

MAUSBLICK

Mit gesunden Augen alt werden

Studien am Tiermodell ermöglichen wichtige Fortschritte in der Augenmedizin

Jede dritte Person über 70 leidet an einer Degeneration der Makula. Bei dieser Krankheit löst beispielsweise ein krankhaftes Gefäßwachstum die Macula lutea (Gelber Fleck) in der Mitte der Netzhaut stellenweise ab und führt zu einer Verschlechterung der Sehfähigkeit. Wenige Jahre nach der Diagnosestellung können Patientinnen und Patienten mit einer altersabhängigen Makuladegeneration in der Regel nicht mehr lesen. Noch vor zehn Jahren gab es kaum Wege, diese Volkskrankheit zu behandeln.

Makuladegeneration wird stabilisiert

Doch dann gelang es Forschern, die krankhafte Ablösung der Netzhaut mit der intravitrealen Injektion von VEGF-Inhibitoren (vascular endothelial growth factor) zu imitieren. Heute sind Medikamente zur Behandlung der Makuladegeneration weit verbreitet. Allein die Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg i.Br. (Deutschland), die an der Entwicklung der neuen Therapie massgeblich beteiligt war, behandelt jährlich 10 000 ältere Menschen mit Makuladegenerati-

on, indem die Ärzte Antikörper gegen VEGF in den Glaskörper spritzen. Bei den allermeisten Patienten kann die Verschlechterung des Sehvermögens gestoppt, in vielen Fällen sogar eine langfristige Verbesserung erzielt werden. Ohne den Einsatz dieser Medikamente zunächst im Mausmodell wäre eine solche Entwicklung undenkbar gewesen.

«Wir brauchen die Tierversuche in allen Bereichen der Augenheilkunde, wo wir in Zukunft weitere Fortschritte erzielen wollen», betont Prof. Dr. med.



Abb. 1 Klares Transplantat nach Keratoplastik. Foto: Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg i. Br.

Thomas Reinhard, Direktor der Klinik für Augenheilkunde an der Universität Freiburg i.Br. Ein aktuelles Forschungsfeld sind Hornhaut-Transplantationen. Tausende von Patienten erhalten jedes Jahr dank Gewebespenden eine neue Hornhaut für ihr Auge. Um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, setzen Augenärzte in der Regel über eine gewisse Zeit kortisonhaltige Augentropfen ein. Die Behandlung ist wirksam, hat aber erhebliche Nebenwirkungen: Infektionen, trockenes Auge, Eintrübung der transplantierten Hornhaut, Grauer Star (= Eintrübung der Linse). Bei 20 bis 25% der Patienten, den sogenannten Steroidrespondern, kann längerfristige Kortisongabe sogar den Sehnerv zerstören.

Hornhaut-Transplantationen ohne Kortison

Daher suchen Forscher nach Alternativen zum Kortison. Wissenschaftler um Thomas Reinhard setzen ihre Hoffnung unter anderem auf Azithromycin. Dieses Tropfpräparat mit antibiotischer Wirkung ist seit längerem auf dem Markt. Seit einigen Jahren wird vermutet, Azithromycin könnte auch anti-entzündlich wirken und damit als Kortison-Ersatz bei Hornhaut-Transplantationen geeignet sein. Die Freiburger Forscherin Dr. med. Katrin Wacker konnte jüngst an der Ratte zeigen, dass der Wirkstoff tatsächlich die Immunantwort hemmt, indem er proinflammatorische Zytokine (entzündungsfördernde Zellwachstumsproteine) blockiert. «Gemäss diesen Tierexperimenten ist die immunmodulatorische Wirkung von Azithromycin ähnlich effektiv wie Kortison», sagt Reinhard, «der Stoff verhindert das Eindringen von Abwehrzellen, die eine Abstoßungsreaktion auslösen können und vermindert die Trübung der Hornhaut.»

Die Freiburger Forscher erzielten die Ergebnisse am etablierten Hornhaut-Transplantationsmodell (Keratoplastik-Modell Ratten). Hierbei wurden die Hornhäute von Fischer-Ratten auf Lewis-Ratten transplantiert. Wurde die Hornhaut syngene transplantiert, also innerhalb des (genetisch identischen) Inzuchtstammes, löste die Operation keine Abstoßungs- oder Entzündungsreaktion aus, da das Immunsystem das Transplantat nicht als fremd einstufte. Wurde die Hornhaut dagegen allogene (also auf einen genetisch fremden Stamm) transplantiert, traten die immunologisch bedingten Abstoßungseffekte auf. Auf dieser Grundlage konnte bereits in der Vergangenheit die Wirksamkeit potenzieller Medi-

kamente wie Zyklosporin A oder jetzt eben von Azithromycin getestet werden. Die Versuche am Rattenmodell zeigten, dass bei Verwendung von Azithromycin zwei Drittel der Transplantate klar blieben und nur ein Drittel trotzdem abgestossen wurde. Das entspricht ungefähr dem Behandlungserfolg, wie er mit Kortison erzielt wird. Klinische Studien müssen nun nachweisen, in welchem Mass Azithromycin-Tropfen die Gabe von Kortison bei Hornhaut-Transplantationen senken kann.

