

Aus embryonalen Stammzellen der Maus differenzierte positive Neurone. Nach 14 Tagen Differenzierung können – vermittelt durch entsprechende Marker – dopaminerge Neurone nachgewiesen werden (rot)
Abbildung:
Jan Schindehütte

In Deutschland leiden schätzungsweise 250.000 Menschen an Morbus Parkinson, einer neurodegenerativen Krankheit, in deren Verlauf Nervenzellen absterben, die den für die Bewegungskoordination wichtigen Botenstoff Dopamin produzieren. Ein Göttinger Forscherteam von Wissenschaftlern der Universität Göttingen, des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie und des Deutschen Primatenzentrums untersucht Möglichkeiten einer Zellersatztherapie am Ratten-Modell. Dabei werden embryonale Stammzellen der Maus zu Vorläuferzellen der dopaminproduzierenden Nervenzellen »ausdifferenziert«, die dann in das Hirngewebe von Ratten transplantiert werden.

Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, von der in Deutschland mindestens ein Prozent der Bevölkerung über 60 Jahre betroffen ist. Die Mechanismen, die zu dieser Erkrankung führen, sind noch weitgehend unklar. Was man weiß ist, dass die so genannten dopaminproduzierenden (dopaminergen) Neurone im Bereich der Substantia nigra (schwarzen Substanz) im Gehirn absterben. Die Substantia nigra liegt in den Basalganglien im Gehirn, wobei die Basalganglien vor allem für die Steuerung von Bewegung verantwortlich sind. Die Nervenzellen der Substantia nigra produzieren den Botenstoff Dopamin, der zur Übertragung von Informationen im Gehirn benötigt wird. Der Untergang der Nervenzellen und der fehlende Botenstoff Dopamin bewirken die Symptome des Morbus Parkinson: Muskelsteifigkeit (Rigor), Zittern (Tremor) und Bewegungsarmut (Akinesie).

Am häufigsten beginnt die Parkinson-Erkrankung mit einem einseitigen Ruhe-zittern und einer verminderten Beweglichkeit einer Hand. Da die Hauptsymptome in beliebiger Kombination auf eine Extremität beschränkt oder auch beidseitig auftreten können, kommen insbesondere im Frühstadium unterschiedliche Kombinationen und Ausprägungen von Symptomen vor. Es gibt Patienten, bei denen nur eine Hand zittert, andere dagegen sind insgesamt bewegungsverarmt, ohne jedoch zu zittern. In der Regel werden die Patienten mit dem Standardmedikament L-DOPA oder mit Dopaminagonisten behandelt.

Neue Zellen für kranke Gehirne

Grundlagenforschung für eine Zellersatztherapie bei Morbus Parkinson

Walter Paulus

Mit diesen Medikamenten, die die Wirkung von Dopamin imitieren, leben viele Patienten über Jahre weitgehend beschwerdefrei. Im Frühstadium der Parkinson-Erkrankung ist das Gehirn noch in der Lage, L-DOPA durch Aufnahme in dopaminerge Nervenzellen über mindestens vier bis sechs Stunden zu speichern, auch wenn das im Blut befindliche L-DOPA nach etwa zwei Stunden abgebaut wird. Doch im Verlauf der Erkrankung geht die Speicherkapazität des Gehirns durch fortgeschrittenen Untergang dopaminergener Nervenzellen verloren. Bereits zwei bis drei Stunden – oder noch früher – nach Einnahme des Wirkstoffes kehren die Symptome zurück. Bei der medikamentösen Langzeittherapie ergeben sich zudem weitere Probleme, die sich derzeit nur teilweise lösen lassen. Sie umfassen schwere Unbeweglichkeit (Akinesie), Überbewegungen (Dyskinesien), Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit medikamentöser Therapie und Halluzinationen (Psychosen).

An vielen Forschungsstätten weltweit wird daher versucht, eine kausale Therapie zu entwickeln, die darauf abzielt, die absterbenden Zellen durch neue

