

Zittern in Zahlen

Was im Gehirn eines Parkinsonpatienten geschieht, beschäftigt nicht nur Mediziner. Am Bernstein Center Freiburg haben Ingenieure ein Computermodell entwickelt, das die Genese und Therapie der »Schüttellähmung« zu verstehen hilft.

VON GUNNAR GRAH UND ARVIND KUMAR

AUF EINEN BLICK

Berechnetes Leiden

1 Theoretische Neurowissenschaftler versuchen, Hirnerkrankungen wie Morbus Parkinson am Computer zu modellieren.

2 Ein von Freiburger Ingenieuren und Mathematikern ersonnenes Computermodell kann die bei Parkinsonpatienten auftretenden Aktivitätsschwankungen in bestimmten Hirnarealen nachbilden.

3 Das Modell sagt vorher, dass eine tiefe Hirnstimulation die krankhaften Oszillationen auch mit deutlich weniger Reizen unterdrücken könnte.

Manche spannende Erkenntnisse über die Funktionsweise unseres Gehirns gewinnen Forscher weder in der Klinik noch im Labor – es genügt mitunter schon die Festplatte eines Computers. So experimentieren Wissenschaftler an der Universität Freiburg mit einem Programm, das Hirnvorgänge simuliert.

Die Regeln, nach denen der Rechner arbeitet, wählten die Forscher mit Bedacht. Sie stützten sich dabei auf das, was wir über Hirnzellen und ihre Verbindungen untereinander wissen. Der Computer wurde programmiert, mehrere eng miteinander verknüpfte Bereiche im Innern des menschlichen Gehirns nachzubilden. Allerdings kein beliebiges Gehirn – sondern das eines Parkinsonpatienten.

Was nutzt ein Computermodell bei der Erforschung der Parkinsonkrankheit? Wir wollen damit eine wichtige Brücke schlagen: Wie hängen die Vorgänge in den betroffenen Hirnbereichen mit den Symptomen der Patienten zusammen? Hier wäre das Zittern zu nennen, dem die Krankheit ihren ursprünglichen Namen »Schüttellähmung« verdankt (siehe GuG 9/2005, S. 20). Und wie kommt es, dass jede noch so kleine Bewegung von vielen Betroffenen enorme Willensanstrengung erfordert? Es ist keineswegs offensichtlich, warum krankheitsbedingte Veränderungen im Gehirn solche Symptome hervorrufen.

Je besser wir verstehen, wie sich Veränderungen einzelner Nervenzellen auf das gesamte

Netzwerk des Denkkorgans auswirken, desto eher können wir auch erklären, wie und warum bestimmte Therapien wirken. Womöglich hilft es sogar, neue Ansätze zu entwickeln.

Ihren Ausgang nimmt die Parkinsonkrankheit in den tief im Gehirn liegenden Basalganglien, die eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle von Bewegungen spielen (siehe Grafik S. 71 und GuG 10/2006, S. 68). Hierzu gehört eine Region, die Substantia nigra genannt wird und deren Nervenzellen den Botenstoff Dopamin produzieren. Diese Zellen sterben bei Parkinsonpatienten aus unterschiedlichen Gründen ab. Genetische Ursachen können genauso dahinterstecken wie Erschütterungen des Gehirns, wie sie beispielsweise Boxer erleiden. Als berühmtes Beispiel hierfür gilt der an Morbus Parkinson erkrankte Boxweltmeister Muhammad Ali.

Wenn nur wenige Zellen zu Grunde gehen, wirkt sich das nicht weiter dramatisch aus – tatsächlich kann die Substantia nigra ihre Funktion noch sehr lange aufrechterhalten. Erst wenn etwa 80 Prozent der Dopamin produzierenden Zellen verschwunden sind, können die übrigen Neurone den Verlust nicht mehr ausgleichen: Nun macht sich die Krankheit bemerkbar.

