

Vom Hirnschrittmacher zur Zellersatztherapie Primatenversuche eröffnen neue Wege in der Parkinson-Therapie

Hans-Peter Ludin, 77, früher Chefarzt für Neurologie am Kantonsspital St. Gallen, hat sie während seines Berufslebens miterlebt, die kleinen und grossen Fortschritte, die bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit in den letzten 50 Jahren gemacht wurden. Da waren in den 1950er- und 1960er-Jahren die zunächst noch unbeholfenen Versuche der Ärzte, der Krankheit mit stereotaktischen Operationen Herr zu werden. Dabei wurde in bestimmten Hirnarealen mit elektrischem Strom beziehungsweise mit Hitze oder Kälte Gewebe koaguliert (zerstört), womit der Tremor auf der Gegenseite unterdrückt werden konnte. Zu Beginn der 1970er-Jahre folgte dann ein grosser Durchbruch, als die Einführung des Dopamin-Ersatzstoffs L-Dopa den Grundstein für eine effiziente medikamentöse Behandlung von Parkinson legte. In den 1980er- und 1990er-Jahren folgte schrittweise die Etablierung der Tiefenhirnstimulation, also die gezielte Reizung bestimmter Hirnareale, die heute zu einer Standardbehandlung insbesondere von Patienten mit fortgeschrittener Krankheit zählt. Im Kampf gegen Parkinson wurden somit über die Jahrzehnte bedeutende Fortschritte erzielt. Dieser Erfolg hat besondere Bedeutung für eine Gesellschaft, deren Menschen immer älter werden, wie Prof. Ludin betont: «Parkinson wird weiter zunehmen, weil die Leute immer älter werden. Die Gesellschaft steht hier vor einer riesigen Herausforderung, zumal wir wissen, dass Parkinson-Patienten ein fünf-fach erhöhtes Risiko haben, dement zu werden.»

Behandlungserfolg nur am exakten Zielpunkt

In der aktuellen klinischen Praxis wird Parkinson in den ersten Jahren vorwiegend medikamentös behandelt. Ist die Krankheit fortgeschritten, kommt die Tiefenhirnstimulation zum Einsatz, dies gemäss Expertenschätzung bei rund 15 bis 20 Prozent der Patienten. Dr. Thomas Funk ist Chefarzt im Klini-



Abb. 1 Einführen der Elektrode

kum Frankfurt/Oder GmbH und einer der Pioniere dieser Behandlungsmethode. Die von Funk benutzten Hirnschrittmacher bestehen aus einer Vierpol-Elektrode von 1mm Durchmesser. Die Elektrode wird operativ im Nucleus subthalamicus platziert. Sie stimuliert dort bei einer Spannung von rund 2 Volt und einer Frequenz von 180 Hertz eine Gruppe von Zellen, die nicht mehr richtig funktioniert und dadurch das Ruhezittern (Tremor) bei Parkinson-Patienten verursacht. Die elektrische Stimulation reguliert die zu stark aktivierten Zellen auf das normale Mass herunter und stellt so das «gesunde»



Abb. 2 Intraoperative Kontrolle der Elektrode mit Bildwandler



Abb. 3 Intraoperative Testung auf Wirkung und Nebenwirkung

Gleichgewicht zwischen Spannungsaufbau und -abbau wieder her. Die Elektrode erhält die Elektroimpulse von einem Schrittmacher, der in der Regel in den Brustmuskel oder in den Bauchspeck implantiert wird.



Abb. 4 Abschlusskontrolle zur Lage der Elektroden intraoperativ seitlich

Der Hirnschrittmacher bewirkt bei über 90 Prozent der Patienten eine Verbesserung. «Durch den Eingriff gewinnen die Patienten zehn Jahre. Wir versetzen sie in jenen Zustand zurück, den die Krankheit zehn Jahre zuvor aufwies», sagt Funk. Der volle Behandlungserfolg mit einem Minimum an Nebenwirkungen stellt sich indes nur ein, wenn der Operateur die Elektrode millimetergenau platziert. Andernfalls drohen Bewegungs- oder Sprachstörungen. Zur Bestimmung der geeigneten Zielpunkte war in den letzten Jahrzehnten viel Forschung nötig. Dazu gehörten individuelle Heilversuche an Patienten. «Die meisten Probleme kann man zwar in Versuchen mit Nagetieren (Ratten, Mäusen) klären. Doch es gibt bei so komplizierten Erkrankungen wie Parkinson ausgewählte Fragestellungen, die man nur am

Affen beantworten kann», sagt Prof. Andreas Kupsch, Neurologe am Universitätsklinikum Magdeburg, der die Behandlungsmethode von 1990 bis 2010 massgeblich mitentwickelt hat.

