

BioFokus Spezial

Nichtmenschliche Primaten
als Modelle in der
Erforschung neurologischer
Erkrankungen

**Primates non humains
comme modèles pour la
recherche sur les maladies
neurologiques**

Forschung für Leben


www.forschung-leben.ch

IMPRESSUM

BioFokus

ISSN 1661-9854

22. Jahrgang

Herausgeber

Verein «Forschung für Leben»

Präsident: Prof. Dr. Michael Hengartner

www.forschung-leben.ch

Autoren

_Prof. Dr. Rüdiger Behr

Deutsches Primatenzentrum GmbH / Leibniz-Institut für Primatenforschung / Göttingen, Deutschland

_Dr. Anita Buchli

Institut für Hirnforschung, Universität Zürich und ETH / Zürich, Schweiz

_Prof. Dr. Pierre Lavenex

Dept. de Medecine / Physiologie, Université de Fribourg / Suisse

_Prof. Dr. Gregor Rainer

Dept. de Medecine / Physiologie, Université de Fribourg / Suisse

_Prof. Dr. Eric Rouiller Dept. de Medecine / Physiologie / Université de Fribourg / Suisse

_Prof. Dr. Hansjörg Scherberger

Deutsches Primatenzentrum GmbH / Leibniz-Institut für Primatenforschung / Göttingen, Deutschland

_Prof. (em.) Dr. Hans-Peter Schreiber

Bioethik ETH Zürich / Schweiz

_Prof. Dr. Martin Schwab

Institut für Hirnforschung, Universität Zürich und ETH / Zürich, Schweiz

Redaktion

Prof. Dr. Martin Schwyzer

Prof. Dr. Hans-Peter Schreiber

Astrid Kugler

Gestaltung

Christine Kälin

Nachdruck

Nachdruck, ausser wo anders vermerkt, unter Angabe der Quelle und der Autoren erlaubt.

Geschäftsstelle

«Forschung für Leben»

Postfach 876, CH-8034 Zürich

T 044 365 30 93

F 044 365 30 80

info@forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon, IBAN: CH27 0070 0111 5012 7795 2

Inhaltsverzeichnis

Editorial	05
Editorial	07
Prof. (em.) Dr. Hans-Peter Schreiber	
Tierversuche: Machen sie Sinn?	08
L'expérimentation animale se justifie-t-elle?	
Prof. Dr. Rüdiger Behr	
Neuroprothesen	14
Neuroprothèses	
Prof. Dr. Hansjörg Scherberger	
Un survol de quelques études conduites sur le modèle du primate non humain à l'Université de Fribourg (Suisse).....	22
Überblick zur Forschung an nichthumanen Primaten an der Universität Freiburg	
Prof. Dr. Gregor Rainer, Prof. Dr. Pierre Lavenex, Prof. Dr. Eric Rouiller	
Die Bedeutung der Grundlagenforschung für die Entwicklung biomedizinischer Techniken und neuer Therapien aus Sicht eines Neurowissenschaftlers	28
Importance de la recherche fondamentale pour le développement de la biotechnologie médicale et de nouveaux traitements, du point de vue des chercheurs en neurosciences	
Dr. Anita Buchli und Prof. Dr. Martin Schwab	

Für eine Referenzenliste können die Autoren angefragt werden.
 Les auteurs peuvent fournir une liste de références sur demande.

«Dadurch, dass das Tier als Versuchstier in seinem Schmerze so Wertvolles für den leidenden Menschen erworben hat, ist ein neues, einzigartiges Solidaritätsverhältnis zwischen ihm und uns geschaffen worden.» Albert Schweitzer

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen und genetischen Forschung, der Tierversuche sowie der Forschung in der Landwirtschaft. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

Editorial

Tierversuche tragen entscheidend zu neuen biomedizinischen Erkenntnissen bei, aber auch zur Entwicklung neuer Medikamente und neuer Therapiekonzepte für Mensch und Tier. Obgleich schon heute ein beträchtlicher Teil der biomedizinischen Forschung mit tierversuchsfreien Methoden erfolgt, lassen sich eine Reihe von Fragen nur mittels tierexperimenteller Forschung beantworten. Tierversuche kommen zum Einsatz, wenn komplexe Prozesse und Interaktionen im lebenden Organismus erforscht werden müssen. Die Diskussion um den Einsatz von nichtmenschlichen Primaten in der biomedizinischen Forschung, insbesondere der neurowissenschaftlichen, wird seit Langem kontrovers und mit stark polarisierenden Argumenten geführt. Die international publizierten Ergebnisse dieser Forschung verdeutlichen jedoch, dass gerade die Forschung mit nichtmenschlichen Primaten ein wichtiger Bestandteil der biomedizinischen Forschung im 21. Jahrhundert ist und bleiben wird. Vor allem der Einsatz von Primaten in der Grundlagenforschung hat unser Verständnis für neurobiologische Zusammenhänge enorm vertieft. So stammt u.a. der grösste Anteil unserer Kenntnisse über die Funktion einzelner Hirnareale aus Experimenten mit Affen, da wichtige Strukturen im Hirnstamm, im Kleinhirn sowie im Grosshirn erst auf der Entwicklungsstufe von Primaten in der gleichen spezialisierten Art wie beim Menschen funktionieren.

Experimente mit nichtmenschlichen Primaten werden daher auch in Zukunft für die Erforschung menschlicher Krankheiten von grosser Bedeutung sein, ein Umstand übrigens, dem auch die revidierte «EU-Richtlinie zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere» (2010/63/EU), gerade auch mit Blick auf den Einsatz nichtmenschlicher Primaten in der Grundlagenforschung, ausdrücklich Rechnung trägt (Art. 5 und 8).

Bezüglich des im Oktober 2010 ergangenen Urteils des Schweizerischen Bundesgerichtes zur Primatenforschung an der Universität Zürich muss festgehalten werden, dass biomedizinische Forschung sich nicht – wie das Bundesgerichtsurteil unterstellt – trennscharf in Grundlagenforschung und angewandte Forschung unterteilen lässt. Medizinische Forschung ist vielmehr ein Kontinuum, das sowohl grundlagenorientierte Untersuchungen

biologischer Prozesse im gesunden wie auch im kranken Organismus umfasst, aber auch die Entwicklung innovativer Therapien und deren Überprüfung in der Klinik. Konsens besteht darüber, dass bei allen tierexperimentellen Forschungsvorhaben, den tierschutzrechtlichen wie auch den tierethischen Anforderungen des Gesetzgebers, umfassend Rechnung getragen werden muss. Dazu gehört vor allem die vom Tierschutzgesetz vorgeschriebene Güterabwägung, sowohl durch die Forscher selbst wie auch durch die Tierversuchskommission der jeweils zuständigen Kantone.

Aus der Sicht einer an Innovation und Fortschritt orientierten Medizin wird man auch in Zukunft in der Forschung auf den Einsatz von Primaten nicht verzichten können. Einen solchen Einsatz wird man jedoch nur nach strenger Güterabwägung und im Bewusstsein einer hohen Verantwortung des Menschen gegenüber jedem Versuchstier durchführen. Bei all unserem forschungsethischen Urteilen und Handeln brauchen wir eine verantwortungsethische Ausrichtung, die das Bewusstsein wach hält, dass ein Forschungsverzicht im Namen abstrakter tierrechtlicher und ethischer Normen, angesichts von Millionen an Demenz erkrankter und künftig noch erkrankender Menschen (dem Welt-Alzheimer-Bericht 2011 zufolge verdoppelt sich alle 20 Jahre der Anteil der Demenzkranken in der Bevölkerung), die auf eine biomedizinische Aufklärung der Ursachen ihres Leidens und die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte hoffen, moralisch im höchsten Masse unverantwortlich wäre.

Die nachfolgenden Beiträge aus dem Bereich der Neurowissenschaften machen u.a. auch deutlich, dass eine scharfe Trennung zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung angesichts des Umstandes, dass viele grundwissenschaftlich zu klärende Fragen vielfach ungelösten Problemen der Klinik entstammen, nicht länger aufrechterhalten werden kann.

Hans-Peter Schreiber

«L'animal soumis aux expériences a permis dans sa douleur des avancées tellement précieuses pour l'humanité souffrante qu'il s'est développé entre lui et nous une nouvelle et unique relation de solidarité.»

Albert Schweitzer

«Recherche pour la vie», fondé en 1990, fournit à la population des informations sur les objectifs, devoirs, résultats et significations de la recherche en biologie et médecine, de la recherche en génétique, des expériences sur animaux ainsi que de la recherche en agriculture. Il faut exposer, dans un langage aussi clair et simple que possible, quels bénéfices, mais aussi quels dangers, découlent de cette recherche.

Editorial

L'expérimentation animale contribue de façon déterminante aux nouvelles découvertes biomédicales, mais aussi au développement de nouveaux médicaments et concepts thérapeutiques pour l'homme et l'animal. Même si, à l'heure actuelle, une part importante de la recherche biomédicale s'appuie sur des méthodes alternatives ne recourant pas à l'expérimentation animale, (instead of sur des méthodes alternatives, sans expérimentation animale), celle-ci reste nécessaire pour répondre à un certain nombre de questions. On procède à des expériences sur les animaux lorsque la recherche porte sur des processus et interactions complexes se produisant au sein de l'organisme vivant. La question de l'utilisation de primates non humains dans la recherche biomédicale, notamment pour les neurosciences, fait depuis longtemps débat et donne lieu à des positions résolument contrastées. Les résultats de tels travaux, publiés à l'échelle mondiale, montrent néanmoins qu'il s'agit d'une composante essentielle de la recherche biomédicale au XXI^e siècle et que cette situation ne changera pas. C'est principalement l'utilisation de primates dans la recherche fondamentale qui a permis d'étendre de façon considérable notre compréhension des processus neurobiologiques. Ainsi, la majorité de nos connaissances sur la fonction des différentes aires cérébrales provient d'expériences menées sur des singes, car certaines structures importantes du tronc cérébral, du cervelet et du télencéphale ne fonctionnent de la même façon spécialisée que chez l'homme qu'à partir du stade de développement des primates.

Les expériences chez des primates non humains continueront par conséquent de revêtir une grande importance pour la recherche sur les maladies humaines. Du reste, la version révisée de la «Directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques» prend expressément en compte cette réalité, en s'intéressant particulièrement à l'utilisation de primates non humains dans la recherche fondamentale (articles 5 et 8).

S'agissant de la décision prononcée en octobre 2010 par le Tribunal fédéral au sujet de la recherche sur les primates menée à l'Université de Zurich, il convient de noter que la recherche biomédicale ne peut établir une séparation nette entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée – contraire-

ment à ce que laisse entendre la décision du Tribunal. La recherche médicale est plutôt un continuum qui comprend à la fois la recherche fondamentale sur des processus biologiques se produisant au sein d'organismes sains et malades, mais aussi le développement de traitements innovants et leur mise à l'essai en clinique. A cet égard, il existe un consensus selon lequel – pour tout projet de recherche basé sur l'expérimentation animale – il convient de prendre en compte de manière approfondie les obligations légales en matière de droit de protection des animaux et d'éthique animale. Cela comprend notamment la pesée d'intérêts prévue par la Loi fédérale sur la protection des animaux aussi bien par les chercheurs mêmes que par la commission des expériences sur animaux du canton concerné.

Pour une médecine tournée vers l'innovation et le progrès, le passage par l'utilisation des animaux en recherche demeurera indispensable. Cette utilisation cependant sera soumise à une stricte pesée d'intérêts et ne s'accomplira qu'en tenant compte du haut degré de responsabilité envers chaque animal de laboratoire incombant à l'homme. Pour toutes nos décisions et nos actions relevant de l'éthique en matière de recherche, nous devons faire preuve de sens des responsabilités et garder constamment à l'esprit que renoncer à la recherche au nom de normes abstraites d'éthique et de droit des animaux serait irresponsable au plus haut point sur le plan moral, alors même qu'il existe des millions de malades atteints de démence, que leur nombre ne cessera d'augmenter au fil du temps (selon le rapport mondial 2011 sur la maladie d'Alzheimer, la proportion de personnes atteintes de démence double tous les 20 ans) et que ces personnes comptent sur la découverte biomédicale des causes de leur maladie et sur le développement de nouveaux concepts thérapeutiques.

Les articles suivants dans le domaine des neurosciences montrent également clairement qu'on ne peut maintenir plus longtemps une séparation nette entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée alors que de nombreuses questions sans réponse en recherche fondamentale sont liées à de multiples enjeux non résolus en clinique.

Hans-Peter Schreiber

Tierversuche: Machen sie Sinn?

L'expérimentation animale se justifie-t-elle?

Rüdiger Behr

Résumé

Sujet très controversé, l'expérimentation animale fait l'objet de discussions sur un plan davantage émotionnel qu'objectif. En tant que scientifique menant des recherches sur les primates non humains, je suis régulièrement confronté à la même question: «Comment puis-je faire une chose pareille?». La réponse est multiple. Je pense que les expériences sur les animaux se justifient dans certains domaines de la recherche biomédicale car, selon moi, la vie humaine a une valeur supérieure à celle d'un animal. Néanmoins, cela ne signifie pas que l'on puisse disposer de la vie animale à la légère ou selon son bon gré.

Je voudrais donner trois exemples qui, selon moi, montrent clairement pourquoi la société ne doit pas renoncer à l'expérimentation animale. Premièrement, chaque année, des milliers de patients gravement malades se voient offrir de nouvelles perspectives de survie à long terme grâce aux transplantations cardiaques, hépatiques ou encore rénales. Or, ces techniques de transplantation ont été développées et testées pendant des décennies sur les animaux – sans ces expériences, nul doute qu'aucune transplantation d'organes ne serait réalisée chez l'homme. Et l'on effectue encore en permanence des tests sur les animaux pour améliorer ces procédures afin de pouvoir aider encore plus de personnes qui se trouvent sur les listes d'attente de greffes d'organes. Deuxièmement, la recherche sur les cellules souches pourrait encore révolutionner bien davantage la médecine humaine que ne l'a fait la médecine de transplantation. Il est envisageable que, dans le futur, des affections comme l'infarctus du myocarde, le diabète ou la maladie de Parkinson puissent être judicieusement traitées grâce aux thérapies à base de cellules souches. Mais là encore, il est nécessaire d'éprouver l'efficacité et l'innocuité de ces approches thérapeutiques grâce à de vastes expériences sur les animaux avant de pouvoir les mettre en pratique chez le patient. Enfin, troisièmement, nos sociétés occidentales

vieillissent rapidement. En parallèle, les maladies de la vieillesse comme la démence (de type Alzheimer), qui sont associées à de grandes souffrances, connaissent une augmentation considérable. Mais, malheureusement, le cerveau ne peut pas être reconstitué dans une boîte de Petri ou par ordinateur, et les souris ne présentent pas la même structure cérébrale que l'homme du fait d'adaptations neurophysiologiques différentes. Pour la recherche et le développement de traitements des affections dites neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, nous avons besoin d'utiliser comme «modèles» des animaux dont le cerveau se rapproche le plus possible de celui de l'homme.

Souvent, quand il est question d'expérimentation animale, la recherche dite fondamentale est considérée comme quelque chose de «mal» et non justifiable, alors que la recherche ayant des fins directement identifiables en médecine humaine est en très grande partie acceptée par la population et considérée comme quelque chose de «bien». Cette distinction entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée est cependant artificielle, car les deux types de recherche sont interdépendants. Ce n'est en effet que lorsque l'on comprend le mode de fonctionnement d'un organisme, par exemple lorsque l'on sait comment fonctionne le cerveau ou le système immunitaire, que l'on peut à partir de là développer des traitements. Bien sûr, il s'agit d'un processus de longue haleine et il peut s'écouler de nombreuses années entre la première expérience et la mise au point d'un traitement efficace. En outre, les expériences n'aboutissent pas toutes à un médicament. Mais si nous renoncions à la recherche fondamentale, nous exclurions également d'emblée ses bénéfices – ce qui, selon moi, ne serait pas éthique vis-à-vis de toutes les personnes qui comptent sur les progrès de la médecine.

Ich kann mich gut daran erinnern, wie ich als Kind in einer Zeitschrift blätterte und dort Bilder von Affen sah, die in Tierversuchen verwendet wurden. Ich fragte mich damals, warum Menschen Tiere in Laborexperimenten nutzen und ihnen dabei auch teilweise Schmerzen zufügen. Heute forsche ich selbst an und mit Affen¹, da man in manchen Bereichen nur auf diese Weise Erkenntnisse gewinnen kann, die eines Tages der modernen Medizin zugutekommen können. Ich würde mich freuen, wenn Sie sich ein paar Minuten Zeit nehmen würden, um unvoreingenommen weiterzulesen und zu versuchen, den Prozess und die Argumente zu verstehen, die mich dazu gebracht haben, heute selbst Versuche an Tieren durchzuführen. Vielleicht erfahren Sie so einige neue Argumente – unabhängig davon, ob Sie dann von der Vertretbarkeit und dem Nutzen von Versuchen an Tieren überzeugt sind oder nicht.

Ich beginne mit ein paar Überlegungen zur Abwägung zwischen den Interessen der Tiere und denen des Menschen. Diese Interessenabwägung impliziert auch eine relative Bewertung menschlichen und tierischen Lebens. Daran anschließend möchte ich den nachgewiesenen und den erwarteten Nutzen von Tierversuchen anhand dreier Themenbereiche erläutern: der Organtransplantation, der Zellersatztherapie und der Etablierung neuer Tiermodelle für die Erforschung menschlicher Krankheiten. Schließen möchte ich mit einem kurzen Plädoyer für die sogenannte Grundlagenforschung – auch an Tieren.

