

Blick durchs Reagenzglas ins Gehirn

Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Allein in Deutschland schätzen Experten die Zahl auf rund 250 000 Patienten, jährlich kommen etwa 20 000 neu erkrankte Personen hinzu. Heilbar ist Parkinson bisher nicht, aber die Symptome können gelindert und dadurch die Lebensqualität verbessert werden. Gelingt es mittels intensiver Forschung an Stammzell-basierten Nervenzellen, die Krankheitsursache zu entschlüsseln, rücken mögliche Strategien zur Heilung der Krankheit einen großen Schritt näher.

Von Carolin Obermaier

Die Hoffnung heißt iPS. Bei dieser neuen Methode werden Hautzellen zu Gehirnzellen, also zu induzierten Pluripotenten Stammzellen (iPS) umprogrammiert. Im Reagenzglas wird anschließend nachgeahmt, was im Körper eines Parkinson-Patienten mit den betroffenen Gehirnzellen der *Substantia nigra*, einem Kernkomplex im Bereich des Mittelhirns, passiert. Der Blick aufs „Gehirn“ im Reagenzglas ist spektakulär.

Dr. James Parkinson gab der Erkrankung ihren Namen. Er beschrieb 1817 erstmals die typischen Merkmale der Krankheit in seinem wohl wichtigsten medizinischen Werk *An Essay on the Shaking Palsy*. Daher stammt auch der im Volksmund bekannte Name „Schüttellähmung“. Der Ausdruck „Parkinson-Krankheit“ („Parkinson-Syndrom“ oder „Morbus Parkinson“) wurde vermutlich zum ersten Mal 1884 vom französischen Psychiater Jean-Martin Charcot benutzt.

Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung, vor allem in den westlichen Industrienationen, sind heutzutage immer mehr Menschen von Parkinson betroffen. Die Krankheit bricht meist nach dem 50. Lebensjahr aus. Zu den bekanntesten an Morbus Parkinson erkrankten Personen zählen unter anderem Papst Johannes Paul II., die Boxlegende Muhammad Ali sowie der Filmschauspieler Michael J. Fox.

Wer an der Parkinson-Krankheit erkrankt und in welchem Alter sie ausbricht, ist bislang nicht vorherzusagen. Auch der Verlauf ist nicht beeinflussbar. Deshalb ist es in unser allem Interesse, dass durch intensive Forschung mehr über diese Krankheit in Erfahrung gebracht wird. Nach heutigem Kenntnisstand scheinen sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren ursächlich zu sein. Morbus Parkinson ist eine voranschreitende Erkrankung, die durch das vorschnelle Altern von Nervenzellen gekennzeichnet ist. Dieses Altern findet vor allem in einem bestimmten Bereich des Gehirns statt, der so genannten schwarzen Substanz, auch *Substantia nigra* genannt.

Dem Gehirn auf die Sprünge helfen

Diese Hirnregion besteht unter anderem aus sogenannten dopaminergen Neuronen, also Nervenzellen die mit Hilfe des von ihnen produzierten Botenstoffs (Transmitter) Dopamin Reize innerhalb des Gehirns weiterleiten. Durch ein vorschnelles Altern sterben diese Neurone nach und nach ab. Dadurch tritt ein Dopamin-Mangel im Gehirn auf, sowie ein Ungleichgewicht zu anderen Transmittern. Die Reizweiterleitung aus der *Substantia nigra* in die Basalganglien, deren Funktion es unter anderem ist, Bewegungsabläufe auszugestalten, ist besonders wichtig für die Planung und Steuerung von Bewegungen. Das sukzessive Sterben der betreffenden dopaminergen Neuronen führt zu einer gestörten

Reizweiterleitung. So erklären sich die für die Parkinson-Krankheit typischen Hauptsymptome: der Tremor (aus dem Lateinischen mit „Zittern“ übersetzt), der Rigor (die Muskelsteifheit), die Bradykinese (verlangsamte Bewegungen) und später auch eine Haltungsinstabilität. Zusätzlich treten häufig begleitende Symptome wie Depressionen oder Demenz, sowie vegetative Symptome wie Blasenfunktionsstörungen auf. Dabei ist es nicht möglich vorher zu sagen, wie schwer eine Person erkrankt und welche Symptome tatsächlich auftreten.