zu ersetzen. Da die Ursache von Parkinson ein Zellverlust ist, wäre ein Zellersatz die ideale Therapie, zumindest solange, bis wirksame Strategien zur grundsätzlichen Vermeidung des Zellverlustes entwickelt werden. Im Bereich der Neurodegeneration ist die Parkinson-Erkrankung derzeit diejenige, bei der bereits gezeigt werden konnte, dass durch Transplantation in Einzelfällen wesentliche Besserungen des Krankheitsbildes zu erzielen sind und die transplantierten Zellen nicht von den pathophysiologischen Prozessen der Erkrankung erfasst werden (Piccini et al., 1999). Hierbei werden dopaminproduzierende Zellen beziehungsweise deren Vorläuferzellen in das so genannte Striatum von Parkinson-Patienten transplantiert. Dies ist die Zielregion für eine Transplantation, es ist aber nicht die Ursprungsregion (Substantia nigra) der degenerierenden Zellen. Seit etwa zehn Jahren erhielten bisher im Rahmen kontrollierter wissenschaftlicher Studien weltweit rund 350 Patienten Zelltransplantate (Freed et al., 2001). Bei diesen Transplantationen sind bislang ausschließlich Vorläuferzellen dopaminergener Neurone aus Embryonen, so genannte fetale

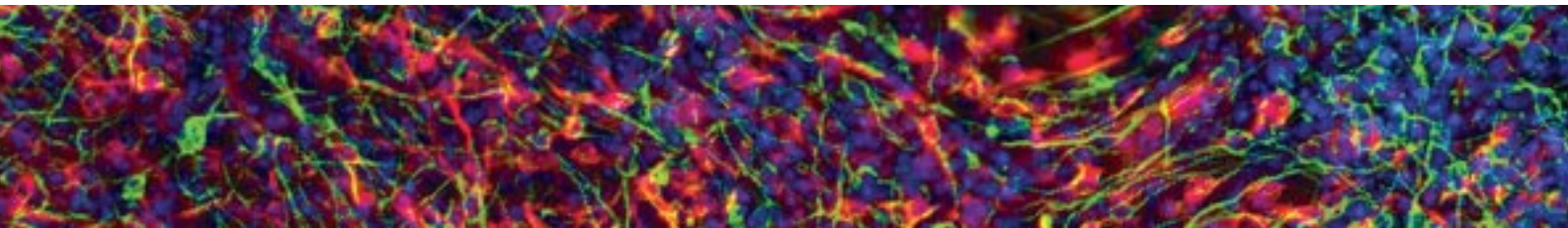
mesenzephalen Zellen, verwendet worden.

Die Verwendung dieser Zellen birgt jedoch nicht nur ethische Probleme – sie ist in Deutschland gänzlich untersagt –, sondern auch Probleme in der qualitativ standardisierten und ausreichenden Gewinnung. Für eine Transplantation werden die Zellen von bis zu acht Embryonen benötigt. Auch wenn gezeigt werden konnte, dass Zellersatztherapie im Prinzip funktioniert (»Proof of

Principle«), und dass sie in der Behandlung des Morbus Parkinson einen möglicherweise gangbaren Weg darstellt, besteht noch großer Forschungsbedarf. Das wird durch die Ergebnisse zweier randomisierter verblindeter Studien unterstrichen, deren Ergebnisse ernüchternd ausfielen, sowohl hinsichtlich der Effizienz wie auch der Nebenwirkungen. Ein wesentlicher einschränkender Faktor bei der weiteren Erforschung von Therapiestrategien mit Ersatzzellen ist derzeit die Verfügbarkeit dopaminerger Zellen. Die Differenzierung von dopaminergen Neuronen aus embryonalen Stammzellen könnte dabei eine unerschöpfliche und reproduzierbare Quelle zur Transplantatgewinnung darstellen. Die Eigenschaften und Potenziale embryonaler Stammzellen sind weltweit gut erforscht: Sie können aus der inneren Zellmasse der Blastocyste, einem Embryo kurz vor seiner Einnistung in die Gebärmutter, isoliert werden und sind unter Laborbedingun-

den) Stammzellen des Patienten aus dem eigenen Knochenmark sein, die sogar den Vorteil der Vermeidung immunologischer Probleme hätten.

Um klinische Perspektiven der Zellersatztherapie mit Hilfe der Grundlagenforschung zu realisieren und die vielfältigen Probleme zu lösen, sind Kooperationen unumgänglich. Das neurowissenschaftliche Umfeld Göttingens bietet hierfür geradezu ideale Voraussetzungen. Das hier be-



schriebene Kooperationsprojekt verknüpft die Expertisen der Abteilung für Molekulare Zellbiologie des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie, des Labors für Klinische Neurobiologie des Deutschen Primatenzentrums, der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität und seit kurzem auch der Paracelsus Elena-Klinik für Parkinsonerkrankungen in Kassel.

