

Geheimgang zum Gehirn

Eine Behandlung mit Stammzellen verheißt Heilung für viele neurologische Erkrankungen. Doch wie lassen sich die Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke befördern? Die Tübinger Mediziner **Lusine Danielyan**, **Christoph Gleiter** und **Felix Bernhard** erforschen einen neuen Weg: durch die Nase.

VON FELIX BERNHARD, LUSINE DANIELYAN UND CHRISTOPH GLEITER

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine der wichtigsten Barrieren im menschlichen Körper. Sie verhindert, dass schädliche Stoffe, Bakterien oder Viren aus dem Blut in das Gehirn eindringen. Für medizinische Behandlungen ist sie jedoch oft ein Hindernis. Denn viele Medikamente, als Tabletten oder als Injektionen in den Blutkreislauf verabreicht, vermögen diesen

Schutzschild nicht zu durchdringen. Die Folge: Wirkstoffe, die bei neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Alzheimerdemenz oder Schlaganfällen helfen könnten, erreichen ihr Ziel nicht.

Wissenschaftler suchen daher schon lange nach Wegen, auf denen sie therapeutische Substanzen direkt in das Gehirn bringen können. Eine erprobte, aber eher brachiale Methode besteht darin, ein Loch durch die Schädeldecke zu bohren, um Medikamente dadurch zielgerichtet zu verabreichen. Der Pharmakologe William Frey II, Direktor des Alzheimer's Research Center in St. Paul (US-Bundesstaat Minnesota), erforscht jedoch seit etwa zwei Jahrzehnten einen anderen Weg – durch die Nase.

Frey konnte zeigen, dass einige Substanzen aus der Nasenhöhle über den Riechnerv bis ins Gehirn vordringen. Für die Behandlung von neurologischen Erkrankungen böte dieser Schleichweg zum Gehirn gleich mehrere Vorteile: Ein Nasenspray zur Behandlung von Parkinson wäre nicht nur schonender, kostengünstiger und risikoärmer als eine Operation. Es kann bei Bedarf auch über mehrere Monate hinweg wiederholt zum Einsatz kommen.

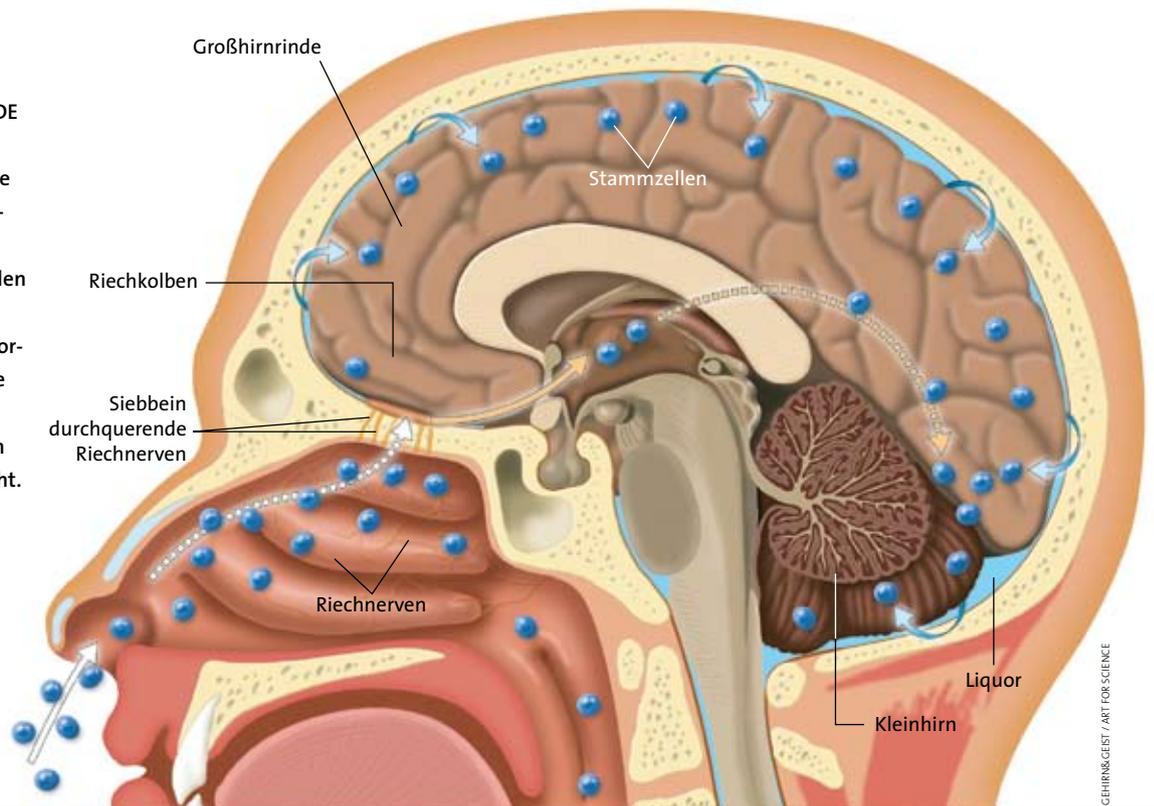
Gemeinsam mit William Frey haben wir letztes Jahr am Universitätsklinikum Tübingen untersucht, ob nicht nur chemische Substanzen und Partikel, sondern auch körpereigene Zellen auf diese Weise das Gehirn erreichen können. Denn für viele neurodegenerative Er-

