

Die Frischzellenkur

Die Diagnose Parkinson gilt bislang als unveränderliches Schicksal. Doch Mediziner setzen inzwischen auf einen neuen Hoffnungsträger: Stammzellen.

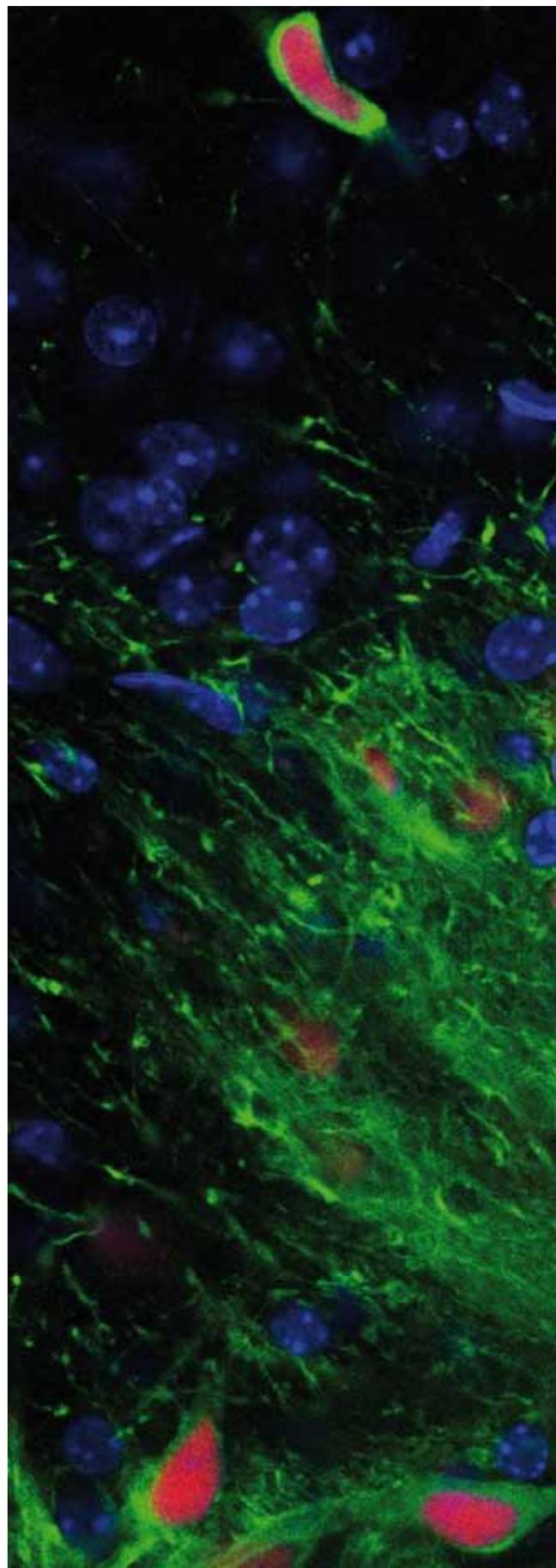
VON KATHRIN HEMMER UND JENS SCHWAMBORN

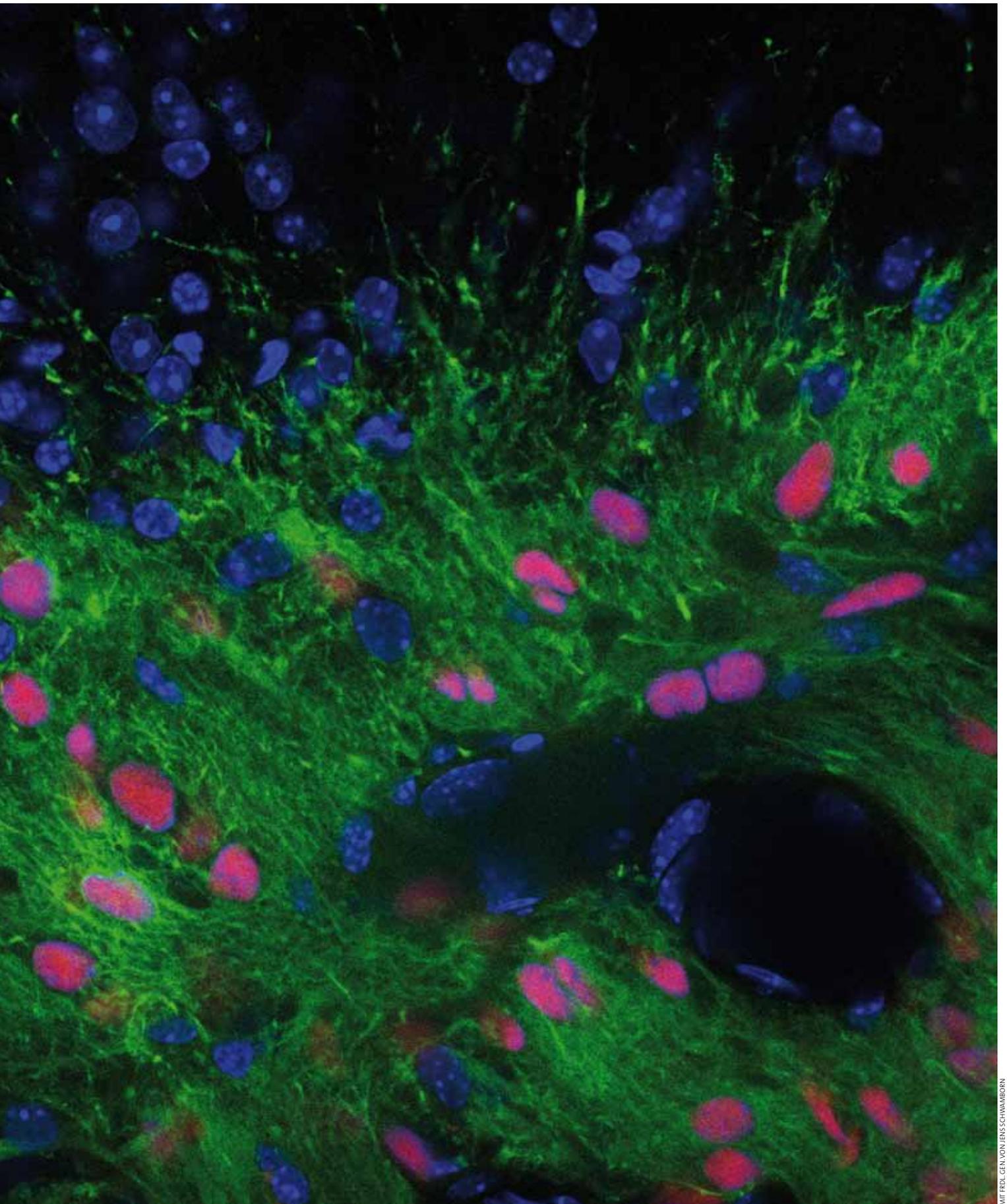
Auf dem roten Teppich zeigt sich Michael Fox nicht mehr häufig. Und wenn doch, dann erinnert sein Auftritt kaum mehr an den Filmstar, der einst in »Zurück in die Zukunft« coole Zeitreisen unternahm. Fox ist schwer gezeichnet von der Parkinsonkrankheit. Seit mehr als zehn Jahren unterstützt er mit seiner Stiftung die Parkinsonforschung: für neue Therapieansätze, die Menschen mit der immer noch unheilbaren Erkrankung in Zukunft besser helfen sollen.

Prominente wie Michael Fox, aber auch Muhammad Ali, Jassir Arafat, Salvador Dalí und Johannes Paul II. rufen der Öffentlichkeit die Schrecken der Parkinsonkrankheit ins Bewusstsein. Sie zählt zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen überhaupt: Ein Prozent der über 60-Jährigen ist betroffen, jenseits des 85. Lebensjahrs liegt die Quote sogar bei vier bis fünf Prozent. Allein in Deutschland leben etwa 250 000 Parkinsonpatienten. Und ihre Zahl steigt jährlich um 10 000 bis 15 000. Laut Prognosen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden bis 2040 neurodegenerative Leiden wie die Parkinson- und die Alzheimerkrankheit Krebsserkrankungen als zweithäufigste Todesursache (nach Herz-Kreislauf-Versagen) überholt haben.

»Shaking Palsy«, zu Deutsch Schüttellähmung, nannte der britische Arzt und Apotheker James Parkinson (1755–1824) das eigentümliche

Voll integriert
Menschliche Hautzellen haben sich zu induzierten pluripotenten Stammzellen entwickelt, aus denen sich neuronale Vorläuferzellen gewinnen ließen (Zellkerne rot). Diese fügen sich nahtlos in das Hirngewebe einer Maus ein (Zellkerne blau, Fortsätze grün).





