

Wachstumsfaktoren für das Gehirn

Nervenwachstumsfaktoren spielen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung und bei Erkrankungen des Gehirns, denn sie beeinflussen das Überleben und die Neubildung von Nervenzellen. Noch sind weder ihre Zahl noch ihre vielfältigen Funktionen vollständig erforscht. Der Wissenschaft stellen sich auf diesem Gebiet spannende Aufgaben.

Was sind Nervenzellen?

Nervenzellen, auch Neuronen genannt, sind elektrisch erregbare Zellen. Sie haben einen Zellkörper, von welchem aus wie ein Kabelbaum die Nervenzellfasern oder Dendriten abzweigen (Abb. 1B); dabei hängt deren Anzahl von der Art und der Funktion des Neurons ab. Man vermutet, dass eine Nervenzelle mit bis zu 100 000 anderen Zellen in Verbindung stehen kann. Die Nervenzellfortsätze können meterlang werden. An ihren Enden liegen die Synapsen (Verbindungsstellen). Über Synapsen kommunizieren Nervenzellen miteinander. Dazu werden die elektrischen Signale in chemische umgesetzt, welche sich dann über den kleinen Zwischenraum zwischen den Zellen ausbreiten und sich an Rezeptoren binden.

Rezeptoren sind Oberflächenmoleküle, welche in der Synapsenwand liegen und als «Andockstelle» für Botenstoffe (oder Neurotransmitter) wie zum Beispiel Dopamin aber auch Wachstumsfaktoren dienen.

Sie stellen den wichtigsten Weg dar, wie Zellen Informationen wahrnehmen und verarbeiten können. Nervenzellen können bis zu 10 000 Synapsen haben. Wenn man sich vorstellt, dass ein menschliches Gehirn viele Milliarden von Nervenzellen hat und jede davon Synapsen besitzt, so es eigentlich nicht erstaunlich, dass es im Gehirn ebenso viele Synapsen wie Sterne in unserer Galaxie hat. Nervenzellen sind in viele Untergruppen gegliedert, welche in ihren Funktionen voneinander abweichen und verschiedene Botenstoffe produzieren oder benutzen.

Nervenzellen stehen in engem Kontakt mit Gliazellen

Die Nervenzellen sind im Gehirn hauptsächlich von zwei weiteren Zelltypen umgeben. Diese als Glia (vom griechischen Wort Leim abgeleitet) bezeichneten Zellen, sind die Astrozyten und die Oligodendrozyten. Die Astrozyten (Abb. 1c) versorgen die Neuronen mit Nährstoffen und haben eine mechanische Stützfunktion im Ge-

hirn. Die Astrozyten sind aber auch eine Quelle von Nervenwachstumsfaktoren und können das Überleben und die Differenzierung von Neuronen positiv beeinflussen. Dies spielt vor allem eine wichtige Rolle im Verlauf von Erkrankungen des Gehirns. Die Oligodendrozyten bilden die Hüllen der Nervenfasern. Sie bilden eine Isolierschicht, welche sich um die einzelnen Nervenfasern legt. Durch die engen Verbindungen von Gliazellen und Nervenzellen wird das hochkomplexe Netzwerk im Gehirn erst möglich (Abb. 2).

Gehirnzellen entstehen aus Stamm- und Vorläuferzellen

Das menschliche Gehirn ist ein hochkompliziertes Organ und seine Komplexität ist nicht nur bedingt durch die verschiedenen Nervenzelltypen, sondern vor allem auch durch ein immenses Geflecht von Nervenverbindungen. Aus sogenannten Stammzellen (Abb. 3) entwickeln sich alle Zellen des Gehirns. Die anfänglich einfacheren Organisationsformen entwickeln sich dann zu immer komplizierteren, und es findet eine notwendige Unterteilung von Zellen bzw. Zellgruppen statt, die spezifische Aufgaben im Gehirn haben. Aus noch unreifen und sich teilenden Stamm- und Vorläuferzellen werden schliesslich die verschiedenen Zelltypen (Abb. 1).