Den Stand der an der Universität Göttingen aktuellen Forschung am Rattenmodell möchten wir im Folgenden kurz be-

schriebene Kooperationsprojekt verknüpft die Expertisen der Abteilung für Molekulare Zellbiologie des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie, des Labors für Klinische Neurobiologie des Deutschen Primatenzentrums, der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität und seit kurzem auch der Paracelsus Elena-Klinik für Parkinsonerkrankungen in Kassel. Den Stand der an der Universität Göttingen aktuellen Forschung am Rattenmodell möchten wir im Folgenden kurz be-

schriebene Kooperationsprojekt verknüpft die Expertisen der Abteilung für Molekulare Zellbiologie des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie, des Labors für Klinische Neurobiologie des Deutschen Primatenzentrums, der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität und seit kurzem auch der Paracelsus Elena-Klinik für Parkinsonerkrankungen in Kassel.

Den Stand der an der Universität Göttingen aktuellen Forschung am Rattenmodell möchten wir im Folgenden kurz be-

Schloßberg-Klinik Wittgenstein

Neurologische Fachklinik mit Spezialabteilungen für MS- und Parkinson-Kranke
57234 Bad Laasphe • Telefon (0 27 52) 1 01-0 • Fax (0 27 52) 1 01-3 49
Internet: www.schloßbergklinik.de • eMail: info@schloßbergklinik.de

Die Schloßberg-Klinik Wittgenstein ist eine neurologische Fachklinik zur Behandlung aller neurologischen Krankheitsbilder, wie z. B.:

- Multiple Sklerose
- Zustand nach Schlaganfall und andere Gefäßerkrankungen
- Zustand nach akuten entzündlichen neurologischen Erkrankungen
- Zustand nach neurochirurgischen Eingriffen
- Muskelerkrankungen
- Morbus Parkinson
- Periphere Nervenschäden, insbesondere Polyneuropathien
- Bandscheibenleiden mit Nervenwurzelbeteiligung, auch postoperativ

Die Behandlung erfolgt nach neuesten medizinischen Erkenntnissen mit allen erforderlichen diagnostischen Einrichtungen und Therapieformen (z. B. Physio-, Ergo-, Hippotherapie, Logopädie, Psychologie, Sozialtherapie, Balneologie) sowie einem ausgiebigen Sport- und Freizeitangebot. Die Unterbringung erfolgt in behindertengerechten Ein- oder Zweibettzimmern mit Dusche/Bad/WC, Terrasse, überwiegend Balkon, Telefon, TV, Radio. Aufnahmefähigkeiten bestehen auch für Begleitpersonen, Mitaufnahme und Betreuung von Kindern auf Eltern-Kind-Station. Versorgungsverträge nach § 111 SGB V für stationäre Rehabilitationsmaßnahmen/AHB und § 109 SGB V für Krankenhausbehandlungen. Beihilfefähig. Ambulante Therapiemöglichkeiten. Spezialambulanz des Chefarztes. Bitte Prospekt anfordern.

schreiben. Zunächst werden embryonale Stammzellen (ES-Zellen) der Maus so behandelt, dass sie sich in dopaminerge Neurone ausdifferenzieren. Diese Zellen werden anschließend in ein Rattenmodell des Morbus Parkinson transplantiert. Ein Ziel unserer Arbeit besteht darin, effiziente und gereinigte Transplantate durch ES-Zell-Differenzierung zu erhalten und die funktionelle und morphologische Integration der transplantierten Zellen im Empfängerhirn zu verstehen. Derzeit gibt es in der wissenschaftlichen Literatur mehrere Protokolle, die zeigen, wie embryonale Stammzellen der Maus zu einem beträchtlichen Anteil zu dopaminergen Neuronen zu differenzieren sind (Kim et al., 2002; Rolletschek et al., 2001; Kawasaki et al., 2000). In unserer Studie werden embryonale Stammzellen der Maus durch Ko-Kultivierung mit einer so genannten Stroma-Zelllinie (PA6-Zellen) aus dem Knochenmark der Maus differenziert. Diese PA6-Zelllinie besitzt durch einen noch nicht identifizierten Faktor die Eigenschaft, die dopaminerge Ausreifung in besonderer Weise zu fördern. Unmittelbar vor der Transplantation werden die differenzierten Zellen zur späteren Identifizierung mit einem fluoreszierenden Farbstoff (PKH26) markiert.