Wofür bin ich bereit, das Leben von Tieren zu riskieren?

Oder anders gefragt: Welche Interessen des Menschen sind mir mehr wert als die Unversehrtheit tierischen Lebens?

Ich kann mich vielen Forderungen von Tierschützern anschließen, beispielsweise der Forderung eines Verbotes von Tierversuchen in der Kosmetikaforschung (wie es in der EU glücklicherweise ja bald gelten wird und in der Schweiz schon gilt) oder dem Verbot von qualvollen Tiertransporten. Oder auch einem Verbot der Haltung vieler Tierarten in privater Hand durch «Tierliebhaber», da hier oft nicht artgerecht für die Tiere gesorgt wird. Ebenso sehe ich Pelztierfarmen sehr kritisch. Diese Liste ließe sich fortführen. Es ist also keinesfalls so, dass ich davon ausgehe, dass der Mensch völlig unkritisch und willkürlich über das Leben von Tieren verfügen sollte.

Ich bemühe mich, beim Rasenmähen die Grashüpfer zu schonen und nicht einfach «niederzumähen». Ein anekdotisches Indiz, dass ich tierischem Leben, auch dem «niederer» wirbelloser Tiere, nicht gleichgültig gegenüberstehe. Und doch führe ich Versuche an Wirbeltieren durch. Wie passt das zusammen? Wenn ich die Verwendung von Tieren in Experimenten in Kauf nehme, dann brauche ich dafür gute Gründe, die abgewogen werden müssen mit anderen Argumenten. Bei dem Grashüpfer-Beispiel stehen sich das (angenommene) Interesse des Grashüpfers, zu leben, und mein Interesse, den Rasen zu mähen, gegenüber. Beide Interessen sind hier einfach unter einen Hut zu bringen, indem ich das Rasenmähen kurz unterbreche, den Grashüpfer zur Seite setze und mit dem Rasenmähen fortfahre.

1 Wenn hier von Affen die Rede ist, dann sind Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) oder Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) gemeint. Sie sind die in der präklinischen Forschung am häufigsten verwendeten Arten. Experimente an Menschenaffen (Schimpansen, Gorillas, Orang-Utans) sind in Europa verboten und werden hier schon seit vielen Jahren nicht mehr durchgeführt. Und einem weiteren Missverständnis soll vorgebeugt werden: Versuchstiere unterliegen in dem hier besprochenen Arbeitsbereich in den meisten Fällen nur kurzfristig und punktuell Leiden und Schmerzen. Diese Belastungen sind auf Eingriffe zurückzuführen, wie sie vom Ausmaß ähnlich in der täglichen tierärztlichen Praxis, z.B. bei Kastrationen oder anderen chirurgischen Eingriffen, auftreten. Die Tiere werden dabei, auch im Interesse des Forschenden, der selbstverständlich mit möglichst nicht eingeschränkten und durch Stress belasteten Tieren seine Studien durchführen will, unter besten tiermedizinischen und -pflegerischen Bedingungen gehalten. Ferner wird größter Wert auf eine möglichst artgerechte Haltung gelegt. Zusammengefasst: Es werden Eingriffe an den Tieren durchgeführt – die allermeiste Zeit verbringen die Tiere jedoch ungestört in einer Haltung, die höchsten tierhalterischen Ansprüchen genügt und den Tieren somit größtmögliche Stressfreiheit ermöglicht.



Abb. 1: Weißbüschelaffe

Bei der Nutzung von Tieren in der Forschung stehen sich das Interesse der Tiere an einem schmerz- und leidensfreien Leben und das Ur-Interesse von Menschen an Erkenntnis und an der Schaffung von neuen Möglichkeiten der Heilung von Krankheiten des Menschen (und in der Tiermedizin auch von Tieren) manchmal unvereinbar gegenüber². Hier kann ich persönlich bei einer Prüfung jedes einzelnen Falles und nach Abwägung aller mir bekannten Argumente zu dem Ergebnis kommen, dass das Interesse des Menschen gegenüber dem Interesse des Tieres höher sein kann.

Jeder Leser, der nun sagt, dass er Tierversuche in der Forschung kategorisch ablehnt und der vielleicht sogar streng vegetarisch oder gar vegan lebt, sollte sich fragen, ob er nicht durch seine persönliche Lebensweise und Bedürfnisse trotzdem auch tierisches Leben gefährdet. So muss man sich z.B. bewusst machen, dass man als Auto- oder Bahnfahrer den Tod von Hunderttausenden, wahrscheinlich Millionen von Wirbeltieren allein in Deutschland in Kauf nimmt. Nach aktuellen Zahlen werden jährlich mehr als 200 000 Rehe, Wildschweine und Hirsche

auf deutschen Straßen bei Unfällen verletzt oder getötet. Weitere Wirbeltiere wie Hasen, Kaninchen, Mäuse, Marderartige und Vögel kommen vermutlich millionenfach hinzu. Unsere Gesellschaft nimmt also aus Gründen der Mobilität millionenfach das Leiden und den Tod von Wirbeltieren in Kauf. Und wer ist noch nie Auto oder Bahn gefahren? Und wie sieht es hier mit der Güterabwägung aus? Mobilität gegen Unversehrtheit des Lebens von Tieren? Man sollte also vorsichtig sein, bevor man voreilig die Aussage trifft, dass der Tod von Tieren durch kein menschliches Handeln und durch keinerlei menschliche Bedürfnisse zu rechtfertigen sei. Doch die eigenen Argumente werden nicht dadurch besser, dass man mit dem Finger auf andere zeigt. Was sind also vor dem Hintergrund der Güterabwägung die Argumente, die mich dazu bewogen haben, heute selbst Tierversuche durchzuführen?

Voraussetzung für eine Anerkennung des Nutzens von Tierversuchen ist, dass Leben nicht kategorisch gleich Leben und, unabhängig davon, in welcher Tier- oder auch Pflanzenart es sich manifestiert, als absolut schutzwürdig angesehen wird (wobei ich persönlich menschliches Leben als ein unantastbares Gut ansehe). Der Schutz tierischen Lebens kann aus meiner Sicht aber abgewogen werden mit dem Zweck und Nutzen der Handlung, bei der das Leben eines Tieres gefährdet oder sogar beendet wird. So kann ich also den wirbellosen Grashüpfer vor dem Rasenmäher retten und gleichzeitig den Affen im Rahmen meiner Forschung nutzen, um höherrangige Ziele (als einen halbwegs gepflegten Rasen) zu erreichen. Aus meiner Sicht ist der Schutz tierischen Lebens also ein hohes Gut, jedoch nicht absolut schützenswert. Dazu drei Beispiele für gute Gründe, Tiere im menschlichen Interesse zu nutzen.

Organtransplantationen

Mit den ersten erfolgreichen Organtransplantationen vor etwa 50 Jahren hielt eine qualitativ völlig neue Therapie Einzug in das Behandlungsrepertoire der Ärzte im Kampf gegen unterschiedlichste schwere und tödliche Erkrankungen. Wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind, dann können heute lebenswichtige Organe wie Herz, Niere, Leber, Bauchspeicheldrüse oder Lungen transplantiert werden. Leider stehen jedoch viel zu wenige Organe zur Verfügung, sodass viele Patienten sterben, bevor ein Spenderorgan bereitsteht. Nichtsdestotrotz sind inzwischen Hunderttausende von Menschen weltweit durch eine Organverpflanzung vor dem frühzeitigen Tod gerettet worden.

Sind Sie auch ein Befürworter der Organspende und -transplantation? Haben Sie vielleicht sogar selbst einen Organspenderausweis und fühlen sich gut, dass Sie im Fall des Falles einem anderen Men-

2 Es gibt aus Sicht des Verfassers sehr sinnvolle Ideen und Ansätze, einige Tests und Experimente, die heute an Tieren durchgeführt werden, an kultivierten Zellen *in vitro* durchzuführen. Als teilweiser Ersatz und als Ergänzung zu Versuchen am lebenden Tier erscheinen diese neuen Ansätze sehr vielversprechend. Es werden jedoch immer wieder Behauptungen vorgebracht, dass Tierversuche durch andere Methoden vollständig ersetzt werden könnten und diese Ersatzmethoden sogar bessere und aussagekräftigere Ergebnisse liefern würden. Ein Säugetier ist jedoch ein derart komplexes Wesen, dass an isolierten und kultivierten Zellen oder gar in zellfreien biochemischen Systemen immer nur einzelne isolierte Aspekte und Funktionen des Gesamtorganismus untersucht und analysiert werden können. Biochemische, physiologische und entwicklungsbiologische Wechselwirkungen zwischen Zellen, Geweben und Organen in der Komplexität des Gesamtorganismus zuverlässig und vollständig aus *in vitro* kultivierten Zellen oder anderen Testsystemen ableiten zu wollen, ist aus meiner Sicht trotz modernster Computersimulationen und miniaturisierter und automatisierter Biotechnologie ein absolut aussichtsloses Unterfangen. Und wer behauptet, dies zu können, disqualifiziert sich aus meiner Sicht schon selbst, denn er würde in der Konsequenz behaupten, das Leben an sich auf allen Ebenen (genetisch, biochemisch, physiologisch, psychologisch) vollständig verstanden zu haben.

Wir haben keine Skrupel, Experimente an Zellen durchzuführen (obwohl sie leben), da kultivierte Zellen nicht in der Lage sind, psychische Phänomene wahrzunehmen. Isolierte Zellen haben – da besteht wohl Einigkeit – keine Psyche. Doch gerade hier offenbart sich damit schon die Begrenztheit von experimentellen Testsystemen an kultivierten Zellen: Wie sollen Effekte von Experimenten, die z.B. auf die Beeinflussung von bestimmten neurologisch-psychologischen Zuständen oder kognitiven Fähigkeiten abzielen (Stichwort Neurodegenerative Erkrankungen), an Zellen untersucht werden, wenn diese Zellen diese Qualitäten gar nicht aufweisen? Daher bleiben aus meiner Sicht in einigen Bereichen der Forschung Tierversuche auf absehbare Zeit unerlässlich.

schen das Leben retten könnten? Dann sollten Sie sich aber auch bewusst machen, dass es diese wunderbare Option im Kampf gegen viele Erkrankungen bis heute nicht gäbe, wenn sie nicht jahrzehntelang und auch heute noch immer wieder an Tieren entwickelt, erlernt, überprüft und verbessert würde. So nutzten die Transplantationspioniere und Nobelpreisträger Alexis Carrel (Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1912), Sir Peter Brian Medawar (Nobelpreis 1960), Jean Dausset (Nobelpreis 1980) und Joseph Edward Murray (Nobelpreis 1990) Hunde, Katzen und Kaninchen für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Transplantation von Organen. Und der Pionier der Herztransplantation, Christiaan Barnard, führte Studien an Pavianen und Ratten durch. Auch heute noch werden experimentelle Transplantationsstudien an Tieren einschließlich Affen durchgeführt, um die medizinischen Verfahren und damit die Überlebenschancen der behandelten Menschen weiter zu verbessern. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation gibt an, dass seit 1963 mehr als 103 000 Transplantationen von Herzen, Nieren, Lebern, Lungen und Bauchspeicheldrüsen allein in Deutschland durchgeführt wurden (<http://www.dso.de/grafiken/g27.html>) – mehr als 5000 davon im Jahr 2010. Bedrückend jedoch: Der Bedarf für das Jahr 2010 war leider noch viel größer, etwa 12 000 Transplantate werden allein in Deutschland benötigt, um alle Patienten auf den Wartelisten behandeln zu können. Jedes einzelne Transplantat ist also extrem wertvoll, und es muss ausgewählt werden, welcher der vielen todkranken Menschen ein Privileg in Form eines Spenderorgans erhält und welcher Patient mit einem akut hohen Sterberisiko nicht versorgt werden kann. Vor diesem Hintergrund muss schon aus ethischen Erwägungen das beste verfügbare Verfahren zur Transplantation genutzt werden – und nach Verbesserungen der Transplantationsverfahren zur weiteren Steigerung der Erfolgsraten gesucht werden. Und dies kann in manchen Fällen nur in Experimenten am Tier erfolgen. Wer also das Leben von Menschen und Tieren nicht gleich bewertet und Tieren nicht grundsätzlich und kategorisch denselben Schutzstatus zubilligt wie dem Menschen, der sollte hier einen großen Nutzen von Tierversuchen sehen können. Wer alles Leben jedoch gleich bewertet und die Nutzung (und auch Tötung) von Tieren zum Erhalt menschlichen Lebens ablehnt, der sollte dann auch gegenüber jedem Patienten, der auf ein Spenderorgan wartet, vertreten, dass die Therapie, auf die er hofft, unethisch ist, da ihre Entwicklung auf der Nutzung und Tötung von Tieren basiert.

Neue Therapieoptionen durch Stammzellen?

Zu einer weiteren großen therapeutischen Innovation könnte sich in den nächsten Jahren und Jahrzehnten die Stammzelltherapie entwickeln. Wenn dieses Therapiekonzept auf breiter Front den Weg in die klini-

sche Anwendung schafft, wird es die Humanmedizin voraussichtlich noch bedeutend stärker prägen, als es die Organtransplantation getan hat. Embryonale Stammzellen (embryonic stem cells; ESC) gelten als Alleskönner. Sie werden aus einem sehr frühen Embryonalstadium isoliert. In diesem Stadium sind die Zellen des Embryos noch nicht auf bestimmte Funktionen spezialisiert; sie sind undifferenziert. Sie haben jedoch das Potenzial, sich zu allen spezialisierten Zellen des erwachsenen Körpers zu entwickeln, wie beispielsweise Herzmuskel-, Nerven-, Blut- und Leberzellen. Diese Fähigkeit besitzen nicht nur die Zellen des intakten frühen Embryos, sondern auch aus frühen Embryonen isolierte und dann in Zellkultur gehaltene ESC. Man kann also auch in Zellkultur (*in vitro*) aus den unspezialisierten ESC spezialisierte Zellen wie Herzmuskel-, Nerven- oder Blutzellen erhalten. Seit wenigen Jahren kann man mit Hilfe molekularbiologischer Tricks aus der Haut oder aus dem Blut Zellen erhalten, die den ESC sehr ähnlich sind und für deren Gewinnung keine Embryonen benötigt werden. Auch diese sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen sind wie die ESC Alleskönner. Die aktuelle Forschung an pluripotenten Stammzellen richtet sich größtenteils auf die Zellersatztherapie. Das heißt, mit Hilfe von pluripotenten Zellen sollen Erkrankungen, die mit Zelldegeneration oder -verlust einhergehen, gelindert oder sogar geheilt werden. Im Fokus der Forschung sind beispielsweise Typ-I-Diabetes, bei dem die Insulin produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden, Herzinfarkt, bei dem Herzmuskelzellen wegen Sauerstoffmangel zugrunde gehen, oder die Parkinson-Erkrankung, bei der bestimmte Nervenzellen im Stammhirn degenerieren. Die vom Ansatz her einfache Idee dabei ist, die im Verlauf der Erkrankung verlorenen (degenerierten) spezialisierten Zellen durch *in vitro* aus pluripotenten Stammzellen hergestellte Zellen zu ersetzen. Bei Mäusen konnte beispielsweise Diabetes schon erfolgreich behandelt werden. So verlockend und vielversprechend diese Arbeiten bisher sind: Bis zu einem möglichen klinischen Routineeinsatz ist es noch ein weiter Weg, da es noch Probleme zu lösen gilt. So müssen die Gefahr einer Tumorbildung ausgeschlossen und erfolgreiche funktionelle Integration der Zellen sichergestellt sein. Ferner verdient der Aspekt der Immunabwehr Beachtung. Aus der Transplantationsmedizin ist bekannt, dass transplantierte Organe vom Immunsystem des Empfängers attackiert und abgestoßen werden, da sie als «fremd» erkannt werden. Dies gilt leider ebenso für im Rahmen einer Zellersatztherapie in einen Körper eingebrachte Ersatzzellen. All diese Fragen und Probleme auf dem Weg zu einer Anwendung der Zellersatztherapie am Menschen können letztendlich nur im präklinischen Test beantwortet werden. Und auch hier gilt, dass die Tests nur so gut und aussagekräftig sein können

wie das verwendete «Testsystem». Und hier sind Affen für viele humanmedizinische Fragestellungen die besten, weil aussagekräftigsten, Tierarten. Bevor man also eine Stammzelltherapie bei einem Patienten einsetzt, muss sie im Hinblick auf ihre Wirksamkeit sowie ihre Sicherheit an Tieren, aus naturwissenschaftlicher Sicht im Idealfall an Affen, getestet werden. In aller Kürze dafür drei Gründe:

1. Pluripotente Stammzellen der Affen und des Menschen unterscheiden sich von denen der Mäuse deutlich. Wer also etwas über Stammzellen des Menschen lernen möchte, kann bei Arbeiten mit Stammzellen von Mäusen schnell in die Irre geführt werden.
2. Die Immunsysteme der Primaten, zu denen Affen und der Mensch zählen, und die der Mäuse unterscheiden sich klar. Wer also etwas über die Abstoßungsreaktion transplanterter Zellen bei Patienten lernen möchte, ist auf Tierversuche mit Affen angewiesen.
3. Es kann mehrere Jahre dauern, bis von Stammzellen ausgelöste Tumore entstehen und diagnostiziert werden können. Um diese Zeitspannen überhaupt beobachten und somit die langfristige Sicherheit eines Verfahrens überprüfen zu können, muss das Tier auch eine entsprechend lange Lebensdauer haben. Mäuse werden höchstens zwei Jahre alt, Affen dagegen weit mehr als zehn Jahre.