Die innerhalb der Entwicklung eines Individuums stattfindende Spezialisierung bestimmter Zellen bezeichnet man als Zelldifferenzierung. Die Zelldifferenzie-

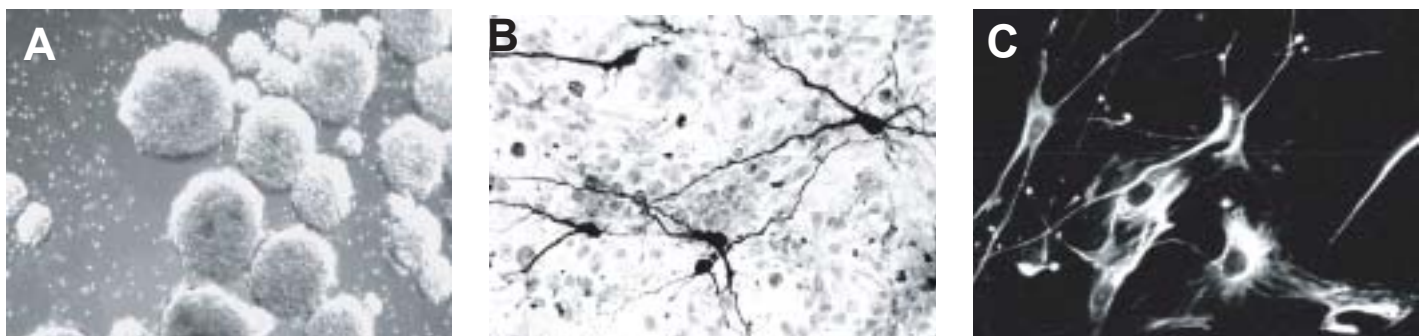


Abb. 1: Mikroskopische Aufnahmen von kultivierten Rattenhirnzellen. Die noch unreifen Hirnzellen, welche sich in der Kulturschale in den kugelförmigen Zellhaufen befinden (A, kleine Vergrößerung), entwickeln sich zu Nervenzellen (B, stark gefärbt mit Verzweigungen) und Gliazellen (C, in den hellen Strukturen sind die Zellkerne gut zu sehen).

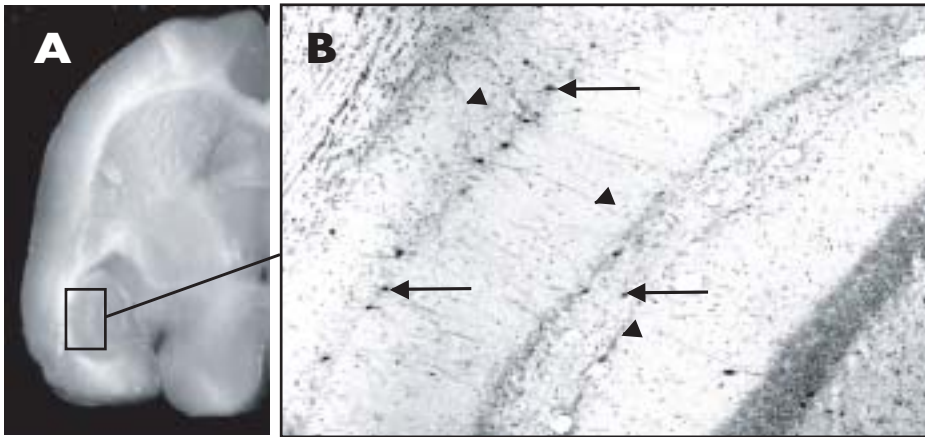


Abb. 2: Photographie eines Rattenhirns, horizontal in der Mitte durchgeschnitten (A). Die Vergrößerung (B, mikroskopisches Präparat, welches speziell angefärbt wurde) zeigt die hoch organisierte Struktur dieser Hirnregion. Nervenzellen (Pfeile) liegen in bestimmten Arealen, und deren Fasern (Pfeilspitzen) erzeugen zahlreiche Verbindungen zwischen den einzelnen Schichten.

nung kann unabhängig sein (Selbstdifferenzierung), oder sie kann abhängig sein, das heisst sie wird durch Aussenfaktoren gesteuert bzw. eingeleitet. In einem engen Zusammenhang zur Zelldifferenzierung steht das Wachstum, welches

durch Zellvergrößerung und Zellvermehrung stattfindet. Eine wichtiges Mittel für das Gehirn, die Differenzierung bzw. das Wachstum, zu beeinflussen, ist die koordinierte Expression von Wachstumsfaktoren.