Welche Therapien und Arzneimittel zur Linderung einiger Symptome eingesetzt werden, ist abhängig vom individuellen Krankheitsbild und der psychischen Verfassung des einzelnen Patienten. Die Wirkung der meisten derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente zielt darauf ab, den mangelnden Spiegel des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn auszugleichen. Erst in den sechziger Jahren wurde die Idee umgesetzt, den Mangel des Botenstoffs durch die Gabe von Dopamin auszugleichen. Dies wurde jedoch dadurch kompliziert, dass das Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Somit kommt der Botenstoff genau dort nicht an wo der Mangel die Symptome verursacht - im Gehirn.

Aktuell gibt es mehrere Medikamente die bei Parkinson verabreicht werden können: Eine Möglichkeit besteht darin ein Vorstufenprodukt von Dopamin, sogenanntes L-Dopa zu verabreichen. L-Dopa kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit im Gehirn in Dopamin umgewandelt werden. Desweiteren stehen Dopamin-Agonisten zur Verfügung, welche die Funktion von Dopamin am Rezeptor nachahmen. Oder es werden Arzneistoffe verwendet, welche für einen verlangsamten Abbau von Dopamin sorgen.

Doch was passiert, wenn eine Symptomlinderung mit Hilfe von Medikamenten nicht mehr ausreicht? In manchen Fällen kann dann eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung gezogen werden. Bei Parkinson-Patienten kann in diesem Fall ein so genannter „Hirnschrittmacher“ zum Einsatz kommen: Über eine Elektrode, die mit einem chirurgischen Eingriff ins Gehirn implantiert wird, erreichen elektrische Impulse die zu regulierende Gehirnregion. Durch diese Stimulation erreichen elektrische Impulse die zu regulierende Gehirnregion, welche somit gezielt in ihrer Aktivität verändert werden kann. Dadurch wird der Kreislauf zumindest tendenziell normalisiert. Dieser Stimulator kann die Symptome der Parkinson-Krankheit lindern. Er muss im Verlauf immer wieder neu angepasst werden. Für die Patienten kann sich dadurch die Medikamentendosis verringern und die Beweglichkeit verbessern. Das führt auch zu einer Erhöhung der Lebensqualität. Alle Therapiemöglichkeiten, die momentan zur Verfügung stehen, lindern jedoch lediglich die Symptome. Eine Behandlung der Krankheitsursache, unter anderem das verfrühte Altern der dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra*, existiert bislang leider noch nicht.

Absterbenden Nervenzellen auf der Spur

Zum Verständnis der Mechanismen, die ein vorschnelles Absterben bestimmter Nervenzellen verursachen, müssen betroffene Nervenzellen genau untersucht werden. Derzeit wird mit Hochdruck nach Möglichkeiten dafür gesucht.

In den 80er Jahren erkrankte in den USA eine Gruppe Heroinabhängiger. Es schien so, als wären sie plötzlich an Parkinson erkrankt. Das Heroin, das diese Personen eingenommen hatten, war mit der chemischen Substanz MPTP verunreinigt. Durch die Erkenntnis, dass MPTP Parkinson ähnliche Symptome verursacht, wurde angenommen dass Umweltfaktoren die Krankheit auslösen. Kurz darauf stellte sich heraus, dass MPTP für den Zelltod von dopaminergen Neuronen verantwortlich ist. Heute wissen wir, dass Veränderungen in Genen ausreichen, um diese neurodegenerative Erkrankung auszulösen. Diese Erkenntnis geht auf Studien in Familien mit mehreren von der Parkinson-Krankheit betroffenen Familienmitgliedern zurück. Es sind also sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren die die Parkinson-Krankheit auslösen können.

