M. Parkinson – Zukünftige Therapieoptionen aus der Grundlagenforschung

Vincent Ries, Candan Depboylu, Oscar Arias-Carrión, Wolfgang H. Oertel und Günter U. Höglinger

Zusammenfassung

Die derzeitige Therapie des Morbus Parkinson ist im Wesentlichen eine symptomatische Behandlung, durch die ein Ausgleich des bestehenden Dopaminmangels im Striatum der Patienten erreicht werden soll bzw. die Dysbalance in den Regelkreisen der Basalganglien normalisiert werden soll. Der Wunsch, die im Rahmen der Erkrankung zugrunde gehenden Neurone vor einem weiteren Untergang zu schützen (Neuroprotektion) und dadurch das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder zu stoppen, ist Gegenstand intensiver Forschungen. Ein anderer Ansatz hat den Ersatz der zugrunde gegangenen Neurone zum Ziel (Neurorestoration), z. B. mittels Transplantation Dopamin produzierender Zellen oder einer Therapie mit Wachstumsfaktoren. Aufgrund der rasanten Entwicklung insbesondere auf dem Gebiet der Gentherapie mit Durchführung einer Reihe von Studien im Patienten wollen wir in diesem Übersichtsartikel den aktuellen Stand sowie zukünftige Entwicklungen bezüglich neuroprotektiver Strategien und zell- und gentherapeutischer Therapieansätze darstellen.

Abstract

Parkinson's disease – from basic research to future therapy

Current therapies in Parkinson's disease are primarily symptomatic, replacing lost striatal dopamine or restoring basal ganglia output to more physiological patterns. It is presently subject of intensive research to forestall disease progression by preventing further neurodegeneration (neuroprotection). Another experimental approach is to replace lost neurons by transplantation of dopamine producing cells or to restore dying neurons by the administration of neurotrophic factors (neurorestoration). There has been considerable progress especially in the field of gene therapy, that has moved from preclinical to clinical studies. In this review, we summarize current findings and discuss future directions in neuroprotective approaches as well as cell and gene therapy in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; neuroprotection; neurorestoration; cell therapy; gene therapy

Einleitung

Der Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, welche ein bis zwei Prozent der 65-Jährigen in der Bevölkerung betrifft. In Anbetracht der demografischen Entwicklung dürfte die Zahl der an M. Parkinson erkrankten Patienten – derzeit ungefähr 250.000 in Deutschland – in Zukunft noch deutlich ansteigen. Ursache und Pathomechanismus des zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozesses sind bislang nur teilweise aufgeklärt. Der Untergang dopaminergischer Mittelhirnneurone in der Substantia Nigra pars compacta (SNpc) mit einem daraus resultierenden Dopamindefizit im Striatum kennzeichnen die Erkrankung aus neuropathologischer Sicht, dabei ist der Nervenzelluntergang jedoch

nicht auf das dopaminerge nigrostriatale System beschränkt.

Die Kardinalsymptome des klinischen Beschwerdebildes sind Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität. Diese Symptome resultieren aus einer Neurotransmitter-Dysbalance im Regelkreis der Basalganglien infolge des Dopaminmangels (Abbildung 1). Die derzeitige Therapie ist im Wesentlichen eine symptomatische Behandlung im Sinne einer Dopaminersatztherapie. Zu Beginn des Krankheitsverlaufes kann darunter eine sehr gute Symptomkontrolle und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, im Langzeitverlauf wird die Therapie durch auftretende Komplikationen erschwert. Auch der Nutzen operativer Verfahren (Tiefenhirnstimulation des

N. subthalamicus) ist erwiesen, erfordert jedoch eine lebenslange Anbindung an eine Spezialambulanz.

Aufgrund aktueller Entwicklungen und Studien wollen wir im Rahmen dieses Artikels einen kurzen Überblick über aktuelle und mögliche zukünftige Ansätze in der Zell- und Gentherapie sowie über neuroprotektive Strategien in der Behandlung des Morbus Parkinson geben.

Neuroprotektive Strategien bei Morbus Parkinson

Der Verlust der dopaminergen Innervation des Striatums durch die Degeneration der entsprechenden Projektionsneurone in der Substantia Nigra ist der Hauptgrund für die motorischen und ein wesentlicher Grund für die nicht-motorischen Symptome bei der Parkinsonkrankheit. Das Ziel neuroprotektiver Therapien ist es, das weitere Absterben der nigralen dopaminergen Neurone zu verhindern, um dadurch die Krankheitsprogression zu verlangsamen oder sogar zu stoppen. Die Rettung von intakten Neuronen vor dem Zelltod ist ein Teil der Neuroprotektion (Neurorescue). Die Erhöhung der Zahl der dopaminergen Neurone (Neurorestoration) z. B. durch Zellimplantation oder durch Gebrauch von neurotrophen Faktoren gehört nicht im engeren Sinne zur Neuroprotektion.

Identifikation von Medikamenten mit potenziell neuroprotektiver Wirksamkeit. Eine Neuroprotektion bei der Parkinsonkrankheit dürfte aufgrund theoretischer Überlegungen und experimenteller Befunde durch Antioxidation, Antiapoptose, mitochondriale Stabilisation, Glutamat-Antagonismus, Adenosin-Antagonismus und Antiinflammation erzielt werden. Im Zuge der fortschreitenden Identifizierung von möglichen, neuroprotektiven Substanzen in präklinischen Untersuchungen wurde das Committee to Identify Neuroprotective Agents in Parkinson's (CINAPS) zusammengestellt, dessen Aufgabe sein sollte, potenziell neuroprotektive Substanzen als Kandidaten für klinische Studien zu bestimmen. Vier primäre Kriterien wurden hierfür beurteilt: (i) wissenschaftliche Rationale, (ii) Durchgängigkeit über die Blut-Hirn-Schranke, (iii) Daten über adäquate Sicherheit und (iv) Tolerabilität.

Basierend auf diesen Kriterien identifizierte das CINAPS folgende, potentiell neuroprotektive Substanzen, welche bereits jetzt für klinische Studien einsetzbar scheinen: Koffein, Coenzym Q₁₀, Kreatin, Östrogen, GM-1 Gangliosid, Minozyklin, Nikotin, GPI-1485, Pramipexol, Rasagi-

lin, Ropinirol und Selegilin (Ravina et al. 2003). Exemplarisch sollen hier einige Ansätze thematisiert werden.

