptomlos ist, kann ein schlafendes Virus fälschlicherweise als harmlos angesehen werden. Die Immunüberwachung erzeugt jedoch eine niedriggradige Entzündung um einen gewissen Druck auf die Infektionserreger aufrechtzuerhalten. Somit wäre die chronische Low-Level-Entzündung der gemeinsame Nenner von verschiedenen Pathogenen und späten neurodegenerativen Hirnerkrankungen. Die Auswirkungen der Low-Level-Signale im Gehirn sind möglicherweise erst viele Jahre nach der Infektion sichtbar.

So könnten einige der chronischen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen in gewisser Weise der Preis sein, den man dafür zahlt, dass nicht jede Virusinfektion eine akut gefährliche Hirnentzündung auslöst. Tatsächlich geht man davon aus, dass Gehirnerkrankungen wie die Parkinson- und Alzheimer-Krankheit oder Schizophrenie bereits Jahre oder Jahrzehnte vor dem Auftreten sichtbarer Symptome beginnen.



**SCHLUSS-FOLGERUNG:**



## IST SARS-COV2 EINE ZEITBOMBE FÜR NEUROLOGISCHE UND PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN?

Der Blick auf häufige Hirnerkrankungen, die wichtige Funktionen wie Gedächtnis, Kognition oder Motorik betreffen, legt nahe, dass als harmlos geltende Viren möglicherweise noch Jahre nach der Erstinfektion schädliche Folgen haben können.

Auch wenn mögliche Spätfolgen des Virus erst im Nachhinein erkannt werden können, gehört SARS-CoV2 – aufgrund mehrerer Merkmale der Covid19-Krankheit – auf die wachsende Liste von Viren, die im Verdacht stehen, eine Rolle bei Hirnerkrankungen zu spielen. Zu den Merkmalen von SARS-CoV2 gehört folgendes:

- Das Virus kann Probleme mit dem Gedächtnis, der Motorik usw. auslösen, was zeigt, dass es bei einigen Personen die Gehirnfunktion beeinflussen kann. Es ist in der Lage, in das Gehirn einzudringen, zumindest bei einigen Patienten. Manche Patienten zeigen auch Monate nach der Infektion Folgeerscheinungen, was vermuten lässt, dass das Virus das Gehirn langfristig schädigen kann.

Viele wichtige Fragen sind in Bezug auf die Covid19-Pandemie noch offen:

- Wie hoch ist der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, bei denen SARS-CoV2 ins Gehirn gelangt? Welche Hirnregionen kann es erreichen? Welche direkten Auswirkungen kann es haben (Tötung von Neuronen)? Welche indirekten Wirkungen (Reaktion des Immunsystems)? Wird SARS-CoV2 nach der Infektion vollständig eliminiert oder kann es schlafend überdauern? Steht das Virus im Gehirn unter Immunüberwachung und, wenn ja, ist dieser «stille Kampf» potenziell schädlich für das Gehirn? Was geschieht bei infizierten, aber asymptomatischen Patienten? Ist das Virus in der Lage, unter bestimmten Bedingungen (wie Immunsuppression) aufzuwachen, und, wenn ja, was sind die Folgen? Wie beeinflussen die genetischen und umweltbedingten Hintergründe der Infizierten diese Auswirkungen? Wird sich Long-Covid zurückbilden oder könnte es bei manchen Menschen zu einer Anfälligkeit für späte Hirnerkrankungen führen?

Wichtig ist: Die Folgen von Virus-Infektionen sind nicht bei allen Menschen gleich. Sie hängen ab vom genetischen Hintergrund, von Umwelteinflüssen (insbesondere Stress), wie auch von vielen anderen Risikofaktoren. Daher wird es entscheidend sein, zu untersuchen, inwiefern Menschen für Virusinfektionen und deren Folgen anfällig sind. Zudem ist es wichtig, zu betonen, dass eine vergangene Covid-Infektion natürlich nicht in jedem Fall zu einer späteren Hirnerkrankung führen muss. Bisher gib es vor allem statistische Zusammenhänge und nur sehr wenige belastbare experimentelle Befunde. Doch auch wenn die langfristigen Auswirkungen einer SARS-CoV2-Infektion derzeit höchst spekulativ sind, stellen mehrere Hinweise eine Warnung für die klinische und wissenschaftliche Gemeinschaft dar. Man sollte in Zukunft sowohl die mittel- und langfristigen Auswirkungen von Covid19 untersuchen als auch die Auswirkungen viraler Infektionen auf die Funktion des Nervensystems.

All diese faszinierenden Fragen erfordern eine interdisziplinäre Forschung, bei der die Neurowissenschaften und die Virologie zweifellos von einer verstärkten Zusammenarbeit profitieren werden. Nicht nur was die pathophysiologischen Mechanismen von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen betrifft. Sondern auch bezüglich der Spätfolgen scheinbar harmloser Viren.