MIT FRIEDL GEN. VON JENS SCHWABERON

AUF EINEN BLICK

Eine neue Waffe gegen Parkinson

1 Die Parkinsonkrankheit entsteht, wenn Dopamin produzierende Nervenzellen im Gehirn absterben. Mit dem Ersatz dieser Zellen sollte sich das Leiden heilen lassen.

2 Embryonale Stammzellen könnten zwar die untergegangenen Neurone ersetzen. Doch stammen diese Zellen aus menschlichen Embryonen – was ethisch bedenklich ist; zudem werden die fremden Transplantate vom körpereigenen Immunsystem attackiert.

3 Eine Lösung könnten induzierte pluripotente Stammzellen bieten. Dabei werden Körperzellen des Patienten künstlich in einen Zustand wie im Embryonalstadium zurückversetzt.

Syndrom. Er beschrieb es 1817 erstmals mit den Worten: »Unwillkürliche Zitterbewegung bei verminderter Muskelkraft in Körperteilen, die keine Tätigkeit ausführen, selbst wenn sie unterstützt werden; mit einem Drang, den Rumpf vorzubeugen und vom Gehen in den Laufschrift überzuwechseln: bei unversehrten Sinnen und Verstandeskraften.«

Die typischen Symptome wie Zittern, verlangsamte Bewegung bis hin zu Starre beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Alltägliche Dinge wie Schreiben, Gehen oder Zähneputzen fallen den Betroffenen mit fortschreitender Krankheit immer schwerer, so dass sie langfristig auf fremde Hilfe angewiesen sind. Kreislauf-, Blasen- und Sexualstörungen sowie kognitive und psychische Beeinträchtigungen wie Depressionen können hinzutreten.

Als Grund für die zahlreichen Symptome gilt ein Neuronensterben im Gehirn. Besonders betroffen ist die Substantia nigra, eine durch Melanineinlagerungen dunkel gefärbte Region im Mittelhirn (siehe Grafik S. 54). Bei verstorbenen Parkinsonpatienten lässt sich der Verlust dieser schwarzen Substanz sogar mit dem bloßen Auge erkennen.

Das Nervenzellsterben hat gravierende Folgen. Denn die Neurone der Substantia nigra produzieren normalerweise den Botenstoff Dopa-

min. Gehen diese Zellen zu Grunde, so wird das nachgeschaltete Striatum nicht mehr mit Dopamin versorgt. Das bringt wiederum den Schaltkreis der Basalganglien aus dem Takt – ein hochkomplexer Kontrollmechanismus, der die Feinabstimmung und Koordination von Bewegungen übernimmt (siehe GuG 5/2013, S. 68). Die einzelnen Kontrollinstanzen der Basalganglien werden somit entweder zu stark oder zu schwach aktiviert, und die typischen motorischen Störungen treten auf.

Bislang keine Heilung

Zunächst kann das Gehirn diesen Verlust noch ausgleichen. Daher wird die Krankheit oft erst erkannt, wenn bereits 60 bis 80 Prozent der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra untergegangen und die nachgeschalteten Kontrollsysteme bereits stark gestört sind.

Gängige Parkinsonmedikamente zielen darauf ab, das Dopaminniveau im Gehirn hochzuhalten (siehe »Bisherige Therapieansätze«, S. 56). Die Symptome lassen sich damit eine Zeit lang in Schach halten. Heilung bringt das jedoch nicht. Denn dazu müssten in den betroffenen Hirnarealen neue Zellen sprießen, welche die abgestorbenen Neurone ersetzen und die Dopaminproduktion wieder auf ein gesundes Niveau bringen. Genau hier, so die Hoffnung, könnte die

Rätselhafte Ursachen der »Schüttellähmung«

Warum bei der Parkinsonkrankheit Hirnzellen absterben, ist bislang unklar. Bei lediglich 10 bis 15 Prozent der Patienten ist ein familiäres Risiko nachweisbar, aber auch

hier sind die molekularen Ursachen schwer zu fassen. Bei den übrigen lässt sich der Grund für die Erkrankung gar nicht dingfest machen. Bekannt ist, dass schädliche

Umwelteinflüsse, etwa die Pestizide Rotenon oder Paraquat, das Parkinsonrisiko erhöhen.