Helfer im Kampf gegen Alzheimer, Parkinson & Co

So genannte mesenchymale Stammzellen (englisch: *mesenchymal stem cells*, kurz: MSC) finden sich überwiegend im Knochenmark. Sie gehören zu jenen Stammzellen von Erwachsenen, die sich noch zu vielen verschiedenen Zelltypen entwickeln können – unter bestimmten Bedingungen auch zu Hirnzellen. Deshalb gelten sie als Hoffnungsträger bei vielen neurologischen Krankheiten. Noch wichtiger allerdings ist ihre Fähigkeit, biologische Prozesse zu unterdrücken, die an der Entstehung und dem Voranschreiten einer Entzündung beteiligt sind. Denn die »Neuroinflammation« (eine Entzündung des Zentralnervensystems) spielt bei vielen Erkrankungen des Gehirns eine Rolle.

Die Arbeitsgruppe von Lusine Danielyan hat in Kooperation mit dem Team von Richard Schäfer am Universitätsklinikum Tübingen kürzlich gezeigt, dass adulte MSC tatsächlich entzündungshemmend wirken. In Anwesenheit von Beta-Amyloid – dem wichtigsten Bestandteil der »Plaques« im Gehirn von Alzheimerkranken – setzten die neuronalen Zellen von Labortieren weniger proinflammatorische Zytokine frei, wenn sie zuvor mit MSC behandelt worden waren. Die Fähigkeit der mesenchymalen Stammzellen, einer Entzündung entgegenzuwirken, könnte auch erklären, warum das Immunsystem des Empfängers sie üblicherweise weniger stark angreift als andere verpflanzte Zellen.

POTENZIELLE SCHLEICHPFADE
 Auf diesen Wegen könnten Stammzellen, die in die Nase geträufelt werden, verschiedene Stellen des Gehirns erreichen. Zum einen über den Riechkolben (weißer Pfeil), zum anderen über den Liquorraum (blauer Pfeil). Ob diese Eintrittspforten für Stammzellen beim Menschen offen stehen, wird derzeit erforscht.



Gehirn&Geist / ART FOR SCIENCE

krankungen – darunter Alzheimer und Parkinson – ist eine Behandlung mit so genannten adulten mesenchymalen Stammzellen (englisch: *mesenchymal stem cells*, kurz: MSC) aussichtsreich (siehe Kasten links). Sie sind in der Lage, sich zu vielen verschiedenen Körperzellen zu entwickeln, und könnten so auch den Schwund der Neurone zumindest teilweise aufhalten. Da diese Vorläuferzellen aus dem eigenen Knochenmark der Patienten stammen, stößt sie das Immunsystem nicht ab, und es gibt keine ethischen Bedenken wie etwa bei der Gewinnung embryonaler Stammzellen.

Migration unter dem Mikroskop

2008 haben wir gezeigt, dass adulte MSC zumindest bei Nagetieren tatsächlich durch die Nase ins Gehirn gelangen. Dazu haben wir Zellen, die das Stammzell-Labor der Tübinger Blutbank unter der Leitung von Richard Schäfer aus dem Knochenmark von Ratten isoliert hatte, mit einem Farbstoff markiert. Eine Lösung, die solche Zellen enthielt, träufelten wir dann Mäusen in die Nasenlöcher. Mit Hilfe eines speziellen Mikroskops konnten wir die Migration, also die Wanderung der markierten Stammzellen, nachverfolgen. Tatsächlich hatten schon nach einer Stunde mehrere Hundert von ihnen die Großhirnrinde erreicht!