Für die Forschung sind jene Patienten besonders wertvoll, die eine Veränderung, also eine Mutation, in einem solchen Gen tragen. Bis heute sind achtzehn verschiedene Gene bekannt. Wie bei den vorher beschriebenen drogenabhängigen Patienten zeigte sich bei denen mit einer Parkinson-Mutation ein vorschnelles Altern und Absterben dopaminerger Neurone. Wird das veränderte Gen untersucht, können Mechanismen verfolgt werden, die Prozesse des Nervenzelluntergangs in Gang setzen und so zum Ausbruch der Krankheit beitragen. Die Mechanismen kreisen um zwei Aspekte: Eine krankhafte Eiweißverklumpung im Gehirn und eine gestörte Energieversorgung der Nervenzellen durch defekte Mitochondrien, den sogenannten „Kraftwerken der Zelle“.

Um Morbus Parkinson besser zu verstehen und neue Medikamente zu entwickeln, sind in der Vergangenheit vor allem Zellkulturen und Tiermodelle entwickelt worden. Dabei wurden betroffene dopaminproduzierende Nervenzellen gezielt durch Gifte, wie zum Beispiel MPTP, geschädigt. Diese akute Schädigung spiegelt jedoch nicht das realistischere, nämlich langsame Voranschreiten der Parkinson-Krankheit wieder. Da der Ursprung der Erkrankung in der *Substantia nigra* im Gehirn liegt, besteht großes Interesse daran, genau diese ursächlichen Nervenzellen für Forschungszwecke verwenden zu können. Doch woher bekommen wir das hierfür benötigte „Zellmaterial“? Nun ist es selbstverständlich, dass nicht mit Gehirnzellen von lebenden Patienten experimentiert werden kann.

Deshalb begann die Suche nach einem experimentellen System, welches die Untersuchung derartiger Erkrankungen des Gehirns möglich macht. Eine umstrittene Möglichkeit solche Gehirnzellen nachzubilden besteht darin, dopaminerge Neuronen aus menschlichen embryonalen Stammzellen herzustellen. Embryonale Stammzellen haben das Potential, sich zu fast jedem Zelltyp differenzieren zu können und selbst zu erneuern. Sie sind in der Lage, Tochterzellen zu generieren, die selbst wiederum Stammzeleigenschaften besitzen. Diese Eigenschaft nennt man Pluripotenz. Und eben diese Pluripotenz jener Zellen könnte genutzt werden, um dopaminerge Neurone herzustellen. Da in Deutschland die Gewinnung solcher Zellen durch das Embryonenschutzgesetz untersagt ist und der Forschung Grenzen gesetzt sind, galt es, die Suche nach einem geeigneteren Forschungsmodell fortzuführen.

Durchbruch im Bereich der Stammzellengewinnung

Im Jahr 2006 gelang es einer Forschergruppe um den Japaner Shin'ya Yamanaka sogenannte „induzierte pluripotente Stammzellen“ - kurz: iPS - zu generieren. Er erhielt dafür dieses Jahr den Medizin-Nobelpreis. Die vorgestellte neue Methode beschreibt, wie vier bestimmte Gene (Transkriptionsfaktoren) in Hautzellen der Maus (Mausfibroblasten) eingebracht werden und diese in iPS Zellen umprogrammieren. Dadurch erhalten die ursprünglich nicht mehr pluripotenten Zellen wieder die Fähigkeit der Pluripotenz. iPS sind also pluripotente Stammzellen, die aus somatischen (Zellen die keine Keimzellen sind), nicht-pluripotenten Zellen durch künstliche Reprogrammierung entstanden sind. Die iPS-Technologie ist eine neue, robuste und replizierbare Methode, um pluripotente Stammzellen als Krankheitsmodell in der Forschung und Therapie zu verwenden. Vor allem in Ländern, in denen das Forschen an embryonalen Stammzellen eingeschränkt ist, können ethische Bedenken über die Zerstörung von menschlichen Embryonen durch die Erzeugung pluripotenter Stammzellen aus anderen Körperzellen in Einklang mit dieser Forschung gebracht werden.

