

# Hirnforschung: mehr Einblick mit Weitblick

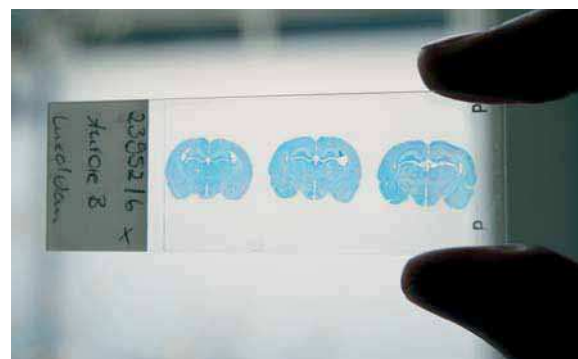
Die bildgebende Diagnostik ermöglicht heute bessere Einblicke ins Gehirn und neue Therapien. Doch Hirnforscher beschäftigen auch ethische Fragen.

Mithilfe von Stammzellen oder neurochirurgischen Verfahren könnten Schlaganfälle und Tumore, neurodegenerative und psychische Erkrankungen in Zukunft besser behandelbar werden. Doch diese Therapien bergen auch Risiken und Nebenwirkungen. Um die Patienten von morgen zu schützen, ist ein verantwortungsvoller Weitblick bereits in der Forschung wichtig. In zwei von der Stiftung geförderten Projekten stellen sich Wissenschaftler dieser Herausforderung auf unterschiedliche Weise.

Das menschliche Gehirn ist die Steuerzentrale des Körpers, der Entstehungsort von Bewegung. Es verarbeitet Empfindungen, steuert Sprache und gilt als Sitz der Seele. Mit dem Eingriff ins Gehirn verbindet die Menschheit Hoffnung und Bedenken zugleich. Schon Schädelöffnungen im antiken Ägypten sorgten für Aufsehen. Moderne Anästhesie und die Möglichkeit keimfreien Arbeitens förderten die Entwicklung der Hirnchirurgie im 20. Jahrhundert. In den 1960er Jahren durchtrennte man Nervenfasern zur Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Jenes Zeitalter der Psychochirurgie warf alsbald die Frage auf: Wird ein Eingriff ins Gehirn zum Eingriff in die Persönlichkeit? Aktuelle Popularität verdankt die Hirnforschung der Macht von Bildern. Kernspin-Tomografie und molekulare Bildgebung gewähren Forschern neue Einblicke in Anatomie und Funktion. Sie haben die Hirnforschung revolutioniert und neue Therapien ermöglicht. Der Bogen für aktuelle Herausforderungen ist gespannt.

## Reparatur mittels eingepflanzter Stammzellen

Eine davon ist die Therapie mit Stammzellen. Diese noch nicht spezialisierten Zellen teilen und vermehren sich im Unterschied zu ausgereiften unbegrenzt. Die Allroundtalente können sich grundsätzlich zu jedem Zelltyp entwickeln. Ihre Eigenschaften nutzt die medizinische Forschung etwa zur Regeneration von Körpergewebe: „Wir wissen, dass sich Stammzellen zu einem geschädigten Gewebe bewegen“, erklärt Professor Dr. Mathias Hoehn vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln. In geringem Umfang geschehe dies bei körpereigener Regeneration. Hoehns Idee besteht nun darin, diese Reparaturvorgänge mit eingepflanzten Stammzellen zu unterstützen. Im Idealfall verwandeln sich diese in ausgereifte Nervenzellen und übernehmen deren Funktion.



Wohin bewegen sich in Ratten implantierte Stammzellen, und zu was entwickeln diese sich? Das Anfärben von Hirnschnitten ihrer Versuchstiere (Bild oben) hilft Forschern, solche Fragen zu beantworten. Wissenschaftler aus Köln und von der Universität Leiden in den Niederlanden nutzen in einem von der Stiftung geförderten Vorhaben mehrere bildgebende und molekularbiologische Verfahren, um der regenerativen Kraft von Stammzellen auf die Spur zu kommen (großes Bild links: immunhistologische Anfärbung von Hirnschnitten von Ratten).