Augenforschung setzt auf die Maus

«Tierversuche gibt es vor allem im pharmakologischen Bereich, während im chirurgischen Bereich andere Möglichkeiten wie beispielsweise Eingriffe im Kadaverauge im Vordergrund stehen», sagt Prof. Dr. med. Thomas Kohnen, Direktor der Frankfurter Universitätsaugenklinik. Kohnen berichtet von einem Forschungsprojekt mit Primaten zum Akkommodationsvorgang, welches einer seiner Oberärzte vor kurzen in den USA durchgeführt hat. In den 1970er Jahren wurden vom deutschen Augenarzt Rainer Sundmacher bei der Erforschung der von Herpes simplex-Viren hervorgerufenen Hornhautentzündung (Keratitis) Affen eingesetzt. Das mit Abstand wichtigste Tiermodell in der ophthalmologischen Forschung ist aber die Maus, sagt Thomas Reinhard. Diese ist gut definiert und einfach zu halten. Daneben kommen Ratten und bisweilen Kaninchen zum Einsatz. Letztere zum Beispiel im Zusammenhang mit dem Grauen Star (Katarakt). Diese Alterserkrankung geht mit einer Trübung der Linse einher. Sie wird in der Regel operativ mit der Einsetzung einer künstlichen Linse behandelt. Da in den Kapselsäcken von Kaninchen eine relativ hohe Proliferationsrate besteht, stellt das Tiermodell hier eine optimale Situation für die Simulation beim Menschen dar, berichtet Prof. Kohnen.

Die Operation ist sicher und mit geringem Aufwand durchführbar. Gefahr droht allerdings bei einer bakteriellen Infektion der Linse im Zuge der Operation. Diese Komplikation, die mit einem Risiko von 1 zu 1000 auftritt, kann zum Verlust des Auges führen. In Tierversuchen mit Kaninchen wird zur Zeit erforscht, ob man Infektionen durch eine Beschichtung der Linse noch zuverlässiger als heute vorbeugen kann. Die Wissenschaftler verwenden hierfür das Kaninchenmodell, weil das Kaninchenauge hinsichtlich der Linse dem Menschenauge ähnlicher ist

als das Auge der Maus. Dank seiner Grösse lassen sich künstliche Linsen gut implantieren.

Dem 3R-Prinzip verpflichtet

Die augenmedizinische Forschung unternimmt Anstrengungen, die Tierversuche nach dem 3R-Prinzip zu ersetzen und die Zahl der Versuchstiere bzw. deren Belastung zu verringern. Ein Beispiel liefert das Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie (ACTO). Dank dem hier entwickelten Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) können Versuche an lebenden Tieren vermieden werden. Für den EVEIT wird eine Kaninchen-Hornhaut aus dem Schlachthaus auf eine künstliche, von Flüssigkeit durchströmte Augenkammer aufgesetzt. Mit dieser Versuchsanordnung ist das ACTO unter anderem in der Lage, die körperlichen Vorgänge, die mit der Verabreichung eines Medikaments einhergehen (Pharmakokinetik), ausserhalb des lebenden Auges zu untersuchen.

«Mit der Methodik sind wir weltweit führend», sagt Dr. Michael Dutescu, Facharzt für Augenheilkunde und wissenschaftlicher Mitarbeiter am ACTO. Mit dem EVEIT untersuchen die Forscher zum Beispiel, wie Arzneistoffe oder pflegende Substanzen zur Heilung der Hornhaut beitragen, wenn diese vorgängig durch kleine Läsionen an deren Oberfläche beeinträchtigt wurde. Einen anderen Weg zur Vermeidung von Tierversuchen haben Forscher des Werner-Reichardt-Centrums für integrative Neurowissenschaften (CIN) der Universität Tübingen eingeschlagen. Sie testen Behandlungsmethoden ge-

gen Blindheit und andere Sehbehinderungen direkt auf menschlichem Gewebe. Dieses stammt von verstorbenen Hornhautspendern oder von Patienten, denen ein Auge entfernt werden musste.

Glaukomforschung mit und ohne Tiere

«Für viele Augenerkrankungen wie z. B. das Normaldruckglaukom haben wir keine idealen Tiermodelle», sagt Prof. Dr. med. Josef Flammer, Leitender Arzt an der Augenklinik des Universitätsspitals Basel und führender Glaukomforscher. Das Normaldruckglaukom ist die Form des Grünen Stars (Glaukom), die nicht mit einem erhöhten Augendruck einhergeht. Die mit zunehmendem Alter auftretende Sehnervenerkrankung hat aber auch eine Ausprägung, die mit einer Erhöhung des Augeninnendrucks verbunden ist. Für dieses Krankheitsbild baut die Forschung wiederum auf Tierversuche. Zum Beispiel für die Messung des Augeninnendrucks, die die Grundlage für ein besseres Verständnis der Erkrankung und für effektive Therapien bildet. Die Medizintechnikfirma Implants Ophthalmic Products hat einen erbsengrossen Drucksensor entwickelt, der ins Auge implantiert und mit dem der Augeninnendruck telemetrisch ausgelesen werden kann. Der Sensor wurde an Versuchstieren getestet. Zur Zeit läuft eine Anwendungsstudie in sechs deutschen Universitätsaugenkliniken.