Um die typischen Kennzeichen der Störung zu ergründen, experimentieren Forscher mit Tieren, bei denen sich eine vergleichbare Krankheit mit den entsprechenden Symptomen künstlich hervorrufen lässt. Bei Versuchstieren kann man außerdem die Aktivität einzelner Nervenzellen mit Elektroden messen. So zeigten die



MIT FRDL GEN. VON GUNNAR GRAH, BCF, UNIVERSITÄT FREIBURG

Physiologen Wolfram Schultz und Urban Ungerstedt am Karolinska-Institut in Stockholm bereits 1978, dass der Untergang von Zellen in der Substantia nigra bei Ratten die Aktivität von Neuronen in einer benachbarten Region, dem Striatum, erhöht. Normalerweise hemmt die Substantia nigra dieses Areal – fällt die Blockade aus, können die Zellen des Striatums offenbar ungebremsst feuern.

Dass eine erhöhte Aktivität von bestimmten Regionen der Basalganglien die Parkinsonkrankheit auslöst, konnten der Neurologe Anatol Kreitzer und seine Kollegen von der University of California in San Francisco 2010 nachweisen. Sie aktivierten bei Mäusen gezielt Neurone der Basalganglien. Tatsächlich zeigten die Tiere daraufhin die klassischen Symptome: Sie bewegten sich langsamer oder erstarrten völlig.

Die Aktivität der Basalganglien scheint bei Parkinsonpatienten aber nicht einfach nur überzuschießen. Vielmehr schwankt sie in ihrer »Feuerrate« – also in der Frequenz der elektrischen Impulse. Hiervon sind vor allem zwei miteinander verknüpfte Regionen betroffen, die ebenfalls

zu den Basalganglien zählen: der Globus pallidus und der Nucleus subthalamicus. Beide halten die Schwankungen in einem diffizilen Wechselspiel aufrecht – es entsteht eine Art Teufelskreis lähmender Aktivität, den das Gehirn nicht von allein durchbrechen kann.

Der Globus pallidus ist vor allem dafür zuständig, Bewegungen anzustoßen. Bei Gesunden regen sich seine Neurone beinahe ständig; nur wenn sie kurz pausieren, können willkürliche Bewegungen begonnen werden. Möglicherweise stören bei Parkinsonpatienten die ausufernden Feuersalven dieses Startsignal, weil dadurch die neuronale Aktivität nie ganz zum Erliegen kommt. Den Betroffenen fällt es folglich oft sehr schwer, Willkürbewegungen zu starten.

Diesen Zusammenhang zwischen den Oszillationen der Hirnaktivität und den Bewegungsproblemen der Erkrankten haben Mediziner lange nur vermutet. So wurde die Parkinsonkrankheit auch für Wissenschaftler anderer Fachgebiete interessant: Physiker und Ingenieure verfügen über ein breites Arsenal an mathematischen Methoden, um schwingende Systeme zu analy-

Hoch vernetzt

Das natürliche Nervennetz des Gehirns lässt sich im Rechner (Vernetzungsplan simulierter Neurone rechts im Bild) nachahmen. Theoretische Neurowissenschaftler wollen mit derartigen Computermodellen ergründen, wie unser Denkkorgan funktioniert.

sieren. Als theoretische Neurowissenschaftler könnten sie die genaueren Ursachen dafür finden, wieso die miteinander verschalteten Hirnareale in krankhafte Aktivitätszyklen verfallen.

Die Bremse ausbremsen

Ein naheliegender Kandidat für die Erzeugung von Schwingungen ist die Rückkopplung. Hier beeinflusst ein Teil eines Systems einen anderen, welcher seinerseits wieder auf ersteren zurückwirkt. Den Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus hatten Forscher schon länger als Rückkopplungskreis im Visier. Denn bereits 1998 beschrieben Dietmar Plenz und Stephen Kitai von der University of Tennessee, wie die Neurone der beiden Areale in ihrer Aktivität selbst dann oszillierten, wenn sie losgelöst vom Rest des Gehirns in einer Nährlösung lagen.