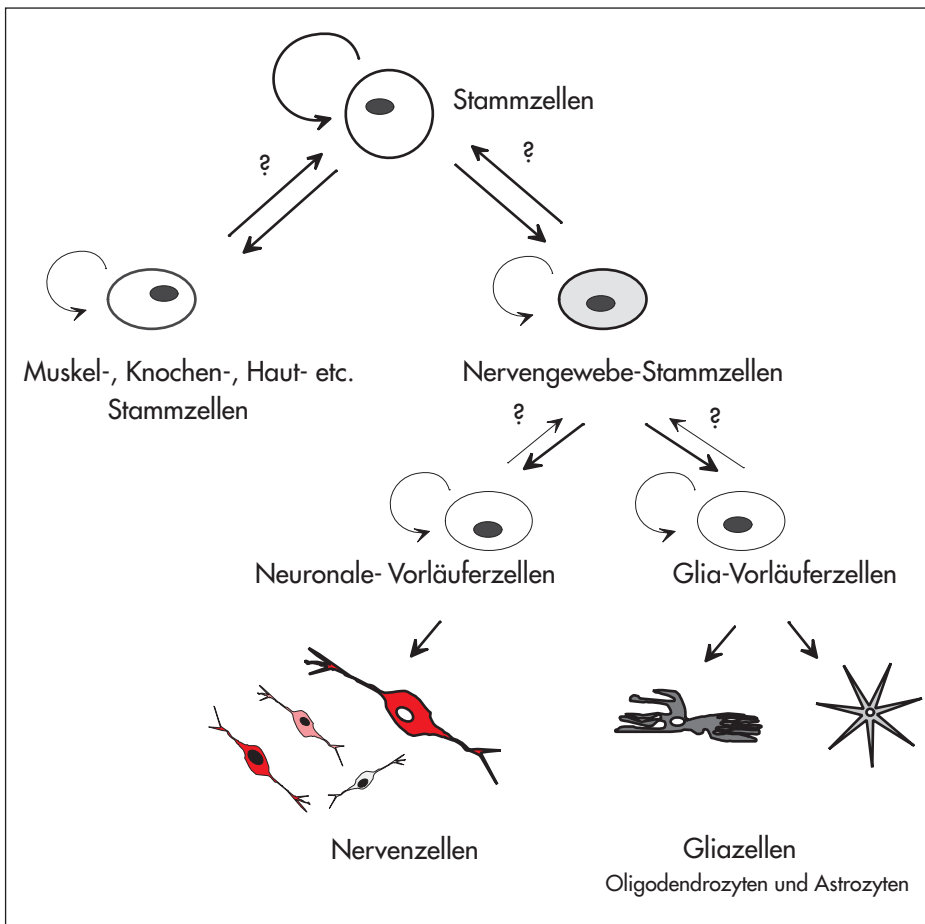


Abb. 3: Schematisierte Darstellung, wie sich die verschiedenen Hirnzelltypen aus Stammzellen und Vorläuferzellen entwickeln. Diese noch nicht ausgereiften Zelltypen können sich selber vermehren. Mit jedem Entwicklungsschritt werden diese Zellen reifer und spezialisierter. Am Ende finden wir eine Palette von verschiedenartigen Nervenzelltypen und die Gliazelltypen.

Jede Minute werden im Gehirn eines Neugeborenen immer noch mehr als hunderttausend Nervenzellen gebildet. Die Nervenzellneubildung wird dann aber schnell gering und das Gehirn wächst nun vorwiegend, indem es neue Verkabelungen und damit verbunden neue Gliazellen bildet. Interessanterweise sind die Verbindungen zwischen den einzelnen Nervenzellen modulierbar, das heisst die Verschaltungen auf den Dendriten sind nicht fix, sondern werden auf- und abgebaut.

