



## Das Biotechnologie und Life Sciences Portal Baden-Württem

09.01.2012

---

### Parkinson – Eine Schaukel in den Basalganglien

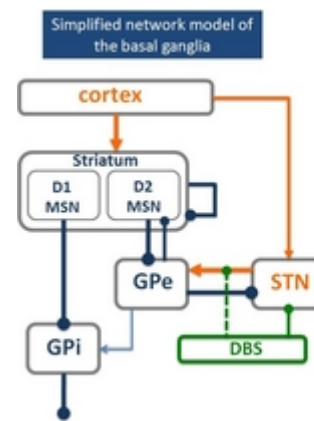
**Parkinsonpatienten haben im Verlauf ihres Leidens immer mehr Mühe, die Bewegungen ihres Körpers willentlich zu steuern. Die Krankheit steht im Zusammenhang mit Oszillationen der elektrischen Aktivität in zwei Gehirnbereichen in den sogenannten Basalganglien. Die Forscher um Dr. Arvind Kumar vom Bernstein Center Freiburg (BCF) haben mit Hilfe von neuronalen Netzwerksimulationen ein neues Modell entwickelt, das die rhythmischen Schwankungen erklärt. Sind auch andere Gehirnareale an den Symptomen beteiligt? Kann man mithilfe des neuen Modells die Parkinson-Therapie mit der sogenannten Tiefenhirnstimulation optimieren? Und welche Rolle spielt der Wille eines Menschen? Kumar und seine Kollegen fragen in ihrer Forschung nach dem Zusammenspiel zwischen Gehirnarealen.**

Eine Gruppe von Kernen unter der Großhirnrinde, die als Basalganglien bezeichnet wird, verliert gewissermaßen das Gleichgewicht. So erklären sich Wissenschaftler, warum Parkinsonpatienten ihre Bewegungen nicht mehr steuern können. Es beginnt mit einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin in der sogenannten Substantia nigra; die Folge ist, dass die elektrische Aktivität plötzlich Schwankungen zeigt: Ein rhythmisches Auf und ein Ab. Zuckungen treten auf, die Kontrolle über den Bewegungsapparat geht verloren. Helfen kann die sogenannte Tiefenhirnstimulation, bei der ein ins Gehirn implantierter Schrittmacher über Elektroden Stromimpulse ins Gehirn appliziert. Das ebnet die Schwankungen und lindert die motorischen Symptome. „Aber warum treten die Oszillationen in den Basalganglien überhaupt auf?“, fragt Dr. Arvind Kumar vom Bernstein Center Freiburg (BCF). „Und was genau macht die Tiefenhirnstimulation, damit sie weggehen?“ Für die Forscher sind die Basalganglien wie eine Schachtel, aus der störende Geräusche kommen – sie haben gelernt, die Schachtel in der richtigen Weise zu schütteln, damit sie verstummt. Aber wie die Geräusche zustande kommen, wissen sie nicht genau.

#### Ein neues Modell vorgeschlagen

Eine Annahme immerhin gab es bis vor Kurzem: Die Oszillationen treten auf, weil die Stärke bestimmter Verbindungen in den Basalganglien abnimmt. Dieser Annahme liegt die Tatsache zugrunde, dass vor allem zwei Kerne in den Basalganglien, der sogenannte Globus pallidus externus und der subthalamische Nucleus, in Form einer Schleife aus erregenden und hemmenden Bahnen miteinander verdrahtet sind. Verringert sich zum Beispiel die Stärke der hemmenden Verbindung, dann gewinnt der erregende Input im System die Oberhand, die Aktivität stimuliert verstärkt den hemmenden Teil der Schleife, diese bremst die Aktivität wieder, woraufhin die Erregung wieder zusammenbricht und die Hemmung aufhebt und so weiter – eine Schaukel. „Dieses Modell ist elegant“, sagt Kumar. „Aber es stimmt nicht mit den neusten experimentellen Befunden überein.“ Die Stärken der Verbindungen zwischen den zwei Kernen der Basalganglien verändern sich bei Parkinsonpatienten gar nicht. Dafür verändert sich der

Input aus einer anderen Region, dem sogenannten Striatum. Dieses erhält Input von der Großhirnrinde (Cortex cerebri) und wird auch als "Eingangspforte" der Basalganglien bezeichnet. Das Striatum ist über den Thalamus wiederum mit der Großhirnrinde verschaltet.