2011 stellte unsere Arbeitsgruppe in Freiburg einen einfachen und biologisch plausiblen Mechanismus vor, der nicht nur die Entstehung der Symptome, sondern auch die Wirkung verschiedener Behandlungen erklärt. Dabei richteten wir unser Augenmerk auf einen Teil des Gefüges, der

bislang wenig Beachtung fand: den Einfluss des Striatums auf die Rückkopplung zwischen Globus pallidus und subthalamischem Kern (siehe »Schaltplan des Zitterns« unten).

Hirnzellen können einander entweder erregen oder hemmen. Die Hemmung einer hemmenden Zelle kann wiederum zur Erregung nachgeschalteter Zellen führen. Genau dies dürfte bei der Parkinsonkrankheit geschehen: Der Tod von Dopamin produzierenden Neuronen in der Substantia nigra steigert die Aktivität im Striatum. Dessen Zellen dämpfen den Globus pallidus. Dieser hemmt normalerweise Neurone des Nucleus subthalamicus – ohne die Bremswirkung wird die Hirnregion also überaktiv. Der subthalamische Kern besitzt seinerseits erregende Verbindungen zurück zum Globus pallidus und erhöht nun dessen Aktivität – was wiederum den Nucleus subthalamicus drosselt. Der Rückkopplungskreis ist geschlossen; durch die gegenseitige Erregung und Hemmung kommt es zu typischen Aktivitätszyklen. Das System ist in Schwingung versetzt, aus der es kein Entkommen gibt.

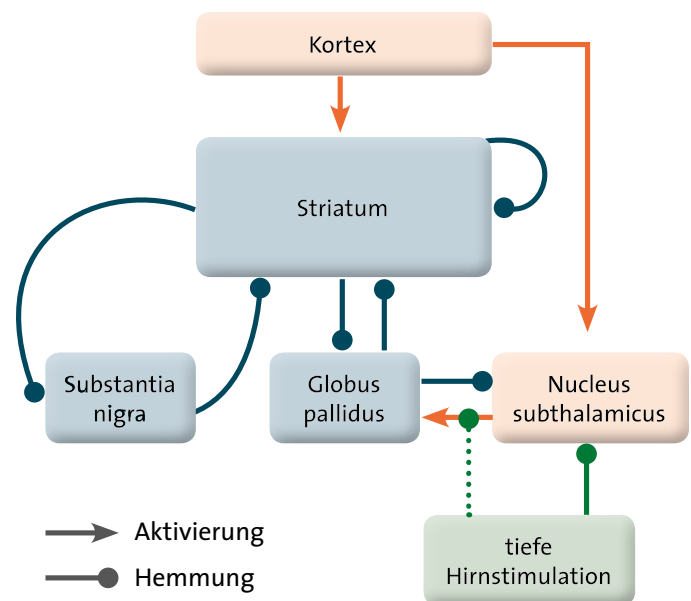
Schaltplan des Zitterns

Um die Vorgänge im Gehirn eines Parkinsonpatienten im Computer zu simulieren, gingen die Wissenschaftler um Arvind Kumar von einem vereinfachten Netzwerkmodell aus. Demnach spielt das zu den Basalganglien zählende Striatum bei der Krankheit eine Schlüsselrolle. Es empfängt Signale (orange) aus dem Kortex und hemmt (blau) seinerseits den Globus pallidus.