Anhand der Aufnahmen konnten wir den Weg der Zellen rekonstruieren: Zunächst sammeln sie sich in der Riechschleimhaut im obern

ren Bereich der Nasenhöhle. Dort versperren die Siebplatte (Lamina cribrosa) den Weg in das Gehirn – das ist die oberste Knochenschicht des Siebbeins, das Nasen- und Schädelhöhle voneinander trennt. In der Platte befinden sich jedoch viele feine Löcher, durch die die Endigungen des Riechnervs in die Nasenhöhle stoßen. An diesen Nervensträngen entlang passieren die Zellen das Siebbein und gelangen in den Riechkolben (Bulbus olfactorius), einer tief liegenden Hirnstruktur direkt oberhalb der Nasenhöhle.

Einmal im zentralen Nervensystem angekommen, folgt der zweite Teil der Wanderung: Manche Zellen migrieren nun vom Riechkolben aus durch das Hirn hindurch in entferntere Regionen wie Hippocampus und Striatum. Einen Teil der MSC entdeckten wir dagegen auch außerhalb des Gehirns, im Liquorraum (in dem sich die Gehirnflüssigkeit befindet). Von dort waren sie offenbar an verschiedenen Stellen in die Hirnrinde eingedrungen und ebenfalls in tiefere Regionen gewandert. Von den rund 300 000 Stammzellen, die unsere Nasentropfen enthielten, hatten innerhalb einer Stunde Hunderte bis einige Tausende das Gehirn erreicht. Viele von ihnen waren zu diesem Zeitpunkt noch in der Nasenhöhle. Wir vermuten, dass auch diese Zellen früher oder später im zentralen Nervensystem angelangt wären.

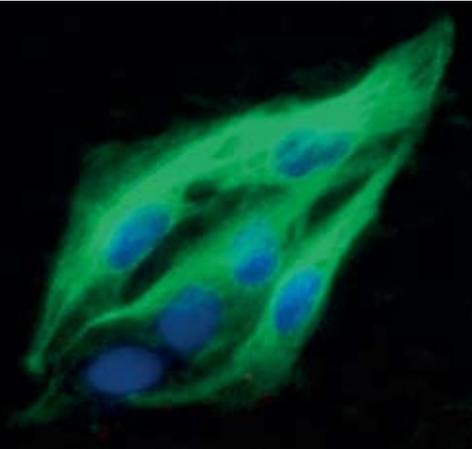
Wie ist es möglich, dass die Stammzellen in nur einer Stunde die für sie riesige Distanz von

Kleine Alleskönner

Unter Stammzellen versteht man nicht fertige ausgereifte Körperzellen, die sich noch zu verschiedenen Arten von Zellen oder Gewebe entwickeln können. Stammzellen von Embryonen sind dabei am vielfältigsten: Aus ihnen können viele Sorten von Gewebe entstehen, weshalb man sie als »pluripotent« bezeichnet. Die Stammzellen von Erwachsenen sind meist weniger wandlungsfähig, doch auch unter ihnen finden sich Typen, die flexibel einsetzbar sind – etwa die mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark.

HOFFNUNGSTRÄGER

Mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark sollen einst dabei helfen, eine Vielzahl neurologischer Krankheiten zu heilen. Hier wurde eine Zellkultur mit einem grünen Fluoreszenzfarbstoff markiert.



MIT FREIEM GEBRAUCH VON LUSINE DANIELYAN

der Nasenspitze bis in die Tiefen des Gehirns zurücklegen? Diese Frage ist noch nicht geklärt. Bekannt ist aber, dass zumindest große Partikel und Proteine, die sich im äußeren Liquorraum befinden, über die so genannte perivaskuläre Pumpe innerhalb von Minuten ins Innere des Gehirns gelangen. Dabei werden die Partikel – und vermutlich auch Stammzellen –, die sich zwischen den Blutgefäßen und der Hirnhaut befinden, vom Druck des Pulsschlags mitgerissen und können so rasch große Distanzen überwinden.