Ein Hinweis darauf kam aus der Drogenszene: 1982 litten in Kalifornien einige Drogenabhängige unter parkinsonartigen Symptomen, nachdem sie sich die Designerdroge MPPP (1-Methyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidin, »synthetisches Heroin«) gespritzt hatten. William Langston von der Stanford University unter-

suchte vier der Betroffenen. Er fand heraus, dass sich die Patienten mit jedem Schuss das Nervengift MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) injiziert hatten, das bei mangelhafter Herstellung der Droge entsteht. Es wird im Gehirn umgewandelt und entfaltet dort seine toxische Wirkung – insbesondere in den Dopamin produzierenden Zellen der Substantia nigra.

(Irwin, I., Langston, J.W.: Safety and Handling of MPTP. In: Neurology 34, S. 619, 1985)



Fatale Drogenwirkung
Rauschgift kann die Parkinsonkrankheit auslösen.

Stammzelltherapie ansetzen – wenn es gelänge, Dopamin produzierende Zellen zu transplantieren und so den Schaden auszugleichen.

Zellulärer Nachschub für defektes Gewebe? Tatsächlich kann der Körper dies durchaus bewerkstelligen. Viele Organe besitzen dafür eigens ein Reservoir an spezifischen Stammzellen, die bei Bedarf Nachschub an neuen, spezialisierten Zellen liefern. Das wohl bekannteste Beispiel sind die Blut bildenden oder »hämatopoetischen« Stammzellen, die innerhalb kürzester Zeit das gesamte Zellrepertoire des Bluts erneuern. Dieses Potenzial nutzen Mediziner etwa bei der Knochenmarktransplantation zur Behandlung von Leukämien.

Dagegen galt die adulte Neurogenese, also die Neubildung von Nervenzellen im Gehirn von Erwachsenen, bis in die 1990er Jahre als ausgeschlossen. Zwar vermutete der Biologe Joseph Altman vom Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA) bereits 1962, im Gehirn von erwachsenen Säugetieren – und damit auch beim Menschen – könnten neue Nervenzellen entstehen. Doch in der Forscherzunft fand er dafür wenig Anhänger. Neurone, so lautete die Lehrmeinung, bilden sich ausschließlich während der Embryonalentwicklung.

Heute weiß man, dass im erwachsenen Gehirn in einigen Regionen tatsächlich bis zu einem gewissen Grad neue Nervenzellen entstehen. Vor allem in der Subventrikularzone und im Hippocampus, der für das Gedächtnis wichtig ist, lässt sich eine solche Neurogenese beobachten (siehe GuG 7-8/2009, S. 58). Von diesem natürlichen Nachschub profitieren Parkinsonpatienten aber nicht. Im Mittelhirn, Epizentrum des neuronalen Verfalls bei Morbus Parkinson, existiert kein entsprechendes Stammzellreservoir. Doch was, wenn man geeignete Zellen in die geschädigten Hirnregionen transplantieren könnte?

Bereits vor 20 Jahren experimentierten Wissenschaftler damit, zellulären Nachschub aus den Mittelhirnen von sechs bis neun Wochen alten abgetriebenen Embryonen zu gewinnen. Sie isolierten die so genannten dopaminergen Neuroblasten, also noch nicht vollständig ausgereifte Dopamin produzierende Nervenzellen, und verpflanzten sie in das Striatum von mehreren hundert Patienten. Die transplantierten Zellen über-



lebten in der Regel und fügten sich in das Gewebe des Striatums ein. Mehr noch: Sie produzierten in ihrer neuen Umgebung auch Dopamin und schütteten den Botenstoff aus – mitunter zehn Jahre lang. Ein bis drei Jahre nach den Transplantationen hatten sich die Symptome der Probanden um bis zu 50 Prozent abgeschwächt. In Einzelfällen wirkte sich die Transplantation noch nach 16 Jahren aus, und manche Patienten konnten sogar gänzlich auf Medikamente verzichten.

Für den Einsatz ungeeignet

Die Therapie gelang jedoch nicht immer. Mitunter attackierte das Immunsystem der Patienten trotz monatelanger Behandlung mit Immunsuppressiva das fremde Gewebe, so dass nur wenige der transplantierten Zellen überlebten. Nebenwirkungen, wie sie auch von Parkinsonmedikamenten bekannt sind, erschwerten die Behandlung. Hierzu zählen so genannte Dyskinesien, also unwillkürliche Bewegungen, welche die gezielte Motorik stören. Vermutlich steigerten Serotonin produzierende Nervenzellen, die ebenfalls mit dem Gewebe aus dem Mittelhirn transplantiert wurden, die Ausschüttung des Dopamins, was wiederum zu überschießenden Bewegungen führte.