Steigt nun die Aktivität des Striatums (etwa durch den Untergang von Dopamin produzierenden Zellen der benachbarten Substantia nigra), wird die Aktivität im Globus pallidus gehemmt. Dieser

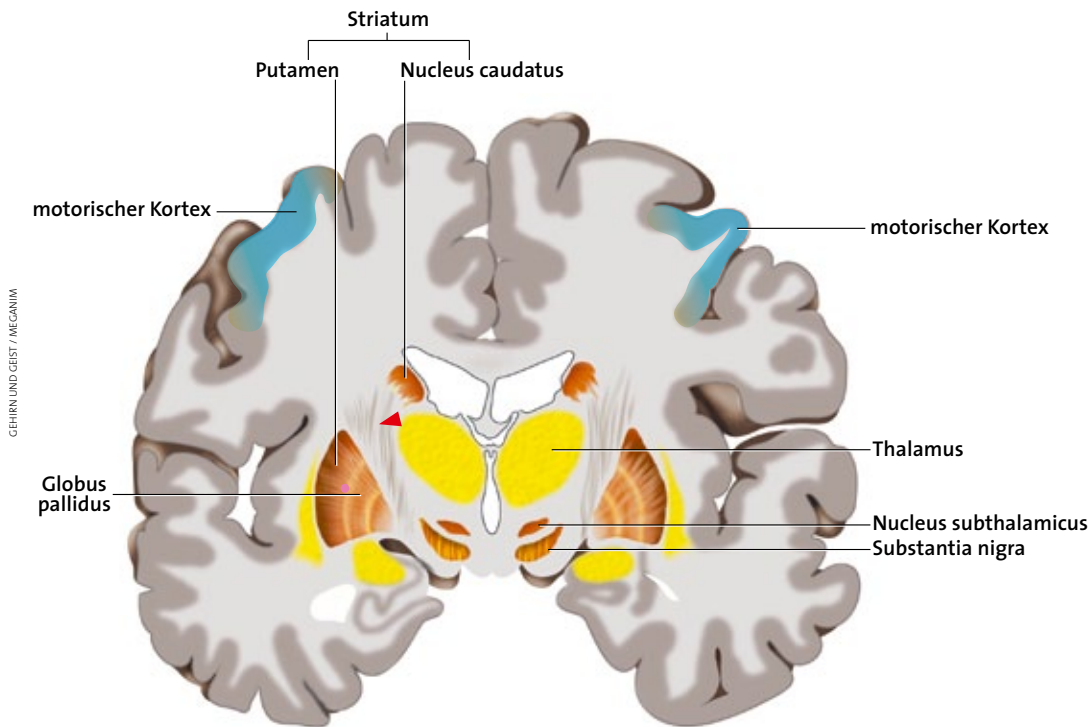
dämpft den Nucleus subthalamicus. Dessen Aktivität nimmt also zu, da die Hemmung durch den Globus pallidus schwächer ausfällt. Ein aktiver subthalamischer Kern regt jedoch durch eine Rückkopplungsschleife den Globus pallidus – und damit dessen hemmende Wirkung – wieder an. Das System bremst sich aus und gibt sofort wieder Gas – es gerät in Schwingung (siehe Bild S. 72). Damit ist eine normale Bewegungskoordination, die wesentliche Aufgabe der Basalganglien, nicht mehr möglich.

Mittels tiefer Hirnstimulation lässt sich dieser Teufels-



kreis durchbrechen: Elektroden lähmen durch elektrische Impulse den Nucleus subthalamicus beziehungsweise seine Aktivierung des Globus pal-

lidus. Die neuronalen Oszillationen werden gestoppt, und die Basalganglien können wieder Muskelbewegungen kontrollieren.



Tief im Gehirn

Eine entscheidende Rolle bei der Bewegungskoordination spielen die unterhalb der Großhirnrinde (Kortex) liegenden Basalganglien. Zu ihnen gehört der Streifenkörper oder das Corpus striatum, das sich wiederum aus dem Schweifkern (Nucleus caudatus) und dem Schalenkörper (Putamen) zusammensetzt. Unmittelbar neben dem Putamen schließt sich der in Hirnpräparaten blass erscheinende Globus pallidus an (von lateinisch: pallidus = blass). Ebenfalls zu den Basalganglien zählen der Nucleus subthalamicus und die schwarze Substanz, die Substantia nigra.