Beim Erwachsenen entstehen nur noch in bestimmten Gehirnarealen und in bescheidener Anzahl neue Nervenzellen. Man denkt aber, dass zum Beispiel nach Hirnverletzungen oder Erkrankungen auch weitere Hirngebiete dazu fähig sind, neue Zellen zu generieren. Auch hier vermutet man, dass Wachstumsfaktoren eine kritische Rolle spielen.

Nervenzellwachstumsfaktoren

Nervenzellwachstumsfaktoren sind hoch spezifische Eiweisse (Proteine), die oft nur in sehr geringen Konzentrationen im Gehirn vorliegen und wesentliche Grundsignale für die geordnete Vernetzung innerhalb des Nervensystems bilden. Die einzelnen Zelltypen benötigen diese in unterschiedlicher Zusammenstellung. Es gibt eine grosse Zahl von Faktoren, welche als Nervenzellwachstumsfaktoren bezeichnet werden, und es kommen laufend neue dazu. Ebenso sind ihre Funktionen vielfältig. Vielleicht kommt die folgende Definition der «Wahrheit» recht nahe: «Nervenzellwachstumsfaktoren sind endogene (im Körper selbst entstandene), lösliche Proteine, welche das Überleben, Wachstum, die morphologische Plastizität oder die Synthese von Proteinen für differenzierte Funktionen von Neuronen regulieren». Die Wachstumsfaktoren binden sich an – auf der Zelloberfläche exponierte – Wachstumsfaktor-Rezeptoren und lösen dort eine an den Zellkern gerichtete Signalübertragungskaskade aus, die das Ablesen von spezifischen Genen im Zellkern aktiviert. Je nachdem, welche Gene durch das vom Rezeptor übermittelte Signal aktiviert werden, kann es z. B. zum Wachstum oder aber auch zum Tod der Zellen kommen. Wachstumsfaktoren können von sogenannten Zielzellen im Gehirn oder von Nervenzellen für sich selber produziert werden. Dies erlaubt es diesen Zellen auch, auf

eng nebeneinander liegende andere Nervenzellen zu wirken und lokal kleine Netzwerke zu bilden (Abb. 4).

Die Nervenwachstumsfaktoren spielen also während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems eine massgebende Rolle, können aber auch die an die Erfordernisse des Nervensystems angepassten Funktionsleistungen (Plastizität) im erwachsenen Gehirn mitsteuern.

Vieles weiss man also mittlerweile, aber laufend werden neue Funktionen für «bekannte» Wachstumsstoffe gefunden oder neue Faktoren isoliert. Was schon lange vermutet wurde, nämlich dass Nervenwachstumsfaktoren auch als schnell agierende (innert Millisekunden!) Neurotransmitter funktionieren können, wurde erst kürzlich gezeigt. Kurzum, mehr ist noch unbekannt als bekannt und viel Forschung nötig. Dies speziell im Hinblick auf ihre grosse Bedeutung bei neurodegenerativen Prozessen (Zellabbauprozessen) und bei Entwicklungsstörungen.

Nervenwachstumsfaktoren und der Morbus Parkinson

Beim Morbus Parkinson handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, bei der dopaminproduzierende (dopaminerge) Nervenzellen in einer spezifischen Hirnregion des Mittelhirns – der Substantia nigra (so bezeichnet, da sie eine dunkle Farbe aufweist) – nach und nach absterben. Durch diesen Zellverlust wird das Zielgebiet nicht mehr genügend mit dem Botenstoff Dopamin versorgt, und es stellen sich bei fortgeschrittenen Stadien funktionelle Defizite ein.

Die Ursache dieser unheilbaren Krankheit ist noch längst nicht bekannt, man vermutet aber, dass eine verminderte Produktion von Nervenwachstumsfaktoren ein Absterben der dopaminproduzierenden Neurone begünstigen kann.

