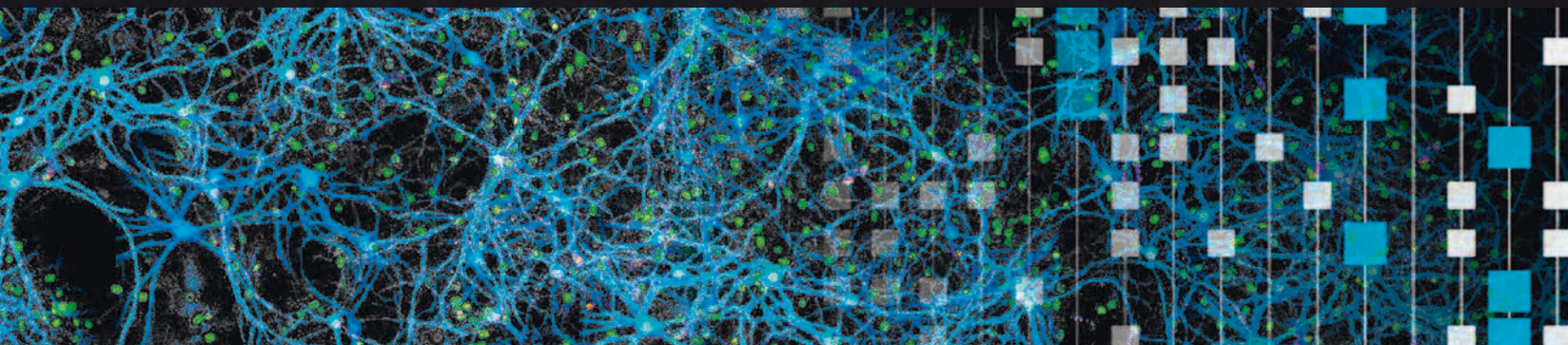




Grüne Variante der tiefen Hirnstimulation

Am Bernstein Center Freiburg erforschen Wissenschaftler, wie die Krankheit Morbus Parkinson entsteht – und entwickeln eine energiesparende Behandlungsmethode

von Stephanie Heyl



„Wenn etwas so mikroskopisch klein ist, dass ich es nicht sehe, und gleichzeitig so komplex, dass ich es nicht verstehe, muss ich es vereinfachen“

Eine Tasse zum Mund zu führen ist ein einfacher Vorgang. Und doch erfordert er das Zusammenspiel mehrerer Millionen Nervenzellen. Für 300.000 Menschen in Deutschland, die mit der Diagnose Morbus Parkinson leben, wird er deshalb zum Problem. Insbesondere in späteren Stadien können Patientinnen und Patienten willentliche Bewegungen nur mit großer Anstrengung oder gar nicht ausführen.

Die Krankheit hat ihren Ausgangspunkt in den Basalganglien, einer Struktur im Gehirn, die unter anderem für die Auswahl und Kontrolle von Bewegungen zuständig ist. Dort sterben Nervenzellen ab, die den Botenstoff Dopamin produzieren und speichern. Die Gründe dafür sind unklar. Durch den Dopaminmangel gerät das Gleichgewicht zwischen hemmenden und erregenden Substanzen bei der Verarbeitung und Weitergabe von Impulsen durcheinander. Wenn als Folge davon erste Störungen in Bewegungsabläufen auftreten, sind schon mehr als die Hälfte der Dopamin produzierenden Zellen abgestorben. „Weil die äußeren Folgen erst so spät sichtbar sind, wissen wir nicht genau, wo die Krankheit ihren Anfang hat“, sagt Dr. Arvind Kumar vom Bernstein Center Freiburg und der Fakultät für Biologie der Albert-Ludwigs-Universität. Daher arbeitet der Ingenieur und theoretische Neurowissenschaftler mit Hypothesen: Am Computer hat er ein Modell entwickelt, das eine Erklärung dafür anbietet, wie Parkinson entsteht – und wie die tiefe Hirnstimulation (THS) den Symptomen entgegenwirkt.

Eine Parkinsontherapie beginnt mit Medikamenten, die den Mangel an Dopamin ausgleichen. Doch mit der Zeit nimmt die Wirkungsdauer ab, und Phasen guter Beweglichkeit können abrupt enden – das so genannte On-off-Phänomen. Seit 1998 ist die THS zugelassen, ein neurochirurgisches Verfahren, das die Symptome lindern kann. Dem Patienten wird ein so genannter Neurostimulator eingesetzt: Durch ein winziges Loch in der Schädeldecke werden Elektroden an bestimmten Stellen im Gehirn platziert, die mit einem Impulsgenerator verbunden sind. Dieser verursacht mit schwachen Stromstößen eine permanente elektrische Reizung, die auf krankhaft überaktive Nervenzellen einwirkt. Das Verfahren zerstört kein Gehirngewebe, Stromstärke und Stromspannung können mit einem Programmiergerät jederzeit angepasst werden. Die THS verhindert zwar nicht, dass die Krankheit fortschreitet, aber viele Patienten können dank der Behandlungsmethode die Medikamentendosis reduzieren. Ihre Lebensqualität erhöht sich.