Kupsch verweist auf Versuche in den frühen 1990er Jahren, mit denen das Verhalten des Nucleus subthalamicus untersucht wurde und die den Siegeszug des Hirnschrittmachers in den Folgejahren erst möglich machten. Für ihn sind Primatenversuche in der Parkinsonforschung denn auch unverzichtbar: «Die Netzkreisläufe im Gehirn sind zwischen Affen und Mensch viel ähnlicher als zwischen Nagetier und Mensch. Im Einzelfall muss man daher für Versuche auf nicht-menschliche Primaten, also Affen, zurückgreifen. Wer beispielsweise untersuchen will, wie eine Dystonie (Bewegungsstörung) an der Hand entsteht, kann das nicht mit der Pfote einer Ratte tun. Dafür braucht es Affen, denn die Handfunktion zwischen Affe und Mensch ist ähnlicher», sagt Kupsch. Unterdessen reicht der Erfolg der Tiefhirnstimulation weit über Parkinson hinaus. Das Verfahren findet bei immer mehr Krankheiten Anwendung, so bei Dystonie (Bewegungsstörungen), aber auch bei Depressionen, Zwangsstörungen oder Alkoholsucht. Auch an der Behandlung von Alzheimer wird gearbeitet.

Bindegewebszelle wird zur Nervenzelle

Seit einigen Jahren schlagen Forscher nun ein neues Kapitel in der Parkinson-Forschung auf. Das Zauberwort lautet: Zellersatztherapie. Wieder stossen Forscher mit einer neuen Behandlungsform in unbekanntes Terrain vor. Wieder geht es um komplexe Eingriffe im menschlichen Gehirn, die zwangsläufig mit Risiken einhergehen. Bevor die Zellersatztherapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht, sind umfassende Versuche am Tiermodell angezeigt. «Experimente am Menschen würde ich zum jetzigen Zeitpunkt als sehr kritisch und unethisch ansehen, denn wir wissen ja noch nicht, ob die Therapie wirklich eine grosse Chance zur Linderung oder gar Heilung bietet», sagt Prof. Rüdiger Behr, Stammzellbiologe am Deutschen Primatenzentrum (DPZ) in Göttingen. Parkinson sei ja keine akut lebensbedrohlich verlaufende Erkrankung. Bevor eine neue Therapie am Menschen getestet werden könne, müssten deshalb höhere ethische Hürden gelten, als bei tödlichen Erkrankungen, betont Behr.

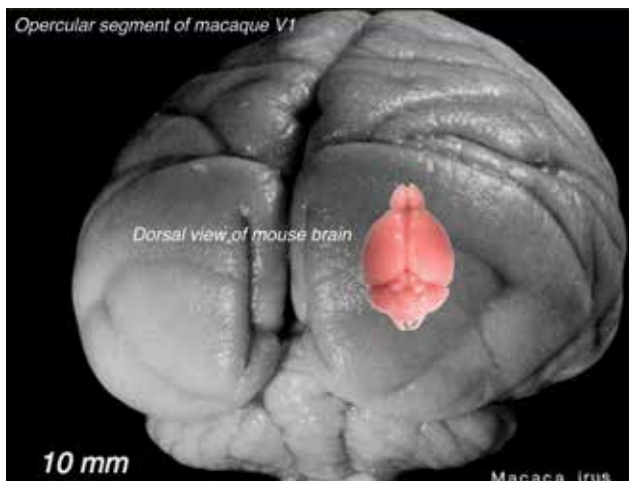


Abb. 5 Grössenvergleich zwischen dem Gehirn eines Makaken und dem Hirn einer Maus