Basierend auf diesem Ansatz und dem Wissen, dass verschiedene Faktoren in embryonalen Mittelhirnkulturen eine Zunahme der Zahl überlebender dopaminergener Neurone bewirken (siehe unten) und dass sich durch sie auch das Überleben dieser Zellen im Rattenmodell der Parkinsonkrankheit signifikant verbesserte, wurden erste klinische Studien mit

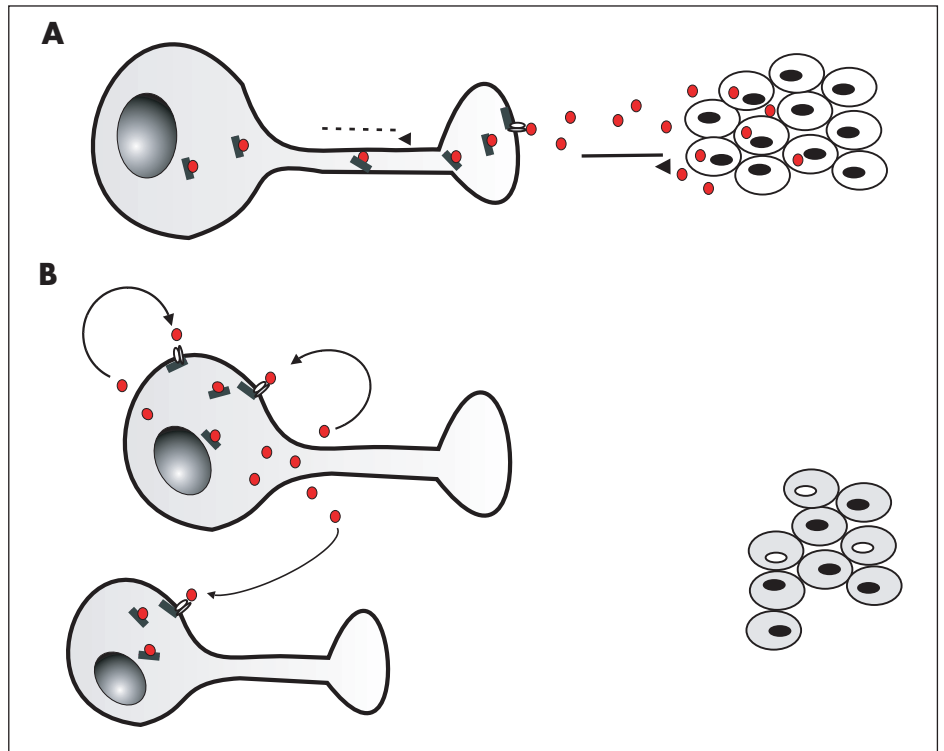


Abb. 4: Nervenwachstumsfaktoren (rote Punkte) werden entweder von einem Zielgebiet produziert und dann von den Neuronen aufgenommen (A) oder aber von Nervenzellen selber hergestellt (B).

GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor; siehe unten) in den USA gestartet. Eine Behandlung der Patienten mit Nervenwachstumsfaktoren stellt darum eine mögliche neue Therapieform für den Morbus Parkinson dar. (Für weitere Infos verweisen wir auf den Artikel von Robert Andres, «Neue Zellen für das Gehirn», UniPress 111, 2001, Seiten 5–9.)

Die GDNF Familie von Wachstumsfaktoren

Wie oben erwähnt, gibt es unzählige Wachstumsfaktoren und mehrere von diesen können das Überleben und die Differenzierung dopaminergener Nervenzellen verbessern bzw. stimulieren. Mit dem im Jahre 1993 charakterisierten GDNF, wurde der bisher effektivste Faktor isoliert. In den letzten Jahren wurden weitere Faktoren, welche in ihrem Aufbau ähnlich dem