BMBF-Forschungsverbund: Dopamin-produzierende Zellen im experimentellen Modell der Parkinson-Erkrankung

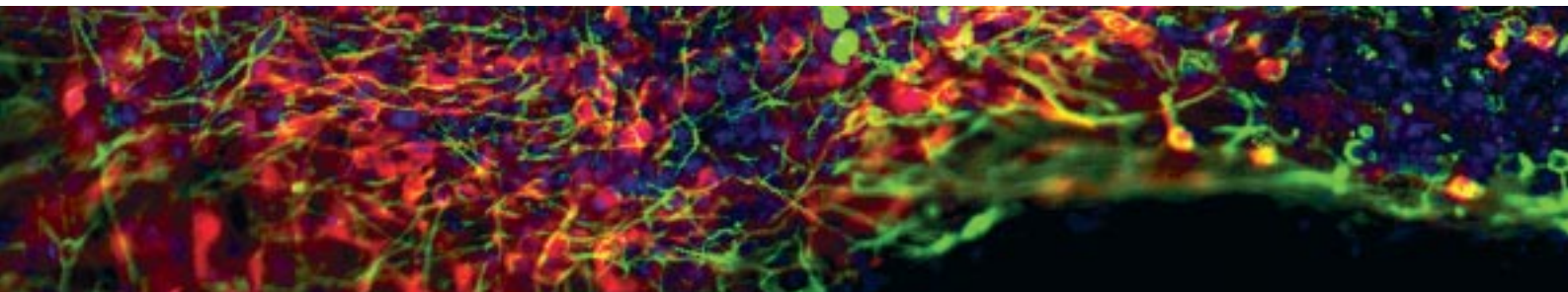
(red.) Bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung gilt der Ersatz der absterbenden dopamin-produzierenden Nervenzellen durch die Implantation entsprechend programmierter Stammzellen als Option für eine zukunftsweisende Therapieform. Derzeit befinden sich Zellersatz-Konzepte weltweit in der experimentellen Erprobung. In Deutschland fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) den Forschungsverbund »Dopamin-produzierende Zellen im experimentellen Modell der Parkinson Erkrankung«, der unter Göttinger Leitung drei Arbeitsgruppen in Göttingen und eine Münchner Gruppen verknüpft. An der Beantwortung der komplexen Fragestellung sind Zellbiologen, Verhaltensforscher mit tierexperimenteller Ausrichtung sowie Neurologen beteiligt.

Die genetischen Grundlagen der dopaminergen Differenzierung von Stammzellen werden von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Wolfgang Wurst (Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GSF) erforscht. Die Erzeugung der dopamin-produzierenden Zellen aus embryonalen Stammzellen findet am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Ahmed Mansouri statt. Die Primatenexperimente an Weißbüschelaffen und die Untersuchungen von Gewebsschnitten der Rattenmodelle werden am Deutschen Primatenzentrum von Prof. Dr. Eberhard Fuchs und PD Dr. Gabriele Flügge durchgeführt. Für die Experimente an den Maus- und Rattenmodellen zeichnen Prof. Dr. Claudia Trenkwalder (Abteilung Klinische Neurophysiologie und Paracelsus Elena-Klinik Kassel) und Prof. Dr. Walter Paulus (Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen) verantwortlich. Als erste Ergebnisse konnte der Ertrag an dopaminergen Neuronen aus embryonalen Stammzellen am Maus-Modell deutlich gesteigert werden. Außerdem wurden in Transplantationsserien entsprechend ausdifferenzierte Stammzellen erfolgreich in Ratten- und Primaten-Modelle transplantiert. Koordinator der Forschungsarbeiten ist Prof. Paulus.

Die Zellen werden in das Gehirn einer Ratte transplantiert. Die Ratte wurde als Modell-Organismus vorher so präpariert, dass in ihrem Gehirn einseitig ein degenerativer Prozess in Gang

gesetzt wurde, der dem eines Parkinson-Patienten ähnelt und durch die Zerstörung der dopaminergen Neurone gekennzeichnet ist. Wissenschaftlich ist dieser Modellorganismus als »6-OHDA

Läsions-Modell der Ratte« bekannt. Die Einseitigkeit der Läsion führt zu Drehbewegungen (Rotationen) bei der Fortbewegung als Ausdruck der Parkinson-Symptomatik (Schwartzing and



Huston, 1996). Werden Medikamente wie Apomorphin und Amphetamin verabreicht, kann die Drehrichtung verstärkt oder umgekehrt werden, was Voraussetzung für die Quantifizierung der Effekte und somit des Ausmaßes der Erkrankung ist. Das Rotationsverhalten der Tiere vor und nach der Transplantation lässt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit beziehungsweise Funktionalität der transplantierten Zellen zu.