Antioxidantien. Coenzym Q_{10} ist ein Co-faktor der mitochondrialen Atmungskette und hat potente antioxidative Effekte sowie eine stabilisierende Wirkung auf die mitochondriale Membran. In einer placebokontrollierten Pilotstudie wurden 80 Patienten mit früher Parkinsonkrankheit mit Coenzym Q_{10} in drei verschiedenen Dosierungen (300, 600 oder 1200 mg pro Tag) über einen Zeitraum von 16 Monaten behandelt (Shults et al. 2002). Hierbei schien Coenzym Q_{10} in der höchsten Dosis eine signifikante Besserung in den primären Zielpunkten (UPDRS, vereinfachtes, klinisches Bewertungsschema für Morbus Parkinson) zu haben, nicht aber bei den sekundären, wie z. B. der Zeit bis zum Beginn einer L-Dopa-Therapie. Später wurde zudem gezeigt, dass eine Dosis von 2400 mg pro Tag auch gut toleriert werden konnte (Shults et al. 2004). In einer randomisierten, placebokontrollierten deutschen Studie erreichte die dreimal tägliche Gabe von je 100 mg nanoformuliertem Coenzym Q_{10} die gleichen Plasmaspiegel wie die Gabe von täglich 1200 mg standardformuliertem Coenzym Q_{10} , zeigte aber nach drei Monaten keinen klinischen Benefit (Storch et al. 2007).

Kreatin ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das eine wichtige Rolle bei der mitochondrialen ATP-Produktion spielt, und wurde in einer placebokontrollierten Studie über zwei Jahre untersucht (Bender et al. 2006). Hierbei zeigte Kreatin keinen signifikanten Benefit in der funktionellen Bildgebung oder bei den Gesamt-UPDRS-Punktwerten bis auf eine mäßige Besserung in der Stimmung.

In der DATATOP-Studie wurde die Wirkung von Selegilin (täglich 10 mg) und des Antioxidants Vitamin E (täglich 2000 IU) auf die Krankheitsprogression untersucht (The Parkinson Study Group, 1993). Vitamin E zeigte hierbei keine nachweisbare Wirkung. Die Wirkung von Selegilin wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Antiapoptotische Substanzen. Es wird allgemein angenommen, dass die Degeneration der nigralen dopaminergen Neurone über einen programmierten Zelltodmechanismus, die Apoptose, verläuft. Eine Klasse von antiapoptotischen Substanzen, die Propargylamine, wurden als neuroprotektiv angesehen. TCH346, manchmal auch CGP3466 genannt, gehört zu den Propargylaminen und ähnelt in seiner Struktur dem Selegilin, besitzt aber keine Monoaminoxidase B (MAO B)-inhibitorischen Eigenschaften. Seine antiapoptotische Wirkung soll diese Substanz durch eine Bindung an Glyzeral-

Abb. 1: Regelkreise der Basalganglien. Bei der Parkinsonkrankheit führt der Dopaminmangel in der Substantia nigra zu einer gesteigerten Aktivität des N. subthalamicus. Daraus resultiert eine Zunahme der Hemmung des Thalamus durch das Pallidum Internum und schließlich eine reduzierte Aktivierung des Motorkortex.

dehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase entfalten. Eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie untersuchte die Wirkung von TCH346 in drei verschiedenen Dosierungen (täglich 0,5, 2,5 oder 10 mg) auf die Krankheitsprogression über einen Zeitraum von 12-18 Monaten (Olanow et al. 2006). Es wurden keine signifikanten Veränderungen in den primären und sekundären Endpunkten durch TCH346 nachgewiesen.

CEP-1347 hemmt die Aktivierung der c-JNK-Signalkaskade, die u. a. den apoptotischen Zelltod vermittelt. In der PRECEPT-Studie wurden medikationsnaive Parkinsonpatienten für eine mehrmonatige Behandlung mit Placebo oder für CEP-1347 randomisiert (Parkinson Study Group PRECEPT Investigators 2007). Auch CEP-1347 konnte in drei untersuchten Dosierungen die Krankheitsprogression der frühen Parkinsonkrankheit nicht günstig beeinflussen.

In einer über wenige Monate verlaufenden doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde gezeigt, dass der Glutamat-Antagonist Riluzol (täglich 100 mg) zwar tolerabel ist, aber keine symptomatische Wirkung bei der Behandlung der Parkinsonkrankheit besitzt (Jankovic und Hunter 2002).

Epidemiologische Studien zeigten eine inverse Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und dem Risiko, an einem M. Parkinson zu erkranken. Präklinische Untersuchungen wiesen antiapoptotische und antiinflammatorische Wirkungen von Nikotin über niko-

tinerge Rezeptoren nach. Eine mehrwöchige Behandlung von Parkinsonpatienten mit Nikotinpflaster (tägliche Absorption von 14 mg) war zwar tolerabel, aber im Vergleich zu Placebo klinisch nicht effektiver, wie es in einer randomisierten und doppelblinden Studie gezeigt wurde (Viergege et al. 2001). Höhere Dosierungen erhöhten die Nebenwirkungsrate und zeigten keine überzeugenden Befunde.

Letztendlich wurde die Relevanz der Apoptose als neuroprotektiver Angriffspunkt in der Behandlung der Parkinsonkrankheit durch die hiesigen Studien generell in Frage gestellt.

Design von Neuroprotektionsstudien. Das Ziel von Neuroprotektionsstudien ist es, den dopaminergen Neuronenverlust von Patienten, die mit der vermeintlichen neuroprotektiven Substanz behandelt wurden, zu prüfen. Da diese Prüfung bei lebenden Patienten bisher unmöglich ist, bedient man sich sog. Outcome-Messungen wie klinischen Klassifizierungsskalen (z.B. UPDRS), Dauer bis zu klinischen Endpunkten (z. B. Dauer bis zu Beginn der Therapie mit L-Dopa bei bis dato unbehandelten Patienten), funktioneller Bildgebung (SPECT, PET) und Mortalität. Jedoch gibt es eine Reihe von substanziellen Problemen mit solchen „Markern“. Bei den früher durchgeführten Neuroprotektionsstudien kristallisierten sich folgende Probleme heraus: (i) Missinterpretation von symptomatischen Effekten der Medikation

als Neuroprotektion, (ii) Fehldiagnose von atypischen Parkinsonsyndromen als typische Parkinsonkrankheit, (iii) normale, basale Radionuklidverteilung bei Patienten mit klinisch möglicher Parkinsonkrankheit, (iv) Fehlen von klinischen Korrelaten in funktionellen Bildgebungsstudien, (v) differenzielle Regulation der Ligandenpharmakokinetik bei funktionellen Bildgebungsstudien durch die Medikation, (vi) geringe klinische Ausprägung des neuroprotektiven Effektes.