Netzwerke von Nervenzellen am Computer modellieren

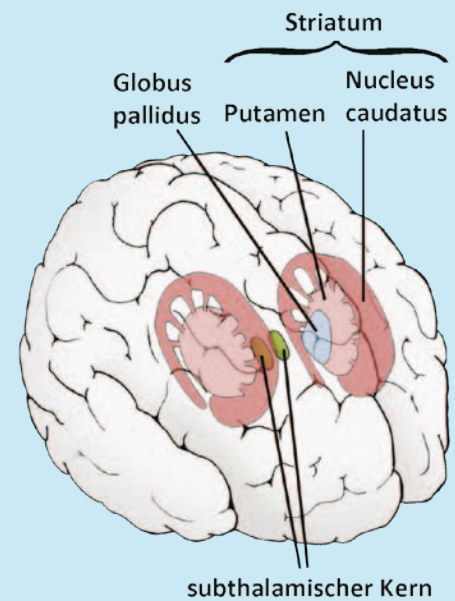
Was genau bei alledem in den Netzwerken der etwa hundert Milliarden Nervenzellen im menschlichen Gehirn passiert, ergründet Kumar mit Computersimulationen. „Wenn etwas so mikroskopisch klein ist, dass ich es nicht sehe, und gleichzeitig so komplex, dass ich es nicht

„Wir können Rückschlüsse auf das Verhalten ziehen, ohne direkt am menschlichen Gehirn arbeiten zu müssen“

verstehe, muss ich es vereinfachen.“ Diese Forschungsrichtung wird als Computational Neuroscience – theoretische und rechnergestützte Neurowissenschaft – bezeichnet: Ingenieure, Mathematiker und Biophysiker untersuchen die Eigenschaften der Netzwerke im Gehirn und liefern mit Modellen neue Einblicke in Ursachen und Therapien neuronaler Fehlfunktionen. Dafür brechen sie das, was über Nervenzellen, ihr Verhalten und die Verknüpfungsmuster zwischen ihnen bekannt ist, auf möglichst einfache mathematische Gleichungen herunter. „Dabei geht viel Detailinformation verloren, aber es ist ein erster Schritt, um diese Riesenaufgabe zu bewältigen.“

Mit den Gleichungen kann der Computer neuronale Vernetzungen, wie sie im Gehirn vermutet werden, nachbauen – von der molekularen Wechselwirkung einzelner Zellen bis zur Kommunikation komplexer Netzwerke. Der Computer dient also als virtuelles Minilabor, in dem Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Hypothesen simulieren, überprüfen und Vorhersagen treffen. Eine Software hilft, die Modelle zu erstellen. Ein Beispiel: 3.000 Nervenzellen für das eine Netzwerk, 2.000 für das andere und ein Verknüpfungsgrad von fünf Prozent ergeben ein Modell zweier Netzwerke mit mehr als einer halben Million Verschaltungen. Die Wissenschaftler müssen nur noch die elektrische Aktivität angeben, den Rest erledigt die Maschine. Heraus kommen Rohdaten, die ebenso analysiert und statistisch ausgewertet werden wie Daten aus einem Experiment.

Kumar betrachtet bei seiner Forschung Gruppen von Nervenzellen in den Basalganglien: „Wir haben zwei Netzwerke, die sich gegenseitig in ihrer Aktivität beeinflussen.“ Die erste Region, der subthalamische Kern, regt die zweite – den Globus pallidus – an, die ihrerseits die erste wieder hemmt. Bei gesunden Menschen ist die elektrische Aktivität der beiden Netzwerke im Gleichgewicht, bei kranken schwankt sie periodisch. Die Weiterleitung von Signalen wird dadurch blockiert – ein bewusst gesteuertes Kommando,

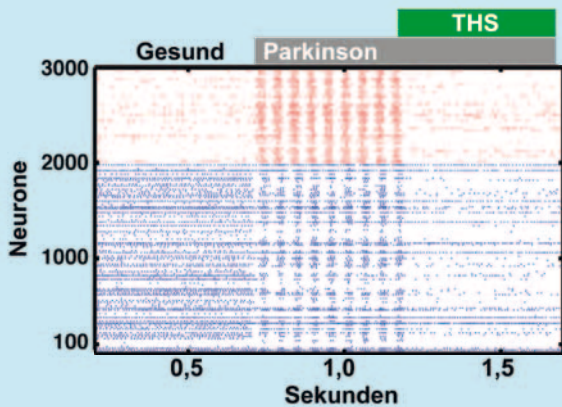


Die Basalganglien (farbig) im Gehirn sind unter anderem für die Auswahl und Kontrolle von Bewegungen zuständig. In ihnen befinden sich zwei Netzwerke von Nervenzellen, die sich gegenseitig beeinflussen und deren Aktivität bei Parkinsonpatienten periodisch schwankt: der subthalamische Kern und der Globus pallidus. Um zu erforschen, wie die Krankheit entsteht, hat Arvind Kumar diese Aktivität simuliert und den Einfluss des Striatums, einer weiteren Hirnstruktur, in sein Modell einbezogen. Grafik: Wrobel

etwa „nach der Tasse greifen“, kommt nicht mehr durch. Um die Ursache für die Schwankungen zu ermitteln, simuliert Kumar gemeinsam mit seinen Kolleginnen und Kollegen die Dynamik dieser Netzwerke. „Wir können Rückschlüsse auf das Verhalten ziehen, ohne direkt am menschlichen Gehirn arbeiten zu müssen.“