Bei der Diskussion solcher Arbeiten muss dem Leser klar sein, dass die Forscher hier keinesfalls «einfach mal so ins Blaue hinein» Experimente durchführen. Alle Studien werden vor Beginn sorgfältig geplant und bei der zuständigen Behörde beantragt. Die Behörde wird bei der Prüfung der Anträge von einer Kommission beraten, zu der auch Vertreter des Tierschutzes gehören. Erst nach Genehmigung durch die Behörde wird das Experiment unter Aufsicht von Tierärzten und/oder Tierschutzbeauftragten durchgeführt. Im Fall von experimentellen Zellersatztherapie-Studien würden die Tiere nach Abschluss der Versuchsdauer schmerzlos eingeschläfert (wie es auch in tierärztlichen Praxen tagtäglich geschieht), um die Effekte der präklinischen Therapieansätze auch auf geweblicher, zellulärer und molekularer Ebene untersuchen zu können. Es muss also auch in diesem Szenario abgewogen werden zwischen den erwarteten Leiden der Tiere sowie ihrer Einschläferung einerseits und andererseits dem Nutzen, der in Aussicht steht. Meine persönliche Einschätzung der Situation bei Abwägung aller erkennbaren Vor- und Nachteile ist, dass präklinische Studien an Affen zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zellersatztherapien vertretbar sind, da diese Experimente möglicherweise helfen,

vielen Menschen mit schwerwiegenden Erkrankungen Linderung von Leiden, im Idealfall sogar Heilung, zu bieten. Dabei möchte ich an dieser Stelle als Stammzellforscher klar sagen, dass heute aus meiner Sicht niemand garantieren kann, dass zukünftig Patienten mit Hilfe einer Stammzelltherapie routinemäßig geholfen werden kann. Es spricht heute jedoch nichts Grundsätzliches dagegen, dass diese noch im experimentellen Stadium befindliche Therapieform ein Durchbruch für die Behandlung von einer Reihe schwerwiegender Erkrankungen wird. Was aus Sicht des Verfassers fehlt, sind aussagekräftige präklinische Studien in Tiermodellen, die letztlich den experimentellen Beleg bieten, dass die Therapie in ihrer Gesamtheit sicher und wirksam sein kann.

Neue Tiermodelle für die Erforschung von Erkrankungen des Menschen

Ich habe meinen Zivildienst in der Krankenpflege auf einer Station für gerontopsychiatrische Patientinnen abgeleistet und völlig demente, depressive und jahrelang bettlägerige Menschen gepflegt und sterben sehen. Das Leid, das ich dort beispielsweise bei Alzheimer-Patienten und ihren Angehörigen erlebt habe, war für mich prägend.

Morbus Alzheimer ist eine langsam, aber unaufhaltsam fortschreitende Demenzerkrankung typischerweise älterer Menschen, die nach Diagnosestellung zumeist innerhalb von sechs bis zehn Jahren zum Tod führt. Die Angehörigen leiden dabei ebenso wie die Erkrankten selbst. Von Alzheimer betroffen sind nach aktuellen Schätzungen allein in Deutschland heute schon etwa 1,2 Millionen zumeist ältere Menschen. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung werden zukünftig immer mehr Menschen unter Alzheimer leiden. Neben dem individuellen Schicksal der Erkrankten stellt die Erkrankung vor dem Hintergrund der Wandlung der Alterspyramide in einen «Altersballon» (das heißt, die zahlenmäßig schwachen jungen Jahrgänge tragen einen Ballon zahlenmäßig starker alter und ältester Jahrgänge über sich) auch eine enorme gesundheitspolitische und ökonomische Herausforderung dar. Aber letztlich schon allein aufgrund der individuellen Schicksale der Erkrankten sowie ihrer Angehörigen sehe ich eine große Verpflichtung der Ärzte, Forscher und der Gesellschaft, diesen Patienten so gut wie möglich zu helfen. Dazu sind unter anderem auch Tierversuche nötig, und zwar mit einer Tierart, die komplexe kognitive Leistungen erbringen und ein genügend hohes Alter erreichen kann, um einen Krankheitsverlauf über mehrere Jahre beobachten zu können. Für neurologische Erkrankungen einschließlich Morbus Alzheimer, der Schüttellähmung (Morbus Parkinson) oder dem sogenannten Veitstanz (Chorea Huntington) sind daher Primaten sehr aufschlussreiche Versuchstiere.

Eine Methode, mit der einzelne isolierte und charakterisierte menschliche Gene in das Genom von Tieren eingeschleust werden, könnte hier in Zukunft eine größere Rolle spielen. Beispielsweise könnten diejenigen Gene in das Affengenom eingeführt werden, die beim Menschen Morbus Parkinson oder den Veitstanz hervorrufen. Man würde dann davon ausgehen, dass auch die Affen diese Krankheit entwickeln. Während man beim Menschen jedoch nicht an die erkrankten Zellen und Gewebe gelangen kann (Wer würde einer Gewebeentnahme, besonders aus dem Gehirn von lebenden Patienten, zustimmen? – Zu Recht wohl niemand!), ist diese Option bei Tieren nach Einschläferung denk- und realisierbar. Dabei muss klargestellt werden, dass kein Patient und kein Mensch genetisch verändert werden soll. Die Einbringung zusätzlicher Gene in das Genom der Affen hat allein den Zweck, neue Modelle zu schaffen, in denen sich die Entstehung und möglicherweise auch die experimentelle Behandlung einer Erkrankung besser untersuchen und verstehen lassen. Mir ist bewusst, dass der Gedanke, ein zusätzliches Gen in einen Affen einzubringen, bei vielen Menschen großes Unbehagen und Abneigung hervorruft. Doch diese Tiere, die es in den USA, Japan und China schon gibt, sind per se keine «Unwesen». Ein neutraler Beobachter könnte die Tiere, die z.B. das Gen für das sogenannte Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in sich tragen, nicht von den unveränderten Geschwistern unterscheiden.

Sind die Verwendung und Tötung von Tieren einschließlich Affen unethisch, wenn ich damit einen möglichen Weg zum besseren Verständnis von schwerwiegenden Erkrankungen des Menschen gehen kann? Oder wäre im Gegenteil gerade das ein unethisches Handeln, wenn ich mich nicht auf einen möglichen, wenn auch sehr langen Weg zur Behandlung von Patienten begeben? Ist also sogar das Unterlassen der Arbeiten an aussagekräftigen Tiermodellen unethisch? Ich habe mir diese Fragen gestellt und die Argumente für mich abgewogen. Sicherlich auch stark beeinflusst durch meine persönlichen Erfahrungen im Umgang mit stark leidenden und sterbenden Patienten bin ich zu der Überzeugung gelangt, dass die Verwendung von Tieren einschließlich Affen zur Erforschung schwerwiegender Erkrankungen zu rechtfertigen ist. Welcher Meinung sind Sie?

Die sogenannte Grundlagenforschung – warum ist sie so wichtig?

In neuerer Zeit ist an Forscher, die Tierversuche durchführen, öfter die Frage gerichtet worden, wie lange es dauere, bis ihre Arbeit einen klinischen Fortschritt erbringen würde. Dabei werden Zeiträume von drei bis zehn Jahren diskutiert. Einen klinisch verwertbaren «Output» von Tierexperimenten in einem solch kurzen Zeitraum zu verlangen, ist jedoch

kontraproduktiv. Und genauso ist es unsinnig, die sogenannte «reine Grundlagenforschung» von der angewandten (klinischen) Forschung zu trennen, denn aus «Grundlagenexperimenten» erwachsen oft erst die Erkenntnisse und Ideen der klinischen Anwendungen. So erhielt der Transplantationspionier Alexis Carrel den Nobelpreis für Medizin und Physiologie im Jahr 1912 für Arbeiten, die er in den Jahren zuvor an Hunden und Katzen durchgeführt hatte. Es dauerte aber mehr als 50 weitere Jahre, bis die Organtransplantation erfolgreich Einzug in die Klinik hielt. Ist es da nicht verwunderlich, wenn heute die «Klinikreife» von Forschungsarbeiten an Tieren innerhalb weniger Jahre verlangt wird?

Ein weiteres Beispiel ist die Stammzellforschung. Heute diskutieren wir, wie wir der Zellersatztherapie den Weg in die Klinik bahnen können. Heute! Begonnen haben diese Arbeiten zu pluripotenten Stammzellen jedoch in den 50er- und frühen 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts, als in den Hoden eines Mausstamms gehäuft Tumore, die sogenannten Teratome, beobachtet wurden, die noch viele Eigenschaften der Zellen von frühen Embryonen aufwiesen. Diese Forschung würde heute ganz sicher mit dem Etikett «reine Grundlagenforschung» versehen. Vor 30 Jahren wurden dann die ersten «echten» embryonalen Stammzellen der Maus beschrieben. Und 17 beziehungsweise 14 Jahre ist es her, dass die ersten embryonalen Stammzellen des Affen und des Menschen publiziert wurden. Im Jahr 2009 wurden dann drei Forscher aus den USA und England für ihre bahnbrechenden Entdeckungen im Bereich embryonaler Stammzellen mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Von der ersten grundlagenwissenschaftlichen Bearbeitung einer Fragestellung bis in die klinische Anwendung können demnach also bei großen Innovationen viele Jahrzehnte vergehen. Wenn heute also sehr restriktiv mit der Genehmigung von Tierversuchen im sogenannten Grundlagenforschungsbereich umgegangen wird, wird man die Konsequenzen wohl erst in mehreren Jahrzehnten spüren. Wer die Pipeline der medizinischen Innovation – zumindest in vielen Bereichen – nicht leerlaufen lassen möchte, sollte gut darüber nachdenken, ob nicht auch die Grundlagenforschung sehr sinnvoll und langfristig für den Menschen nützlich ist. In jedem Fall aber zeugt die Aussage, dass «die Erhaltung oder der Schutz des Lebens und der Gesundheit der Menschen gewichtiger (sind) als die Erkenntnisse über grundlegende Lebensvorgänge» (wie es in einem Urteil des Schweizer Bundesgerichts zu Versuchen an Affen heißt), von wenig Kenntnis über die Entstehung großer Durchbrüche in der medizinischen Forschung.

Neuroprothesen

Neuroprothèses

Hansjörg Scherberger

Résumé

Les neuroprothèses suscitent de plus en plus l'intérêt, tant pour le milieu scientifique que pour les patients eux-mêmes. Ce terme recouvre les appareils et techniques grâce auxquels des informations, comme des mouvements planifiés de la main ou des doigts, peuvent être lues directement dans le cerveau sans que les mouvements en question n'aient effectivement lieu. Les informations du cerveau peuvent être détectées à de faibles taux grâce à des dispositifs externes (procédure non invasive) ou bien plus efficacement à l'aide d'électrodes implantées dans l'organisme (procédure invasive). Ainsi, des patients paralysés pourraient récupérer ou améliorer leur capacité de communication, en commandant un curseur informatique par exemple; mais il est aussi de plus en plus réaliste d'imaginer des bras ou des mains robotisés contrôlés au moyen de signaux neuronaux. Le développement des neuroprothèses repose sur des progrès majeurs réalisés au cours des dernières années et décennies dans les domaines de la neurophysiologie du cerveau, de la technologie des électrodes et de la microélectronique. Ces développements n'ont été possibles que grâce à une compréhension fondamentale du traitement de l'information dans le cerveau et grâce à la possibilité d'enregistrer et de traiter ces signaux de façon systématique. Les expériences sur les animaux ont joué un rôle essentiel dans le développement des neuroprothèses et sont également incontournables pour les progrès à venir. Enfin, le domaine des neuroprothèses est un bon exemple quand il s'agit de démontrer que séparer la recherche fondamentale et la recherche appliquée, comme certains souhaiteraient le faire, n'est ni possible, ni pertinent.

Einleitung

Ein Patient sitzt vor einem Bildschirm und bewegt einen Cursor. Er klickt auf eine Schaltfläche, öffnet ein E-Mail-Fenster und schreibt einen Text. Nichts Besonderes? – Doch! Der Patient, wir nennen ihn MN, tut es, ohne seine Hände zu bewegen, nur mit der Kraft seiner Gedanken. MN ist nämlich seit einer Verletzung am Hals von dort abwärts querschnittsgelähmt. Er sitzt im Rollstuhl, kann Arme und Beine nicht bewegen und wird assistiert beatmet. Seine Bewegungsabsichten detektiert ein Computer mit Hilfe von Elektroden, die ins Gehirn implantiert wurden. Sie leiten die Aktivität einzelner Nervenzellen ab. Ohne diese Elektroden würden seine Bewegungsabsichten nie zur Ausführung kommen. So aber werden die Aktivitätsmuster aus dem Gehirn fortlaufend registriert, interpretiert und als Steuersignale verwendet, um einen Cursor auf einem Bildschirm zu bewegen oder Buchstaben zu schreiben (Abb. 1). Die Aufgabe gelingt nur mit Mühe, aber immerhin so leicht, dass MN nebenher mit dem Experimentator sprechen kann. Die Sprache und die Neuroprothese sind für ihn die einzig verbliebenen Möglichkeiten der Kommunikation.

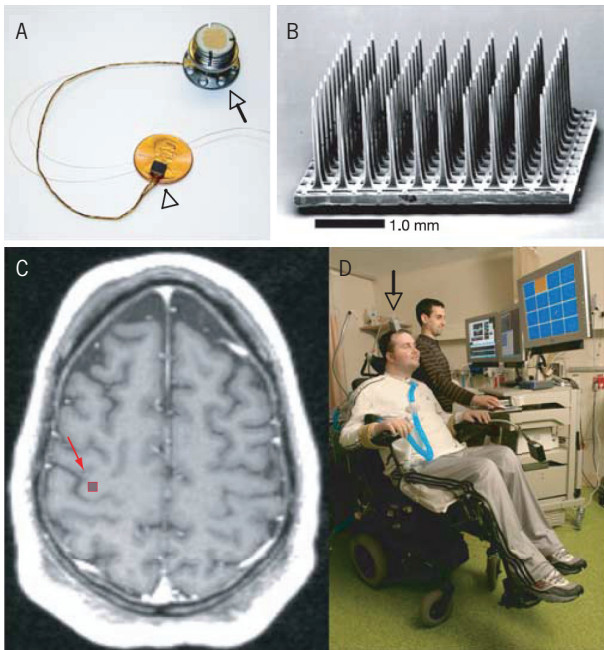


Abb. 1:
Patient mit intrakortikaler Neuroprothese.
A: Elektrodensystem (schwarzes Plättchen, auf einer Münze liegend) mit Kabel und Stecker.
B: Nahaufnahme des Elektrodensystems mit 100 Elektroden (10x10).
C: Lage des Implantates im motorischen Kortex (roter Pfeil).
D: Patient MN (halb liegend) während eines Experimentes; Neuroprothese ist an einen Dekodierungscomputer angeschlossen (schwarzer Pfeil). Der Patient blickt auf den blauen Monitor und steuert den dortigen Cursor in das orange Feld (Nachdruck mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd: Hochberg et al., 2006, *Nature* 442: 164–171).

Patienten wie MN sind leider keineswegs selten. Verletzungen der Wirbelsäule und des Rückenmarkes mit nachfolgender Querschnittslähmung treten immer wieder auf, auch bei jüngeren Leuten, nach Unfällen zu Hause, im Verkehr oder bei der Arbeit. Weiterhin gibt es schwerwiegende degenerierende Erkrankungen, bei denen ebenfalls Teile des motorischen Nervensystems zugrunde gehen (z.B. bei Patienten mit Multipler Sklerose oder mit ALS), und eine große Gruppe von Schlaganfall-Patienten, bei denen einzelne Hirnareale oder aus dem Gehirn absteigende, motorische Nervenbahnen geschädigt sind. Hieraus resultieren sehr häufig Lähmungen einer Körperhälfte oder der Sprache. Schließlich gibt es die Gruppe der Patienten mit Gliedmaßenamputationen, welche insbesondere nach Zeiten kriegerischer Auseinandersetzungen immer wieder ins öffentliche Bewusstsein tritt.

Patienten mit fehlenden Gliedmaßen können mit Prothesen versorgt werden, die eine gewisse kosmetische und funktionelle Versorgung bieten (Abb. 2A). Einen adäquaten Funktionersersatz, etwa einer fehlenden Hand, gibt es jedoch nicht. Dies liegt nicht an fehlenden technischen Möglichkeiten, Prothesen mit entsprechender Beweglichkeit und Motorik zu

bauen (Abb. 2B), sondern an dem Problem, sie für den Patienten steuerbar zu machen. Genau hier setzt die Neuroprothetik an. Die Hoffnung ist, nicht nur Patienten mit Amputationen, sondern auch anderen Patienten mit schweren Lähmungen oder sonstigen Bewegungseinschränkungen helfen zu können.