Viele Forscherinnen und Forscher weltweit arbeiten an der Entwicklung einer Zellersatztherapie. Der Grundgedanke ist im Prinzip simpel: Das bei Parkinson-Patienten geschädigte Hirngewebe – die Dopaminproduzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra des Mittelhirns – soll durch die Transplantation gesunder Ersatzzellen geheilt werden. An der Kultivierung geeigneter Ersatzzellen wird heute fieberhaft geforscht. Als Grundlage dient das 2012 mit dem Medizinnobelpreis ausgezeichnete Verfahren, das die Herstellung solcher Ersatzzellen erlaubt. Dabei werden aus der Haut des Patienten Bindegewebszellen (Fibroblasten) isoliert. Die Fibroblasten können durch Einbringen sogenannter Transkriptionsfaktoren in einen quasi embryonalen Zustand zurückversetzt werden. Die dabei entstehenden «pluripotenten Stammzellen» besitzen die faszinierende Fähigkeit, sich in jede beliebige Körperzelle entwickeln zu können. Forscher hoffen, diese Alleskönner-Stammzellen nun in Nervenzellen differenzieren zu können, die dann das bei Parkinson-Patienten geschädigte Hirngewebe ersetzen.

Zuverlässiges Tiermodell für Parkinson

Bisher ist die Zellersatztherapie ein Zukunftsversprechen. Forscher rechnen mit Jahren wenn nicht mit Jahrzehnten, bis eine derartige Behandlung wirksam und sicher für Parkinson-Patienten zur Verfügung steht. Umfassende Anstrengungen sind nötig, Forschung in Zellkulturen, an Tieren und schliesslich am Menschen. Mit Blick auf dieses längerfristige Ziel arbeiten Wissenschaftler an der Entwicklung eines verlässlichen Tiermodells, also eines Verfahrens, mit dem in Zukunft die Wirksamkeit

und Sicherheit der neuartigen Parkinson-Therapie an Primaten überprüft werden kann. Ein solches Forschungsprojekt läuft in folgenden Schritten ab: In einem ersten Schritt wird bei den Affen mit einer geeigneten Substanz die Parkinson-Krankheit hervorgerufen. Die Tiere werden dann für drei bis vier Monate auf Parkinson-Symptome wie motorische Ausfälle oder Schlafstörungen hin beobachtet. Feinmotorische Greiftests werden durchgeführt und das Schlaf-Wach-Verhalten der Tiere untersucht.

Der zweite Schritt besteht in der Kultivierung von Ersatzzellen der Primaten. Diese werden gemäss dem oben geschilderten Verfahren aus dem Bindegewebe der Affen hergestellt und können dann in die geeigneten Gehirnregionen der Tiere transplantiert werden. Mit verschiedenen Verhaltenstests wird anschliessend der Behandlungserfolg überprüft, dies unter Einbezug einer (nicht mit Ersatzzellen behandelten) Kontrollgruppe. Neurologen gehen heute davon aus, dass man eine Zellersatztherapie nur in der Frühphase einer Parkinson-Erkrankung sinnvoll anwenden kann. Deshalb ist bei entsprechenden Experimenten wichtig, bei den Versuchstieren nur sehr milde Parkinson-Symptome hervorzurufen, die der Frühphase der Erkrankung beim Menschen entsprechen.

Drei Studien mit Ersatzzellen an Primaten

Mit Mäusen und Ratten wurden schon zahlreiche Studien zur Zellersatztherapie durchgeführt. An Primaten dagegen wurde bislang erst vereinzelt geforscht. DPZ-Forscher Behr kennt in dem Zusammenhang drei veröffentlichte Studien aus den Jahren 2005, 2007 und 2012. In zwei Studien stammen die auf die Affen übertragenen Ersatzzellen von Menschen, in der dritten Studie wurden embryonale Stammzellen der Affen verwendet. «Keine der Studien ist optimal gelaufen, aber alle Autoren sagen, es hätte symptomatische Verbesserungen bei den Tieren gegeben», zieht Behr eine sehr vorsichtige Bilanz der bisherigen Primatenversuche. Der Wissenschaftler warnt vor überzogenem Optimismus. Eine längerfristige Verbesserung des Zustands durch die Transplantation von Ersatzzellen ist laut Behr bisher nicht erwiesen. «Gerade dies aber muss im Tierversuche erwiesen sein, bevor man den Parkinson-Patienten zumuten kann, einen relativ schweren Eingriff über sich ergehen zu lassen.»