Die Zellen aus dem embryonalen Mittelhirn erwiesen sich daher als eher ungeeignet für den klinischen Einsatz – ganz abgesehen von technischen und ethischen Problemen. So lässt sich die Arbeit mit solchen Zellen nur schwer standardisieren, was jedoch für eine Routinetherapie unabdingbar ist. Außerdem bräuchte man für

Prominenter Patient
Der amerikanische Filmschauspieler Michael Fox (hier 2012) gründete im Jahr 2000 seine Parkinsonstiftung, um die Erforschung der Krankheit zu fördern, an der er selbst seit 1991 leidet.

Geklonte Stammzellen

Als mögliche Quelle für embryonale Stammzellen, die auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sind, gilt das so genannte therapeutische Klonen (siehe Infografik auf S. 60/61). Tatsächlich gelang es dieses Jahr Forschern um Shoukhrat Mitalipov von der Oregon Health & Science University, menschliche Stammzellen zu klonen. Das Verfahren ist jedoch ethisch umstritten und in Deutschland bislang verboten.

(Tachibana, M. et al.: Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer. In: Cell 153, S. 1228–1238, 2013)



»Für jede Hirnhälfte eines Patienten bräuchte man die Mittelhirne von drei bis fünf Embryonen – eine enorme Menge und ethisch äußerst fragwürdig«

jede therapiebedürftige Hirnhälfte die Mittelhirne von drei bis fünf Embryonen – angesichts der Zahl an Parkinsonpatienten eine enorme Menge und ethisch äußerst fragwürdig. Schließlich ist die Arbeit mit Zellen aus abgetriebenen Föten höchst umstritten; der Gesetzgeber hat ihre Verfügbarkeit daher stark eingeschränkt.

Knochenmarkszelle als Dopaminquelle

Es gibt aber eventuell noch andere Quellen, aus denen Forscher für die Parkinsontherapie schöpfen können. So besitzen möglicherweise auch einige Knochenmarksstammzellen das Potenzial, zu Dopamin produzierenden Neuronen heranzureifen. 2010 versuchte eine Forschergruppe um Neelam Venkataramana in Bangalore (Indien), Parkinsonpatienten Stammzellen aus dem eigenen Knochenmark zu transplantieren. Die

Behandlung hatte keine Nebenwirkungen, blieb jedoch auch ohne den erhofften Erfolg: Die Krankheitssymptome besserten sich nur marginal. Zudem ist noch unklar, ob die transplantierten Zellen überhaupt überlebten und sich in das Gehirn der Probanden integrierten.

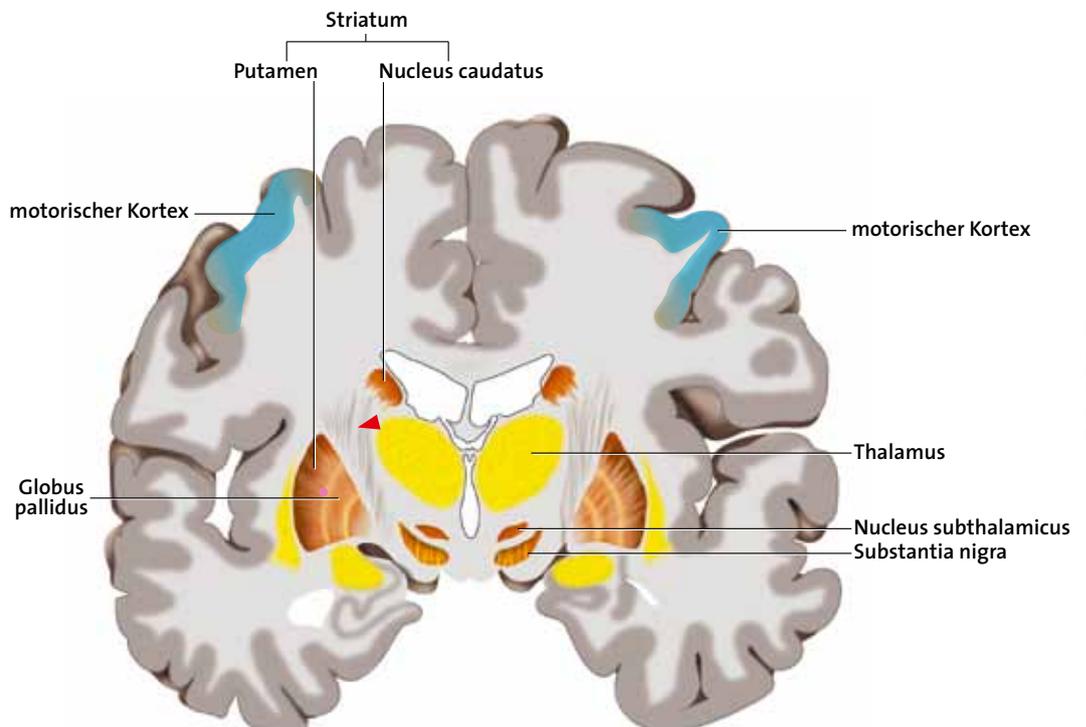
Die Hoffnungen ruhen daher auf einem weiteren Zelltyp, den embryonalen pluripotenten Stammzellen. Ihre Besonderheit: Sie sind in der Lage, zu allen Zelltypen des Körpers heranzureifen – einschließlich dopaminergener Neurone, die Parkinsonpatienten heilen könnten (siehe »Zelluläre Alleskönner«, S. 58). Zudem können sich pluripotente Stammzellen unendlich oft teilen. Sie lassen sich daher im Labor gezielt vermehren, bis genügend Material vorhanden ist. Die große Menge an Zellen, die für einen erfolgreichen Transfer benötigt wird, stellt also kein Hindernis mehr dar.