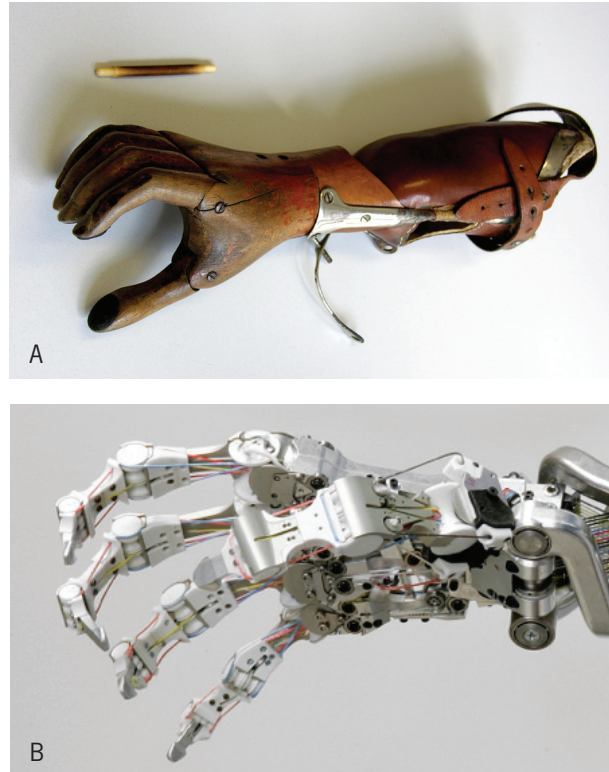


Abb. 2:
Handprothesen gestern und morgen.
A: Arm- und Handprothese aus Holz nach F. Sauerbruch und A. Stodola, etwa um 1918. Eine einfache Greiffunktion wurde mittels eines Zugmechanismus ermöglicht, der die Kraft eines angezügelter Muskels im Armstumpf auf die Hand überträgt (Nachdruck mit Erlaubnis des Berliner Medizinhistorischen Museums der Charité).
B: Anthropomorphe Roboterhand aus Metall, ca. 2010. Finger und Hand haben Gelenke mit 19 Freiheitsgraden; die Bewegung erfolgt motorgetrieben. Gebaut vom Karlsruhe Institute of Technology (KIT) (Nachdruck mit Erlaubnis des Robotik und Mechatronik Zentrums (RMC) des Deutschen Zentrums für Luft und Raumfahrt (DLR)).

Was sind Neuroprothesen?

Der Patient MN hat ein intaktes Gehirn. Er kann die Umwelt mit seinen Sinnen wahrnehmen und verarbeiten, jedoch mit ihr nicht mehr oder nur sehr eingeschränkt interagieren. Dabei kann MN sehr wohl Wünsche und Bewegungsabsichten in seinem Gehirn entwickeln und formulieren, die resultierenden Steuersignale werden jedoch durch die verletzungsbedingte Unterbrechung im Rückenmark nicht mehr zu den ausführenden Muskeln weitergeleitet. Neuroprothesen versuchen, diese Unterbrechung zu umgehen oder zu überbrücken (Abb. 3). Mit anderen Worten, Neuroprothesen versuchen motorische Signale direkt aus dem Gehirn auszulesen, um da-

mit externe Geräte wie eine Roboterhand oder einen Computerbildschirm zu steuern.

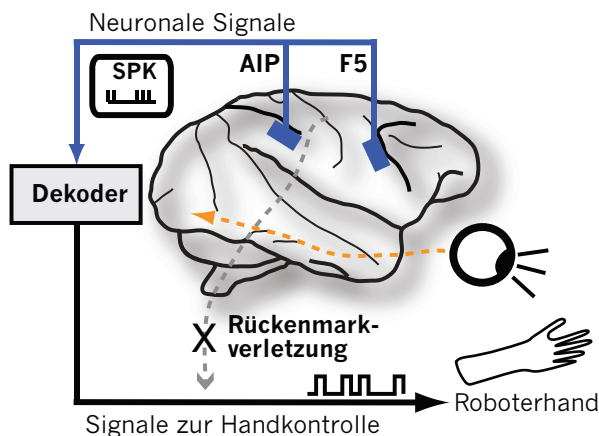


Abb. 3:

Funktionsweise einer Neuroprothese. Gelähmte Patienten, z.B. nach einer Unterbrechung des Rückenmarkes, können die Umwelt zwar wahrnehmen und sie z.B. visuell verarbeiten (oranjer gestrichelter Pfeil), die daraus resultierenden Bewegungsabsichten können jedoch nicht mehr ausgeführt werden, da die motorischen Bahnen im Rückenmark unterbrochen sind (schwarzes 'X'). Neuroprothesen leiten neuronale Information (SPK) aus spezifischen kortikalen Arealen ab (hier aus dem parietale Areal AIP und dem prämotorischen Areal F5), aus welchen ein Computerprogramm (Dekoder) die Bewegungsabsicht vorhersagt und z.B. an eine Roboterhand weiterleitet. Das Gehirn kann dabei den Erfolg der ausgeführten neuroprothetischen Handlung durch visuelle Rückmeldung überprüfen.

Während die Robotik in der Lage ist, menschenähnliche Roboterhände zu bauen und zu bewegen (Abb. 2B), liegt das Hauptproblem der Neuroprothetik wie zu erwarten darin, adäquate Steuersignale aus dem Gehirn auszulesen und zu interpretieren. Die Experimente mit Patient MN, wie auch mit anderen, haben gezeigt, dass dies möglich ist. Doch wie ist es möglich?

Welche Arten von Neuroprothesen gibt es?

Technisch gesehen sind Neuroprothesen eine Schnittstelle für den Informationsaustausch zwischen dem Nervensystem und einem Computer oder technischem Gerät. Synonym spricht man deshalb auch von einer Gehirn-Computer-Schnittstelle, Gehirn-Maschine-Schnittstelle oder einem neuronalen Interface. Allen Neuroprothesen ist gemein, dass sie Signale des Nervensystems detektieren und in Echtzeit analysieren, um daraus die intendierte Bewegung vorherzusagen.

Um dies zu erreichen, sollten die neuronalen Signale in zweierlei Hinsicht gut ausgewählt werden. Einerseits müssen die registrierten Signale die Bewegungsabsicht, die sie auslesen sollen, tatsächlich enthalten; denn es ist nicht hilfreich, ein Signal zu verwenden, das die gesuchte Information nicht enthält oder von dem wir die Informationskodierung nicht

kennen. Andererseits sollten die neuronalen Signale möglichst gut zugänglich sein. Dies lässt externe Ableitetechniken gegenüber invasiven Methoden vorteilhafter erscheinen, bei denen die Signale mittels implantierter Sonden (Elektroden) aufgezeichnet werden (Abb. 4).

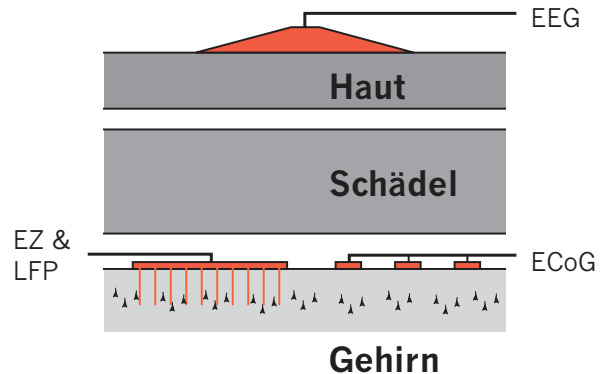


Abb. 4:

Lokalisation von implantierten und externen Elektroden für Neuroprothesen. EEG: EEG-Elektroden werden temporär außen auf die Haut aufgeklebt und registrieren elektrische Hirnsignale durch die Haut und Schädeldecke hindurch. Dabei werden die neuronalen Signale räumlich stark gemittelt. EZ & LFP: Permanent implantierte Elektrodenbündel zur Ableitung der Aktivität einzelner Nervenzellen (EZ) und des lokalen Feldpotenzials (LFP). Die Spitzen der Elektroden befinden sich in der grauen Substanz der Hirnrinde unmittelbar neben den Nervenzellen. ECoG: Elektroden zur Ableitung des Elektrodercorticogramms (ECoG) werden unmittelbar auf die Hirnoberfläche platziert. Dabei können lokale Feldschwankungen, aber keine EZ und LFP registriert werden.

Nichtinvasive Neuroprothesen

Nichtinvasive Neuroprothesen basieren meist auf den Signalen des Elektroenzephalogramms (EEG). Diese, auch Hirnstromkurven genannten Signale werden mit Elektroden aufgezeichnet, die auf die Kopfhaut aufgeklebt sind (Abb. 4). Sie messen das elektrische Feld des Gehirns, wie es außerhalb des Schädels auf der Kopfhaut registriert werden kann. Das EEG hat zeitlich eine sehr gute, räumlich aber eine sehr schlechte Auflösung und ist funktionell eine Mittelung der Aktivität eines mehrere Quadrat-zentimeter großen Gehirnareals. Aus diesem Grund zeigt das EEG keine einzelne, individuelle Bewegungsabsicht, sondern ein Summationssignal, das eine große Anzahl gleichzeitig vorhandener neuronaler Aktivitäten mittelt, welche in der räumlichen Distanz zum Entstehungsort und durch den knöchernen Schädel hindurch nicht mehr separierbar sind (Abb. 4). Dennoch gelingt es vielen Versuchspersonen mit entsprechendem Training, bestimmte Komponenten des EEG willkürlich zu beeinflussen. Solche Signalkomponenten können zur Steuerung einer nicht-invasiven Neuroprothese genutzt werden, etwa zum Selektieren von Buchstaben oder für das zielgerichtete Bewegen eines Computercursor.

Leider gibt es eine Reihe von Nachteilen, welche die Verwendbarkeit solcher EEG-basierter Neuroprothesen für Patienten stark einschränken. Zum einen ist der Informationsfluss sehr limitiert. Dies erschwert die Steuerung komplexer Aktionen wie das individuelle Bewegen mehrerer Finger beim Greifen. Des Weiteren sind nichtinvasive Neuroprothesen auf äußere Störungen sehr anfällig, wie etwa auf Änderungen der Lichtverhältnisse oder das Auftreten von akustischen Reizen (Geräusche, Sprache). Dies schränkt ihre Leistungsfähigkeit stark ein. Schließlich scheint das Erlernen dieser Methode nur einem Teil der Versuchspersonen möglich zu sein. Aus diesen Gründen sind Neuroprothesen mit implantierbaren Elektroden für viele Patienten eine interessante Alternative.

Implantierte Neuroprothesen

Bei Neuroprothesen mit implantierten Elektroden befinden sich die Sensoren (Elektroden) entweder direkt im Gehirn oder sie liegen dem Gehirn unmittelbar auf (Abb. 4). Dies bietet die Möglichkeit, aus einem eng umschriebenen Hirnareal gleichzeitig viele verschiedene Signale in hoher Auflösung aufzuzeichnen. Auch ist es damit möglich, neuronale Aktivität von einzelnen Nervenzellen, oder relativ kleinen Zellverbänden, direkt zu registrieren. Mit anderen Worten, die lokale Aktivität eines bestimmten Hirnareals kann selektiv abgehört werden.

So können beispielsweise aus einem kortikalen Areal, das für die Planung und Ausführung von Greifbewegungen spezialisiert ist, Hand- und Fingerbewegungen mit implantierten Elektroden um Größenordnungen präziser, detaillierter und robuster vorhergesagt werden, als dies mit nichtinvasiven Techniken möglich ist (Abb. 5). Des Weiteren sind Signale von implantierten Elektroden wesentlich weniger von externen Störungen betroffen, wie etwa ablenkenden Sinneseindrücken oder dem gleichzeitigen Planen und Ausführen anderer Handlungen, da die abgeleiteten Signale nur die lokale Hirnaktivität repräsentieren und keine Mittelungen über größere Hirnbereiche darstellen. Diese enorme Signalspezifität bis hin zur isolierten Darstellung der Aktivität einzelner Nervenzellen, den sogenannten Aktionspotenzialen, ermöglicht die Entwicklung von Neuroprothesen mit hoher Präzision und Robustheit und einem Informationstransfer, der erheblich über dem von nichtinvasiven Methoden liegt.

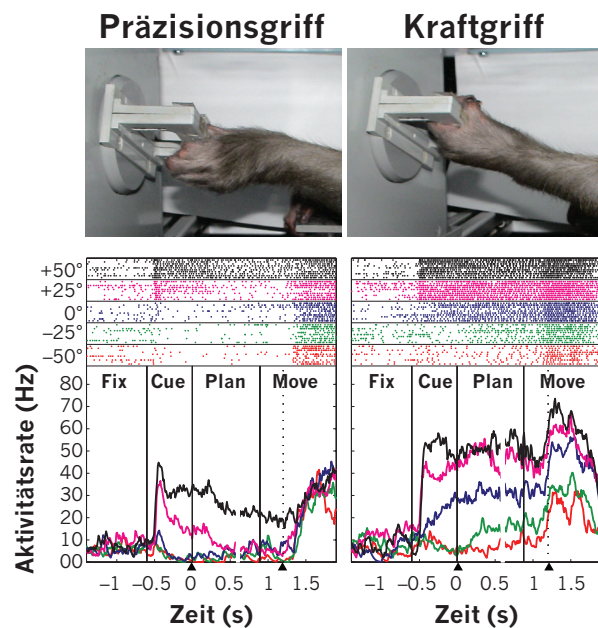


Abb. 5: Aktivität einer einzelnen Nervenzelle beim Greifen. Die Zelle wurde im Schläfenlappen (Areal AIP) eines Rhesusaffen registriert. Der Affe greift einen vertikal orientierten (0°) oder nach links (-25° , -50°) oder rechts (25° , 50°) rotierten Handgriff mit einem Präzisionsgriff oder Kraftgriff. Die Versuchsaufgabe besteht aus mehreren Epochen: Nach Fixation (Betrachten) eines Lichtpunktes (Fix) sieht das Tier den Handgriff und der auszuführende Griff (Cue) wird instruiert (Cue). Nach einer Planungszeit von etwa 1 s (Plan) soll das Tier die Bewegung ausführen (Move), wofür es bei korrekter Ausführung belohnt wird. Griffart und Orientierung werden bei wiederholten Durchläufen zufällig variiert. Darunter ist die Aktivität der Nervenzelle für die beiden Griffarten (Kraft, Präzision) und fünf Objektorientierungen (unterschiedliche Farben) dargestellt. Punkttraster zeigen die aufgezeichneten Aktionspotenziale, wobei jede Reihe von Punkten einem Versuchsdurchlauf entspricht. Die Kurven darunter zeigen die mittlere Feuerrate über alle Durchläufe in den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die Nervenzelle zeigt eine erhöhte Aktivität (Feuerrate) ab Beginn der Instruktionsepoche, welche bis zur Ausführung der Bewegung anhält. Außerdem ist die Zelle wesentlich stärker für einen Kraftgriff als einen Präzisionsgriff aktiv, und auch stärker für einen nach rechts orientierten (schwarze und magenta Kurve) als nach links orientierten Handgriff (rote und grüne Kurve). Andere Zellen zeigen unterschiedliche Präferenzen (nicht gezeigt), sodass die neuronale Population alle möglichen Griffarten und -orientierungen repräsentieren kann (Nachdruck modifiziert nach Baumann et al., 2009, *Journal of Neuroscience* 29: 6436–6448).

Um den Wirkungsgrad von Neuroprothesen zu verbessern kann außerdem die Plastizität des Gehirns in natürlicher Weise ausgenutzt werden. Das Gehirn passt sich ständig an veränderte Eingangs- und Ausgangssignale an. Dies gilt nicht nur für den eigenen Muskel- und Bewegungsapparat, sondern auch für Neuroprothesen. Dabei passt sich das Gehirn an die Kodierungsregeln der Neuroprothese an, um damit die Vorhersagegenauigkeit zu verbessern. Dies ist immer dann möglich, wenn das Gehirn eine Rückmeldung über die bei der Dekodierung aufgetretenen Fehler, etwa über das Sehsystem, erhält. Im Extremfall kann sich das Gehirn sogar innerhalb weniger Tage und Wochen an einen völlig unkalibrierten

Dekodierungsalgorithmus anpassen, wenn in diesem Zeitraum die Signale stabil genug bleiben, damit das Gehirn genügend Zeit hat, sich an die fehlerhafte Dekodierung der abgeleiteten Signale anzupassen.

Ein großes, noch ungelöstes Problem von invasiven Neuroprothesen besteht jedoch darin, dass sich der Körper im Allgemeinen gegen eingebrachte Fremdkörper wehrt und versucht, diese einzukapseln. Diese Fremdreaktion ist für viele Implantate funktionell meist ohne Bedeutung, wie etwa für Brustimplantate oder Herzschrittmacher. Für Ableitelektroden im Gehirn hat eine solche Fremdkörperreaktion jedoch zur Folge, dass die Nervenzellen in unmittelbarer Nähe der Elektrode abgedrängt werden und die abgeleiteten Signale abgeschwächt werden, bis sie schließlich im allgemeinen Rauschen untergehen und keine Kommunikation mehr möglich ist.

Neuroprothesen können auch mit Signalen des peripheren Nervensystems (PNS) betrieben werden. Hierbei werden Bewegungsabsichten entweder aus einem peripheren Nerv oder von einem hiervon innervierten Muskel abgeleitet. Periphere Neuroprothesen benötigen intakte Leitungsbahnen aus dem Gehirn und vom Rückenmark, weshalb das Verfahren derzeit vorwiegend bei Patienten mit Amputationsverletzungen getestet wird. Bei solchen Patienten stehen periphere Signale am Rumpf oder am Gliedmaßenstumpf zur Verfügung, welche mit invasiven oder nichtinvasiven Elektroden registriert werden können. Periphere Neuroprothesen übertragen somit Steuersignale von einem peripheren Nerv oder einem Muskel auf einen künstlichen Effektor (z.B. Computercursor, Roboterhand).

Eine solche neuro- oder myographische Übertragung ist zwar robust, aber nicht unbedingt differenziert. Einfache Signale können damit sehr gut übertragen werden. Komplexe und koordinierte Steuerungen, wie sie für Hand- und Fingerbewegungen erforderlich sind, sind damit jedoch schwer zu realisieren. Aus diesen Gründen wurden periphere Neuroprothesen bisher hauptsächlich zur Steuerung von einfachen Prothesen eingesetzt. Auch in der Peripherie sind implantierbare Systeme von großem Interesse, da sie, einmal implantiert, über längere Zeit autonom arbeiten können und nicht täglich neu angebracht werden müssen. Für die praktische Anwendbarkeit ist dies von großer Bedeutung, insbesondere für Patienten, die beim Anlegen des Systems auf fremde Hilfe angewiesen sind (Hatsopoulos and Donoghue, 2009).