## ANHANG 1

### JUNE ALMEIRA, PIONIERIN DER ELEKTRONENMIKROSKOPIE, IDENTIFIZIERT DAS ERSTE CORONAVIRUS

Beim Menschen wurde das erste Coronavirus 1961 nachgewiesen. Forschende isolierten es aus einem Nasenabstrich, der von einem Schuljungen mit einer typischen Erkältung stammte. Doch erst 1965 hat man den Erreger in dieser Probe, B814 genannt, als neuartigen Virustyp identifiziert. Das war ein Jahr, nachdem June Almeida, eine schottische Wissenschaftlerin (Bild), die Techniken der Elektronenmikroskopie verbessert hatte. Nun konnte sie die Viruspartikel in der B814-Probe untersuchen. Die Bilder, die sie beobachtete, zeigten, dass das Virus von einer Art Halo umgeben war, ähnlich einer Sonnenkorona. Die Coronaviren waren jetzt entdeckt und wurden 1968 als solche benannt. Das B814-Virus konnte jedoch nicht im Labor vermehrt werden, wurde im selben Jahr bei Versuchen vernichtet und konnte daher leider nicht weiter klassifiziert werden.



## ANHANG 2

### WARUM DIE DEFINITION VON KRANKHEITEN VARIERT UND ES ZU FEHLDIAGNOSEN KOMMEN KANN

Eine Krankheit wird auf drei hierarchischen Ebenen definiert:

- Durch ihre primäre Ursache, zum Beispiel die Infektion mit einem spezifischen und identifizierten Virus.
- Durch die pathologischen Folgen, die sich aus dieser Ursache ergeben, wie anatomische Läsionen in einem Organ (Degeneration von Neuronen).
- Durch Symptome von Patientinnen und Patienten, wie Fieber und Schmerzen.

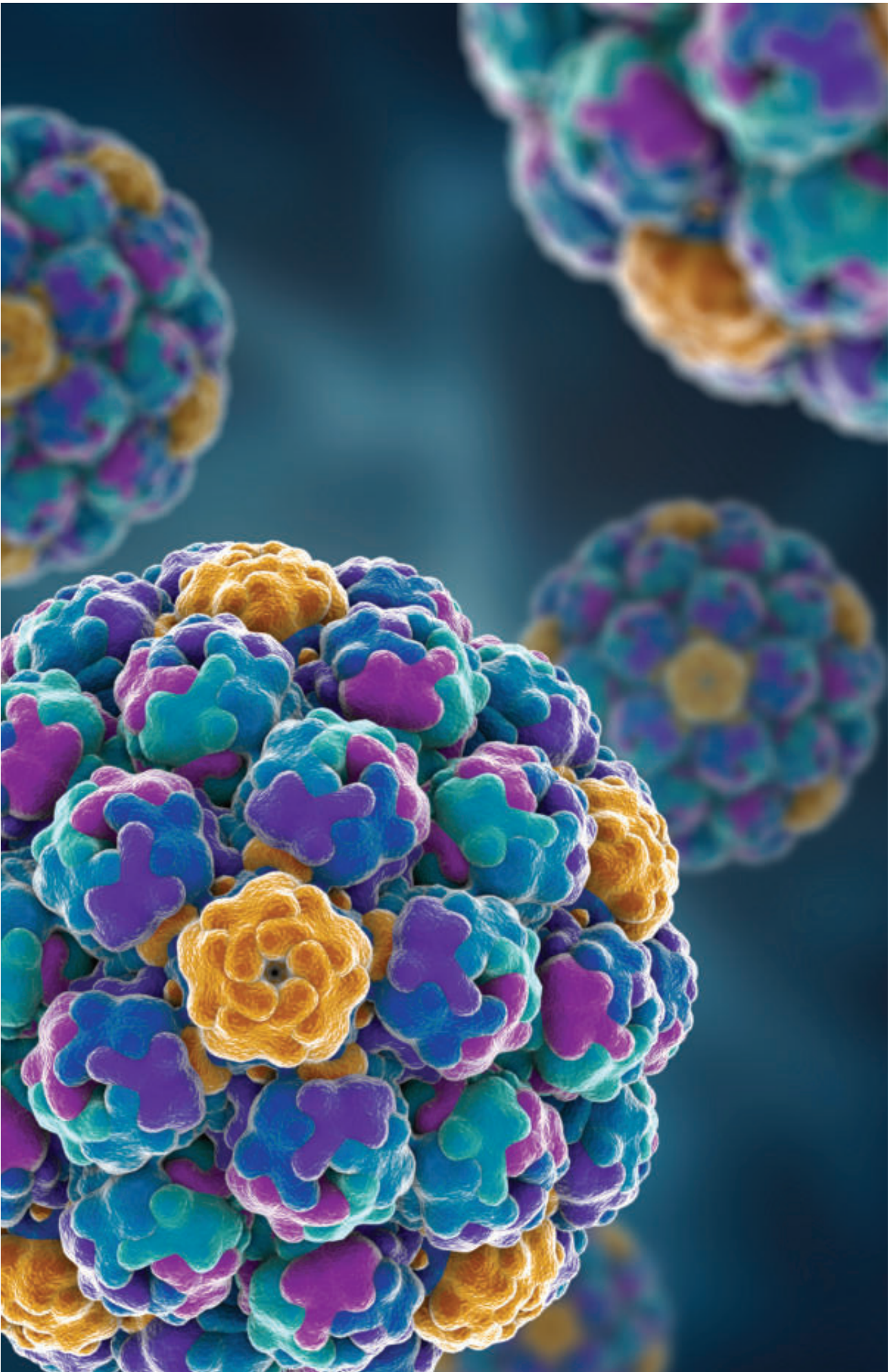
Bei den meisten neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen bleibt die primäre Ursache unerkannt. So sind neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson durch die Degeneration bestimmter Nervenzellen gekennzeichnet. Die Diagnose dieser Hirnleistungsstörungen basiert hauptsächlich - wenn auch nicht ausschliesslich - auf den Symptomen. Es ist nicht bekannt, was die Zerstörung der Nervenzellen verursacht. Ausmass und Art der Läsionen können erst nach dem Tod der Patienten durch eine Autopsie bestimmt werden. Bei psychiatrischen Erkrankungen ist das Problem noch komplexer: Bei zahlreichen Fällen sind selbst die Kriterien der zweiten Ebene, zum Beispiel Hirnläsionen, oft nur sehr schwer zu erkennen.