Bislang handelt es sich hierbei nur um eine Theorie davon, wie es im Gehirn ablaufen *könnte*. Auf direktem Weg – etwa mit einem Tierexperiment – lässt sich die Hypothese allerdings nicht überprüfen. Dazu müsste man Hirnzellen und ihre Verbindungen gezielt beeinflussen sowie die sich daraus ergebenden Muster an vielen Orten gleichzeitig messen. Das ist unmöglich und wird es auf absehbare Zeit auch bleiben.

Hier kommt die theoretische Neurowissenschaft abermals zum Zug: Von der physikalisch-mathematischen Beschreibung eines Systems zu seiner Simulation im Computer ist es ein vergleichsweise kleiner Schritt, da Programme auf den gleichen logischen Prinzipien aufbauen. Die große Herausforderung liegt vielmehr darin, den richtigen Grad der Vereinfachung zu finden. Das Modell sollte idealerweise so komplex sein, dass es reproduzieren kann, was wir im Gehirn beobachten – aber nicht komplexer als unbedingt nötig. Wenn ein solches Modell alles, was wir über das Gehirn wissen, berücksichtigte, hätten wir lediglich ein hochkompliziertes System, das wir nicht verstehen, durch ein anderes ersetzt.

Ein Computermodell musste also her! Wie jedes gute Modell sollte es sowohl Beobachtungen deuten als auch unbekannte Eigenschaften vorhersagen. Wir wollten möglichst alle beteiligten

Hirnstrukturen samt bekannten Verschaltungsmustern einbeziehen, beschränkten uns aber bei der Simulation auf wenige tausend Nervenzellen. Tatsächlich erzeugte unser Modell die gleichmäßige Aktivität eines gesunden Gehirns sowie ebenfalls die für Morbus Parkinson charakteristischen Oszillationen (siehe Bild S. 72).