Wissenschaftliche Grundlagen

Das Gebiet der Neuroprothesen hat in den letzten 10 bis 15 Jahren große Fortschritte gemacht. Diese sind unmittelbar verknüpft mit unserem Wissen über die Funktionsweise des Gehirns und unserer Fähigkeit, neuronale Signale aus dem Gehirn auszulesen. Hierzu waren grundlegende Erkenntnisse in mindestens drei verschiedenen Wissensbereichen von zentraler Bedeutung: der systemischen Neurophysiologie, der biokompatiblen Materialforschung, und der Informationsverarbeitung und Mikroelektronik. Diese Bereiche, und in zunehmendem Maße auch die Medizin, haben in den vergangenen Jahren sehr erfolgreich interdisziplinär zusammengearbeitet und dabei die Neuroprothetik wesentlich weiterentwickelt.

Systemische Neurophysiologie: Wie denken und handeln wir?

Für die Entwicklung von Neuroprothesen hat das seit über 100 Jahren erworbene Grundwissen über die Funktionsweise des Nervensystems eine entscheidende Rolle gespielt. Ausgehend von der Entdeckung der spezifischen elektrischen Erregbarkeit des Gehirns, der Bedeutung von Nervenzellen für die Hirnanatomie (Cajal, Nobelpreis für Medizin 1906) und Hirnphysiologie (Sherrington und Adrian, Nobelpreis für Medizin 1932) sowie der anatomischen Kartierung der Hirnareale wurden grundlegende Funktionsprinzipien des Gehirns aufgedeckt und einzelnen Funktionsbereichen, zumindest grob, zugeordnet. Diese grundlegenden Erkenntnisse bewirkten ungeheure Innovationen in der Medizin, insbesondere in der Neurologie und Neurochirurgie.

Für die Neuroprothetik war es wesentlich, ein Verständnis zu gewinnen, wie neuronale Areale sensorische, motorische und interne (z.B. kognitive) Signale verarbeiten. So sind einzelne Nervenzellen im motorischen und prämotorischen Kortex etwa dadurch gekennzeichnet, dass sie für eine bestimmte Greifbewegung (z.B. Kraftgriff, wie beim Greifen eines Astes) besonders aktiv und bei einem anderen Griff dagegen inaktiv sind (z.B. Präzisionsgriff, wie beim Greifen einer Beere) (Abb. 5). Diese bevorzugten Grifftypen einzelner Neurone sind individuell verschieden, sodass sich die Aktivitätsmuster in der neuronalen Population für beliebige Greifbewegungen stets unterscheiden (Vargas-Irwin et al., 2010; Townsend et al., 2011).

Hat man nun die Bewegungskodierung einer gegebenen neuronalen Population verstanden, kann man aus einem gegebenen Populationsmuster eine Vorhersage (oder Dekodierung) der beabsichtigten Bewegung gewinnen. Wichtig ist dabei zu berücksichtigen, dass verschiedene Signale nicht strikt voneinander getrennt vorliegen, sondern miteinander

interagieren. So werden etwa motorische Neurone auch durch sensorische und kognitive Signale, wie etwa Aufmerksamkeit, Erwartung, oder Belohnung, moduliert. Dies macht präzise Bewegungsvorhersagen schwierig, jedoch können die verschiedenen Informationen aus der neuronalen Population, anders als beim EEG, gut separiert werden. Beim Affen konnte damit eine dreidimensionale Steuerung eines Roboterarmes mit Greifer gebaut werden, mit dem die Tiere allein durch Gedanken Futter greifen und zum Mund führen konnten (Abb. 6)

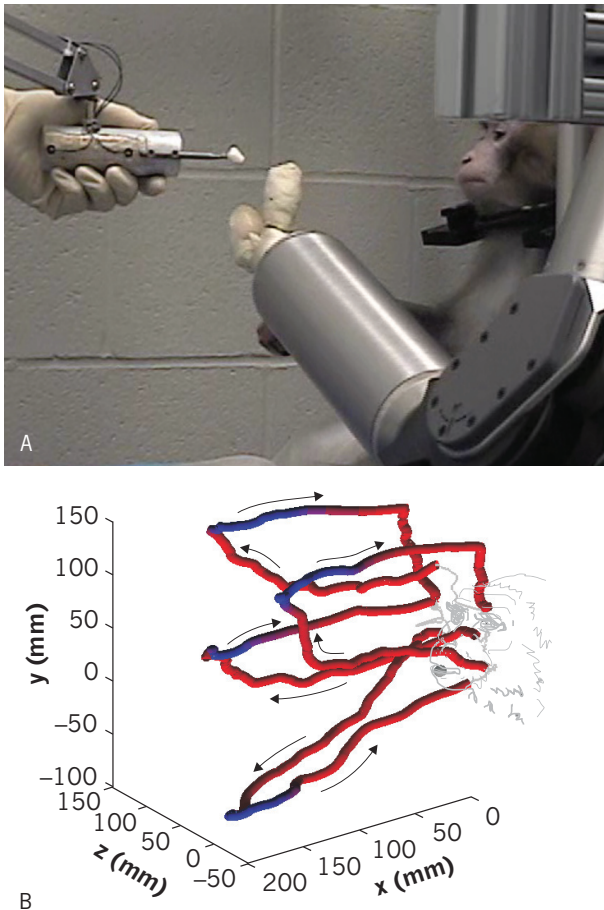


Abb. 6:
Korticale Steuerung eines Roboterarms zur Selbstfütterung mittels implantierter Neuroprothese. A: Ein Affe steuert einen Greifarm mittels Gedanken in Echtzeit, womit er Futterstückchen von beliebiger Stelle im Raum greifen und zum Mund transportieren kann. B: Räumlicher Bewegungspfad der Roboterhand in vier aufeinanderfolgenden Durchgängen. Die Kurvenfarbe beschreibt den Öffnungszustand des Greifers (rot: offen, blau: geschlossen). Man bemerke die relativ glatten und zielgerichteten Bewegungen der Roboterhand (Nachdruck mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd: Velliste et al.; 2008, Nature 453: 1098–1101).

Elektroden, Biokompatibilität und Signalverarbeitung

Klassischerweise werden für Ableitexperimente in der Systemphysiologie glas- oder lackisolierte Metallelektroden verwendet, um Aktionspotenziale einzelner Nervenzellen zu detektieren. Für Neuro-

prothesen müssen jedoch Signale von sehr vielen Neuronen gleichzeitig erfasst werden. Dies wurde möglich durch die Entwicklung von Elektrodenmatrizen, bei denen viele Einzelelektroden blockweise verbunden sind (z.B. in Reihen und Spalten). Solche Elektrodenbündel können dann in ein Zielgebiet, etwa ein kortikales Areal, permanent implantiert werden. Dabei sind die einzelnen Elektroden mittels Kabel zu einem nach außen führenden Stecker verbunden, wo die elektrischen Signale dann verstärkt und aufgezeichnet werden können. Die Kabelverbindung hat den Vorteil, dass die implantierten Elektroden ohne Zug- und Scherkräfte dem sich in der Schädelhöhle bewegendem Gehirn folgen können. Neben Elektroden aus Metall gibt es zunehmend auch solche aus Silikon oder Kunststoff, zu deren Entwicklung Methoden der Mikrosystemtechnik Verwendung finden, also der gleichen Technologie wie zur Herstellung von elektronischen Mikrochips.

Ein wichtiger Punkt bei der Entwicklung der Elektroden ist auch die Biokompatibilität. Für Neuroprothesen ist dies von großer Bedeutung, da implantierte Elektroden derzeit keine unbeschränkte Lebensdauer haben, sondern wie alle Fremdkörper langsam vom Körper eingekapselt werden. Dabei bildet sich eine bindegewebige Barriere zwischen Elektrode und Nervengewebe, welche die Funktion der Elektrode stark einschränken oder ganz zum Erliegen bringen kann. Dies geschieht typischerweise nicht, sondern in einem Zeitraum von Monaten bis Jahren nach Implantation. Die Entwicklung von Materialien, die möglichst nur eine minimale Abwehrreaktion auslösen, ist daher für die breite klinische Nutzung von implantierten Neuroprothesen sehr wichtig. Patienten müssten sonst unverhältnismäßig oft operiert werden, was mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden wäre (z.B.: Infektionen, Gewebetraumen).

Des Weiteren wird zur Reduktion der körpereigenen Abstoßungsreaktion die Anwendung von entzündungshemmenden Substanzen getestet, wie die kontinuierliche Freisetzung von Wirkstoffen aus dem Implantat. Außerdem werden für die Neuroprothetik auch alternative Signale in Betracht gezogen, die möglicherweise auch mit einer abgekapselten Elektrode registriert werden können. Hierbei handelt es sich namentlich um Multi-Unit-Aktivität, ein Kombinationssignal von vielen Einzelneuronen, das lokale Feldpotenzial, ein Summationssignal von dendritischer Aktivität, und das Elektrocortikogramm (ECoG), ein auf der Hirnoberfläche aufgenommenes EEG (Abb. 4). Diese Signale werden aktuell in verschiedenen Hirnarealen getestet, um zu prüfen, ob sie zum Dekodieren geeignet sind, und falls ja, wie robust und langlebig sie sind.

Informationsverarbeitung und Mikroelektronik

An der erfolgreichen Entwicklung von Neuroprothesen hat auch die Informationstechnologie einen wesentlichen Anteil. Diese war in den letzten Jahren und Jahrzehnten durch eine exponentielle Zunahme der verfügbaren Rechenleistung gekennzeichnet. Hiermit wurde es möglich, die Signalverarbeitung und Datenextraktion mit aufwendigen Algorithmen und in vielen Kanälen gleichzeitig durchzuführen, was früher nicht praktikabel war. Außerdem existieren heute mächtige Softwarepakete zur Datenanalyse (z.B. Matlab, Python, Mathematica), was die Entwicklung und Testung neuer Algorithmen sehr beschleunigt.

Schließlich erlaubt die zunehmende Miniaturisierung der Elektronik die Entwicklung von implantierbaren Mikrosystemen. Hiermit wird es möglich, nicht nur die Aufnahme und Extraktion der Daten autonom zu bewerkstelligen, sondern auch die ausgelesenen Signale mittels Telemetrie kabellos nach außen zu senden. Mikrosysteme benötigen trotz hohen Informationsdurchsatzes nur wenig Energie, was auch eine kabellose (z.B. induktive) Energieversorgung erlaubt. Damit wird die Realisierung von komplett implantierbaren Systemen möglich, was eine wichtige Voraussetzung für die dauerhafte Nutzung bei Patienten darstellt.

Die Rolle von Tierexperimenten

Wie in den vorangegangenen Abschnitten ausgeführt, hat Forschung mit Labortieren für die Entwicklung von Neuroprothesen eine zentrale Bedeutung. Ohne Erkenntnisse aus Tierexperimenten, und insbesondere von solchen mit Primaten, wüssten wir heute nur sehr wenig über die Mechanismen der Bewegungsplanung im Gehirn, und wir wären kaum in der Lage, klinisch verwertbare Neuroprothesen zu entwickeln. Bei den vielen noch offenen Fragen ist auch evident, dass Forschung mit Tieren in absehbarer Zukunft weiterhin notwendig sein wird, um unser Wissen zu erweitern und wichtige Entwicklungen voranzutreiben.

Tierforschung mit Primaten ist nicht nur für die Entwicklung von Neuroprothesen von zentraler Bedeutung. Auch in vielen anderen Forschungsgebieten ist sie unabdingbar, etwa in der Infektionsforschung, bei degenerativen Hirnerkrankungen, oder in der organismischen Primatenforschung. Die Notwendigkeit solcher Tierforschung wurde wissenschaftlich vielfach belegt. Dennoch wird von ideologischer Seite immer wieder die These aufgestellt, Tierversuche seien generell überflüssig und sinnlos, da die gewonnenen Erkenntnisse nicht auf den Menschen übertragbar seien. Dies ist jedoch unzutreffend, wie schon das Beispiel Neuroprothetik zeigt. Andere Forschungsgebiete, wie die Entwicklung der

tiefen Hirnstimulation, das Verstehen von schweren Infektionskrankheiten (z.B. HIV/SIV, Hepatitis) oder die Genetik und Reproduktionsmedizin, sind ebenso auf Tierforschung mit Primaten angewiesen. Das Unterlassen oder ein Verbot von Tierforschung mit Primaten hätte daher sehr negative Konsequenzen auf vielen Gebieten der Wissenschaft, insbesondere Forschungsentwicklung der betroffenen Staaten.

Die Genehmigung und Durchführung von Tierexperimenten ist in einigen europäischen Ländern seit Längerem sehr stringent reglementiert (u.a. Schweiz, Deutschland, UK und Holland). Diese Regelungen ermöglichen notwendige Experimente mit Tieren, räumen aber dem Tierschutz einen hohen Stellenwert ein. Das administrative Verfahren zur Genehmigung und Überwachung ist komplex und verlangt neben der detaillierten Darstellung des Forschungsprojektes auch dessen explizite Rechtfertigung. Hiermit werden methodologisch als auch ethisch hohe Hürden gesetzt, welche mit der neuen EU-Richtlinie (2010/63/EU) nun auch auf ganz Europa ausgeweitet werden.

Des Weiteren haben Wissenschaftler ein inhärentes Interesse daran, die Aussagekraft ihrer Experimente zu optimieren. In der systemischen Neurophysiologie ist dies beispielsweise nur möglich, wenn die Tiere das Experiment stressfrei erleben. Dies ist durch eine umsichtige und langsame Gewöhnung an die Versuchsaufgabe zu erreichen. Solche Überlegungen führten schon seit Langem zu einer kontinuierlichen Verbesserung der experimentellen Methoden (Refine!), zu einer Reduktion der für ein Experiment benötigten Anzahl an Tieren (Reduce!) und wenn immer möglich zum Ersatz von Tierexperimenten durch alternative Verfahren (Replace!).

Das Prinzip der drei «R» (3R: Refine, Reduce, Replace), wurde erstmals 1959 von Russel und Burch vorgestellt. Es gilt heute als die wohl effektivste und pragmatischste Methode, um Belastungen von Versuchstieren zu minimieren. Die Methode wird von vielen Wissenschaftlern seit Langem praktiziert, in jüngster Zeit jedoch auch vermehrt öffentlich diskutiert (Basler Deklaration, 2010; Autor ist Mitunterzeichner). Solche Diskussionen sind wichtig, um den Sinn und Zweck von Tierexperimenten in der Öffentlichkeit zu verdeutlichen. Dabei wäre es sinnvoll, vorhandene Belastungen von Versuchstieren ideologiefrei und nach objektiven Kriterien zu beurteilen, und sie auch im Vergleich zu anderen Formen der Tiernutzung in unserer Gesellschaft zu betrachten (z.B. Agrar-, Haus- und Zootiere). Dies wäre dem Tierschutz insgesamt sehr förderlich.

Grundlagen- und angewandte Forschung

Ein Großteil der Forschungsarbeiten mit Tieren, die jetzt für die Entwicklung von Neuroprothesen genutzt werden, wurde nicht speziell für die Neuroprothetik getätigt, sondern unternommen, um grundlegende neurowissenschaftliche Fragen zu beantworten. Dies gilt insbesondere für die frühen Arbeiten. So war etwa die Frage nach der Funktion einzelner Nervenzellen bei der Planung von Bewegungen von grundlegendem Interesse und wurde nicht für eine konkrete Anwendung gestellt. Dass hieraus dennoch wichtige Impulse für praktische Anwendungen ausgingen, war somit eine Folge der grundlegenden Erkenntnis, aber nicht das Resultat eines zielgerichteten Vorgehens.

Dies ist eine allgemeine Eigenschaft der wissenschaftlichen Methode. Es ist nämlich unmöglich, zukünftige wissenschaftliche Erkenntnisse präzise vorherzusehen und sie zielgerichtet zu verfolgen. Grundlagenforschung ist daher potenziell immer anwendungsrelevant. Umgekehrt kann jede zielgerichtete (angewandte) Forschung auch grundlegende Erkenntnisse zutage fördern. Eine Einteilung von Experimenten in grundlagenorientierte oder angewandte Forschung ist daher weder möglich noch sinnvoll.

Für die Beurteilung von Tierexperimenten kann auch das unmittelbare Ergebnis nicht maßgebend sein. Denn zum einen kann es lange dauern, bis der Wert eines Versuchsergebnisses klar erkennbar wird, und zum anderen ist auch ein negatives Ergebnis ein Erkenntnisgewinn. Versuchsergebnisse fügen sich – wie Steine eines Mosaiks – zu einem Gesamtbild zusammen; die Bedeutung eines Resultats wird daher oftmals erst im Gesamtbild und in der Zusammenschau mit anderen Ergebnissen ersichtlich. Zur Beurteilung eines wissenschaftlichen Versuches ist daher nicht das unmittelbar erzielte Ergebnis entscheidend, sondern die Originalität der Fragestellung, die Qualität der Versuchsdurchführung, und der mögliche (nicht erzielte) Erkenntnisgewinn.