Lektion von früheren Neuroprotektionsstudien. Die ersten klinischen Neuroprotektionsstudien bei M. Parkinson fanden in den frühen 80ern statt, als oxidativer Stress als grundlegende Ursache des dopaminergen Zellverlustes angesehen wurde. So konzentrierten sich die früheren Arbeiten auf Selegilin, einen selektiven, irreversiblen MAO B-Hemmer, der in Tiermodellen eine Protektion der dopaminergen Neurone aufwies. Selegilin zeigte in den definierten klinischen Endpunkten klare Vorteile. Der initiale Enthusiasmus verschwand jedoch, nachdem klar wurde, dass die erzielten Ergebnisse durch einen symptomatischen Effekt der Studienintervention erklärt werden konnten. Andere Studien maßen die nigrostriatale neuronale Integrität mittels [¹²³I]-β-CIT-SPECT oder [¹⁸F]-Fluorodopa-PET, und machten damit eine Aussage über den striatalen Dopamin-Uptake, wie es z. B. in der CALM-PD - Studie für Pramipexol (Parkinson Study Group 2002) und REAL-PET-Studie für Ropinirol (Whone et al. 2003) der Fall war.

Beide Dopamin-Agonisten zeigten im Vergleich zu L-Dopa eine geringere Reduktion der Dopaminaufnahme über den Behandlungszeitraum, was als eine mögliche neuroprotektive Wirkung beider Substanzen interpretiert wurde. Die ELLDOPA-Studie ließ jedoch Zweifel an der Reliabilität der Radioimagingtechniken aufkommen (Fahn et al. 2004). In dieser Studie wiesen Patienten mit einer Carbidopa/L-Dopa-Therapie zwar einen geringeren Abfall von UPDRS-Punktwerten auf, der Abfall des β-CIT-Uptakes lag aber signifikant höher. Somit erscheint das Radioligandimaging nicht immer mit dem klinischen Bild der Patienten zu korrelieren.

Studien zur Abschätzung der klinischen Effektivität von neuroprotektiven Substanzen. Da einige Substanzen, die in ihrer präklinischen Phase als möglicherweise neuroprotektiv gewertet wurden, in den klinischen Studien beim Menschen aber nicht die gewünschte Wirkung zeigten, suchte man nach effizienteren Wegen, um nach Substanzen zu „screenen“, die neuroprotektiv bzw. unbrauchbar sind. Hierzu bediente

man sich Studien, die die Nützlichkeit von vermeintlich neuroprotektiven Substanzen untersuchte. In einer randomisierten, doppelblinden von der National Institutes of Health (NIH) Exploratory Trials in Parkinson's Disease (NET-PD) dirigierten Studie wurden die möglichen neuroprotektiven Eigenschaften von Minozyklin (täglich 200 mg) und Kreatin (täglich 10 g) gegenüber Placebo untersucht (NINDS NET-PD Investigators 2006). In einer weiteren randomisierten Studie wurden der Neuroimmunophilin-Ligand GPI-1485 (täglich 4 g) und Coenzym Q10 (täglich 2,4 g) gegenüber Placebo untersucht (The NINDS NET-PD Investigators 2007). Beide Studien stellten klar, dass alle vier Substanzen nicht als nutzlos betrachtet werden dürfen und sogar als Kandidaten für größere Phasen III-Studien bestehen bleiben. Größere Multizentrumstudien mit Coenzym Q10 und Kreatin wurden initiiert. Für eine bessere Nutzaussage von neuroprotektiven Studien bedarf es häufigerer Ergebnismessungen und globaleren statistischen Tests (Kiebert 2006).

Das verzögerte Therapiestart-Regime. Erst seit wenigen Jahren wird vorgeschlagen, bei Neuroprotektionsstudien das sog. verzögerte Therapiestart-Design (Delayed Start) zu benutzen, um symptomatische Effekte der Studienintervention vorzubeugen (wenn die Wirkung der Behandlung die Auswaschphase der zu untersuchenden Substanz überdauert). Hierbei werden einige Studienteilnehmer von Beginn an mit der zu untersuchenden Substanz behandelt, während andere zu einem späteren Zeitpunkt mit der Verumbehandlung beginnen. Dadurch soll gewährleistet werden, dass beide Behandlungsgruppen zum Behandlungsende ähnlich medikamentös beeinflusst sind und die gemessenen Veränderungen bei den Patienten tatsächlich auf eine krankheitsmodifizierende Eigenschaft der Verumbehandlung zurückzuführen sind. Das verzögerte Therapiestart-Regime wurde erstmals in der 6-monatigen placebokontrollierten TEMPO-Studie mit dem neuen MAO B-Inhibitor Rasagilin angewandt (Parkinson Study Group 2002b). Dabei zeigten Patienten, die zuerst mit Placebo und danach für sechs Monate täglich mit 2 mg Rasagilin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die von Anfang an über 12 Monate mit täglich 1 bzw. 2 mg Rasagilin mediziert wurden, eine signifikant höhere motorische Verschlechterung. Die TEMPO-Studie wurde letztlich so interpretiert, dass Rasagilin möglicherweise die Krankheitsprogression der Parkinsonkrankheit verzögern könnte. Eine ähnliche aber deutlich größere und längere Nachfolgestudie wurde im November 2005 initiiert (Rascol und Olanow 2006).

Limitierung präklinischer Aussagen: Tiermodelle. Das Ausbleiben erhoffter positiver Ergebnisse in den bisher durchgeführten Neuroprotektionsstudien bei M. Parkinson dürfte vielleicht in den zur Verfügung stehenden Tiermodellen liegen. Die meisten präklinischen Untersuchungen wurden an MPTP- und 6-OHDA-Tiermodellen durchgeführt, um protektive Wirkungen auf den dopaminergen Zellverlust zu analysieren (Beal 2001). In diesen Toxinmodellen werden nicht alle für den M. Parkinson pathognomonischen Veränderungen im Gehirn der Tiere nachgewiesen. Auch variiert die vermeintliche neuroprotektive Wirkung von Substanzen abhängig von dem Protokoll der Toxinadministration (Anderson et al. 2006).

Aktuelle genetische Daten deuten darauf hin, dass eine Dysfunktion im sog. Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) an der Pathogenese der Parkinsonkrankheit beteiligt ist. Bisher zeigte aber kein transgenes Tiermodell mit entsprechenden Mutationen im UPS, die bei Menschen zur Erkrankung führen, einen progressiven dopaminergen Zellverlust. Tiermodelle der toxininduzierten Hemmung des UPS führten wiederum zu kontroversen Ergebnissen (Beal und Lang 2006).