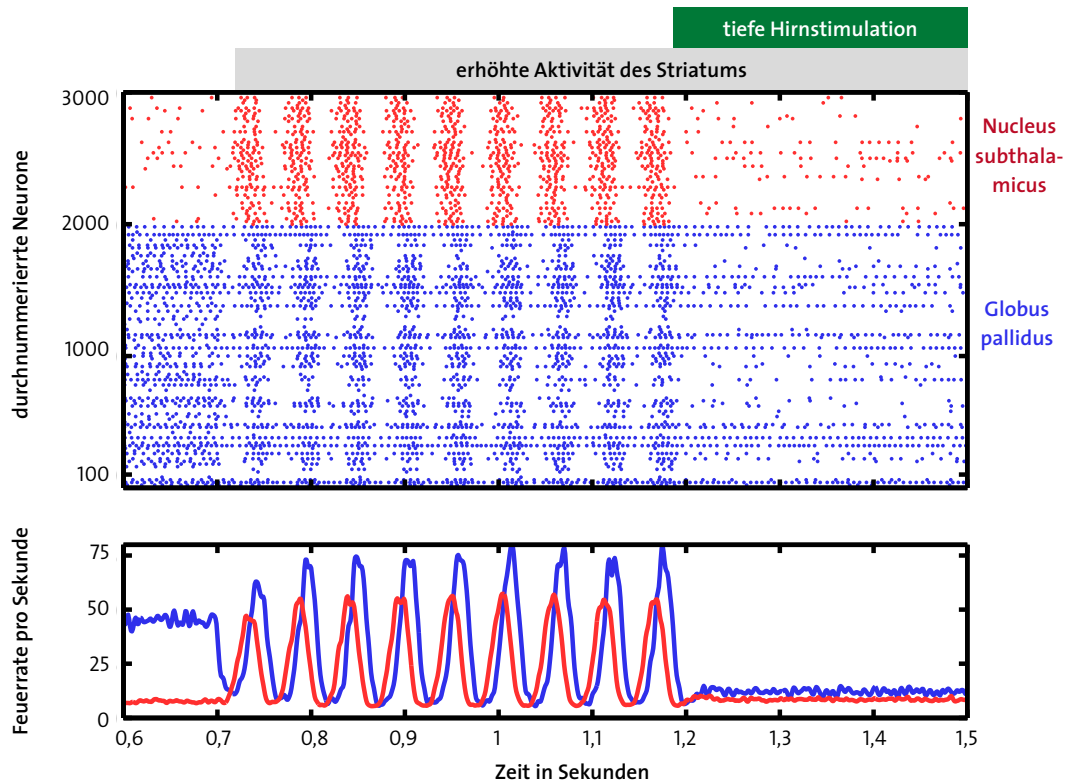
Zu Risiken und Nebenwirkungen

Doch nicht nur die Symptome galt es zu erklären. Auch die Wirkung unterschiedlicher Behandlungsansätze sollte sich am Rechner darstellen lassen. Ein Beispiel hierfür ist die Substanz Levodopa (auch L-Dopa genannt), die vor allem im Frühstadium der Krankheit verschrieben wird. Es handelt sich um eine Vorstufe des Dopamins, die im Nervensystem zu dem Neurotransmitter umgebaut wird und somit dessen Mangel in der Substantia nigra behebt (siehe GuG 9/2005, S. 20). Für unser Modell bedeutet das: Der ursprüngliche Auslöser der krank machenden Veränderungen in der Hirnaktivität fällt weg – das System bleibt im Gleichgewicht.

Der Einsatz von Levodopa birgt allerdings Nachteile. Die Aufnahme ins Nervensystem bleibt nicht örtlich begrenzt, das gesamte Gehirn wird von dem Botenstoff sprichwörtlich überflutet. Nebenwirkungen wie überschießende Be-

Feuer frei!

Am Computer lassen sich die Vorgänge im Gehirn eines Parkinsonpatienten simulieren. Die obere Grafik zeigt Aktionspotenziale individueller Neurone im Nucleus subthalamicus (rot) sowie im Globus pallidus (blau); unten sind sie als Feuerraten aufgetragen. Im gesunden Zustand erweist sich der Globus pallidus als rege, während Zellen im subthalamischen Kern nur vereinzelt feuern. Bei einer krankhaft erhöhten Aktivität im vorgeschalteten Striatum (grauer Balken oben) verfallen Nucleus subthalamicus und Globus pallidus in rhythmische Schwingungen. Mittels tiefer Hirnstimulation (grüner Balken) lässt sich der subthalamische Kern lähmen; die Oszillationen bleiben dann aus.



MITTEL: GEN VON ARVIND KUMAR UND GUNNAR GRAH

wegungen oder Halluzinationen können die Folge sein. Zudem vermag auch Levodopa irgendwann die Krankheitssymptome nicht mehr einzudämmen.

Neurochirurgen griffen daher an einer anderen Stelle in das System ein – und zwar ziemlich rabiāt. Sie entfernten oder zerstörten den Nucleus subthalamicus. Tatsächlich verschwanden daraufhin die typischen Auswirkungen der Krankheit auf den Bewegungsapparat.

Betrachten wir unser Modell, leuchtet diese Wirkung ein: Ein Teil des Rückkopplungskreises ist zerstört, Schwingungen in der Aktivität der Nervenzellen sind damit ausgeschlossen. Der Preis ist jedoch hoch: Das Gehirn wird zum Teil unwiederbringlich vernichtet. Als Folge des Eingriffs traten bei manchen Patienten Persönlichkeitsveränderungen auf, während die positiven Effekte mit der Zeit nachließen.

Am gleichen Ort greift eine moderne Behandlungsform an: Bei der tiefen Hirnstimulation senden feine Drähte gleichmäßige elektrische Impulse in den subthalamischen Kern. Hirnchirurgen verlegen diese Drähte in einer äußerst diffizilen Operation, ist doch die Zielregion auf allen Seiten vom Großhirn umgeben. Bevor die behan-

delnden Ärzte diesen Schritt wagen, schöpfen sie daher üblicherweise zunächst das Spektrum der verfügbaren Parkinsonmedikamente aus.