GDNF sind, isoliert. Es sind dies Neurturin, Artemin und Persephin – man nennt diese folgerichtig GDNF-Familienmitglieder (Abb. 5). Obwohl all diese Faktoren zur gleichen Familie gehören, sind sie wie Kinder alle doch in ihrer Wirkungsweise verschieden. Einerseits ist z. B. ihre Verteilung im Gehirn unterschiedlich, andererseits haben sie verschiedene Rezeptoren. Um diese neuen Familienmitglieder genauer untersuchen zu können, haben wir Zellkulturen des Mittelhirns hergestellt und die Zellen in Abwesenheit oder Anwesenheit der Faktoren wachsen lassen. Alle der drei Nervenwachstumsfaktoren führten nicht nur zu einer erhöhten Überlebensrate der dopaminergener Nervenzellen, sondern stimulierten auch deren morphologische Differenzierung – also das Auswachsen der Nervenfasern (Abb. 6).

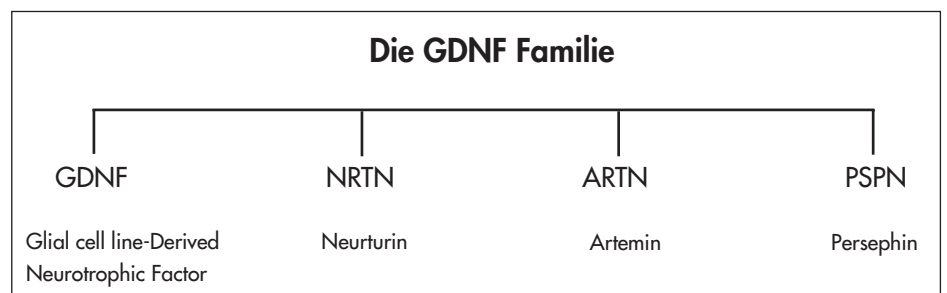


Abb. 5: Diese vier Nervenwachstumsfaktoren bilden die GDNF Familie.

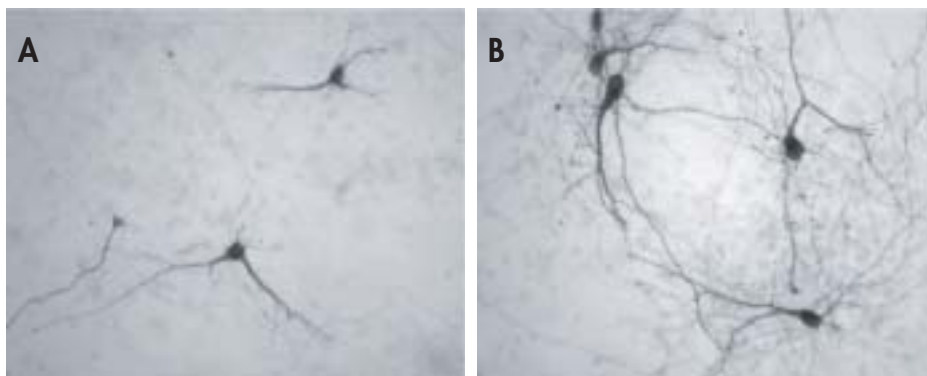


Abb. 6: Mikroskopische Photographien von dopaminhaltigen Nervenzellen, welche ohne (A) oder mit Nervenwachstumsfaktoren der GDNF Familie (B) in Kultur gehalten wurden. Nicht nur findet man mehr Zellen in den behandelten Kulturen, sondern diese zeigen zahlreichere und längere Fortsätze.

Konzentration	NRTN	ARTN	PSPN
[0.1 ng/ml]	*	*	-
[0.4 ng/ml]	*	*	-
[1.6 ng/ml]	*	*	-
[6.3 ng/ml]	*	*	*
[25 ng/ml]	*	*	*
[100 ng/ml]	*	*	*