Ausblick. Obwohl bisherige präklinische Studien einige Substanzen als neuroprotektiv und vielversprechend prophezeiten, konnten in den humanen klinischen Untersuchungen diese Substanzen keinen klaren Benefit bringen. Das fortschreitende Verständnis über genetische Faktoren und Umweltfaktoren, die zur Entwicklung der Parkinsonkrankheit führen, wird aber trotzdem zur Identifizierung weiterer therapeutischer Kandidaten führen. Die Aussichten ihres Einsatzes in der klinischen Praxis könnte durch eine Optimierung der Tiermodelle und des klinischen Studiendesigns verbessert werden.

Zelltherapie bei Morbus Parkinson

Seitdem die Degeneration der nigralen dopaminergen Neurone bei der Parkinsonkrankheit als Ursache der motorischen Symptome erkannt wurde, besteht der Wunsch, den Zellverlust in der *Substantia Nigra* ausgleichen zu können. Als Optionen sind Zelltransplantation (Abbildung 2) und die Stimulation endogener Zellneubildung denkbar (Abbildung 3).

Zelltransplantation bei Morbus Parkinson. Lange Zeit war der Ersatz der verlorenen dopaminergen Nervenzellen in der *Substantia Nigra* durch Transplantation von Vorläuferzellen dopaminergener Neurone aus der fetalen Anlage des ventralen Mit-

telhirns in das Striatum, der Zielstruktur der nigrostriatalen Projektion, im Zentrum des Interesses (Abbildung 2b). Arbeiten im Tierexperiment und im Rahmen von offenen Studien bei individuellen Patienten erbrachten den prinzipiellen Nachweis, dass Transplantate von dopaminergen Zellen bei der Parkinsonkrankheit langfristig überleben können, die Dopaminfreisetzung im Striatum steigern und motorische Symptome der Erkrankung partiell verbessern können (Björklund et al. 2003).

Ein weiterer Durchbruch gelang, als die Möglichkeit erkannt wurde, aus embryonalen Stammzellen dopaminerge Vorläuferzellen in nahezu unlimitierten Mengen und zeitlich und phänotypisch kontrolliert herzustellen (Perrier et al. 2004). Bei diesem Ansatz besteht aber ein gravierendes Problem – die Möglichkeit der unkontrollierten Zellproliferation mit Tumorbildung nach Transplantation (Abbildung 2a).

Die Erkenntnis, dass in der adulten subventrikulären Zone unter der Ependymzellschicht der Seitenventrikel und im nachgeschalteten rostralen Migrationspfad Stammzellen residieren, welche konstitutiv neue Neuroblasten mit dopaminergem Differenzierungspotenzial bilden (Hack et al. 2005), bietet die theoretische Möglichkeit einer stereotaktischen Gewebeentnahme bei einem Patienten mit nachfolgender Expansion *in vitro* und autologer Transplantation und damit der Vermeidung einer Immunantwort gegen das Transplantat (Abbildung 2c).

Auch im Parenchym der adulten *Substantia Nigra* und anderer zerebraler Strukturen wurden bei Mäusen Vorläuferzellen identifiziert, welche in Zellkultur das Potenzial haben, neue Nervenzellen zu produzieren (Lie et al. 2002) (Abbildung 2d).

Die Induzierbarkeit eines dopaminerg-neuronalen Phänotyps aus mesenchymalen Stammzellen z.B. der hämatopoietischen Linie mit dem Vorteil einer autologen Gewebegewinnung ist noch nicht abschließend geklärt (Dezawa et al. 2004).

Eine aktuelle Studie demonstrierte im Tiermodell, dass durch therapeutisches Klonen (Transfer von Zellkernen aus Fibroblasten der Haut des Empfängertiers in embryonale Stammzell-Linien) dopaminerge Zellen mit genetischer Identität zum Empfängertier gewonnen werden können, welche bei Transplantation therapeutische Wirksamkeit ohne immunologische Komplikationen erbrachten (Tabar et al. 2008) (Abbildung 2e).

So zeichnet sich mittlerweile die Perspektive ab, die fetalen Zellen durch modernere, stammzellbasierte Zellen für die Transplantation ersetzen zu können. Dies

würde ein großes Problem der Zelltransplantation lösen, nämlich die zeitgerechte Verfügbarkeit einer hinreichenden Menge an Zellen. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass diese Zellen bessere klinische Ergebnisse der Transplantation erzielen lassen als die fetalen mesencephalen Vorläuferzellen, die ja sozusagen von Natur aus für diese Aufgabe vorprogrammiert sind. Außerdem bringt dieser Ansatz ernste neue Risiken wie etwa die der Bildung von Neoplasien mit sich.

In klinischen Transplantationsstudien konnte bei Verwendung von fetalen Vorläuferzellen bei einzelnen Patienten eine hervorragende Verbesserung der striatalen Dopamin-Speicherkapazität und einzelner klinischer Parameter erzielt werden (Björklund et al. 2003). In größeren, kontrollierten klinischen Studien waren die klinischen Verbesserungen aber nur bei einer Subgruppe von Patienten zu sehen, und es traten relevante extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen im Sinne von schweren Dyskinesien auf (Olanow et al. 2003). Dies zeigt, dass die Methodik der Transplantation noch deutlicher Verbesserungen bedarf, wenn diese Methode jemals Einzug in die klinische Routine finden sollte. Da die methodischen Einschränkungen dieses Ansatzes am ehesten in der unzureichenden Rekonstruktion einer anatomisch korrekten nigrostriatalen Bahn mit regelrechter afferenter

und efferenter Verschaltung zu finden sind, ist nicht zu erwarten, dass alleine durch den Einsatz moderner Zellen eine wesentlicher Durchbruch gelingen wird. Die Optimierung der Integration des Transplantats in den Kontext des erwachsenen Gehirns bedarf weiterer Erforschung.

Zusammenfassend hat die Transplantation dopaminergischer Zellen bei der Parkinsonkrankheit aus heutiger Perspektive viele Probleme zu überwinden, bevor eine klinische Anwendung erwogen werden könnte.

Endogene Zellneubildung (Abbildung 3). Unter einem anderen Aspekt sind neue zellbasierte Therapieansätze bei der Parkinsonkrankheit interessant geworden. Es ist mittlerweile allgemein akzeptiert, dass im adulten Säugetiergehirn endogene Stammzellen residieren, die neue Nerven- und Gliazellen produzieren können. Dabei findet in permissiven Arealen, etwa in der adulten subventrikulären Zone unter dem Ependym der Seitenventrikel und der subgranulären Zone des Gyrus Dentatus im Hippocampus konstitutiv Neurogenese statt, während im Parenchym anderer Gehirnareale Stammzellen identifiziert wurden, welche aber *in vivo* unter physiologischen Bedingungen keine Neurogenese durchführen. Die Biologie dieser neuralen Stammzellen ist erst in Ansätzen bekannt. Allerdings zeigt der Nachweis dieser Stammzellen auch beim

Abb. 2: Zelltherapie bei der Parkinsonkrankheit durch Transplantation. Mögliche Quellen für dopaminerge Neurone zur Transplantation sind (a) embryonale Stammzellen, (b) fetale Vorläuferzellen, (c) adulte neurale Stammzellen der subventrikulären Zone, (d) adulte neurale parenchymale Stammzellen oder (e) somatische Zellen (z.B. cutane Fibroblasten) für therapeutisches Klonen.