Ein Erfolg des Eingriffs kann nicht garantiert werden. Bei 30 Prozent der operierten Patienten verbessern sich die Symptome kaum, ähnliche Nebenwirkungen wie bei der chirurgischen Entfernung von Hirngewebe treten mitunter ebenfalls auf. Doch wenn die Behandlung hilft, sind die Effekte oft beeindruckend: Sobald der Patient anfängt zu zittern, aktiviert er seinen Stimulator – und schaltet so im wahrsten Sinn des Wortes die Krankheitssymptome per Knopfdruck aus.

Obwohl Mediziner die tiefe Hirnstimulation schon seit etlichen Jahren einsetzen (siehe GuG 11/2008, S. 60), wissen sie immer noch nicht genau, warum sie eigentlich wirkt. Kann unser Computermodell hier weiterhelfen?

Im besagten Rückkopplungskreis erregt der Nucleus subthalamicus den Globus pallidus – die Hirnstimulation sollte daher Ersteren hemmen. Doch tragen die Elektroden nicht künstlich noch mehr Aktivität in diese Region hinein? Vermutlich ermüden die unnatürlich schnellen Impulse des Stimulators die Zellen des subthalamischen Kerns und hindern sie so daran, eigene

Aktionspotenziale zu erzeugen. Damit ist diese Hirnregion effektiv abgeschaltet – so als wäre sie gar nicht mehr vorhanden. Das erklärt auch, wie-so die Nebenwirkungen der Stimulation denen einer operativen Entfernung ähneln.

Nebenwirkungen können ebenfalls helfen, den Zusammenhang zwischen Nervenzellaktivität und den so genannten höheren Hirnleistungen besser zu verstehen. Die Arbeitsgruppe von Günther Deuschl von der Universität Kiel schilderte hierzu 2004 einen aufschlussreichen Effekt: Die Forscher ließen Parkinsonpatienten den so genannten Stroop-Test absolvieren, bei dem die Buchstabenfarbe eines Farbworts genannt werden soll – also etwa »Grün« bei dem in grüner Schrift geschriebenen Wort »Rot« (siehe GuG 6/2010, S. 24). Wer hier seinem ersten Impuls folgt, liegt meist falsch. Interessanterweise schnitten Probanden schlechter ab, sobald sie ihren Stimulator aktivierten. Das Gerät setzte also die Fähigkeit herab, Aktionen zu unterdrücken. Wie lässt sich das erklären?

Hilfreiche Schwingungen

Wie wir vermuten, treten Schwingungen zwischen Nucleus subthalamicus und Globus pallidus auch bei Gesunden auf und erlauben ihnen, innezuhalten und eine Entscheidung abzuwägen. Diese Zustände sind jedoch sehr kurzlebig, während sie bei Parkinsonpatienten andauern und damit das Innehalten in eine Lähmung verwandeln. Die tiefe Hirnstimulation unterbindet nun jegliche Oszillationen, indem sie den subthalamischen Kern lahmlegt. Damit verhindert sie wohl auch jene sinnvollen Schwingungen, die uns in Entscheidungsmomenten davor bewahren, überstürzt zu handeln.

Ein theoretisches Modell sollte nicht nur in der Lage sein, Krankheitssymptome sowie Therapieansätze zu erklären. Viel wichtiger wäre es, den Weg zu neuen Behandlungen zu weisen. Einige Denkanstöße kann unser Modell bereits jetzt liefern. So zeigt es, dass ein Hirnstimulator selbst dann noch die krankhaften Oszillationen unterdrücken könnte, wenn er mit halber Impulsrate feuerte. Möglicherweise ließen sich so Nebenwirkungen vermeiden, ohne die positiven Effekte zu verringern. Auf jeden Fall kosteten halb so viele Stimulationen auch nur halb so viel

Energie – die Batterien des Implantats würden deutlich länger halten. Vor allem aber erscheint es uns sinnvoll, bereits die Neurone des Striatums zu hemmen, mit denen die gestörte Dynamik unserem Rechenmodell zufolge beginnt.