Diplombiologe Klaus Kruttwig aus der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Mathias Hoehn vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln bei der Probenanalyse mithilfe einer hochauflösenden Kamera (Bild oben). Im Bild unten: Professor Mathias Hoehn und Mitarbeiter seines Teams (von links): Melanie Nelles, Dr. Chrystelle Po, Professor Mathias Hoehn, Dr. Therese Kallur, Dr. Chantal Brüggemann, Dilek Güneri, Diplombiologe Klaus Kruttwig.

Erstmals gelang es dem Physiker bereits im Jahr 2002 mithilfe der Kernspintomografie, die Wanderung transplantierter Stammzellen im Gehirn von Ratten sichtbar zu machen. Doch bisher blieben diese Untersuchungen auf die Lokalisierung der Zellen beschränkt. Nun will Hoehn gemeinsam mit dem Zellforscher Professor Dr. Clemens Löwik vom Medizinischen Zentrum der Universität Leiden in den Niederlanden deren funktionelle Veränderungen über einen längeren Zeitverlauf im lebenden Organismus beobachten. Der Clou an dem Vorhaben ist die Kombination mehrerer bildgebender mit molekularbiologischen Verfahren. Neben der Kernspintomografie (MRI) setzt Hoehn auch optische Methoden ein. Die Wissenschaftler haben Mitte 2008 mit ihren Arbeiten begonnen; die VolkswagenStiftung unterstützt das interdisziplinäre Kooperationsprojekt mit 560.000 Euro unter dem Dach ihres Förderangebots „Offen – für Außergewöhnliches“. Eingebunden sind in das Forscherteam Molekular- und Verhaltensbiologen, Mediziner, Chemiker, Elektrotechniker und Physiker.

Die Wissenschaftler beschäftigen sich mit der Frage: Wohin bewegen sich die Zellen, und zu was entwickeln sie sich? Um sich Antworten zu nähern, werden die Stammzellen vor ihrem Einsatz zunächst einmal mit einem Kontrastmittel aus Eisenoxid-Nanopartikeln markiert. So lassen sich Lokalisation und Bewegung nachweisen. Die Beobachtung der Zellfunktion hingegen ist aufwändiger: Vor der Implantation, der Einpflanzung, werden die Stammzellen gentechnisch verändert. Das ist der Part, den der Molekularbiologe Löwik übernimmt: Über ein Virus schleust er sogenannte Genfähren, kleine Abschnitte fremder DNA, in die Stammzelle ein. „Sobald man mit solchen transgenen Zellen arbeitet, wird es kompliziert“, betont Hoehn. Das in die Wirts-DNA eingefügte Stück nennt sich Reporter-Gen. Wie ein Nachrichtenreporter sendet es wichtige Informationen an die Forscher. Es codiert etwa für einen optisch nachweisbaren Farbstoff. Voraussetzung dafür ist eine Art Startsignal, das von einem vorgeschalteten Promotor-Gen ausgeht. Dies wird aktiviert, wenn die Zelle einen bestimmten Funktionszustand erreicht. Hat sie sich etwa zur Nervenzelle verwandelt, wird das eingeschleuste Reporter-Gen abgelesen, und die Zelle erzeugt ihr Kontrastmittel selbst.

### Stammzellforschung als gesellschaftliches Thema

Die Schwierigkeit besteht darin, Nachweisstoffe für bestimmte Zustände zu finden. Hoehn berichtet von ebenso spannenden wie zeitraubenden Experimenten: „Manchmal nehmen die Zellen den Stoff nicht auf, oder er stellt nicht die gesuchte Eigenschaft dar – oder wirkt gar schädlich.“ Doch die Zelldynamik lasse sich nun einmal nur im aktiven Zustand beobachten. Erfolgreich funktioniert hat bereits die zellspezifische Produktion von fluoreszierenden Farbstoffen. So können die Forscher bereits rot fluoreszierendes Protein selektiv in weiterentwickelten Stammzellen nachweisen. Bei der Biolumineszenz-Methode enthält das Gensegment die Information für ein Enzym, das die

Zelle zu einer Lichtreaktion wie bei Glühwürmchen anregt. Beide Verfahren dieses *Optical Imaging* (OI) basieren auf der Detektion von Licht: Es wird von lebenden Zellen ausgesendet und mithilfe einer für Licht hochempfindlichen Kamera gemessen.