Schlussfolgerung

Neuroprothesen haben in den vergangenen Jahren sowohl mit nichtinvasiven als auch mit implantierten Verfahren bedeutende Fortschritte erzielt. Diese Fortschritte beruhen maßgebend auf wichtigen Erkenntnissen und Entwicklungen der Neurophysiologie, der Elektrodentechnologie und der Informationsverarbeitung. Sie lassen die Idee von praktikablen und effizienten Gehirn-Maschine-Schnittstellen für gelähmte Patienten zunehmend realistisch erscheinen. Tierexperimente, auch mit Primaten, haben zu diesem Fortschritt entscheidend beigetragen. Dank dieser fortlaufenden Entwicklungen ist mit einiger Berechtigung zu erwarten, dass in den kommenden

Jahren mehr und mehr Patienten von dieser sich rasch entwickelnden Neurotechnologie profitieren werden.

Un survol de quelques études conduites sur le modèle du primate non humain à l'Université de Fribourg (Suisse).

Überblick zur Forschung an nichthumanen Primaten an der Universität Freiburg

Gregor Rainer, Pierre Lavenex et Eric Rouiller

Zusammenfassung

Am Departement für Medizin der Universität Freiburg sind drei Arbeitsgruppen in der biomedizinischen Grundlagenforschung am zentralen Nervensystem von Affen tätig. Die Universität Freiburg ist somit, zusammen mit der ETH Zürich, einer von zwei universitären Standorten in der Schweiz, wo Forschung an Affen betrieben wird. Einen Schwerpunkt der Arbeiten in Freiburg bilden elektrophysiologische Ableitungen von Nervenzellen in verschiedenen Arealen der Grosshirnrinde oder des Thalamus, an Tieren, welche zur Ausführung von Verhaltensaufgaben trainiert wurden. Es werden Verhaltensaufgaben verwendet, welche etwa Prozesse der Aufmerksamkeit und des Kurzzeitgedächtnisses involvieren, oder auch die Integration von visuellen und auditorischen Sinnesinformationen erfordern. Diese Arbeiten tragen zum besseren Verständnis der Rolle von Kommunikation zwischen Gehirnregionen bei der Ausführung von kognitiven Aufgaben bei, welche bisher noch wenig gut verstanden ist. Einen weiteren Schwerpunkt bilden anatomische Untersuchungen an Hirnschnitten, welche es erlauben, Verbindungen zwischen Gehirnregionen zu erfassen und detailliert zu studieren. Der Hippocampus, eine für Gedächtnisbildung wichtige Gehirnregionen, ist ein Fokus der Arbeiten. Insbesondere dessen Entwicklung während der ersten Lebensmonate, auch bezüglich der Neurogenese, also dem Entstehen neuer Nervenzellen, ist von besonderem Interesse. Zusätzlich werden moderne Methoden der Genexpressionsanalyse und der Massenspektroskopie eingesetzt, um ein detaillierteres Verständnis der genetischen und neurochemischen Abläufe in Hippocampus und Grosshirnrinde zu erlangen.

Le département de médecine de l'Université de Fribourg compte 3 groupes de recherche impliqués dans des études du système nerveux basées sur le modèle du primate non humain (singe macaque), ce qui fait de ce département l'un des 2 seuls centres hébergeant des primates non humains en milieu académique (Hautes Ecoles), avec l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich. Les conditions d'hébergement des singes macaques à l'Université de Fribourg (figure 1) ont été adaptées à la nouvelle Directive sur la protection des animaux en vigueur depuis septembre 2010, qui prévoit une détention par groupe de 2-5 animaux dans un espace intérieur de 45 m³, avec accès à un enclos extérieur. Loin d'être exhaustif, ce survol des activités scientifiques de 3 chercheurs de l'Université de Fribourg illustre quelques facettes d'études nécessitant de manière incontournable le recours à ce modèle expérimental, si précieux de par sa proximité avec l'être humain, mais également de ce fait nécessitant une grande rigueur tant sur le plan scientifique qu'éthique (1).



Abb. 1:
Deux singes macaques hébergés au centre de primates non-humains de l'Université de Fribourg.

Dirigé par le Professeur Gregor Rainer, le laboratoire de cognition visuelle du département de médecine de l'Université de Fribourg se concentre sur la compréhension des mécanismes qui sous-tendent notre perception de l'environnement visuel, et sur notre façon de les percevoir dans notre mémoire. Cette étude combine des méthodes comportementales sophistiquées avec des enregistrements multi-électrodes ainsi que des manipulations pharmacologiques chez les primates non humains (singes macaques). Ces dernières années, il est apparu de plus en plus clairement que la compréhension des processus cognitifs - tels la perception visuelle ou la mémoire à court terme - requiert une meilleure connaissance des modalités d'interaction entre les régions du cerveau impliquées dans l'exécution de telles tâches. Plutôt que d'étudier des régions du cerveau individuelles comme une seule unité fonctionnelle dédiée à une tâche particulière, une attention accrue est vouée à la coopération entre des aires cérébrales multiples contribuant à la performance cognitive. La compréhension de ces processus reste un formidable défi pour les neurosciences modernes et nécessite la combinaison des neurosciences expérimentales avec les avancées les plus récentes d'outils computationnels et d'analyse de bases de données de grande taille et multidimensionnelles.

Sur la base d'anciens travaux du laboratoire (2-7), des études plus récentes ont permis de mettre en œuvre des enregistrements simultanés à partir du cortex visuel et du cortex latéral préfrontal (8). Ces deux régions sont connues pour contribuer à la cognition visuelle bien qu'un nombre limité d'études seulement ait porté sur des activités simultanées dans ces 2 régions corticales durant un comportement basé sur la perception visuelle. Dans l'étude du laboratoire du Professeur Rainer, il a été possible de démontrer une dissociation fonctionnelle entre les signaux neuraux présents dans chacune des 2 régions, avec un codage des aspects sensoriels du stimulus visuel dans le cortex visuel, tandis que le cortex préfrontal code une représentation abstraite qui met l'accent sur des caractéristiques du stimulus liées à la tâche comportementale, ne comprenant pas de représentation véridique des propriétés sensorielles du stimulus. De plus, cette étude a montré que les potentiels de champs locaux sont étroitement liés à l'activité unitaire (de neurones isolés) dans le cortex préfrontal, mais pas dans le cortex visuel. Ces résultats expérimentaux ouvrent de nouvelles pistes pour la compréhension des mécanismes qui président à la reconnaissance visuelle et à la mémoire, en plus d'implications pour l'interprétation des potentiels de champ locaux et de l'électroencéphalographie (EEG) chez les sujets humains. Dans d'autres travaux récents, le groupe du Professeur Rainer a examiné les mécanismes impliqués dans la catégorisation, un des processus cognitifs les plus fondamentaux car il nous permet de trier les stimuli visuels pour les distribuer en groupes distincts d'une manière pertinente, afin d'assurer une interaction optimale avec l'environnement. Dans cette étude, il a été examiné comment la catégorisation influence le modèle d'activités des populations neurales dans le cortex temporal inférieur, une région du cerveau impliquée de manière cruciale dans le stockage de l'information visuelle (9). En utilisant des méthodes computationnelles avancées provenant de la théorie statistique de l'apprentissage, il a été possible de démontrer l'impact de la catégorisation sur les modèles d'activation du cerveau. Cette étude fait partie d'une accumulation récente d'arguments en faveur de la notion selon laquelle l'activité des populations neurales doit être analysée et considérée dans son ensemble de manière à obtenir un aperçu véridique sur la nature des représentations neurales dans des structures cérébrales particulières.

En ce moment, partant de découvertes antérieures, le laboratoire du Professeur Rainer poursuit son travail, en investigant comment le neurotransmetteur acétylcholine influence les mécanismes neuraux qui sous-tendent la perception visuelle et la mémoire, grâce au soutien financier d'une bourse de l'Union européenne («European Young investiga-

tor award» from the European Science Foundation). L'acétylcholine exerce une influence considérable sur le comportement et a été mise en relation avec plusieurs maladies du système nerveux telles que la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer. Expérimentalement, l'étude est basée sur l'administration pharmacologique d'acétylcholine ou la stimulation de régions profondes du cerveau pour activer ou désactiver la libération d'acétylcholine dans le cortex cérébral, tout en examinant les effets de ces manipulations quand associés au comportement et aux représentations neurales. En plus des études électro-physiologiques, l'étude inclut une évaluation des changements neurochimiques associés à la stimulation des voies cholinergiques. Pour ce faire, la technique de spectroscopie de masse est utilisée pour identifier les molécules neuroactives, telles que des neuropeptides, qui peuvent être liés fonctionnellement à la neurotransmission cholinergique (10, 11). Ainsi identifiées, ces molécules bioactives comprennent plusieurs composés inconnus à ce jour qui pourraient servir de biomarqueurs potentiels ou de nouvelles cibles en vue de traiter des dysfonctions du système cholinergique.

Dans un contexte lié aux études décrites ci-dessus sur le système visuel et sur la perception visuelle, il est pertinent de se demander comment nous pourrions intégrer de telles informations visuelles à d'autres modalités sensorielles (par exemple l'audition) pour former une perception unifiée et multisensorielle. Sur le plan comportemental, la perception unifiée de stimuli provenant de modalités sensorielles distinctes offre un avantage comportemental par rapport à une stimulation unisensorielle (une seule modalité), par exemple sous la forme d'une meilleure reconnaissance de stimuli complexes, fréquemment associée à une réaction plus rapide à un stimulus bimodal comparé au stimulus unimodal. Cette question a été abordée par le laboratoire du Professeur Eric Rouiller, en collaboration avec Céline Cappe, Anne Morel et Pascal Barone (12-15). Des singes macaques ont été entraînés à la détection de stimuli visuels seuls («V»), auditifs seuls («A»), ou de stimuli visuels et auditifs présentés simultanément («V+A»). Après un entraînement d'environ 6 mois, les singes détectent avec grande précision les stimuli pour lesquels les seuils ont été établis (intensité minimale pour détecter le stimulus visuel ou le stimulus auditif). Les données comportementales ont permis de reproduire sur le singe les résultats obtenus sur l'homme qui démontrent que les temps de réaction à la condition «V+A» sont plus courts que ceux obtenus pour la condition «A» seule ou la condition «V» seule (15 ; figure 2). En d'autres termes, le fait d'ajouter à une stimulation unimodale (par exemple auditive) produisant seule un temps de réaction relativement rapide, une stimulation unimodale distincte (visuelle dans ce cas)

avec un temps de réaction intrinsèquement plus long génère une réponse au stimulus bimodal («V+A») avec une réaction encore plus courte que pour «A» seul. Cette facilitation du temps de réaction est plus marquée pour des intensités proches du seuil (donc relativement difficiles à détecter) qu'à des intensités élevées (donc confortables pour la détection), ce qui correspond au principe de «inverted effectiveness».

La mise en œuvre de ce modèle sur le singe trouve tout son sens lorsqu'il s'agit d'en comprendre les mécanismes, une entreprise fort difficile chez l'être humain du fait de limites éthiques. La facilitation du temps de réaction en condition bimodale («V+A») par rapport à unimodale («V» ou «A») implique que la convergence des informations visuelle et auditive a lieu à un niveau très précoce des voies sensorielles et non pas à un niveau hiérarchique très élevé, ce qui impliquerait en effet un temps de réaction plus long pour la condition bimodale. Pour identifier les circuits neuraux permettant cette convergence multisensorielle précoce (de bas niveau) et la structure du cerveau qui pourrait être le siège de cette facilitation bimodale produisant une réponse motrice très rapide, des expériences de traçage neuroanatomique ont été conduites sur ces singes (12-14). De telles expériences ne sont, bien entendu, pas applicables à l'homme vu qu'elles requièrent de sacrifier l'animal à la fin de l'expérience pour analyser des coupes histologiques du cerveau. Des traceurs ont été injectés dans les aires corticales sensorielles et motrices pour tester l'hypothèse que les informations sensorielles peuvent atteindre les aires motrices non pas par de longues connexions cortico-corticales qui passent par les différentes aires corticales associatives mais, de manière inattendue, via le thalamus, une station sous-corticale. Ces études de traçage ont démontré que les aires corticales sensorielles envoient des projections corticothalamiques aussi vers des zones non-spécifiques, telles que le noyau pulvinar. Ce noyau est aussi la source de projections dirigées vers le cortex prémoteur, responsable de la programmation des mouvements. En résumé, grâce à des boucles trans-thalamiques, l'information pourrait être transmise rapidement à des aires sensorielles de bas niveau (primaire ou secondaire) au noyau pulvinar puis, de ce dernier, au cortex prémoteur. Une telle voie, pourvue d'axones de grand diamètre et de synapses de grande taille, est à même de permettre une boucle sensorimotrice rapide, correspondant à la facilitation bimodale (temps de réaction raccourci), comparée à une condition unimodale. Présentement, sur les animaux entraînés à cette tâche de détection uni- versus bi-modale, des enregistrements électrophysiologiques sont conduits pour démontrer que des neurones du noyau pulvinar suscitent des réponses en accord avec les données anatomiques. La compréhension des circuits impliqués, ainsi que

des types de réponses associées à de telles tâches comportementales chez le singe, permettront de mieux prendre en charge des dysfonctions chez des sujets, relatives à la reconnaissance d'objets basée sur plusieurs canaux sensoriels, des déficits d'attention ou encore en relation avec la mémoire.

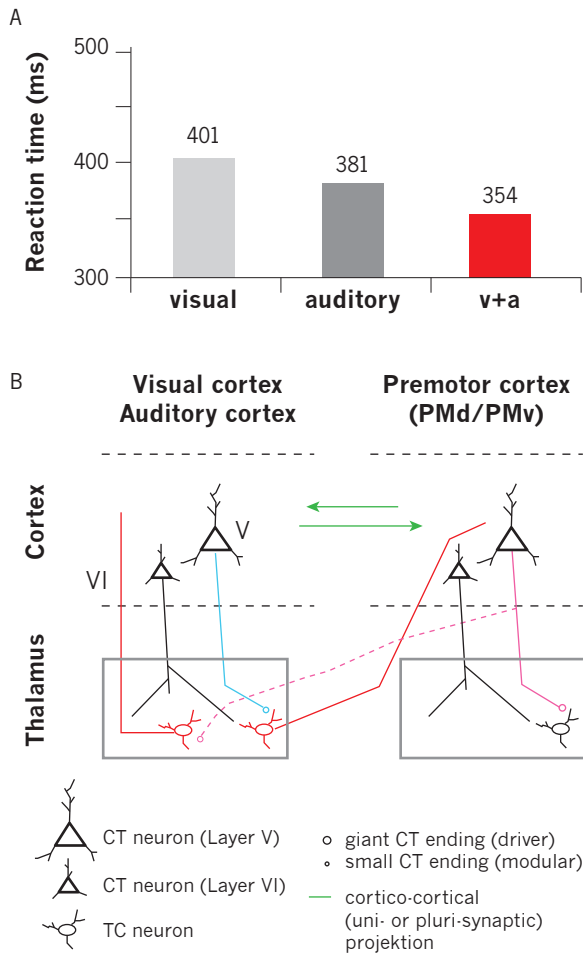


Abb. 2:

A: Temps de réaction moyens en millisecondes ($\pm$ SEM) mesurés chez un singe à la détection de stimuli visuel seul (visual) ou auditif seul (auditory) ou les deux présentés simultanément (v+a). La présentation simultanée correspond à une diminution statistiquement significative du temps de réaction par rapport à une présentation unimodale (visuel ou auditif seul). Le stimulus auditif est présenté à une intensité de 10 dB au-dessus du seuil. Le stimulus visuel est présenté à une intensité clairement supra-liminale. Modifié de (15).

B: Mode schématique de projection trans-thalamique permettant le passage rapide d'une information visuelle ou auditive du cortex sensoriel correspondant vers le cortex prémoteur, pour la mise en place d'une réponse au stimulus avec temps de réaction court (impliquant ensuite le cortex moteur primaire et la voie corticospinale). Une projection corticothalamique du cortex visuel ou auditif (couche V) se termine dans le noyau pulvinar (synapse avec bouton géant), influençant un neurone thalamocortical ensuite dirigé vers le cortex prémoteur. Modifié de (13).

Dirigé par le Professeur Pierre Lavenex, le laboratoire du développement du cerveau et de la cognition se concentre sur les bases neurobiologiques

du développement de la mémoire. Les études menées dans ce laboratoire ont pour but de comprendre comment construire un cerveau pour apprendre et se rappeler, et d'examiner comment un développement anormal de l'hippocampe (figure 3A), une structure cérébrale fondamentale pour la mémoire, peut conduire à des pathologies humaines telles que l'autisme, la schizophrénie, ou l'épilepsie. Les études post-mortem effectuées chez le singe macaque s'insèrent dans un programme multidisciplinaire qui comprend également des études fonctionnelles chez le rongeur et l'homme. Cette équipe de recherche a récemment démontré que, sur le plan neuroanatomique, différentes régions de la formation hippocampique font état de profils développementaux distincts (16). Ainsi, la maturation différentielle de circuits spécifiques de l'hippocampe pourrait contribuer à l'émergence graduelle de différents processus de mémoire. L'étude quantitative détaillée de différents types cellulaires à partir de séries de coupes de cerveaux de singes, âgés de 0 à 1 année (ce qui correspond de 0 à 4 ans chez l'homme) et de jeunes adultes, a mis en évidence que le développement structurel des circuits de l'hippocampe se fait dans l'ordre inverse de l'organisation fonctionnelle de ce circuit, tel qu'il avait été décrit précédemment chez le singe adulte. Le subiculum, une structure fortement interconnectée avec des régions sous-corticales du cerveau, est la première région de la formation hippocampique à se développer. Fonctionnellement, le subiculum contient des cellules permettant d'encoder une représentation sommaire de l'espace qui pourrait soutenir certains comportements d'orientation observés vers l'âge de 18 mois chez l'enfant. La région CA1 est la deuxième structure de la formation hippocampique à se développer et pourrait ainsi soutenir l'élaboration d'une représentation spatiale de base permettant de s'orienter en fonction de repères extérieurs, à partir de l'âge de deux ans, chez l'homme. La maturation subséquente du gyrus denté et de CA3 permettrait la formation de représentations spatiales plus élaborées de même que, chez l'homme, l'apparition de premières mémoires épisodiques vers 3,5 ans. Des études comportementales réalisées avec des enfants dans ce même laboratoire ont déjà pu confirmer une partie des prédictions issues de ces études neuroanatomiques chez le singe.