Unsere Studien zeigten nach der Transplantation, dass die dopaminergen Stammzellen erfolgreich in die quasi Parkinson erkrankte Ratte transplantiert werden konnten. Es wurden tatsächlich axonale Aussprossungen an den Fortsätzen der Nervenzellen nachgewiesen, und beim Rotations-

test war eine signifikante Verbesserung im Verhalten sichtbar. Wir schließen daraus, dass die neuen Zellen im erkrankten Gehirn ihre Arbeit aufnehmen. Der nächste Schritt ist jetzt, einen nächst höheren Organismus als Modell zu verwenden und die im Rattenexperiment gewonnenen Erkenntnisse erneut zu erproben. Dazu wurden Weißbüschelaffen als Modell-Organismen ausgewählt. Erst wenn die Untersuchungen an nicht-humanen Primaten erfolgreich sind, kann eine klinische Prüfung angedacht werden.

Gelöst werden müssen Probleme wie beispielsweise das der so genannten heterotopen Transplantation, das heißt, der heute noch notwendigen Transplantation der neuen Zellen an einen

anderen Ort als den der degenerierenden Zellen. Damit verbunden ist das Problem der Integration der Zellen in die umgebende Zellarchitektur und deren komplexe Verschaltung und Regulation. Außerdem müssen Effekte der lokalen Dopaminfreisetzung aus den transplantierten Zellen von den Effekten durch die Integration in neuronale Systeme abgegrenzt werden. Im ersten Fall würde die Verbesserung der Symptomatik wie bei einer medikamentösen Therapie in Tablettenform bestehen, jetzt jedoch nur lokal angewendet. Im zweiten Fall könnte eine weitere Besserung dadurch erreicht werden, dass durch Integration der neuen Zellen in die motorischen Zellnetzwerke das motorische Verhalten völlig normalisiert wird; denkbar ist aber auch eine Verschlechterung durch Auslösung von Überbewegungen (Dyskinesien), wie sie bei Patienten ohne oder mit Transplantation beschrieben wurden. Risiken bestehen hinsichtlich einer möglichen Degeneration der Spenderzellen, einer Abstoßungsreaktion oder betreffen die Ausbildung von Tumoren. Die bisher gewonnenen Ergebnisse sind ein kleiner Anfangsschritt eines sehr langen Weges von der Grundlagenforschung bis zum Ziel, einer verbesserten Therapie des Morbus Parkinson im Spätstadium. ◀

In Göttingen sind folgende Wissenschaftler an dem Forschungsvorhaben beteiligt:

Dr. Paul Christian Baier¹, PD Dr. Gabriele Flügge², Prof. Dr. Eberhard Fuchs², Prof. Dr. Peter Gruss³, PD Dr. Ahmed Manssour³, Prof. Dr. Walter Paulus¹, Dr. Jan Schindehütte^{3,4}, Keneuo Thinyane^{1,2}, Prof. Dr. Claudia Trenkwalder^{1,4}

¹ Abteilung Klinische Neurophysiologie der Medizinischen Fakultät

² Deutsches Primatenzentrum

³ Max-Planck-Institut für biophysikalische Medizin

⁴ Paracelsus Elena-Klinik Kassel

Parkinson?



Wir lassen Sie nicht allein!

- Beratung
- Hilfestellung in sozialen Fragen
- Ärztlicher Beirat
- Psychologischer Beirat
- Spezielle Krankengymnastik
- Forschungsförderung
- Eigene Mitgliederzeitschrift
- Informationsmaterial
- Gemeinsamer Erfahrungsaustausch
- Ausflüge
- Kulturelle Unternehmungen, und vieles mehr

Regional-Gruppen in ganz Deutschland

Deutsche Parkinson  Vereinigung - Bundesverband - e.V.

Moselstraße 31 · 41464 Neuss
 Tel: 02131 - 41016 · Fax: 02131 - 4 54 45
 e-mail: parkinsonv@aol.com

Cell replacement therapies are new promising options for many diseases. Transplantation of human fetal mesencephalic cells into the striatum has been studied in rat models of Parkinson's disease (PD). A clinical application has been performed in about 350 PD patients. Limited access to this fetal material shifts the focus towards embryonic stem (ES) cells as an unlimited source of grafting material.