Menschen die Möglichkeit auf, gezielten nicht-invasiven Zellersatz bei der Parkinsonkrankheit eventuell durch Manipulation dieser gehirneigenen Zellen erreichen zu können (Übersicht bei Borta und Höglinger 2007; Arias-Carión et al. 2008).

Werden bei der Parkinsonkrankheit neue dopaminerge Nervenzellen in der *Substantia Nigra* gebildet? Die mögliche Existenz adulter Neurogenese mit dem Potenzial, neue dopaminerge Nervenzellen in der *Substantia Nigra* zu bilden, hätte eine massive Bedeutung für die Entwicklung neurorestaurativer Therapien und ist daher Gegenstand intensiver Forschung. Es konnte in der Tat gezeigt werden, dass in der adulten *Substantia Nigra* von Mäusen Vorläuferzellen residieren, welche in Zellkultur das Potenzial haben, neue Nervenzellen zu produzieren (Lie et al. 2002). Dieses Potenzial scheint allerdings in vivo durch unbekannte inhibitorische Faktoren in der adulten *Substantia Nigra* unterbunden zu sein.

Im Gegensatz dazu legten einige Arbeitsgruppen Ergebnisse vor, die in der adulten *Substantia Nigra* von Mäusen eine konstitutive bzw. durch Neurodegeneration stimulierte oder durch Dopamin-Agonisten stimulierte Neubildung von dopaminergen Nervenzel-

len nahe legen. Andere Arbeitsgruppen aber waren nicht in der Lage, mit vergleichbaren experimentellen Protokollen eine nigrale Neurogenese nachzuweisen (Übersicht: Arias-Carión et al. 2008). Unsere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass apoptotische Nervenzellen in der *Substantia Nigra* falsch positiv als neugebildete Nervenzellen fehlinterpretiert werden können, wenn nicht die nötigen Kontrolluntersuchungen gemacht werden (Höglinger et al. 2007). Somit bleibt die Frage nach der Existenz adulter nigraler dopaminergener Neurogenese nach wie vor umstritten.

Werden bei der Parkinson Krankheit neue dopaminerge Nervenzellen im Striatum gebildet? Da bei der Parkinsonkrankheit das klinisch relevanteste neurochemische Defizit ein Dopaminmangel im Striatum ist, wäre eine Neubildung dopaminergener Nervenzellen in dieser Struktur eine alternative restaurative Therapiestrategie. Mehrere Autoren konnten in der Tat eine signifikante Zunahme von dopaminergen Nervenzellen im Striatum nach Läsion der nigralen dopaminergen Afferenzen nachweisen und interpretierten diese Beobachtung als adulte striatale Neurogenese. Wir konnten im MPTP - Parkinsonmodell des Primaten aber nachweisen, dass es in der

Tat durch Läsion der nigrostriatalen Afferenzen zu einer signifikanten Zunahme der intrinsischen striatalen dopaminergen Zellen kommt, dass diese aber durch Transdifferenzierung bereits existenter Interneurone und nicht durch Neurogenese entstehen (Tandé et al. 2006). Ein Verständnis der molekularen Regulation dieser Transdifferenzierung könnte mittelfristig zu einer neuartigen Form der Zelltherapie führen, die nicht auf Transplantation angewiesen ist.

Perspektiven der Zelltherapie. Zusammenfassend bleibt die Reparatur des geschädigten nigrostriatalen Systems durch Stammzellen eine wichtige Zielsetzung in der neurowissenschaftlichen Forschung, sowohl für die Parkinsonkrankheit, als auch exemplarisch für andere neurodegenerative Erkrankungen. Die Erkenntnisse der letzten Jahre zeigen noch keine konkreten therapeutischen Optionen auf, aber sie bieten mehr denn je ein breites Spektrum an innovativen Ansätzen.

Gentherapie bei Morbus Parkinson

Der Transfer bzw. die Expression eines gewünschten Gens in Zellen von Patienten zur Behandlung eines Krankheitsbildes stellen das Prinzip der Gentherapie dar. Im Folgenden sollen neue Therapiestrategien auf dem Gebiet der Gentherapie bei Morbus Parkinson aufgezeigt und deren aktueller Stand dargestellt werden. Derzeit befinden sich drei gentherapeutische Ansätze zur Behandlung des Morbus Parkinson im Stadium früher klinischer Studien im Menschen und geben Anlass zur Hoffnung auf eine mögliche, erfolgreiche Behandlung in näherer Zukunft.

Virale Vektoren. Um das gewünschte Gen in die Nervenzellen (Gentransfer) einzubringen, bedient man sich sogenannter viraler Vektoren, welche in der Lage sind, sowohl proliferierende als auch postmitotische Zellen zu infizieren und zu einer langdauernden Expression des Transgens zu führen. Diese Eigenschaften ermöglichen eine Anwendung im zentralen Nervensystem.

In den aktuellen Studien in Patienten werden fast ausschließlich Vektoren eingesetzt, die auf Adeno-assoziierten Viren (AAV) basieren. Diese gehören zur Gruppe der Parvoviren. Auch wenn eine Infektion mit Wildtyp-AAV in ungefähr 10% der Bevölkerung angenommen wird, ist keine Humanpathogenität bekannt und die Immunogenität gering. In Anbetracht möglicher neutralisierender Antikörper kann vor einer geplanten Therapie der Antikörperstatus erfasst werden. Auch scheint das Risiko von Insertionsmutagenesen im Vergleich zu Lentiviren (s. unten) gering, da diese AAV-

Abb. 3: Zelltherapie bei der Parkinsonkrankheit durch endogene Zellneubildung. Mögliche Mechanismen zur Neubildung von dopaminergen Neuronen im adulten Gehirn sind (a) Neurogenese aus adulten neuronalen Stammzellen (NSC) der subventrikulären Zone, (b) Neurogenese aus parenchymalen Stammzellen oder (c) phänotypische Transdifferenzierung präexistenter GABAerger Neurone in einen dopaminergen Phänotyp.

basierten Vektoren episomal persistieren (Nakai et al. 2003). Wesentliche Limitation in der Anwendung dieser Vektoren ist die begrenzte Größe (ca. 4,5 kb) bezüglich des zu transferierenden, therapeutischen Gens („cloning capacity“).