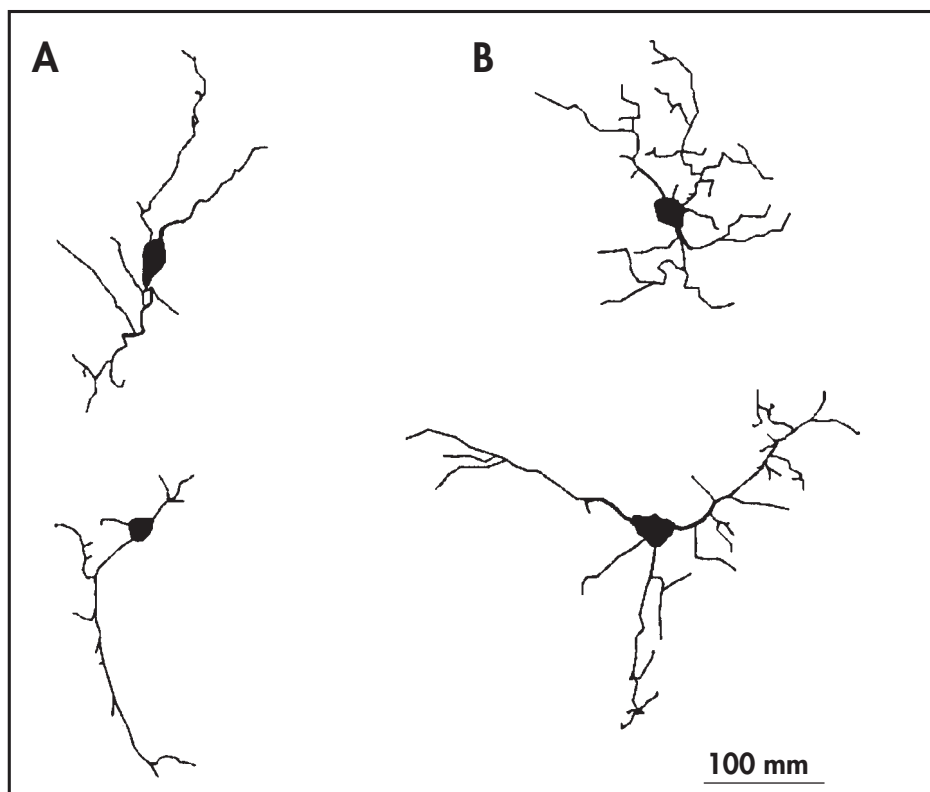


Abb. 7: In dieser computerunterstützten Rekonstruktion von dopaminhaltigen Nervenzellen sieht man gut, wie die GDNF Familienmitglieder (unten, B) die Form der Zellen beeinflusst. Die unbehandelten Nervenzellen (unten, A) zeigen weniger und einfacher strukturierte Fortsätze. Dieser Effekt ist schon bei sehr geringen Konzentration von NRTN und ARTN zu sehen, für PSPN sind hingegen höhere Dosen nötig (obere Tabelle).

Beide Effekte waren interessanterweise aber abhängig von der Konzentration, mit welcher die Zellen in den Kulturen behandelt wurden. Persephin zeigte erst bei einer signifikant höheren Dosis einen Effekt (Abb. 7). Dies ist von besonderer Bedeutung, da Persephinrezeptoren (im Gegensatz zu jenen von GDNF, welche im Hirn recht verbreitet sind) nur in spezifischen Hirnarealen zu finden sind und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen somit kleiner sein könnten. In Zukunft könnte man Parkinson-Patienten vielleicht mit einem «zugeschnittenen» Faktorcocktail behandeln, welcher die Vorteile der einzelnen Nervenwachstumsfaktoren vereint.

Kenntnisse auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie sind eine Voraussetzung für das Verständnis der Funktion von Nervenzellen im neuronalen Netzwerk. Durch ein besseres Verständnis der Wirkungsweise von Wachstumsfaktoren gewinnen wir einerseits Informationen, wie sich spezifische Nervenzellen entwickeln, andererseits hoffen wir, dass sich damit neue Wege in der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen eröffnen.

*PD Dr. Hans Rudolf Widmer,
Dr. Angélique D. Ducray,
Dr. Benoit Schaller,
Dr. Robert H. Andres,
cand. med. dent. Sandra H. Krebs,
cand. med. Karin B. Zihlmann
Prof. Dr. Rolf W. Seiler
alle Neurochirurgische Klinik
Inselspital*