Zitterzentren: Neuronale Grundlagen der Parkinsonkrankheit

Von dem Neuronensterben bei der Parkinsonkrankheit sind vor allem die unterhalb der Großhirnrinde liegenden Basalganglien betroffen, die unsere Körperbewegungen koordinie-

ren. Hierzu zählen die dunkel gefärbte schwarze Substanz (Substantia nigra) sowie der Nucleus subthalamicus. Der Streifenkörper (Striatum), der sich wiederum aus dem Scha-

lenkörper (Putamen) und dem Schweifkern (Nucleus caudatus) zusammensetzt, sowie der blass erscheinende Globus pallidus gehören ebenfalls zu den Basalganglien.



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

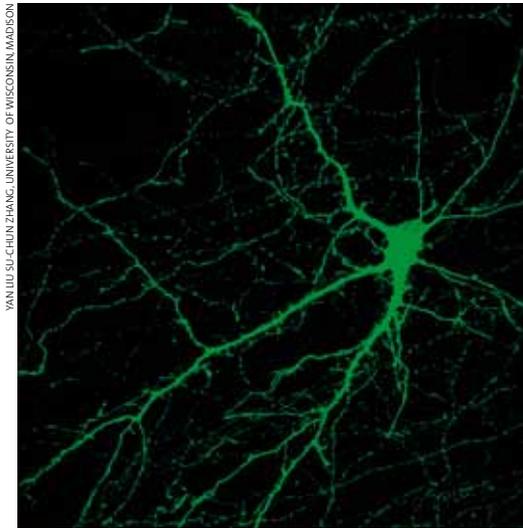
Tatsächlich haben Tierversuche gezeigt, dass sich embryonale Stammzellen ins Gehirn verpflanzen lassen und dort zu funktionstüchtigen dopaminergen Neuronen ausreifen. Allerdings besserten sich auch bei diesen Transplantationsversuchen die Symptome nicht im erhofften Maß. Schlimmer noch: Der Segen der Pluripotenz und des unbegrenzten Teilungsvermögens verwandelte sich in einen Fluch. Die Transplantation der zellulären Alleskönner verursachte bei einigen Tieren tödliche Tumoren.

Diese Gefahr lässt sich umschiffen, wenn man die embryonalen Stammzellen vor der Transplantation kontrolliert in der Kulturschale zu Dopamin produzierenden Neuroblasten ausdifferenzieren lässt. Zwar ist bei dieser Methode die Überlebensrate der Zellen geringer, gleichzeitig sinkt aber das Krebsrisiko. Doch auch dann bleibt die grundsätzliche Gefahr einer Abstoßung des körperfremden Transplantats – genauso wie die ethischen Probleme, denn diese Zellen stammen ebenfalls aus menschlichen Embryonen.