Ein Enzym zur Auflockerung

Uns interessiert auch die Frage, ob sich die Aufnahme von Stammzellen aus der Nasenschleimhaut durch die Gabe weiterer Substanzen verbessern lässt. Dazu testeten wir Hyaluronidase – ein Enzym, das die oberste Zellschicht der Nasenschleimhaut lockert und so auch die Durchlässigkeit des Gewebes erhöhen könnte. Aus früheren Versuchen ist bekannt, dass eine solche Behandlung etwa die Invasion von Bakterien in das Zentralnervensystem erleichtert. Tatsächlich fanden wir bei Mäusen, deren Schleimhaut wir mit Hyaluronidase vorbehandelt hatten, eine Stunde nach der intranasalen Gabe der Stammzellen eine größere Zahl von MSC im Gehirn als bei Versuchstieren, die das Enzym nicht erhalten hatten.

Neben den beschriebenen Migrationswegen über den Riechkolben und den Liquorraum wäre noch ein weiterer Pfad denkbar: Die Zellen könnten auch über den Trigeminusnerv, der weite Teile des Gesichts mit Nervenfasern versorgt, in den Hirnstamm und darüber sogar bis in das Kleinhirn gelangen. William Frey gelang es in Experimenten zu zeigen, dass einige Substanzen, etwa das Hormon Beta-Interferon, über diesen Weg durch die Nase in das zentrale Nervensystem einwandern können.

Es scheint daher viel versprechend, diese Fährte weiter zu verfolgen. Einer der großen Vorteile der Methode, Stammzellen durch die Nase zu verabreichen, läge in der Möglichkeit, die Behandlung beliebig oft zu wiederholen. Eine mehrmalige chirurgische Transplantation von Zellen in das Gehirn wäre dagegen Patienten nicht zumutbar, da ein solcher Eingriff sehr invasiv und mit vielen möglichen Nebenwirkungen verbunden ist, wie etwa Narbenbildungen und Entzündungen.

Ein Nachteil des neuen Verfahrens könnte dagegen sein, dass die Zellen nicht direkt zur geschädigten Hirnregion gelangen, sondern erst durch das ganze Gehirn hindurchwandern müssen – und ihr Ziel möglicherweise verfehlen. Frühere Studien sprechen jedoch dafür, dass Stammzellen die Fähigkeit besitzen, gezielt in entzündete Hirnregionen einzuwandern. Es ist daher denkbar, dass auch nach einer intranasalen Gabe die Zellen erkennen, welches Gewebe erkrankt ist, und direkt dorthin wandern.

Unsere jüngsten Untersuchungen bestätigen diese Annahme: Wir schädigten bei Ratten eine bestimmte Hirnregion auf chemische Weise und verabreichten ihnen anschließend Stammzellen durch die Nase. Der größte Teil der Zellen migrierte in die geschädigte Hirnhälfte, wo sie mindestens ein halbes Jahr lang überlebten. Dies spricht für die Fähigkeit der Zellen, sich ihren Weg zu den bedürftigen Regionen selbst zu suchen.

Zweifellos steckt unser Ansatz noch in den Kinderschuhen – vor einer Anwendung bei Menschen stehen noch eine Reihe weiterer Experimente an. Sie müssen zeigen, ob die wiederholte intranasale Gabe von Stammzellen überhaupt eine therapeutische Wirkung bei verschiedenen Krankheiten hat. Zudem sind Langzeitbeobachtungen erforderlich, um festzustellen, ob das neue Verfahren tatsächlich unbedenklich ist. Sowohl das therapeutische Potenzial als auch die möglichen Nebenwirkungen einer solchen Therapie hängen aber wohl vor allem vom gewählten Zelltyp ab, nicht von der Verabreichungsart durch die Nase. Sie könnte in Zukunft zu einer gut verträglichen Methode für die Behandlung mit Stammzellen avancieren. ~

Felix Bernhard ist Mitarbeiter der Abteilung Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Tübingen und Doktorand in der Arbeitsgruppe, die *Lusine Danielyan* leitet. *Christoph Gleiter* ist Professor für Klinische Pharmakologie an der Universität Tübingen.

QUELLEN

Danielyan, L. et al.: Intranasal Delivery of Cells to the Brain. In: *European Journal of Cell Biology* 88(6), S. 315–324, 2009.

Ross, T.M. et al.: Intranasal Administration of Interferon Beta Bypasses the Blood-Brain Barrier to Target the Central Nervous System and Cervical Lymph Nodes: A Non-Invasive Treatment Strategy for Multiple Sclerosis. In: *Journal of Neuroimmunology* 151(1), S. 66–77, 2004.