Die Kriterien, die zur Definition vieler Hirnleistungsstörungen verwendet werden, sind nicht zu 100 Prozent sensitiv oder spezifisch. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Grenze zwischen den Krankheiten nicht so klar zu ziehen ist, da sich die Symptome überschneiden können. Patienten, bei denen vermutet wird, dass sie an derselben Erkrankung leiden, haben nicht immer identische anatomische Läsionen. Wenn also die Ursache einer Krankheit nicht identifiziert werden kann, bedeutet dies, dass bei manchen Menschen eine Krankheit diagnostiziert wird, die sie nicht haben. Oder dass manche Personen zwar infiziert sind, aber keine Krankheitssymptome zeigen. Deshalb ist die Identifizierung der primären Ursache - und nicht nur der sekundären Läsionen - von grösster Bedeutung für die Entwicklung einer Ursachenbasierten Therapie. Dies zu erkennen bleibt nach wie vor eine grosse Herausforderung bei Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Multipler Sklerose oder Schizophrenie.

////////////////////////////////////

Die wenigen unten zitierten Artikel stellen keine vollständige Liste der Werke dar, die für die Erstellung dieser Broschüre verwendet wurden. Es handelt sich um ein Auswahl von Artikeln, die für diese Broschüre besonders wichtig waren.