Am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) habe ich die Möglichkeit aus Hautzellen von Patienten, sogenannten Fibroblasten, iPS herzustellen und nach der von Shin'ya Yamanaka beschriebenen Methode zu Nervenzellen der *Substantia nigra* für diesen Patienten umzubauen. Dadurch entsteht die Kopie einer Nervenzelle aus dem Gehirn. Durch die Anwendung dieser neuen Technik schaue ich in vitro, also im Reagenzglas erzeugte, ex vivo (dem Patienten) entnommene Zellen an. Die vom Patienten gespendete

Hautbiopsie wird quasi „maßgeschneidert“ zu Gehirnzellen umgewandelt. Ich ahme sozusagen im Reagenzglas nach, was im Körper des Trägers einer Parkinson-Mutation mit den betroffenen Gehirnzellen der *Substantia nigra* passiert. Ich kann die bei der Parkinson-Krankheit langsam absterbenden Gehirnzellen der *Substantia nigra* aus diesen Stammzellen differenzieren. Somit habe ich die Möglichkeit die Ursache des Nervenzelluntergangs bei Parkinson-Patienten erstmals an betroffenen Nervenzellen im Reagenzglas erforschen. Ich bin also in der Lage Gehirnzellen eines Patienten, der Träger einer Mutation in einem Parkinson-Gen ist, aus einer Hautbiopsie dieses Patienten zu erzeugen. Diese Art der Forschung mit patientenspezifischen Zellen eröffnet erstmals Perspektiven für Experimente zur Beeinflussung des Krankheitsprozesses. Beispielsweise auch die Durchführung von Medikamentenscreenings. Somit können diese Zellen als Modell dienen, um eine Medikamentenbehandlung zu entwickeln, die bei allen Patienten mit einem ähnlichen Krankheits-Mechanismus wirksam ist.

„Live-Schaltung“ in die Zelle

Mit Hilfe dieser Methode, die es uns ermöglicht, das Gehirn des Patienten im Reagenzglas zu untersuchen, erhoffen wir uns neue Erkenntnisse für die Klärung der Ursache der Parkinson-Krankheit zu gewinnen. Somit könnten wir betroffene Personen nicht nur symptomatisch behandeln, sondern versuchen, langfristig den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. In meiner Forschungsarbeit beschäftige ich mich damit, bereits bekannte Mechanismen der Parkinson-Krankheit in den dafür perfekt geeigneten iPS genauer zu untersuchen und neue unbekannte krankmachende Mechanismen zu entdecken. Für diese Arbeit stehen mir verschiedene Forschungsgeräte zur Verfügung. Besonders interessant sind Versuche mit dem *Live cell*-Mikroskop, das es ermöglicht 'live' in Zellen hineinzuschauen und zu beobachten, was in einer bestimmten Zeit und unter bestimmten Bedingungen innerhalb der Zellen passiert.

Dabei färbe ich mit Hilfe spezieller fluoreszierender, also im Dunkeln leuchtender Farbstoffe spezifisch bestimmte Organellen in den Neuronen an. Ich versuche dadurch noch mehr und genaueres zu den krankhaften Eiweißaggregaten und vor allem zu den defekten Mitochondrien herauszufinden. Die Tatsache, dass bei den untersuchten Zellen bekannt ist, welche Mutation der Patient trägt, ermöglicht es gezielt nach Veränderungen zu suchen.

Erste Ergebnisse bestätigten bereits, dass die dopaminergen Neurone, gewonnen aus Stammzellen eines Trägers einer bestimmten Parkinson-Mutation, Probleme bei der Energieversorgung durch kranke Mitochondrien aufweisen. Es bleibt spannend, was der Blick durchs Reagenzglas auf die Stammzell-basierten Neurone noch alles Neues hervorbringt und welche möglichen Therapieansätze für Parkinson sich daraus ergeben.