Das Modell der Verbindungen in den Basalganglien, dem Gehirneareal, das eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Parkinson spielt. GP= Globus Pallidus; STN= Subthalamischer Nucleus; DBS= Deep Brain Stimulation (Tiefenhirnstimulation) (© Dr. Arvind Kumar)

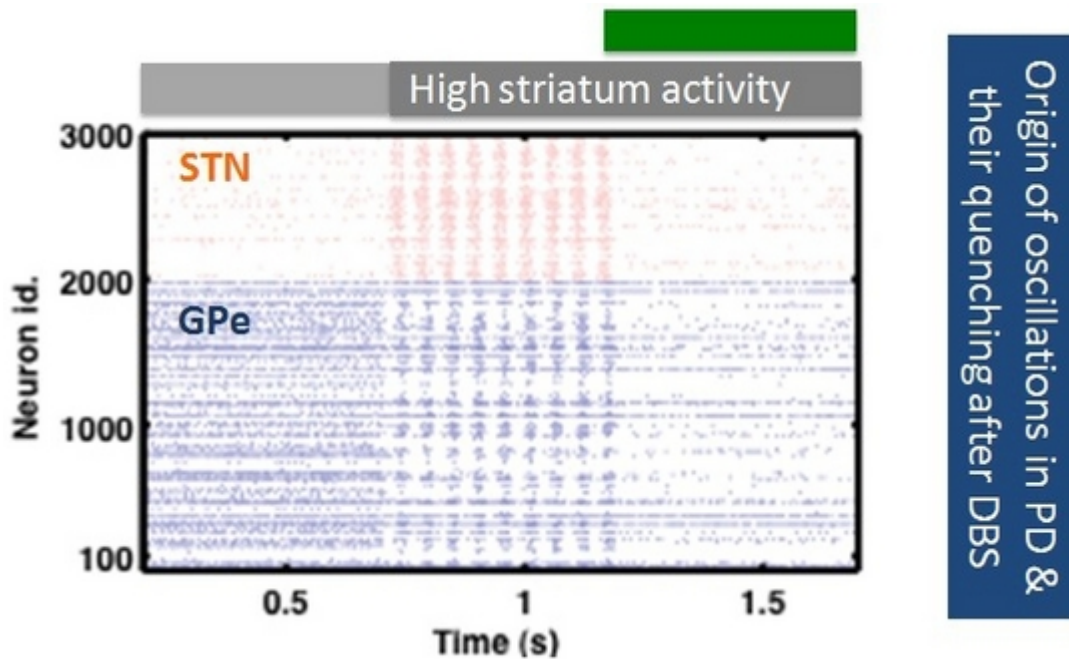
Kumar und seine Kollegen vom BCF haben jüngst ein neues Modell vorgeschlagen, bei dem sich nicht die Verbindungen zwischen den Kernen in den Basalganglien verändern, sondern der Eingang aus dem Striatum. Sie bauten in ihren Computern ein künstliches Netzwerk aus 3.000 Neuronen nach, um das System der hemmenden und erregenden Loops zu simulieren. In ihren Versuchen hemmten die Forscher nun entweder die inhibierende Aktivität im Globus pallidus externus oder sie stimulierten den erregenden subthalamischen Nucleus. Und siehe da: Die für Parkinson typischen Oszillationen der elektrischen Aktivität traten auf. „Unsere Experimente zeigen, dass die Schwankungen der Aktivität in den Basalganglien durch einen veränderten Input aus dem Striatum zustande kommen muss“, sagt Kumar. Wirkt die Tiefenhirnstimulation also in Wahrheit deshalb, weil sie den veränderten Input aus dem Striatum wieder kompensiert? Die Freiburger simulierten eine solche Wirkung auf die Eingangssignale aus dem Striatum in ihrem Modell und bekamen so die Oszillationen wieder in den Griff. Mehr noch: Es gelang ihnen sogar, ein optimiertes Stimulationsprotokoll zu entwickeln, das mit der Hälfte der normalerweise nötigen Impulse auskommt und damit die Lebensdauer von Implantaten verdoppeln könnte.