Nobelpreiswürdige Entdeckung

Wie man seit einigen Jahren weiß, lassen sich pluripotente Stammzellen aber auch aus Körperzellen erwachsener Lebewesen gewinnen. Dieser Coup gelang 2006 den japanischen Wissenschaftlern Kazutoshi Takahashi und Shinya Yamanaka von der Universität Kioto – und brachte Yamanaka 2012 den Medizinnobelpreis ein. Die Stammzellforscher hatten vier Gene aufgespürt, mit denen sich das Entwicklungsstadium einer Körperzelle wieder zurückdrehen lässt. Als Yamanaka und Takahashi die Erbfaktoren in Hautzellen einer ausgewachsenen Maus einschleusten, verwandelten sich diese in pluripotente Stammzellen. Bereits 2007 schafften die Forscher das auch mit menschlichen Hautzellen.

Solche reprogrammierten Zellen werden als »induzierte pluripotente Stammzellen« (iPS) bezeichnet. Genau wie embryonale Stammzellen sind sie in der Lage, sich zu jedem gewünschten Körperzelltyp zu entwickeln! Das könnte Patienten eines Tages die Chance bieten, lediglich durch eine Spende ihrer eigenen Hautzellen diese im Labor zu iPS reprogrammieren zu lassen, um sie schließlich zur Transplantation in Dopamin produzierende Neurone zu verwandeln.



Kein Wunder, dass Forscher große Hoffnungen in diese Zellen setzen. So gelang es einem Team um Rudolph Jaenisch vom Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge (USA) 2008 erstmals, aus den iPS von Mäusen dopaminerge Nervenzellen herzustellen. Als sie diese in die Gehirne von Ratten transplantierten, die an parkinsonartigen Hirnschäden litten, konnten sie so die körperlichen Symptome der Nager erheblich lindern.

Das Kunststück funktioniert inzwischen auch bei Rhesusaffen: Wie die Neurobiologin Marina Emborg vom Wisconsin National Primate Research Center dieses Jahr berichtete, verwandelten sich die aus der Affenhaut reprogrammierten Stammzellen im Gehirn zu Neuronen und Gliazellen und fügten sich nahtlos in das vorhandene Gewebe ein (siehe Bild oben und GuG 6/2013, S. 9).

Die Reparatur menschlicher Zellen mittels Gentherapie über den Umweg von iPS wurde in diesem Jahr ebenfalls erfolgreich getestet: Forscher um Peter Reinhardt vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster züchteten aus Hautzellen von Parkinsonpatienten Stammzellen, in denen sie dann eine krankheitsauslösende Genveränderung korrigierten. Die Zellen entwickelten sich anschließend zu normalen Neuronen (siehe Interview ab S. 57).

All das weckt Hoffnungen – doch der Einsatz der Technik für die Parkinsontherapie ist derzeit noch Zukunftsmusik. Zu viele Fragen sind zu klären. Schließlich muss jedes kleinste Risiko, wie beispielsweise die Bildung von Tumoren, ausgeschlossen werden.

Neu programmiert
Eine ehemals ausdifferenzierte Hautzelle eines Rhesusaffen entwickelte sich zunächst zu einer induzierten pluripotenten Stammzelle und dann zu dieser voll funktionsfähigen Nervenzelle.

»Induzierte pluripotente Stammzellen sind in der Lage, sich zu jedem gewünschten Körperzelltyp zu entwickeln«

Bisherige Therapieansätze: Von L-Dopa bis Hirnschrittmacher

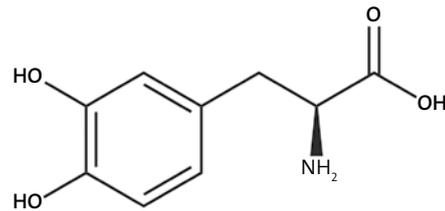
Noch ist die Parkinsonkrankheit unheilbar. Gängige Therapieansätze lindern lediglich die Symptome und geben den Patienten ein wenig Lebensqualität zurück – zumindest für eine gewisse Zeit. Als wohl bekanntester Wirkstoff gilt L-Dopa (Strukturformel siehe Grafik), eine Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin. Es passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird im Gehirn zu Dopamin umgewandelt. Um die Wirksamkeit zu verlängern, wird es oftmals mit Medikamenten kombiniert, die den Abbau von Dopamin hemmen.

Zwar ist L-Dopa das momentan effektivste Parkinsonmedikament. Doch rund 60 Prozent der Behandelten entwickeln auf Grund der Langzeitanwendung Nebenwirkungen wie etwa unkontrollierte Bewegungen, Dyskinesien genannt.