Eine deutlich größere Aufnahmekapazität haben die auf Lentiviren (LV) basierenden Vektoren. Allerdings integrieren sich diese in das Genom der infizierten Zellen und bergen daher ein hohes Risiko für Insertionsmutagenesen (Dave et al. 2004). Zusätzlich stammen diese Vektoren von den für den Menschen hochpathogenen HI - Viren ab, was eine zusätzliche Hürde in der Zulassung für Studien darstellen dürfte.

Die auf Adenoviren (AV) und Herpes simplex Viren (HSV) basierenden Vektoren können ebenso wie LV große Transgene aufnehmen. Gleichzeitig persistieren sie wie AAV episomal mit einem geringen Risiko von Insertionsmutagenesen. Das größte Problem in der Anwendung von AV und HSV stellt jedoch die durch sie verursachte Inflammation dar (Chen et al. 2005), welche eine Anwendung *in vivo* nahezu unmöglich erscheinen lässt.

In den im Folgenden dargestellten Therapieansätzen werden fast ausschließlich AAV-basierte Vektoren zum Gentransfer verwendet. Mittels stereotaktischer Injektion werden diese an den gewünschten Zielort appliziert.

AAV-AADC ins Striatum. In einer aktuellen Phase I-Studie wird das Gen der Dopadecarboxylase (AADC) ins Striatum von Parkinsonpatienten mit Hilfe eines AAV-basierten Vektors übertragen. Das Enzym AADC katalysiert die Synthese von Dopamin (DA) aus dessen Vorstufe 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA). Abbildung 4 zeigt die einzelnen Schritte der normalen Dopaminsynthese (A). Aus Tyrosin wird mittels Tyrosinhydroxylase (TH) DOPA synthetisiert. Dabei agiert Tetrahydrobiopterin (BH₄) als Kofaktor. BH₄ selbst wird in drei Schritten aus Guanosintri-phosphat (GTP) hergestellt. Dabei katalysiert das Enzym GTP-Cyclohydrolase 1 (GCH1) als reaktionslimitierendes Enzym den ersten Schritt. Außerdem wird die Aktivität der TH selbst durch zytoplasmatisches DA gehemmt. Eine Reihe unterschiedlicher Ansätze (B-D) wurde tierexperimentell getestet bis hin zum dreifachen Gentransfer bestehend aus TH/GCH1/AADC (C) (Shen et al. 2000; Muramatsu et al. 2002).

Die in einer aktuellen Studie verfolgte Strategie besteht darin, „nur“ AADC im Striatum zu exprimieren und L-DOPA über die Medikation zur Verfügung zu stellen (D). Dadurch kann die Wirkung der Gentherapie gewissermaßen über die Gabe von L-DOPA

kontrolliert werden. Im MPTP-Primatenmodell konnte eine klinische Verbesserung erzielt werden. Mittels PET konnte eine persistierende Enzymaktivität der AADC über einen Zeitraum von sechs Jahren nachgewiesen werden (Bankiewicz et al. 2006).

Erste Ergebnisse der offenen Phase I-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00229736) in fünf Patienten, welche eine beidseitige putaminale Injektion mit AAV-AADC erhalten haben, zeigen eine moderate klinische Besserung. Gleichzeitig konnte anhand von PET - Untersuchungen eine erhöhte Aktivität der AADC nachgewiesen werden (Eberling et al. 2007).

Seit Beginn des Jahres sollen im Rahmen einer weiteren Phase I-Studie mittels eines LV-basierten Vektors die Gene aller drei an der Dopaminsynthese beteiligten Enzyme (C) im Striatum von zunächst sechs Patienten exprimiert werden (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00627588). Die Studie erhielt in Frankreich die Zulassung und ist somit die erste gentherapeutische Studie in der Indikation M. Parkinson in Europa. Für diesen LV-basierten, dreifachen Gentransfer

Abb. 4: Dopaminsynthese und Effekt verschiedener Gentransfer zur Wiederherstellung der reduzierten Dopaminsynthese bei der Parkinsonkrankheit. (a) Normale Dopaminsynthese. (b) Dopaminsynthese nach Transfer des Tyrosinhydroxylase (TH)- und GTP Cyclohydrolase 1 (GCH1)-Gens. (c) Dopaminsynthese nach Transfer der Gene für TH, GCH1 und der Dopadecarboxylase (AADC). (d) Dopaminsynthese nach Transfer des AADC-Gens und Gabe von L-Dopa.

liegen Daten im Nagermodell vor (Azzouz et al. 2002).

AAV-GAD in den Nucleus subthalamicus. In einer weiteren Phase I-Studie wurde das Gen für die Glutamatdecarboxylase (GAD) in den *Nucleus subthalamicus* übertragen. Hintergrund ist die veränderte Balance der Regelkreise der Basalganglien bei Patienten mit M. Parkinson, wie sie in Abbildung 1 dargestellt ist. Der Untergang dopaminergener Neurone in der SNpc führt zu einer Überaktivität im N. subthalamicus, welche schließlich in einer Inhibition der Motorik resultiert.

In Analogie zur Tiefenhirnstimulation wird mittels Expression des Enzyms GAD Glutamat zu γ -Aminobuttersäure (GABA) synthetisiert und damit der *N. subthalamicus* von einem exzitatorischen in einen inhibitorischen Kern umgewandelt.

In dieser bereits abgeschlossenen, offenen Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00195143) wurde 12 Patienten AAV-GAD einseitig in den *N. subthalamicus* injiziert. Bislang wurden keine therapieassoziierten Nebenwirkungen beschrieben. Auch der AAV-Antikörperstatus zeigte sich bei allen Patienten unverändert. Zusätzlich zur Verträglichkeit wurde eine Verbesserung der Motorik beobachtet, gemessen anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-Punktwerte, um ungefähr 25%, welche bis zum Ende der Studiendauer von 12 Monaten anhielt. Zusätzlich konnte anhand von PET-Untersuchungen eine Normalisierung des Glucosemetabolismus in den Regelkreisen der Basalganglien nachgewiesen werden (Kaplitt et al. 2007; Feigin et al. 2007).

Das Studienprotokoll für eine Phase II-Studie hat die zuständige Behörde in den USA bereits genehmigt, der Studienstart ist dieser Tage geplant.