Freilich dürfen wir nicht unterschlagen, dass der Computer die Vorgänge im Gehirn massiv vereinfacht. Weitere Hirnregionen könnten an der Parkinsonkrankheit beteiligt sein, deren Einfluss wir nicht simuliert haben. Genauso ist es denkbar, dass manche Symptome an ganz anderen Orten im Gehirn oder durch Prozesse entstehen, die unser Modell nicht abbildet. Daher kann die theoretische Neurowissenschaft zwar helfen, das Gehirn besser zu verstehen, doch letztlich arbeitet sie mit Abstraktionen und nicht mit lebenden biologischen Strukturen.

Theoretische Modelle von Hirnfunktionen könnten wichtige Hilfestellung auch bei anderen Krankheiten leisten, etwa bei bestimmten Formen von Depression, Epilepsie, Schizophrenie oder Posttraumatischer Belastungsstörung. Allerdings scheint Morbus Parkinson eine relativ einfache – wenn auch leider bislang unheilbare – Funktionsstörung zu Grunde zu liegen. So besteht die realistische Hoffnung, dass wir uns durch theoretische Modelle und Simulationen ein Bild von einem so komplexen Gebilde wie dem Gehirn und seinen Störungen machen können – und dass uns der Computer auch in Zukunft zu neurowissenschaftlichen Erkenntnissen verhilft. ~



Arvind Kumar hat in Pilani (Indien) Elektrotechnik und in Freiburg Neurobiologie, Biophysik und theoretische Neurowissenschaften studiert. Nach seiner Promotion forschte er an der Brown University in Providence (USA), bevor er 2008 als Arbeitsgruppenleiter ans Bernstein Center Freiburg ging. Im Rahmen des Exzellenzclusters »BrainLinks-BrainTools«, in dem Neurowissenschaftler und Informatiker eng zusammenarbeiten, beschäftigt er sich mit der Dynamik neuronaler Netzwerke. **Gunnar Graß** ist promovierter Biologe und seit 2008 für die Öffentlichkeitsarbeit des Bernstein Center Freiburg sowie des Exzellenzclusters »BrainLinks-BrainTools« verantwortlich. Als ausgewiesenen Nichttheoretiker faszinieren ihn noch immer die Möglichkeiten mathematischer Modelle, das Gehirn besser zu verstehen.



Namenspatron

Der englische Arzt **James Parkinson** (1755–1824) beschrieb 1817 die heute nach ihm benannte Krankheit als »Schüttellähmung«. Er erfasste dabei bereits die wichtigsten Symptome: Zittern, Muskelsteifheit sowie Gangstörungen.

Literaturtipp

Sturm, V.: Neuronaler Schrittmacher. In: Spektrum der Wissenschaft 9/2011, Extra: Die Zukunft des Gehirns, S. 24–27
Der Kölner Neurochirurg Volker Sturm beschreibt, wie er Parkinsonpatienten mittels tiefer Hirnstimulation hilft.

Weblinks

Arvind Kumar erklärt sein mathematisches Modell zur Parkinsonkrankheit:
youtu.be/QvEMO31OxmW

Exzellenzcluster »BrainLinks-BrainTools« der Universität Freiburg:
www.brainlinks-braintools.uni-freiburg.de

Quelle

Kumar, A. et al.: The Role of Inhibition in Generating and Controlling Parkinson's Disease Oscillations in the Basal Ganglia. In: Frontiers in Systems Neuroscience 5, 86, 2011

Weitere Quellen im Internet:
www.gehirn-und-geist.de/artikel/1182841