Daher werden jüngeren Patienten zunächst oft Dopaminagonisten verschrieben. Diese Substanzen imitieren den Botenstoff und haben geringere motorische Nebenwirkungen. Der Nachteil: Sie lindern die Symptome nicht so deutlich. Außerdem können Dopaminagonisten – besonders bei älteren Patienten – zu Verwirrung, Halluzinationen und Psychosen führen.

Mit fortschreitender Krankheit schlagen die verfügbaren Wirkstoffe nicht mehr an. Als letzter Ausweg bleibt derzeit ein chirurgischer Eingriff. Bei der tiefen Hirnstimulation implantiert man Elektroden in

den Nucleus subthalamicus oder in den Globus pallidus (siehe GuG 5/2013, S. 68). Diese sind mit einem Schrittmacher verbunden, der unter der Haut am Schlüsselbein eingepflanzt wird. Durch genaues Einstellen der elektrischen Stimulation lässt sich das durch den Mangel an Dopamin hyperaktive Hirnareal blockieren und damit das Zittern minimieren. Diese Operationen sind jedoch sehr kostspielig, und die Elektroden können dauerhaft auch benachbarte Hirnareale beeinflussen. Als Nebenwirkungen gelten unter anderem Sprachstörungen, Depressionen sowie kognitive Beeinträchtigungen.



MEHR ZUM THEMA

»Wir können patientenspezifische Zellen erzeugen«

Interview mit dem Stammzellforscher Peter Reinhardt (S. 57)

Wie funktioniert Klonen?

Die GuG-Infografik (S. 60)

Literaturtipp

Hochedlinger, K.: Der biologische Jungbrunnen. In: Spektrum der Wissenschaft 6/2011, S. 22–30
Der Stammzellforscher Konrad Hochedlinger von der Harvard University schildert das Potenzial der induzierten pluripotenten Stammzellen.

Weblink

Aktuelle Berichte zur Klon- und Stammzellforschung:
www.spektrum.de/klonen

Quellen

Lindvall, O., Kokaia, Z.: Prospects of Stem Cell Therapy for Replacing Dopamine Neurons in Parkinson's Disease. In: Trends in Pharmacological Sciences 30, S. 260–267, 2009

Politis, M., Lindvall, O.: Clinical Application of Stem Cell Therapy in Parkinson's Disease. In: BMC Medicine 10, 1, 2012

Sommer, C.A., Mostoslavsky, G.: Experimental Approaches for the Generation of Induced Pluripotent Stem Cells. In: Stem Cell Research & Therapy 1, 26, 2010

Weitere Quellen im Internet:
www.gehirn-und-geist.de/artikel/1200709

Zudem ist nicht endgültig geklärt, ob iPS den embryonalen Stammzellen wirklich gleichwertig sind oder ob sie eine genetische »Erinnerung« an ihren ursprünglichen Zustand, etwa als Hautzelle, tragen, die sich auf ihre weitere Entwicklung auswirken könnte. Auch darf man nicht außer Acht lassen, dass die iPS mit viraler Hilfe gentechnisch verändert wurden. An diesem Problem wird aktuell gearbeitet: Forscher schufen bereits iPS, bei denen sich die vier Gene nicht fest ins Genom integrierten oder zumindest wieder herauschneiden ließen. Andere tüfteln an Methoden, Zellen ohne Gentransfer umzuwandeln. Bislang allerdings kranken diese alternativen Techniken an der geringen Ausbeute an reprogrammierten Zellen.

Bis zum Einsatz der iPS in ersten klinischen Studien oder zur Routinebehandlung bei Parkin-

sonpatienten bedarf es daher noch einer Menge Forschungsarbeit. Dennoch zeigen die bisherigen Erfolge, dass die Wissenschaft auf einem guten Weg ist. So könnten Mediziner eines Tages nicht nur Stammzellen, sondern auch das Schicksal von Parkinsonpatienten verwandeln. ~



Kathrin Hemmer ist Biologin und promoviert in der Arbeitsgruppe von Jens Schwamborn. Sie erforscht mit Tierversuchen die Stammzelltherapie bei der Parkinsonkrankheit. Der Biochemiker **Jens Schwamborn** hat eine Professur für Zell- und Entwicklungsbiologie an der Universität de Luxembourg inne und forscht mit seinem Team im Luxembourg Centre for Systems Biomedicine.