À noter également que le gyrus denté est une des deux seules régions du cerveau, le bulbe olfactif étant la deuxième, dans laquelle il a été démontré de manière non ambiguë que des neurones sont générés et intégrés dans des circuits fonctionnels après la naissance. Jusqu'à maintenant, le phénomène de neurogenèse a été étudié très intensément chez le rongeur afin d'en comprendre les mécanismes moléculaires, aussi dans le but ultime de pouvoir réparer des ré-

gions du cerveau qui pourraient être lésées par un traumatisme. Même si la neurogenèse a également été démontrée de manière qualitative chez l'homme, ce phénomène était généralement considéré comme étant beaucoup plus important chez le rongeur que chez le primate. Or, grâce à l'étude quantitative détaillée de ce phénomène chez le singe, l'équipe du Professeur Lavenex a démontré que, même si le taux de neurogenèse journalier (le nombre de nouveaux neurones générés par jour divisé par le nombre total de neurones dans la couche granulaire du gyrus denté) observé chez le singe est inférieur à celui observé chez le rat, il pourrait permettre de renouveler la population entière de cellules granulaires du gyrus denté au cours de la vie d'un individu dans les deux espèces (17). Et, contrairement à ce que des études anciennes avaient suggéré, le nombre total de cellules granulaires n'augmente pas dans cette structure au cours de la vie, après une période de développement postnatal durant jusqu'à environ une année chez le singe (correspondant à environ quatre ans chez l'homme). Ces informations neuroanatomiques quantitatives chez le primate non humain sont fondamentales afin de pouvoir élaborer des modèles réalistes du fonctionnement du cerveau humain.

Dans le cadre de ses recherches sur le développement normal de la formation hippocampique chez le primate, ce laboratoire cherche également à comprendre les processus de régulation de l'expression génique dans des régions distinctes de la formation hippocampique au cours du développement postnatal (18). Grâce à la technologie des microarrays et à des programmes d'analyse bioinformatique sophistiqués, il est maintenant possible de déterminer simultanément l'expression de chacun des gènes du génome humain. Comme pour les études neuroanatomiques décrites précédemment, ce type d'études n'est pas réalisable chez l'homme pour des raisons pratiques et éthiques, et c'est pour cela qu'elles sont réalisées chez le singe. Cette approche a permis à l'équipe du Professeur Lavenex d'établir la signature moléculaire des différentes régions de la formation hippocampique chez le primate. En particulier, les chercheurs ont pu fournir une hypothèse claire concernant les bases neurobiologiques de la sensibilité de la région CA1 de l'hippocampe au manque d'oxygène (figure 3B). Ainsi, ils ont pu démontrer que les gènes et processus astrocytaires contribuant au recaptage du glutamate par les astrocytes sont régulés de façon développementale, notamment dans la région CA1 et, dans une moindre mesure, dans la région CA3. Ces changements développementaux, qui pourraient contribuer en partie à la maturation fonctionnelle soutenant l'émergence des processus de mémoire, ont pour conséquence une diminution du recaptage du glutamate au niveau des synapses excitatrices de l'hippocampe avec l'âge. Ce phé-

nomène peut donc expliquer pourquoi, comparée à celle d'un adulte, la résistance du cerveau du nouveau-né à l'excitotoxicité glutamatergique, découlant d'un manque d'oxygène, est relativement élevée.

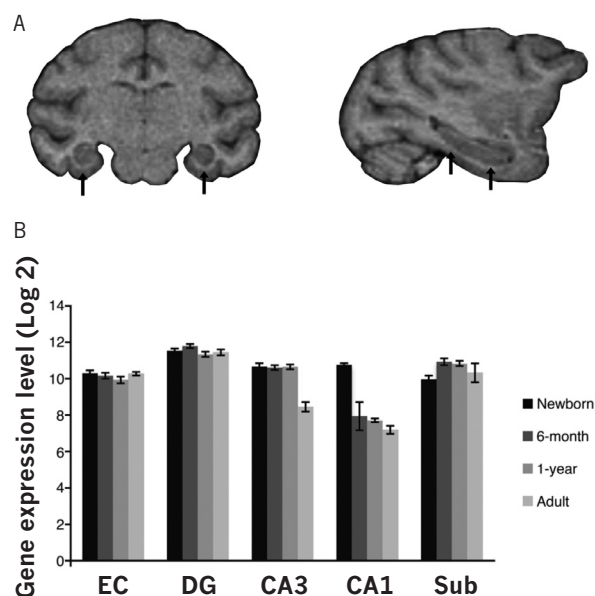


Abb. 3:

A. Imagerie par résonance magnétique du cerveau d'un singe adulte, illustrant l'emplacement de l'hippocampe (flèches) dans le cerveau du primate.

B. Régulation de l'expression génique dans des régions distinctes de la formation hippocampique du singe. GFAP: glial fibrillary acidic protein, un marqueur des astrocytes. EC: cortex entorhinal; DG: gyrus denté; CA3: région CA3 de l'hippocampe; CA1: région CA1 de l'hippocampe; Sub: subiculum.

L'intérêt d'étudier le développement postnatal de la formation hippocampique réside également dans le fait qu'un développement anormal de cette structure est lié à un certain nombre de troubles psychiatriques (tels que l'autisme et la schizophrénie), neurologiques (tel que l'épilepsie) et génétiques (tel que le syndrome de Down) (19). Ainsi, il est intéressant de remarquer qu'une augmentation des processus astrocytaires (démontrée par les marqueurs S-100-beta et GFAP) a été relevée dans l'hippocampe de sujets avec le syndrome de Down. Ces anomalies structurales pourraient réduire la sélectivité de la transmission synaptique et ainsi contribuer en partie aux déficits cognitifs observés dans cette population. Par conséquent, ce laboratoire s'attache à comprendre les mécanismes de régulation des gènes de susceptibilité aux maladies touchant la formation hippocampique dans le développement normal de l'hippocampe. Un autre aspect particulièrement intéressant est que l'expression d'un nombre important de gènes est régulée par l'action conjointe d'un ensemble de miRNAs dont certains sont spécifiques aux primates, voire limités à l'homme. Par exemple

le CTNNA2, un gène impliqué dans la régulation de la plasticité synaptique et de la morphologie dendritique, également identifié comme un gène de prédisposition à la schizophrénie, est une cible préférentielle de miRNAs dont certains sont uniques à l'homme. Ainsi, l'étude du développement normal de la formation hippocampique permet de faire des prédictions claires concernant les bases génétiques et les périodes de développement pendant lesquelles des facteurs pathologiques pourraient engendrer un développement anormal de circuits spécifiques de l'hippocampe, contribuant ainsi à l'étiologie de différentes pathologies touchant la formation hippocampique.

Les auteurs peuvent fournir une liste de références sur demande.

Die Bedeutung der Grundlagenforschung für die Entwicklung biomedizinischer Techniken und neuer Therapien aus Sicht eines Neurowissenschaftlers

Importance de la recherche fondamentale pour le développement de la biotechnologie médicale et de nouveaux traitements, du point de vue des chercheurs en neurosciences

Anita Buchli und Martin Schwab

Résumé

A l'heure actuelle, nous ne sommes pas en mesure de soigner de nombreuses maladies du système nerveux et nous ne parvenons qu'insuffisamment à limiter leurs conséquences pour les personnes concernées. Le développement de nouveaux traitements absolument indispensables pour de tels patients requiert une meilleure compréhension des processus biologiques en jeu. Ainsi devons-nous par exemple déterminer les mécanismes cellulaires à l'origine de la formation des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer avant de pouvoir développer un traitement ou mettre en place un diagnostic précoce. Il en va de même pour les lésions de la moelle épinière: les connaissances issues de la recherche fondamentale biologique associées aux nouvelles méthodes techniques ont permis de comprendre en partie les processus biologiques impliqués, ce qui n'a abouti que bien plus tard au développement d'un premier traitement. Des résultats fondés, obtenus à partir d'expériences sur des cultures cellulaires, sont une condition préalable à l'expérimentation animale, laquelle permet de recueillir les premières constatations à partir d'un organisme complexe. Si l'on franchit avec succès cette étape complexe et essentielle, le traitement s'avérant efficace et bien toléré chez l'animal, on peut alors envisager de planifier une étude clinique chez des patients.

Mitte 19. und Anfangs 20. Jahrhundert wurden einige Nervenkrankheiten von Ärzten erstmals beschrieben, so beispielsweise die Parkinson'sche Krankheit, Epilepsie, Multiple Sklerose, die Alzheimersche Krankheit, Schizophrenie oder Chorea Huntington. All diesen Krankheiten zu eigen ist, dass sie bis heute nicht geheilt werden können und meist nur eine Linderung der Symptome (oft mit relativ schweren Nebenwirkungen verbunden) erreicht werden kann. Nur in Ansätzen ist bekannt, was zur Erkrankung führt. Die Frage nach der Notwendigkeit der Erforschung solcher Krankheiten ist auch eine gesellschaftliche: Wir empfinden es heute als ethisch richtig, erkrankte Menschen in die Gesellschaft zu integrieren und ihnen so lange wie möglich ihre Eigenständigkeit im Alltag zu erhalten. Unsere Gesellschaft strebt nach einem längeren und gesünderen Leben. Deshalb wollen wir Forschung unterstützen, welche die Entwicklung neuer Therapien und eine frühe Diagnose ermöglicht.

Aber wozu Grundlagenforschung, wenn die Entwicklung neuer Therapien und Diagnostika im Vordergrund stehen? In der biomedizinischen Grundlagenforschung befassen wir uns mit biologischen und physiologischen Prozessen, meist ungeachtet ihrer Bedeutung für die Medizin. Damit Fortschritte wie neue Therapeutika und Diagnostika möglich sind, müssen vorerst der Krankheit zugrunde liegende Mechanismen erforscht werden. Denn für die Entwicklung eines Therapeutikums muss es ein physiologisches «Target» geben, d.h., es braucht ein Verständnis über die Faktoren, die zur Erkrankung

führen. Gleichzeitig liefert die Grundlagenforschung neue technologische Ansätze wie spezialisierte Bildgebungsverfahren oder Farbstoffe, die zur spezifischen Markierung bestimmter Gene, Proteine oder Zellbestandteile verwendet werden und somit für die Weiterentwicklung der Diagnostik wichtig sind.

Die Bedeutung der biomedizinischen Grundlagenforschung ist somit mannigfaltig und fließt in verschiedene Wissenschaften ein. Wir skizzieren hier anhand von Beispielen einige wichtige Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung und deren Bedeutung für die Neurowissenschaften und stellen dann in einem zweiten Schritt die Rolle dieser Konzepte und Technologien in unserer Forschung dar.

Neue Entwicklungen aus der Grundlagenforschung im 20. Jahrhundert und ihre Bedeutung für die Neurowissenschaften am Beispiel von Rückenmark- und Gehirnverletzungen

Im Bereich Neurowissenschaften gab es im vergangenen Jahrhundert wichtige Meilensteine, die zum Verständnis des damals wenig erforschten Nervensystems beitrugen und gleichzeitig Ergebnisse der Grundlagenforschung waren. Anatomische Studien von Tier- und Menschenleichen aus dem Mittelalter liessen bereits die Verbindungen zwischen Gehirn und peripheren Organen erkennen. Allerdings war es ein Rätsel, warum eine Verletzung des durch den Schädel geschützten Gehirns oder des im Wirbelkanal liegenden Rückenmarks zu einer irreversiblen Schädigung mit oft katastrophalen Folgen für die Betroffenen führte, während nach einer tiefen Schnittverletzung des Fingers die Nervenfasern in wenigen Wochen den Finger neu innervierten.

1911 trugen Wissenschaftler um Ramon y Cajal zur Unterscheidung von Zentral- und peripherem Nervensystem bei. Es war damals bereits bekannt, dass eine Verletzung des Gehirns oder Rückenmarks (zusammengefasst als Zentralnervensystem) zu bleibenden Schädigungen führt, während bei einer Verletzung des peripheren Nervensystems, wie z.B. im beschriebenen Fingerschnitt, die Nervenfasern spontan auswachsen und regenerieren. Allerdings war nicht klar, ob die Nervenfasern des adulten Zentralnervensystems das Potenzial auszuwachsen verloren hatten oder ob die Umgebung ein Auswachsen nicht zulies. In Transplantationsexperimenten durchtrennte Ramon y Cajal den Sehnerv eines Kaninchens und implantierte ein Stück Ischiasnerv als «Ersatzgewebe». Dabei beobachtete er, dass das zum peripheren Nervensystem gehörende Ischiasnervengewebe als Brücke diente, und Nervenfasern des Sehnervs über das Ischiasgewebe auswachsen konnten. Dieses Experiment war reine Grundlagenforschung, d.h., es resultierte nicht direkt in einer medizinischen Anwendung. Es war aber als neue Er-

kenntnis von zentraler Bedeutung für die Neurowissenschaften und später für die Entwicklung von Therapien für hirn- und rückenmarkverletzte Menschen, wie wir weiter unten erläutern werden.

Sogenanntes «neuronaies Tracing», eine Methode zur Anfärbung von Nervenzellen, ist eine Technik, welche die präzise Verfolgung von Nervenbahnen im Gewebe und das Studium ihrer Funktionen ermöglicht. Nachdem in den 1970er-Jahren der Mechanismus des Transports von Stoffen in der Nervenzelle entdeckt worden war, konnte einiges über die Eigenschaften und die Funktion von Nervenzellen in Erfahrung gebracht werden. Wissenschaftler lernten, wie sich im lebenden Tier unter Anästhesie Farbstoffe in einen Muskel oder in den Wirbelsäulenkanal infundieren lassen, die von Nervenzellen aufgenommen und transportiert werden. Tage später lassen sich in Gewebeschnitten die anatomischen Verbindungen zum Gehirn unter dem Mikroskop studieren. Neuronales Tracing wird heute standardmässig in der Grundlagenforschung verwendet, um das Nervensystem und seine Eigenschaften zu untersuchen.

Weitere wichtige Beiträge zum Studium des Zentralnervensystems bildeten die Weiterentwicklung der Mikroskopie und bildgebender Verfahren wie MRI (Magnetresonanz Spektroskopie). Sie eröffneten im 20. Jahrhundert auch in anderen Wissenschaftsgebieten zuvor unvorstellbare Einblicke in die Struktur und Funktion von Stoffen und Organen:

- Das in den 1930er-Jahren entwickelte Elektronenmikroskop erlaubte neu eine Vergrösserung von Präparaten von bis zu 1:1 000 000, während heute mit einem Lichtmikroskop bestenfalls eine 2000-fache Vergrösserung möglich ist. Das Elektronenmikroskop wird einerseits in der biomedizinischen Grundlagenforschung eingesetzt, um Oberflächen von Organismen zu untersuchen, es gibt aber auch Aufschluss über die Strukturen von Werkstoffen, um geringste Spuren von Fremdstoffen zu erkennen, die zu Schadensfällen führen könnten.
- Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen, die medizinisch in der Diagnostik und als Strahlentherapie bei Tumoren verwendet werden. Sie werden aber auch in den Materialwissenschaften zur Untersuchung von Texturen eingesetzt, oder für die Strukturanalyse wie beispielsweise der Strukturaufklärung der DNA.
- In den 1970er-Jahren wurde die Magnet-Resonanz-Bildgebung (MRI) entwickelt, mit der Schnittbilder eines Körpers erzeugt werden, welche eine Beurteilung der Organe und krankhafter Organveränderungen ermöglichen. Die Weiterentwicklung zur funktionellen MRI (fMRI) zur

Darstellung aktivierter Hirnareale findet heute regen Einsatz in der Medizin und tierexperimentellen Forschung.

Der Weg von der Grundlagenforschung zur Entwicklung einer Therapie für Querschnittgelähmte

Die Neurowissenschaften haben von all diesen technologischen Fortschritten profitiert und konnten im Bewusstsein dieser Erkenntnisse sowie unter Anwendung der beschriebenen und weiterer neuen Technologien einen Beitrag zum besseren Verständnis der Mechanismen der Regeneration und funktionellen Erholung des Zentralnervensystems leisten.