Mit halb so vielen Impulsen Symptome lindern

Neu ist die Idee der Forschergruppe, eine weitere Hirnstruktur, das Striatum, einzubeziehen. Diese Region erhält ihre Impulse direkt von der Großhirnrinde und wird als Eingangstor zu den Basalganglien bezeichnet. Die Wissenschaftler haben eine erhöhte elektrische Aktivität im Striatum simuliert und als Folge davon den Globus pallidus stärker gehemmt. Das Resultat: Im Modell zeigt sich jenes ständige Schwanken der elektrischen Aktivität der beiden Nervenzellnetzwerke in den Basalganglien, das für Parkinsonpatienten charakteristisch ist. Das Striatum bietet also möglicherweise einen Ansatzpunkt, um weiter zu erforschen, wie Morbus Parkinson entsteht. Allerdings handelt es sich



Im Computermodell wird die impulsartige Aktivität jedes einzelnen Neurons simuliert. Die roten Punkte gehören zu Nervenzellen des subthalamischen Kerns, die blauen zu jenen des Globus pallidus. Im Normalzustand zeigt die Aktivität keine auffälligen Muster. Im Zustand, wie er bei Parkinsonpatienten auftritt (grauer Balken), fallen die Zellen der beiden Hirnbereiche in rhythmische Aktivität. Der Einfluss der tiefen Hirnstimulation (THS, grüner Balken) unterdrückt diese Schwingungen.

bei der Simulation um eine stark reduzierte Version dessen, was im Gehirn passiert. „In Wahrheit haben wir viel mehr Zellen und ein komplexeres Beziehungsgeflecht. Aber das Durchschnittsverhalten ist mit dem Modell im Prinzip erfasst.“

Außerdem untersuchen Kumar und seine Kollegen, wie die THS verbessert werden könnte. In der Simulation kommen sie zu dem Ergebnis, dass bei dieser Methode möglicherweise weniger Stromstöße als bislang ausreichen, um einen positiven Effekt zu erzielen. „Wenn wir die Impulse in unregelmäßigen Abständen geben, können wir bis zu 50 Prozent weglassen und die Symptome dennoch lindern.“ Das würde enorm viel Energie sparen: Die Batterien des Neurostimulators im Gehirn hielten länger, der Ersatz – und damit die nächste Operation – wäre so zum Beispiel erst nach acht statt nach vier Jahren fällig.

Der ständige Austausch mit den Kollegen in der Medizin und den Neurowissenschaften, der in Freiburg auch zu einem gemeinsamen Antrag für den Exzellenzcluster BrainLinks – BrainTools

geführt hat, ist aus Kumars Sicht unerlässlich. Er selbst beschreibt seine Rolle als die des Ideengebers: „Der Theoretiker spielt den Ball den Klinikern zu und zeigt ihnen, was sie auch mal in Betracht ziehen könnten, um beim Verständnis von Parkinson weiterzukommen.“ Beispielsweise müssten Forscherinnen und Forscher in den Kliniken, aber auch in der Industrie die Idee aufgreifen, die THS zu verbessern: Sie müssten Neurostimulatoren mit zufälliger Impulsfrequenz entwickeln und testen, die mit halber Kraft funktionieren könnten. „In einer grünen Stadt wie Freiburg wäre doch eine grüne Lösung für die THS gut platziert.“



Dr. Arvind Kumar hat Ingenieurwissenschaften am Birla Institute of Technology and Science in Pilani/Indien sowie Neurobiologie, Biophysik und Computational Neuroscience, also theoretische und rechnergestützte Neurowissenschaften, an der Universität Freiburg studiert. Nach seiner Promotion in Freiburg war er von 2006 bis 2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Neurowissenschaften der Brown University in Rhode Island/USA. Seit 2008 ist er Arbeitsgruppenleiter am Bernstein Center Freiburg innerhalb des Programms EuroSPIN (European Study Programme in Neuroinformatics), das Neurowissenschaft mit Informatik verbindet, um ein besseres Verständnis der Struktur und Funktion des Gehirns zu ermöglichen. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Dynamik neuronaler Netzwerke sowie die Analyse und Modellierung von Nervenzellaktivität.

Zum Weiterlesen

Kumar, A./Aertsen, A. (2011): The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the basal ganglia. In: *Frontiers in Systems Neuroscience* 5/86. doi: 10.3389/fnsys.2011.00086

Moran, A./Stein, E./Tischler, H./Belelovsky, K./Bar-Gad, I. (2011): Dynamic stereotypic responses of basal ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the Parkinsonian primate. In: *Frontiers in Systems Neuroscience* 5/21. doi:10.3389/fnsys.2011.00021

Amtage, F. (2008): Tremor-correlated neuronal activity in the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients. In: *Neuroscience Letters* 442/3, S. 195 – 199.