In our study at present differentiated ES cells are transplanted into the 6-OHDA rat model of Parkinson disease. Prior to transplantation the ES cells are differentiated on a PA6 feeder for 14

days and labeled with a fluorescent dye (PKH26). Direct PKH26 fluorescence visualization and TH-staining prove the survival of cell deposits in the striatum of all grafted animals for at least five weeks after transplantation. In comparison to sham operated animals, the grafted animals showed a significant reduction in amphetamine induced rotational behavior. In the future GFP should be expressed under control of a TH specific promoter in order to purify the requested cell population. In addition the mechanism of the graft versus host rejection is under investigation.

Europäisches Graduiertenkolleg 632: Neuroplasticity – From Molecules to Systems

(red.) Die Kontrollmechanismen der cerebralen Plastizität – der sich verändernden Leistungsfähigkeit des Gehirns – auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems sind Thema des seit September 2000 an der Georg-August-Universität Göttingen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Europäischen Graduiertenkollegs 632: »Neuroplasticity – From Molecules to Systems«. Neuroplastische Prozesse werden durch molekulare, zelluläre und synaptische Veränderungen aktiviert. Das geschieht in der frühkindlichen Entwicklung wie im Erwachsenenalter durch Aktivierung des Gehirns ebenso wie durch Verletzungen, Krankheiten oder medikamentöse Einwirkungen. Neuroplastizität spielt eine wichtige Rolle beim Lernen und bei den Gedächtnisleistungen. Das Forschungsprogramm des Graduiertenkollegs deckt wesentliche Bereiche neuroplastischer Forschungsrichtungen ab. Neurophysiologische, neurochemische und neuroanatomische Grundlagen dieser Prozesse sollen in ständiger Rückkopplung mit klinischen Fragestellungen untersucht und die gezielte Entwicklung von Therapieverfahren zum Beispiel bei Bewegungsstörungen und Epilepsie vorangetrieben werden.

Das Europäische Graduiertenkolleg schließt Wissenschaftler der Universität Göttingen, der Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie und experimentelle Medizin sowie des Deutschen Primatenzentrums und des University College London (UK) zusammen, um Doktoranden und Postdoktoranden eine interdisziplinäre Aus- und Weiterbildung zu vermitteln. Ein besonderer Stellenwert kommt der Verknüpfung von naturwissenschaftlicher (Biophysik, Biochemie, Neurobiologie, Pharmakologie) und medizinischer Forschung mit den traditionellen Studienplänen dieser Fachrichtung zu. Mediziner erhalten eine naturwissenschaftliche Grundlagenausbildung und Grundlagenwissenschaftler eine zielorientierte Ausbildung in klinischen Therapiemöglichkeiten. Der Erfolg der Kollegarbeit wird durch Promotionen der derzeit 19 Promovenden, teils als vom Graduiertenkolleg finanzierte Stipendiaten, teils als Kollegiaten dokumentiert. Sprecher des Graduiertenkollegs ist Prof. Dr. Walter Paulus.



Prof. Dr. Walter Paulus, Jahrgang 1953, studierte Medizin an der Universität in Düsseldorf, wo er 1978 promoviert wurde. Als Neurologe arbeitete er an der Universitätsklinik Düsseldorf, im Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen und an der Universitätsklinik München. 1987 habilitierte sich Prof. Paulus im Fach Neurologie und klinische Neurophysiologie. 1992 wurde er an die Medizinische Fakultät der Universität Göttingen berufen und leitet seither die Abteilung Klinische Neurophysiologie. Prof. Paulus ist Koordinator des Europäischen Graduiertenkollegs 632 »Neuroplasticity: From Molecules to Systems« und des BMBF-Forschungsverbundes »Dopamin-produzierende Zellen im experimentellen Modell der Parkinson-Erkrankung«

Literatur

- Freed C. R., Greene P. E., Breeze R. E., Tsai W. Y., DuMouchel W., Kao R., et al.** Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-9.
- Kawasaki H., Mizuseki K., Nishikawa S., Kaneko S., Kuwana Y., Nakanishi S., et al.** Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron* 2000; 28: 31-40.
- Kim J. H., Auerbach J. M., Rodriguez-Gomez J. A., Velasco L., Gavin D., Lumelsky N., et al.** Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002; 418: 50-6.
- Piccini P., Brooks D. J., Bjorklund A., Gunn R. N., Grasby P. M., Rimoldi O., et al.** Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1137-40.
- Rolletschek A., Chang H., Guan K., Czyz J., Meyer M., Wobus A. M.** Differentiation of embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons is enhanced by survival-promoting factors. *Mech Dev* 2001; 105: 93-104.
- Schwartz R. K., Huston J. P.** The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 275-331.