- Baig, A. M., et al. (2020).  
"Evidence of the Covid19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms." ACS Chem Neurosci 11(7): 995-998.
- Beatman, E. L., et al. (2015).  
"Alpha-Synuclein Expression Restricts RNA Viral Infections in the Brain." J Virol 90(6): 2767-2782.
- Bechter, K. (2013).  
"Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 42: 71-91.
- Bechter, K. (2013).  
"Virus infection as a cause of inflammation in psychiatric disorders." Mod Trends Pharmacopsychiatri 28: 49-60.
- Beyrouti, R., et al. (2020).  
"Characteristics of ischaemic stroke associated with Covid19." J Neurol Neurosurg Psychiatry.
- Chandra, P. S., et al. (2020).  
"Covid19 related Psychosis as an interface of fears, socio-cultural issues and vulnerability-case report of two women from India." Psychiatry Res 290: 113136.
- De Chiara, G., et al. (2012).  
"Infectious agents and neurodegeneration." Mol Neurobiol 46(3): 614-638.
- Desforges, M., et al. (2019).  
"Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?" Viruses 12(1).
- Devanand, D. P., et al. (2020).  
"Antiviral therapy: Valacyclovir Treatment of Alzheimer's Disease (VALAD) Trial: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment trial." BMJ Open 10(2): e032112.
- Du Pasquier, R., et al. (2009).  
"Encéphalites virales." Rev Med Suisse 5: 968-973
- Eimer, W. A., et al. (2018).  
"Alzheimer's Disease-Associated  $\beta$ -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection." Neuron 99(1): 56-63.e53.
- Endres, D., et al. (2019).  
"Psychiatric Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis." Front Neurol 10: 1086.
- Finsterer, J. and C. Stollberger (2020).  
"Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients." J Med Virol n/a(n/a).
- Foucher, J. R. and V. Bennouna Greene (2010).  
"La CIM et le DSM ou l'impossible validation: pourquoi le ver est dans le fruit." Annales médico-psychologiques.
- Helms, J., et al. (2020).  
"Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection." New England Journal of Medicine 382(23): 2268-2270.
- Hoffman, L. A. and J. A. Vilensky (2017).  
"Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic." Brain 140(8): 2246-2251.
- Huang, C., et al. (2020).  
"Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." Lancet 395(10223): 497-506.
- Itzhaki, R. F. (2014).  
"Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus." Front Aging Neurosci 6: 202.
- Li, Y. C., et al. (2020).  
"The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of Covid19 patients." J Med Virol 92(6): 552-555.
- Mehta, P., et al. (2020).  
"Covid19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." The Lancet 395(10229): 1033-1034.
- Moriguchi, T., et al. (2020).  
"A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2." Int J Infect Dis 94: 55-58.
- Özdağ Acarlı, A. N., et al. (2020).  
"Coronavirus Disease 2019 (Covid19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic." Noro Psikiyatrisi Ars 57(2): 154-159.
- Paterson, R. W., et al. (2020).  
"The emerging spectrum of Covid19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings." Brain.
- Picchioni, D., et al. (2007).  
"A Case-Control Study of the Environmental Risk Factors for Narcolepsy." Neuroepidemiology 29(3-4): 185-192.
- Poyiadji, N., et al. (2020).  
"Covid19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features." Radiology 0(0): 201187.
- Serrano-Castro, P. J., et al. (2020).  
"Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic?" Neurologia.
- Stöber, G., et al. (1992).  
"The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in offspring."
- Stys, P. K. and S. Tsutsui (2019).  
"Recent advances in understanding multiple sclerosis." F1000Res 8.
- Taquet, M., et al. (2021).  
"6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records." The Lancet Psychiatry 8(5): 416-427.
- Tesoriero, C., et al. (2016).  
"H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice." Proceedings of the National Academy of Sciences 113(3): E368-E377.
- Toscano, G., et al. (2020).  
"Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2." N Engl J Med 382(26): 2574-2576.
- Tzeng, N.-S., et al. (2018).  
"Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan." Neurotherapeutics 15(2): 417-429.
- Vinkers, C. H., et al. (2020).  
"Stress resilience during the coronavirus pandemic." Eur Neuropsychopharmacol. Eur Neuropsychopharmacol 35: 12-16.
- Wright, P., et al. (1995).  
"Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia." Am J Psychiatry 152(12): 1714-1720.



neurex  
neuroscience upper-rhine-network



BROCHURE NEUREX

« NEUROSCIENCES & GENERAL PUBLIC » N°3

COVID19,  
VIRUSES AND BRAIN DISEASES

AUTOR

DR PASCALE PIGUET

NEUREX  
BIRMANNSGASSE 8  
UNIVERSITÄT BASEL  
CH-4055 BASEL - SCHWEIZ  
Pascale.piguet@unibas.ch

ÜBERARBEITUNG DER DEUTSCHEN  
UND ENGLISCHEN VERSION  
BEARBEITUNG DER DEUTSCHEN VERSION

PROF DR JOSEF BISCHOFBERGER  
UNIVERSITÄT BASEL - SCHWEIZ

VERÖFFENTLICHT VON NEUREX  
PARC D'INNOVATION  
BLD GONTHIER D'ANDERNACH  
F-67400 ILLKIRCH - FRANKREICH

HERAUSGEBER

DR PAUL PÉVET

DANKSAGUNGEN

Wir bedanken uns bei unseren Partnern: Interreg V Upper Rhine "Transcending borders with every project", Institut du médicament / FRC, BioValley France, CNRS, Université de Strasbourg, Région Grand Est, Département Bas-Rhin, Haut-Rhin, Eurométropole Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Bernstein Center Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg, Neurozentrum Freiburg, Universität Freiburg, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Kanton Aargau, Kanton Basel-Landschaft, Swiss Confederation.

Der Autor dankt dem Neurex-Team  
für seine Unterstützung  
bei der Erstellung dieses Dokuments

Gestaltung: Martine Landat

Bildnachweise: Adobe Stock / iStock / Jiri Rezac



Interneuron



A Neurex initiative

NEURO-  
WISSENSCHAFTEN  
& ÖFFENTLICHKEIT

[WWW.NEUREX.ORG](http://WWW.NEUREX.ORG)

STRASBOURG

FREIBURG

BASEL

neurex  
neuroscience · upper-rhine · network