„Je mehr Verfahren wir allerdings gleichzeitig anwenden, desto schwieriger wird der Nachweis“, gibt Mathias Hoehn zu bedenken. Die optischen Methoden zeigen ihm, ob die Zellen noch leben; in der Aufnahme der Kernspin-Tomographie wiederum sieht man, wo sie sich befinden. Inzwischen lassen sich mit den Spezialgeräten der Forscher einzelne Zellverbände genau beobachten. Die Erkenntnisse könnten einmal eine bessere Behandlung von Schlaganfällen und Tumorerkrankungen ermöglichen und auf andere Organe übertragbar sein.

Doch der Forscher bremst die Erwartungen: „Hier handelt es sich um Beobachtungen an Mäusen und Ratten. Die Anwendung beim Menschen ist noch ganz weit weg.“ Auf dem Weg dorthin sieht er sich immer wieder ethischen Fragen ausgesetzt. Das Gebiet der Stammzellforschung allgemein sorgt in der Breite der Gesellschaft für Diskussionen, die auch ihn berühren. Durch das Embryonenschutzgesetz ist der Einsatz der unreifen humanen embryonalen im Unterschied zu den adulten Stammzellen hierzulande untersagt. Beim Einsatz embryonaler Stammzellen von Mäusen war einem Team um Hoehn in früheren Studien ein erhöhtes Tumorrisiko aufgefallen, das sich bei adulten Stammzellen nicht beobachten ließ. „Das Verhalten menschlicher embryonaler Stammzellen unter klinischen Bedingungen ist derzeit nicht vorauszusagen“, betont Hoehn. Er will zunächst die Abläufe in den Zellen genauer verstehen. Wenn dieses Ziel erreicht sei, könne man möglicherweise andersartig hergestellte Stammzellen nutzen. „Dies würde auch die ethische Diskussion vereinfachen“, hofft er.



Jan Jikeli (links) und Mathias Hoehn vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln diskutieren Untersuchungsergebnisse gleich am Bildschirm. Die Erkenntnisse der Wissenschaftler könnten in Zukunft zu einer besseren Behandlung etwa von Schlaganfällen und Tumorerkrankungen beitragen. Bis allerdings das, was derzeit an Ratten und Mäusen erprobt wird, auf den Menschen übertragbar ist, dürfte noch Zeit vergehen.

## Neue Hoffnung für die kranke Psyche?

Ein anderes Projekt der Stiftung rückt eben diese Diskussionen in den Mittelpunkt. Die beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beschäftigen sich mit ethisch-juristischen Aspekten der Tiefen Hirnstimulation in der Psychiatrie; ein Vorhaben, das die VolkswagenStiftung mit rund 200.000 Euro unterstützt. Auch in der Psychiatrie werden innovative Bildgebungsverfahren eingesetzt – beispielsweise, um Erkrankungen wie Depressionen zu erforschen. „Bisher nahm man ein Missverhältnis der Botenstoffe im Gehirn als Ursache der Krankheit an. Die neuen Darstellungsmethoden machen jedoch auch andere Hypothesen möglich“, erklärt Professor Dr. Thomas Schläpfer. Nach Ansicht des stellvertretenden Direktors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Bonn hat die bei Depressionen typische Antriebslosigkeit und Freudlosigkeit mit einer falschen Reizverarbeitung im Belohnungssystem zu tun. Dieses sorgt eigentlich für die Erinnerung an gute Erlebnisse und versetzt uns in einen Zustand der Vorfreude.

Schläpfer bringt innerhalb des Belohnungssystems insbesondere den *Nucleus accumbens* mit der Entstehung der Depression in Verbindung. Dieses Hirnareal ist daher sein Zielgebiet, wenn er ausgewählte Patienten mit schweren Depressionen mit der Tiefen Hirnstimulation (THS) behandelt. Während sich dieses Stimulationsverfahren zur Therapie der Parkinson-Krankheit bereits bewährt hat, kommt es gegen Depressionen bislang nur experimentell zum Einsatz. Dabei werden zwei Elektroden ins Gehirn implantiert. Ein damit verbundener Schrittmacher gibt elektrische Impulse ab. „Oft verschwinden gewisse Symptome schon wenige Minuten, nachdem Strom fließt“, hat Schläpfer bei Untersuchungen an gut einem Dutzend Patienten beobachtet. Bei Depressiven, denen andere Behandlungsmethoden bisher nicht halfen, hält er die Tiefe Hirnstimulation für Erfolg versprechend.