Schon bevor die Zellersatztherapie auf der Forschungsagenda stand, wurden Primaten dafür benutzt, die Parkinson-Krankheit zu untersuchen. Bisher wurde in der Regel MTBT dafür verwendet, ein Stoff, von dem seit längerem bekannt ist, dass er bei Mensch und Tier Parkinson-Symptome hervorruft. MTBT wird nicht lokal im Gehirn verabreicht, sondern kann einfach in die Blutbahn gegeben werden. Allerdings hat der Stoff den Nachteil, dass die Krankheitssymptome nicht stabil auftreten und die Tiere spontan gesund werden können, was die Verlässlichkeit dieses Tiermodells beeinträchtigt. Forscher wie Rüdiger Behr sind überzeugt, mit dem 6-OHDA-Modell, das auf 6-Hydroxy-Dopamin beruht, diese Mängel ausmerzen zu können. 6-OHDA wird lokal verabreicht und kann zielgenau wirken. Zudem sind die induzierten Symptome stabiler, was ein wichtiger Aspekt bei der Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie ist. Die drei oben erwähnten Studien nutzten das MTBT-Modell.

Neben den pharmakologischen Tier-Modellen (MTBT-Modell, 6-OHDA-Modell) arbeiten Forscher auch an genetischen Modellen. Hier wird die Parkinson-Krankheit bei den Versuchstieren nicht mit chemischen Substanzen, sondern mit der Verabreichung Parkinson-induzierender Gene hervorgerufen. Dafür werden bisher Nagetiere wie Ratten und Mäuse verwendet. Forscher möchten diesen Weg künftig auch mit Primaten beschreiten. Zur Zeit stehen genetische Primaten-Modelle noch nicht zur Verfügung.

Risiken von Tumoren und Abstossungsreaktionen

Es mag auf den ersten Blick verwundern, dass Parkinson-Forscher mit Primaten arbeiten, obwohl Parkinson bei Primaten als Krankheit nicht vorkommt (ausser eben, sie wird von aussen chemisch oder genetisch induziert). Trotzdem betonen Forscher die Notwendigkeit solcher Tierversuche. Die Risiken neuer Behandlungsmethoden müssten erst an Versuchstieren untersucht werden, bevor Tests am Menschen ethisch vertretbar seien, sagen sie. Zu den Risiken der Zellersatztherapie gehören beispielsweise Tumoren, die bei einem unkontrollierten Wachstum der implantierten Zellen entstehen können. Zudem muss man bei der Übertragung von Ersatzzellen – wie bei anderen Transplantationen – mit Abstossungsreaktionen des Immunsystems

rechnen. «Wir brauchen die Primaten, die länger leben als Nagetiere, damit wir die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien, also über mehrere Jahre, überprüfen können», sagt DPZ-Forscher Behr. Auch Prof. Hansjörg Scherberger, wie Behr Forscher am Deutschen Primatenzentrum, hält Primatenversuche im Zusammenhang der Parkinsonforschung für unerlässlich. «Wir wissen heute immer noch nicht genau, warum die Tiefenhirnstimulation mit Hirnschrittmachern eigentlich funktioniert. Primatenexperimente dienen dazu, dies genau zu erforschen.»

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich. Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. «Mausblick» will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur dank Tierversuchen möglich waren.

IMPRESSUM

Herausgeberin in Kooperation:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Autor: Dr. Benedikt Vogel

Fotos: Dr. Thomas Funk

Redaktion: Astrid Kugler, Geschäftsführerin

Abbildungsnachweis:

Abb. 1-4: Dr. Thomas Funk

Abb. 5: Fotomontage aus folgenden beiden Publikationen:

Foto Makakenhirn: Valverde, F. (1985) The organizing principles of the primary visual cortex in the monkey. In Cerebral Cortex, Vol 3, ed. A.

Peters and E. Jones. Plenum Press: New York, Fig. 2A

Foto Maushirn: Airey DC, Lu L, Williams RW (2001) Genetic control of the mouse cerebellum: identification of quantitative trait loci modulating size and architecture. J Neurosci. 21:5099-5109, fig 1