### Theorie und Klinik

„Mit unserem Modell erklären wir endlich befriedigend, wie die für Parkinsonpatienten typischen Oszillationen auftreten“, sagt Kumar. „Aber das ist nicht alles: Das Modell zeigt auch, warum die willentliche Kontrolle der Bewegungen bei Parkinsonkranken schwierig wird.“ Denn aus anderen Experimenten wissen Kumar und Co, dass der Input aus dem Striatum für die bewusste Kontrolle bestimmter Bewegungen wichtig ist. Will ein Proband eine Bewegung unterdrücken, dann stimuliert das Striatum die hemmende Aktivität im Globus pallidus, der daraufhin ein No-Go-Signal sendet. Die Folge ist eine zwei Sekunden andauernde Oszillation der Aktivität in den Basalganglien, die eine Bewegung unmöglich macht. Parkinsonpatienten sind permanent im No-Go-Zustand, Bewegungen werden zwar immer wieder initiiert, aber dann sofort wieder verhindert.

Zurzeit analysieren Kumar und seine Kollegen aus Freiburg elektrophysiologische Daten von Parkinsonpatienten und planen Experimente in der Klinik, mit denen sie ihr Modell auch im echten Gehirn validieren wollen. Aber ihre Forschung ist breiter aufgestellt: In einem anderen Projekt haben sie zum Beispiel gerade gezeigt, wie die Verbindungen zwischen dem Striatum und dem Cortex organisiert sind. Offen bleibt bisher die Frage, warum genau sich bei Parkinsonpatienten die Aktivität des Striatums verändert und ob höhere Zentren einen Einfluss haben könnten – die bewusste Kontrolle von Bewegungen ist wahrscheinlich eine Sache der Großhirnrinde. Welche Rolle spielt also der Cortex beim Zustandekommen der fehlerhaften

Aktivität, die bei Parkinsonpatienten die Schaukel in den Basalganglien anstößt?



Niedrige Striatum-Aktivität bewirkt keine Oszillationen. Wenn die Striatum-Aktivität ansteigt (hier nach 0,75 Sekunden), sieht man plötzlich Oszillationen. Wenn nun im Modell die Tiefenhirnstimulation simuliert wird (Beginn ab dem grünen Balken), werden die Oszillationen wieder „zusammengestaucht“. GP= Globus Pallidus; STN= Subthalamischer Nucleus (© Dr. Arvind Kumar)

Kumar untersucht darüber hinaus die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zentren im visuellen System. Er stellt außerdem grundlegende Fragen nach der Einbettung des einzelnen Neurons in einem großen Netzwerk: Mit welchen Mitspielern im Netzwerk muss ein Nervenzelle Kontakte pflegen, um eine möglichst große Wirkung auf das Netzwerk zu haben? Und welche Zellen haben trotz hoher Aktivität wenig zu sagen? Viel theoretische Arbeit, für die mathematische Modelle nötig sind. Diese Arbeit – und das zeigt das Parkinson-Projekt – ist sowohl für die Grundlagenforschung als auch letztlich für die Klinik relevant.

mn - 09.01.2012  
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Ein Beitrag von:



#### Weitere Informationen zum Beitrag

Dr. Arvind Kumar  
Bernstein Center Freiburg  
Neurobiologie und Biophysik  
Fakultät für Biologie  
Universität Freiburg  
Tel.: +49-761-203-9574  
E-Mail: arvind.kumar(at)biologie.uni-freiburg.de

### Weitere Informationen

[Bernstein Center Freiburg](#)<sup>(7)</sup>

[Bernstein Center Freiburg,  
Arvind Kumar](#)<sup>(8)</sup>

### Alle Links dieser Seite(n)

1. <http://www.bio-pro.de/magazin/thema/index.html?lang=de>
2. <http://www.bio-pro.de/magazin/wirtschaft/index.html?lang=de>
3. <http://www.bio-pro.de/magazin/wissenschaft/index.html?lang=de>
4. <http://www.bio-pro.de/magazin/umfeld/index.html?lang=de>
5. <http://www.bio-pro.de/magazin/veranstaltungen/index.html?lang=de>
6. <http://www.bio-pro.de/magazin/foerderprogramme/index.html?lang=de>
7. <http://www.bcf.uni-freiburg.de>
8. <http://www.bcf.uni-freiburg.de/people/details/kumar>

<http://www.bio-pro.de/magazin/index.html?lang=de>