Der Augeninnendruck, der für die Funktion des Auges wesentlich ist, wird durch das Kammerwasser geregelt. Dieses wird vom Ziliarkörper gebildet, fliesst beim gesunden Menschen dann von der

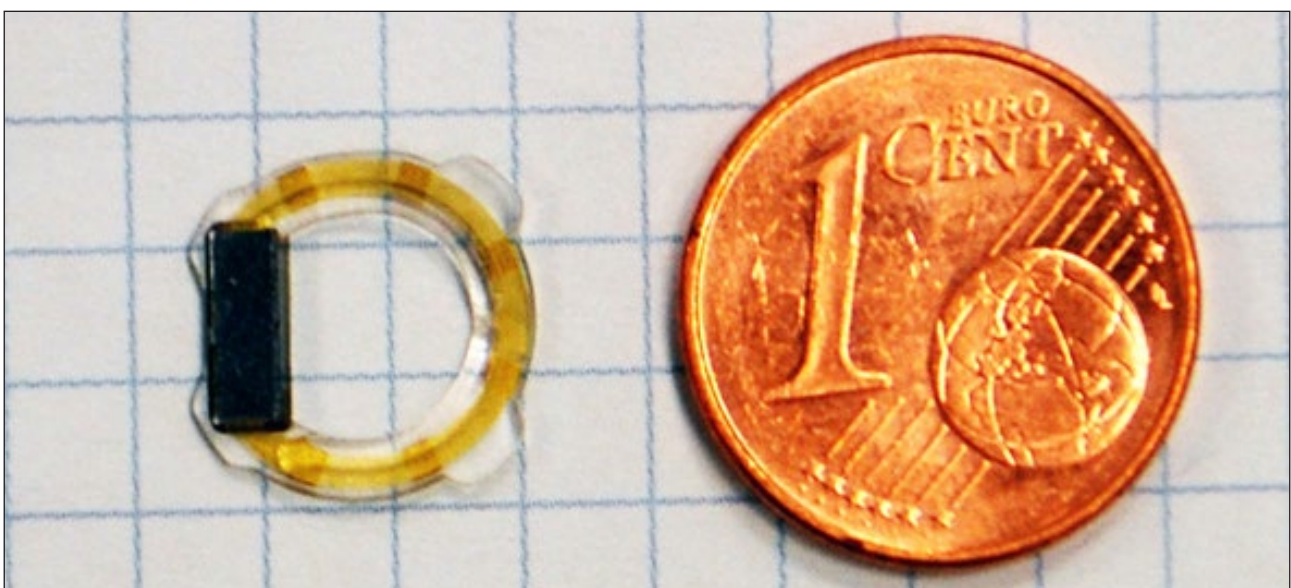


Abb. 2 Das ringförmige Augenimplantat der Medizintechnikfirma Implants Ophthalmic Products.
Foto: Uwe Seidenfaden/Universitätsklinikum Magdeburg

hinteren in die vordere Augenkammer und von dort über das feinporige Trabekelwerk und den Schlemm'schen Kanal in den Blutkreislauf. Ist der Abfluss des Kammerwassers gestört, steigt der Augeninnendruck und führt zu den für das Glaukom typischen Sehnervschädigungen. Um das Glaukom zu behandeln, versuchen Ärzte heute, den Augeninnendruck medikamentös zu senken. Ein anderer Weg besteht darin, einen künstlichen Abflussweg durch Lederhaut und Bindehaut anzulegen. Ein aktuelles Forschungsprojekt an der Universität Freiburg i. Br. untersucht im Mausmodell, wie künstliche Abflusswege von «langer Lebensdauer» unter Verwendung von Spezialbeschichtungen hergestellt werden könnten.

Mausmodell für das trockene Auge

Ein weiteres Forschungsprojekt der Freiburger Augenklinik betrifft das trockene Auge. «Wir wissen über das trockene Auge in der Pathophysiologie unglaublich wenig», sagt Prof. Thomas Reinhard. Um die Krankheit besser zu verstehen, bauen die Forscher in Zusammenarbeit mit der Tierversuchsanstalt ein geeignetes Mausmodell auf. Im ersten Schritt wollen die Wissenschaftler die immunologischen Grundlagen aufklären, die zum trockenen Auge führen. In einem zweiten Schritt wollen sie herausfinden, mit welchen immunmodulativen Substanzen das trockene Auge wirksamer als heute behandelt werden kann. «Dank der Tierversuche können wir Nutzen und Risiken neuer Therapien für Patienten zuverlässig abschätzen», sagt Prof. Reinhard. «Ich würde mich in den allermeisten Fällen nicht trauen, neue Therapieansätze direkt beim Menschen auszuprobieren.»

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

Redaktion: Astrid Kugler, Geschäftsführerin