AAV-Neurturin ins Striatum. Während die beiden oben beschriebenen Therapieansätze eine symptomatische Behandlung darstellen, sind Neuroprotektion und Neurorestauration Ziel eines anderen Ansatzes: einer Therapie mit Wachstumsfaktoren. Neben einer Reihe anderer Wachstumsfaktoren ist die Gabe des glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) sicherlich der vielversprechendste Ansatz als mögliche Therapie des M. Parkinson, wie in einer Reihe tierexperimenteller Studien belegt.

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie in Patienten, im Rahmen welcher GDNF mittels eines Katheters direkt intraputaminale appliziert wurde, konnte jedoch die positiven Ergebnisse einer offenen Studie (Gill et al. 2003) nicht reproduzieren, zusätzlich traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Studie führten (Lang et al. 2006). Eine Reihe von

Tierversuchen hingegen zeigte eine protektive Wirkung von GDNF oder dessen Analogon Neurturin (NTN) auf dopaminerge nigrostriatale Neurone nach Gentransfer mittels viraler Vektoren (Kordower et al. 2006; Gasmi et al. 2007; Herzog et al. 2007).

Eine Phase I-Studie, in der NTN-AAV ins Striatum von 12 Patienten injiziert wurde, läuft seit Mitte 2005 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00252850), für acht Patienten liegen Daten bis 24 Monate vor. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptomatik, gleichzeitig fanden sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, welche in Zusammenhang mit Eingriff oder Therapie stehen. Eine Phase II-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00400634) wurde Ende 2006 initiiert, im Rahmen derer insgesamt 51 Patienten doppelblind, placebokontrolliert behandelt werden. Erste Ergebnisse werden für Ende 2008 erwartet. Auch für Europa ist eine Phase II-Studie für 2008 geplant.

Bezüglich der Therapie mit Wachstumsfaktoren ist ein anderer Ansatz erwähnenswert, der bislang im Tiermodell einen neuroprotektiven und neurorestaurativen Effekt gezeigt hat (Ries et al. 2006). Dabei wird durch einen AAV-basierten Vektor eine aktivierte Form der Proteinkinase B in der *Substantia nigra* exprimiert und damit direkt der Signaltransduktionsweg aktiviert, welcher die Wirkung von GDNF vermittelt.

Perspektiven der Genterapie. Bevor diese Ansätze breite klinische Anwendung finden können, muss zweifelsohne als wichtigster Parameter die Sicherheit der Methode anhand weiterer Studien belegt werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in allen genannten Studien die Genexpression nicht reguliert werden kann. Neben dem Einsatz regulierbarer Systeme (z.B. tetracyclinregulierte Genexpression) wäre auch der Einsatz non-viraler Vektoren zu diskutieren.

Weiterhin muß die Wirksamkeit der verschiedenen Ansätze in größeren, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bestätigt werden, um mögliche Placeboeffekte ausschließen zu können und die „optimale“ therapeutische DNA zu ermitteln. Neben dem Vergleich der verschiedenen Ansätze untereinander müssen diese schließlich auch ihre Überlegenheit im Vergleich zu den aktuellen Therapiestandards beweisen.

Dennoch erscheinen diese gentherapeutischen Strategien zur zukünftigen Behandlung des M. Parkinson vielversprechend.

Literatur

Borta, A. und Höglinger, G.U. (2007): Dopamine and Adult Neurogenesis. *J Neurochem* 100: 587-595.

Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C.W., Tanner, C. und Marek, K. (2004): Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2498-2508.

Höglinger, G.U., Breunig, J.J., Depboylu, C., Rouaux, C., Michel, P.P., Alvarez-Fischer, D., Boutillier, A.L., DeGregori, J., Oertel, W.H., Rakic, P., Hirsch, E.C. und Hunot, S. (2007): The pRb/E2F cell-cycle pathway mediates cell death in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 3585-3590.

Kaplit, M.G., Feigin, A., Tang, C., Fitzsimons, H.L., Mattis, P., Lawlor, P.A., Bland, R.J., Young, D., Strybing, K., Eidelberg, D. und During, M.J. (2007): Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open-label phase I trial. *Lancet* 369: 2097-2105.

Kordower, J.H., Herzog, C.D., Dass, B., Bakay, R.A., Stansell III, J., Gasmi, M. und Bartus, R.T. (2006): Delivery of neurturin by AAV2 (CERE-120)-mediated gene transfer provides structural and functional neuroprotection and neurorestoration in MPTP-treated monkeys. *Ann Neurol* 60: 706-715.

Lang, A.E., Gill, S., Patel, N.K., Lozano, A., Nutt, J.G., Penn, R., Brooks, D.J., Hotton, G., Moro, E., Heywood, P., Brodsky, M.A., Burchiel, K., Kelly, P., Dalvi, A., Scott, B., Stacy, M., Turner, D., Wooten, V.G., Elias, W.J., Laws, E.R., Dhanwan, V., Stoessl, A.J., Matcham, J., Coffey, R.J. und Traub, M. (2006): Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 59: 459-466.

Ravina, B.M., Fagan, S.C., Hart, R.G., Hovinga, C.A., Murphy, D.D., Dawson, T.M. und Marler, J.R. (2003): Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: a systematic assessment. *Neurology* 60: 1234-1240.

Ries, V., Henchcliffe, C., Kareva, T., Rzhetskaya, M., Bland, R.J., During, M.J., Kholodilov, N. und Burke, R.E. (2006): Oncoprotein Akt/PKB induces trophic effects in murine models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 18757-18762.

Tandé, D., Höglinger, G.U., Debeir, T., Freundlieb, N., Hirsch, E.C. und François, C. (2006): New striatal dopamine neurons in MPTP-treated macaques result from a phenotypic shift not neurogenesis. *Brain* 129: 1194-1200.

The Parkinson Study Group (1993): Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 328: 176-183.

The Parkinson Study Group (2002): A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 59: 1937-1943.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Vincent Ries: Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg als Stipendiat der Studienstiftung des

Deutschen Volkes. 1997 Promotion im Fach Medizin am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Freiburg (summa cum laude). Seine klinische Ausbildung absolvierte er an der Klinik für Neurologie der Universitäten in Ulm (Direktor: Prof. Dr. A. C. Ludolph) und wesentlich in Marburg (Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel). Von 2003 bis 2006 Forschungsaufenthalt als Postdoc im Laboratory for Research in Parkinson's Disease and Related Disorders (Direktor: Prof. Dr. R. E. Burke) an der Columbia University in New York City, USA. Während des Postdoktorats erhielt er ein Forschungsstipendium der Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung neuer gentherapeutischer Ansätze in der Behandlung des Morbus Parkinson.