Aufbauend auf Ramon y Cajals Experimenten untersuchten wir am Hirnforschungsinstitut der Universität Zürich genauer, warum Gehirnnerven eines ausgewachsenen Tiers nicht regenerieren können. Fehlt ihnen ein «Wachstumsstoff» oder verhindert die Gehirnsumgebung die Regeneration? In Zellkulturexperimenten liessen wir Gehirnnerven entweder auf Gewebe von Ischiasnerven oder des Zentralnervensystems auswachsen; ähnlich wie bei y Cajal, machten die Gehirnnerven nur auf dem peripheren Nervengewebe Fortsätze. Das bedeutete, dass sie ein intrinsisches¹ Wachstumspotenzial hatten, aber das Gehirngewebe irgendwie ihr Wachstum hemmte. In weiteren Zellkulturexperimenten konnten wir zeigen, dass es im Zentralnervensystem nicht an Wachstumsfaktoren mangelte, sondern eine Komponente der Isolationsschicht der Nervenzellen, des Myelins, inhibierend² war für die Regeneration. Es handelte sich um ein Eiweiss, dem wir den Namen «Nogo» gaben. Aus Rinderrückenmark, das wir vom Schlachthof erhielten, reinigten wir biochemisch das Nogo auf. Liessen wir nun Nervenzellen des Gehirns oder der Peripherie auf aufgereinigtem Nogo auswachsen, so machten in beiden Fällen die Zellen keine Fortsätze; wir hatten somit das Molekül gefunden, das eine Regeneration des Gehirns oder Rückenmarks nach einer Verletzung verhinderte. Für uns Wissenschaftler war dies ein überraschendes und erfreuliches Ergebnis. Gleichzeitig war es reine Grundlagenforschung. Und was bedeutete dies für die Medizin? Was kümmerte dies die Patienten, die an einer Gehirn- oder Rückenmarksverletzung litten, deren Nervenfasern nicht regenerierten und denen eine Erholung oder Heilung vorenthalten blieb? Es war zu vermuten, dass das Eiweiss Nogo im Zentralnervensystemgewebe dieser Patienten vorkam, es jedoch (noch) keine Möglichkeiten gab, es zu eliminieren.

1 Intrinsisch: von innen her, nicht bedingt durch äussere Faktoren, in der Sache selbst begründet

2 inhibierend: hemmend

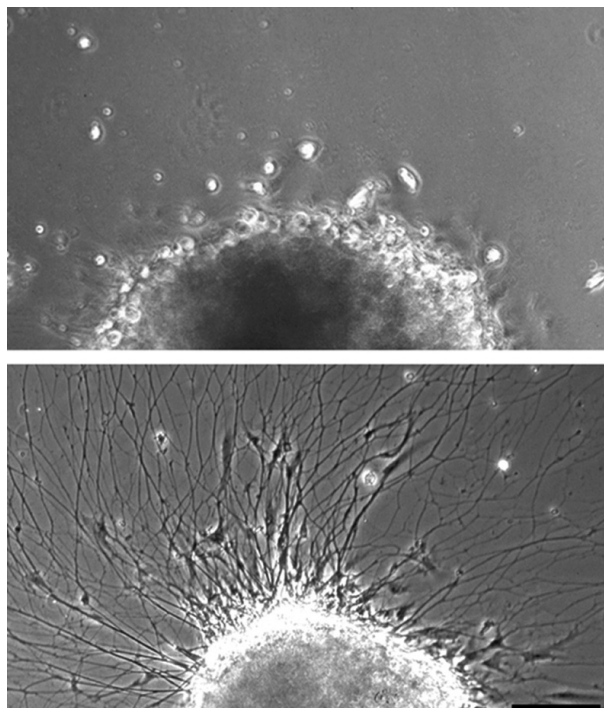


Abb. 1:

In Zellkulturexperimenten kann die Wirkung von Substanzen auf bestimmte Zelltypen getestet werden. Hier sind zwei Zellkulturexperimente mit Dorsalkurzelganglien abgebildet, die auf Myelin aus dem Zentralnervensystem wachsen. Im oberen Bild machen die Nervenzellen keine Fortsätze – weil das auf dem Myelin exprimierte Nogo-A Protein das Auswachsen hemmt – im Gegensatz zum unteren Bild, wo die Kultur mit funktionshemmenden anti-Nogo-Antikörpern behandelt wurden. Der Nachteil von Zellkulturexperimenten ist, dass sie keinen ganzen Organismus darstellen, weshalb neue Wirkstoffe oder Medikamente bzgl. ihrer Sicherheit und Wirkung immer auch im lebenden Organismus untersucht werden müssen, bevor sie für die klinische Prüfung zugelassen werden.

Auch uns stellte sich die Frage, wohin uns diese Erkenntnis führen sollte. Wollten wir auf der Ebene der Grundlagenforschung bleiben und uns auf die zellulären Mechanismen rund um Nogo und anderer Wachstumshemmer konzentrieren? Oder wagten wir den Schritt in einen lebenden Organismus, um dort nach Möglichkeiten zu suchen, Nogo auszuschalten? Wir entschieden uns für die zweite Variante. Es war ein Schritt in die Ungewissheit: Wir mussten eine geeignete Methode finden, mit der sich die Funktion von Nogo ausschalten lässt, ein geeignetes Tiermodell erarbeiten und Gebrauch machen von neuen Technologien wie neuronalem Tracing und modernen Bildgebungsverfahren bzw. neue technologische Ansätze generieren.

Um die Funktion von Nogo auszuschalten, entwickelten wir Antikörper. In den 1980er-Jahren war dies nur im Tier möglich. Wir impften Kaninchen und Mäuse mit Bruchstücken des Nogo-Eiweisses, worauf das Immunsystem dieser Tiere Antikörper gegen Nogo zu produzieren begann. Wir reinigten die Antiseren biochemisch auf und testeten sie auf

ihre Funktion in der Zellkultur. Mit diesem aufwendigen Verfahren gewannen wir verschiedene Antikörper, die spezifisch das Nogo-Eiweiss hemmten und dadurch ein Auswachsen von Nervenzellen des Zentralnervensystems in der Zellkultur zulassen. Gleichzeitig konnten wir den Antikörper für mikroskopische Analysen verwenden, um die genaue Lokalisation von Nogo zu zeigen.



Abb. 2:

Tiere werden in der Forschung eingesetzt für toxikologische Studien (hauptsächlich in der Industrie) und für Grundlagen- und präklinische Forschung. In unserem Falle halten wir Tiere, die bestimmte Aufgaben (wie Drücken eines Hebels, Greifbewegungen, Laufen über Leitern etc.) lernen und durchführen sollen; sie sind nur kooperativ, wenn sie keine Schmerzen und keine Angst haben. Das Austesten von neuen Wirkstoffen im lebenden Tier ermöglicht uns beispielsweise, allfällige Nebenwirkungen frühzeitig zu entdecken, Funktionsverbesserungen zu untersuchen und die optimale Dosierung und Applikation des Wirkstoffs zu bestimmen. Tierexperimente sind in der Schweiz durch die kantonalen Veterinärämter sowie das Bundesamt für Veterinärwesen BVET streng reglementiert und müssen durch Tierlizenzanträge genehmigt werden. Alle Mitarbeiter von Forschungsanstalten, die tierexperimentell arbeiten, müssen zudem eine Grundausbildung sowie regelmässige Weiterbildungskurse besuchen, die von der Europäischen Federation for Laboratory Animal Science Associations (Felasa) akkreditiert sind.

Als Tiermodell wählten wir die Ratte, der wir eine kleine Verletzung des Rückenmarks zufügen und sie in geeigneten Verhaltensanalysen untersuchen wollten. Die Ratte eignete sich aus unserer Sicht besonders gut, weil sie lernfähig, leicht zähmbar und leicht zu züchten ist. Vor Beginn der Tierexperimente galt es, verschiedene Hürden zu nehmen, denn die Regulierung von Tierexperimenten ist wohl kaum anderswo strenger als in der Schweiz. Alle in diese Tierexperimente involvierten wissenschaftlichen Mitarbeiter mussten einen von dem kantonalen Veterinäramt vorgeschriebenen, zertifizierten Tierkurs absolvieren und es wurden kostspielige Tierversuchsanträge geschrieben, die von der Tierversuchskommission genehmigt werden mussten. In den Tierversuchsanträgen werden im Detail Versuchsziel und Versuchsanordnung beschrieben, die Anzahl verwendeter Tiere wird aufgelistet und begründet, sowie der Schweregrad, d.h. das Ausmass des Lei-

dens für das Tier, abgeschätzt. Die Wissenschaftler verpflichten sich, die Anzahl Tiere im Experiment sowie das Leiden der Tiere so gering wie möglich zu halten. Die Tiere erhalten höchste Aufmerksamkeit bzgl. ihrem Wohlbefinden, sie erhalten Schmerzmittel oder Antibiotika wenn nötig und werden mit humanmedizinischen Verfahren vor einem Eingriff narkotisiert. Eine wohlwollende Behandlung der Tiere ist auch deshalb wichtig, weil sich Tiere, die Schmerzen oder Angst haben, bei Trainings- oder Verhaltensanalysen nicht kooperativ verhalten.

Als wir alle nötigen Genehmigungen beisammen hatten, starteten wir unter strenger Kontrolle durch das Veterinäramt mit der Behandlung der ersten Ratten. Die Tiere erhielten eine partielle Verletzung des Rückenmarks und gleichzeitig wurden ihnen Nogo-Antikörper produzierende Zellen implantiert. Bereits zwei Wochen nach dem Eingriff und nach neuronalem Tracing konnten wir in histologischen Schnitten mehr als 10 mm auswachsende Nervenfaser identifizieren, während bei unbehandelten Tieren eine spontane Regeneration von maximal 1 mm zu sehen war. Ein erster Durchbruch war geschafft: Wir konnten in einem komplexen Organismus verletzte Nervenfaser des Rückenmarks zum Auswachsen anregen!

Gleichzeitig stellten sich uns neue Fragen: Wohin wuchsen diese regenerierenden Nervenfaser? Konnten sie funktionelle Verbindungen machen, d.h., profitierten die Tiere auch, indem sie beispielsweise die Steuerung gewisser Bewegungen oder Bewegungsmuster zurückgewannen?

Mit Hilfe von zum Teil eigens entwickelten Verhaltensanalysen konnten wir zeigen, dass die Tiere auch funktionell stark von einer Nogo-Antikörper-Therapie profitierten: Sie konnten nach einer teilweisen Lähmung eines Beins beim Gehen über Leitern oder beim Schwimmen dieses Bein vermehrt und genauer einsetzen, sie konnten besser nach Zuckerkügelchen greifen und gewannen die Kontrolle über die Blase zurück.

Nach mehr als 15 Jahren Grundlagenforschung liessen sich nun auch Kritiker des Regenerationspotenzials des Zentralnervensystems überzeugen. Vielleicht könnte ein medizinisch-therapeutischer Ansatz für querschnittsgelähmte oder hirnverletzte Menschen einmal greifbar werden.

Die Rolle industrieller Partner und der Behörden

Bevor mit klinischen Prüfungen beim Patienten begonnen werden darf, muss neben der bereits bestätigten Wirksamkeit auch die Verträglichkeit des Wirkstoffs im Tierversuch gezeigt werden. Dies wird vom Gesetzgeber zum Schutz des Patienten so vor-

geschrieben. In unserem Fall verlangten die Gesundheitsbehörden zudem, dass die Nogo-Antikörper an einem zweiten, dem Menschen möglichst ähnlichen Tiermodell getestet würden. Diese Vorphase eines Therapeutikums auf dem Weg zur klinischen Prüfung wird «Präklinik» genannt; Tierexperimente spielen dabei eine zentrale Rolle.

Nachdem wir im biomedizinischen Labor einen Ratten-spezifischen Antikörper gegen Ratten-Nogo verwendeten, entwickelten wir nun einen Menschen-spezifischen Nogo-Antikörper. Dieser sollte zudem hochrein und in grossen Mengen zur Verfügung stehen, was nur mit Hilfe eines industriellen Partners möglich war, der die nötige Infrastruktur, Personal und finanzielle Mittel beisteuerte. Vor der Freigabe einer klinischen Studie müssen die Ethikkommissionen der Länder und Spitäler, in welchen die klinische Studie durchgeführt werden soll, die Verträglichkeit der Therapie und den potenziellen Nutzen für den Patienten beurteilen. Ihre Entscheidung beruht hauptsächlich auf publizierten Resultaten der Grundlagenforschung inklusive bzw. hauptsächlich der tierexperimentellen Daten.

Die Therapierung einer kleinen Anzahl Makaken mit menschlichen anti-Nogo-Antikörpern war somit unumgänglich, wenn wir den Schritt in die Klinik machen wollten.

Die äusserst aufwendigen und teuren Affenexperimente mussten mit grösster Sorgfalt geplant werden; auch hier galt der Grundsatz, das Tier darf so wenig wie möglich beeinträchtigt werden oder leiden. Die feinmotorische Steuerung der Hand eines Affen lässt ähnlich dem Menschen ein Greifen mit Daumen und Zeigfinger zu (Pinzettengriff). Einer geringen Anzahl Affen wurde somit eine kleine Verletzung im Rückenmark gesetzt, welche zu einer Störung der Fingerbewegungen der rechten Hand führte. Daraufhin wurden die Tiere über Monate bezüglich einer funktionellen Regeneration ihrer Greifbewegungen beobachtet. Zu unserer Überraschung war die Erholung deutlich grösser als erwartet: Die Affen, die mit Nogo-Antikörpern behandelt wurden, trainierten ihre Handfeinmotorik beim Pinzettengriff in kleine Vertiefungen und konnten nach wenigen Wochen die Bewegungsabläufe nahezu wieder perfekt durchführen. Unbehandelte Kontrolltiere blieben gelähmt.

Toxikologische Studien zur Verträglichkeit der Nogo-Antikörper wurden von unserem Industriepartner ebenfalls an Ratten und Affen durchgeführt. Die verträgliche Dosis eines neuen Therapeutikums muss vor Beginn einer klinischen Studie am Tier festgestellt werden, um katastrophale Folgen für den Menschen bestmöglich auszuschliessen.

Nachdem die ersten experimentellen Hinweise über den Hemmstoff Nogo in den späten 1980er-Jahren gefunden wurden, liefen die Vorbereitungen auf die klinische Prüfung der Nogo-Antikörper von 2001–2006: Herstellung und tierexperimentelles Testen der humanen anti-Nogo-Antikörper, toxikologische Studien, Beurteilung durch die Ethikkommission und Ausarbeitung eines Studienprotokolls. Im Sommer 2006 wurde die Sicherheitsstudie (Phase I der klinischen Prüfung) mit akut verletzten paraplegischen Patienten in mehreren Paraplegiezentren in Europa gestartet. In den vergangenen 4 Jahren sowie bei der derzeitigen Vorbereitung für die Phase-II-Studie, wo die Wirksamkeit der Therapie nachgewiesen werden muss, traten immer wieder neue Fragen auf, von denen einige über tierexperimentelle Ansätze beantwortet werden konnten. Hier zwei Beispiele:

- Was ist das Zeitfenster, in dem der anti-Nogo-Antikörper verabreicht werden muss, um die grösstmögliche Wirksamkeit zu erzielen? Bei den Ratten konnten wir feststellen, dass dies in den ersten sieben Tagen nach der Verletzung, also sehr früh, stattfinden muss. Diese Erkenntnis ist natürlich nicht direkt auf den Menschen übertragbar, weil der physiologische Ablauf nach einer Verletzung des Zentralnervensystems beim Menschen zeitlich nicht übereinstimmt mit dem der Ratte (die Ratte verbessert z.B. ihre Motorik während 4 bis 6 Wochen nach der Verletzung, während sich beim Menschen auch 6 Monate später noch Verbesserungen messen lassen). Das Zeitfenster in der laufenden klinischen Studie beträgt demnach 5 bis 28 Tage.
- Welchen Effekt haben gleichzeitiges oder aufeinanderfolgendes Rehabilitationstraining und die Gabe von anti-Nogo-Antikörpern? Wir konnten in Rattenexperimenten zeigen, dass eine zeitlich gestaffelte, aufeinanderfolgende Therapierung eine deutlich bessere Erholung zur Folge hat. Gleichzeitig untersuchen wir intensiv, wie man das Therapieschema auf individuell unterschiedliche Schädigungen des Rückenmarks oder Gehirns anpassen soll.

Unser Beitrag zur Grundlagen- und angewandten Forschung

Aus Sicht der Medizin und vielleicht dereinst auch der Patienten steht die Entwicklung der Nogo-Antikörper-Therapie im Vordergrund unserer Forschung. Gleichzeitig haben wir aber auch wesentlich zur neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung beigetragen: Anatomische Studien mit Hilfe von neuronalem Tracing und bildgebenden Verfahren wie fMRI gaben Aufschluss über die Funktion, die Verknüpfung gewisser Gehirn- und Rückenmark-Regionen

sowie die Plastizität oder Anpassungsfähigkeit dieser Regionen nach einer Verletzung; auf zellulärer Ebene konnten wir den potentesten Nervenwachstumshemmer identifizieren und in bestimmten Zelltypen lokalisieren; auf molekularer Ebene beginnen wir, die Zusammenhänge seiner Funktion und seinen Signalmechanismus zu verstehen. Wir entwickelten und verbesserten Tiermodelle, die heute weltweit Standard sind für die Erarbeitung und das Austesten neuer Therapieansätze für Rückenmark- und Hirnverletzungen. Wir leisteten Beiträge zum besseren Verständnis und zur Messung der Effekte von Training oder Rehabilitation. Neben der Entwicklung der Nogo-Antikörper-Therapie trägt unsere Forschung im Austausch mit Ingenieuren, Therapeuten und Ärzten bei zur Entwicklung neuartiger orthopädischer Hilfsmittel zur Unterstützung der Rehabilitation sowie zu einer vermehrten Eigenständigkeit von rückenmark- und hirnverletzten Menschen.

.....✂.....

Mitgliedschaft beim Verein «Forschung für Leben»

- ☐ Ich werde gerne Mitglied
des Vereins «Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
(Studierende sind gratis, bitte Fotokopie der
aktuellen Legi dieser Anmeldung beilegen.)
- ☐ Ich/wir werde(n) gerne Gönner
des Vereins «Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name:

Vorname:

Adresse:

PLZ / Ort:

Telefon:

E-Mail:

Bitte einsenden an:

«Forschung für Leben», Postfach 876, CH-8034 Zürich
Fax: 044 365 30 80, Mail: info@forschung-leben.ch