Tiefe Hirnstimulation nicht nur bei Parkinson, sondern auch im Kampf gegen Depressionen. Implantierte Elektroden werden mit einem Schrittmacher verbunden, der über die Elektroden elektrische Impulse in den Bereich des *Nucleus accumbens* abgibt – ein Hirnareal, das Teil des Belohnungssystems ist. Wissenschaftler berichten, dass bei einigen Patienten gewisse Symptome der Depression bereits wenige Minuten, nachdem der Strom fließt, verschwinden.



Professor Dr. Thomas Schläpfer (links) von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Bonn und Dr. Thorsten Galert von der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen in Bad Neuenahr-Ahrweiler mit einem Hirnschrittmacher. Gemeinsam organisieren sie die Zusammenarbeit einer internationalen Expertengruppe, die sich auf klare ethische Empfehlungen für den Einsatz der Tiefen Hirnstimulation bei Depressionen verständigen will.

Doch der Psychiater weiß auch um die Gefahren: Wie bei jeder Operation können Blutungen und Infektionen auftreten. Weltweit fanden erst etwa zweihundert Operationen dieser Art statt; Langzeiteffekte sind noch unzureichend erforscht. Die Tiefe Hirnstimulation wirft ethische Fragen auf: Ist es vertretbar, die kranke Psyche elektronisch zu beeinflussen? Kritiker befürchten gar Parallelen zum Zeitalter der Psychochirurgie mit bleibenden Veränderungen der Persönlichkeit. „Im Unterschied dazu ist die Tiefe Hirnstimulation schonend und reversibel“, betont Schläpfer. Die Elektroden könnten jederzeit ausgeschaltet werden. Dessen ungeachtet setzt sich der Psychiater mit Nachdruck für eine frühzeitige ethische Auseinandersetzung ein.

Und die wird in dem seit Sommer 2008 geförderten Projekt koordiniert von der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen in Bad Neuenahr-Ahrweiler. Von dort organisiert Dr. Thorsten Galert gemeinsam mit Professor Schläpfer die Zusammenarbeit einer internationalen Expertengruppe bestehend aus neun Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die international führend sind auf dem Gebiet. Im Verlauf von neun Meetings, die sich bis ins Jahr 2011 erstrecken werden, bearbeiten Neurochirurgen, Psychiater, Neurologen, Neuropsychologen, Juristen und Medizinethiker ethisch relevante Fragen der Tiefen Hirnstimulation. Erstaunlich findet der auf medizinethische Themen spezialisierte Philosoph Galert, wie reibungslos hier Forscher zusammenarbeiten, die sonst teilweise Konkurrenten sind. „Sie eint das gemeinsame Anliegen, ihr Gebiet auf ethisch verantwortbare Weise voranzubringen.“ Die Expertengruppe will sich auf klare Empfehlungen sowohl für die wissenschaftliche Erforschung und klinische Anwendung als auch für Entscheidungsträger in Politik und Wirtschaft verständigen.

Dabei geht es unter anderem um das Thema Patienteneinwilligung. „Die Betroffenen leiden oft so stark, dass sie in jede Hoffnung verheißende Therapie einwilligen würden“, erklärt Schläpfer. Hier stehen die Experten beispielsweise vor der schwierigen Frage einer angemessenen Patientenaufklärung. Weil die Tiefe Hirnstimulation längst nicht jedem Depressiven hilft, sind Nutzen und Risiko individuell abzuwägen. Die Gruppe formuliert daher ethische Kriterien für die Patientenauswahl und das methodische Vorgehen. „Unsere Empfehlungen könnten international erheblichen Einfluss gewinnen“, hofft Galert. Sie müssten veröffentlicht werden, bevor sich die Therapie etabliert – schon um der Einflussnahme verschiedener Interessengruppen entgegenzuwirken. Die Ergebnisse der Projektarbeit sollen 2011 publiziert und bei einer internationalen Tagung vorgestellt werden. „Im Idealfall können geeignete Patienten so den größtmöglichen Nutzen aus der Tiefen Hirnstimulation ziehen“, sagt Galert. Bis dahin ist allerdings noch viel ethischer Weitblick von allen Beteiligten gefordert.

*Dr. Heidrun Riehl-Halen*