Candan Depboylu: 1994-2000 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg. Promotion bei Prof. Dr. E. Weihe, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Philipps-Universität Marburg, über die zellulären Reaktionen des Gehirns von SIV-infizierten Rhesus-Affen. 2000 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. E. Weihe, Institut für Anatomie und Zellbiologie der Philipps-Universität Marburg. 2001-2004 wissenschaftlicher und ärztlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Prof. Dr. R. Dodel in den Kliniken für Neurologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Klockgether) und Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. W. Oertel). Seit 2004 wissenschaftlicher und ärztlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe PD Dr. G. Höglinger in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel). Förderung u. a. durch ein Stipendium der Deutschen Parkinsongesellschaft.

Oscar Arias-Carrión: Promotion im Fach Medizin an der Nationalen Universität von Mexiko, wo er mit Auszeichnung das Studium beendete. Gegenwärtig arbeitet er als Postdoc an der Philipps-Universität Marburg unter der Supervision von PD Dr. Günter U. Höglinger. Seine Forschungsthemen liegen im Bereich der Ätiologie, Pathogenese und Therapie neurodegenerativer Störungen, mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Parkinsonkrankheit und der Narkolepsie. Seine Arbeit konzentriert sich auf experimentelle Modelle der Neurodegeneration und dem Studium endogener neuraler Stammzellen. Für seine Forschungsleistungen erhielt er im Jahr 2007 den Nationalen Jugendpreis

des mexikanischen Präsidenten, welcher die höchste Auszeichnung für Nachwuchswissenschaftler des Landes darstellt.

Wolfgang H. Oertel: Studium der Humanmedizin an der FU Berlin und University of Newcastle upon Tyne, England, als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. 1978 Promotion im Fach Medizin, anschließend dreijähriger Forschungsaufenthalt am Laboratory of Clinical Science (Leiter: Dr. I. J. Kopin), National Institute of Mental Health (NIMH) in Bethesda, Maryland, USA. Bis 1986 Ausbildung zum Arzt für Neurologie an der Neurologischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Strupp), Klinikum rechts der Isar, TU München. Im gleichen Jahr Habilitation im Fach Neurologie und Verleihung des „Parkinson-Frosst-Preises“ durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 1987-1990 Heisenberg-Stipendiat der DFG. Ab 1988 Oberarzt und ab 1990 C3-Professor für Neurologie an der Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Brandt), Klinikum Großhadern (LMU). Seit 1996 C4-Professur für Neurologie und Direk-

tor der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg. 1990-1996 Sprecher des BMBF-Forschungsverbundes München „Morbus Parkinson und andere Basalganglien-Erkrankungen“, 1999-2007 Sprecher des nationalen „Medizinischen Kompetenznetzwerkes Parkinson-Syndrom (KNP)“ des BMBF, 2001-2005 Sprecher des „European Network on research, diagnosis and therapy in Parkinson's disease (EuroPa)“ der Europäischen Gemeinschaft, seit 2003 Sprecher der „German Parkinson Study Group“. 2004 Verleihung des „Dingebauer-Parkinson-Forschungspreises“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Aktuell ist er Präsident der Deutschen Parkinsongesellschaft und Chairman der International Movement Disorder Society-European Section.

Günter U. Höglinger: Studium der Physik (Vordiplom) und Humanmedizin (Staatsexamen) an den Universitäten Regensburg und Würzburg. Seine Promotionsarbeit führte er an den Universitäten München (LMU), Bern und Marburg durch (summa cum laude). Er absolvierte ein dreijähriges Postdoktorat

unter der Supervision von Prof. Etienne C. Hirsch am Hôpital de la Salpêtrière in Paris. Seine klinische Ausbildung absolvierte er an den Universitäten Würzburg, Hong Kong, Bern, London (Queenssquare) und vor allem in Marburg unter der Supervision von Prof. Wolfgang H. Oertel. 2007 legte er die Prüfung zum Facharzt für Neurologie und die Habilitation ab. Inhaltlich beschäftigt er sich mit den molekularen Mechanismen der degenerativen und regenerativen Vorgänge bei Parkinsonsyndromen mit betont translationaler Ausrichtung. 2008 wurde er durch die DFG mit einer Heisenberg-Professur ausgezeichnet.

Korrespondenzadresse

Dr. Vincent Ries
Klinik für Neurologie
Philipps-Universität Marburg und
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Marburg
Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg
Tel.: +49 (0) 6421 586 5200
Fax: +49 (0) 6421 586 5208
E-Mail: ries@med.uni-marburg.de

STELLENMARKT

Am Institut für Hirnforschung (Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums) ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle zunächst befristet auf 2 Jahre neu zu besetzen

1 Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in (100%)

Die Neuropathologie ist eines der aufregendsten Fachgebiete im Spannungsfeld zwischen Krankenversorgung und neuro-wissenschaftlicher Forschung. Deshalb sind vor allem Bewerber/innen mit wissenschaftlichem Interesse gefragt.

Voraussetzung für die Einstellung ist ein abgeschlossenes Medizinstudium.

Das Institut nimmt innerhalb der Krankenversorgung alle Aufgaben einer Neuropathologie in enger Verbindung mit Neurologie, Neurochirurgie und Kinderchirurgie wahr. Zudem wird erfolgreich an der Erforschung neurologischer Krankheitsbilder, insbesondere Neurotraumatologie, Ischämie, Neuroonkologie, Entzündung und Infektion sowie Muskelerkrankungen gearbeitet. In der Neuroonkologie ist das Institut eng mit allen nationalen und internationalen Kompetenz-Netzwerken verbunden. Weitere Kooperationen bestehen mit dem Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, dem neurowissenschaftlichen Exzellenzcluster der Universität sowie dem in Gründung befindlichen Demenzzentrum.

Von der/m Bewerber/in wird neben der Routinediagnostik eine intensive Mitarbeit an den Forschungsprojekten des Instituts erwartet. Der Institutsdirektor ist für die Weiterbildung zum Facharzt „Neuropathologie“ ermächtigt. Fakultäre Programme zur Forschungsförderung erleichtern wissenschaftlich Interessierten den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe.

Die Vergütung erfolgt nach den tariflichen Regelungen für Beschäftigte des Landes. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung vorrangig berücksichtigt. Die Universität Tübingen strebt eine Erhöhung des Anteiles von Frauen beim wissenschaftlichen Personal an und fordert daher Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Die Einstellung erfolgt über die Verwaltung des Klinikums.

Bei Fragen wenden Sie sich an Prof. Dr. med. Richard Meyermann.

Richten Sie Ihre schriftliche Bewerbung bitte an: Prof. Dr. med. Richard Meyermann, Direktor des Instituts für Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Calwer Str. 3, 72076 Tübingen.