

Diffizile Spurensuche

Autor(en): **Rothweiler, Jörg**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): - **(2013)**

Heft 109: **Diffizile Suche nach der Ursache von Parkinson = La difficile recherche des causes du Parkinson = La difficile ricerca dell'origine del Parkinson**

PDF erstellt am: **23.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-815482>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Diffizile Spurensuche

Bei der Suche nach den Ursachen der Parkinsonkrankheit drängt sich in Forscherkreisen zunehmend der Verdacht auf, dass die Krankheit im Verdauungstrakt ihren Ursprung nimmt und dass Proteine dabei eine ganz besondere Rolle spielen. Ein Review von Jörg Rothweiler.

«Beginnt Parkinson im Magen?» Unter diesem Titel berichteten wir im Juni 2010 (PARKINSON, Nr. 98, S. 14) über eine Entdeckung von Forschern der TU Dresden. Diese hatten erstmals die Progression der Parkinsonerkrankung im Tiermodell simulieren können – und zwar mithilfe des Pestizids *Rotenon*, das sie Mäusen über eine Magensonde verabreichten, woraufhin diese parkinsonähnliche Symptome entwickelten. Wie Gewebeuntersuchungen zeigten, löste die Vergiftung bei den Nagern die Bildung von Aggregaten des Proteins *alpha-Synuklein* aus – und zwar entlang einer Linie von über Synapsen miteinander verbundenen Nervenzellen, ausgehend vom enteralen Nervensystem des Darms über das Rückenmark bis ins Gehirn und dort in die Substantia nigra – genau wie bei Parkinsonpatienten.

Mit dieser Entdeckung bestätigten die Dresdner Forscher den Verdacht von Neuroanatomern, die eine systematische Ausbreitung der pathologischen Prozesse von Parkinson und anderen progressiven neurologischen Erkrankungen postulierten.

Neuroanatomern sehen sich bestätigt

Einer von ihnen ist Prof. Dr. Heiko Braak. Der deutsche Hirnforscher sucht seit rund vier Jahrzehnten im Gewebe Verstorbener nach Hinweisen auf eine Wanderung krankheitsauslösender Effekte neurologischer Leiden entlang der Nervengeflechte zwischen Magen-Darm-Trakt und Gehirn. Dabei erstellte er durch genaue Analysen der Gehirne Verstorbener für Parkinson, aber auch für Alzheimer die sogenannten *Braak-Stadien*. In diesen sind die pathologischen Veränderungen, die sich im Verlauf der jeweiligen Erkrankung im Nervensystem abspielen (im Fall von Parkinson die Verteilung der *alpha-Synuklein*-Aggregate) nach Krankheitsstadien kategorisiert. Überdies suchte Braak aber auch in Gehirnen sehr junger Menschen, die zum Zeitpunkt ihres Todes augenscheinlich «gesund» waren, nach den ersten erkennbaren neurodegenerativen Veränderungen, also Markern für die Frühdiagnose. Dabei konnte er zeigen, dass erste Veränderungen oft schon nachweisbar sind, lange bevor die Betroffenen die ersten Symptome zeigen. Besonders krass war der Fall eines an einer Blutvergiftung verstorbenen Sechsjährigen, in dessen Hirnstamm Braak

zweifelsfrei alzheimerartige Veränderungen fand und das bei Alzheimer falsch gefaltete, also krankhaft veränderte *Tau-Protein* nachweisen konnte.

Parkinson ist mehr als eine Hirnkrankheit

Braaks Forschungen haben zudem belegt, dass Parkinson eine Pathologie besitzt, die weit über das Absterben der Dopamin produzierenden Zellen in der Substantia nigra hinausreicht. Der Dopaminmangel ist zwar für die motorischen Symptome der Erkrankung verantwortlich. Doch werden bei Parkinson auch weitere Teile des Nervensystems geschädigt – was die Komplexität der Krankheit und die Vielzahl nicht motorischer Symptome erklärt.

Braak hegt überdies die Vermutung, Parkinson habe seinen Ursprung im Nervensystem des Magen-Darm-Traktes. Dies, weil er bei seinen Analysen feststellte, dass die für Parkinson typischen *alpha-Synuklein*-Aggregate (Lewy-Körperchen genannt) bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung in Nervenzellen des Magens nachweisbar sind.

Braaks Vermutung wird nun durch die Erkenntnisse der Dresdner Forscher gestärkt. Auch sie glauben, Parkinson werde durch einen von aussen über den Magen-Darm-Trakt ins Nervensystem eindringenden Initiator, in ihrem Fall das *Rotenon*, ausgelöst, der im Nervengeflecht des Magens pathologische Veränderungen provoziert, woraufhin ein Prozess in Gang gesetzt wird, der sich über Jahre hinweg entlang des Nervensystems ins Gehirn schleicht und – dort einmal angekommen – dann die ersten erkennbaren motorischen Symptome auslöst.

Neue Resultate stützen bekannte Theorien

Basierend auf der Idee des Wanderns der Krankheit entlang von Nervenbahnen verfeinerten die Dresdner Wissenschaftler ihre Methodik und ihre Analytik bei den Experimenten mit Mäusen und dem Pestizid *Rotenon*. Mit Erfolg, wie ihre neuesten Resultate, die erst kürzlich in der Fachpublikation *Nature Scientific Reports* publiziert wurden, belegen. So weiss die Forschergruppe von Francisco Pan-Montojo vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden jetzt, dass die Vergiftung der Mäuse mit *Rotenon* dazu führt, dass Nervenzellen im Magen-Darm-Trakt der Tiere verstärkt *alpha-Synuklein*



ausschütten, was zur Bildung der pathologischen Proteinklumpen führt, die dann entlang der Nervenbahnen ins Gehirn wandern. Durchtrennten die Forscher die entscheidenden Nervenbahnen im Magen-Darm-Bereich und verhinderten so das Weiterwandern der Aggregate, blieb die Schädigung des Mittelhirns aus und die Mäuse entwickelten keine oder nur sehr leichte Parkinsonsymptome.

Und auch aus Marburg kommt Unterstützung für die Theorien Braaks und der Dresdner Forscher. Denn Wissenschaftler der Neurologischen Klinik der Universität Marburg konnten mittels Magnetresonanztomografie-Videos in Echtzeit zeigen, dass bei Parkinsonpatienten die Magenkontraktion bereits in sehr frühen Stadien der Erkrankung geringer ist als bei gesunden Menschen.

Der Magen als Einfalltor

Doch warum soll ausgerechnet der Magen das ideale Einfalltor für den Initiator eines neurologischen Leidens sein? Auch auf diese Frage haben die Forscher eine Antwort: Im Nervengeflecht des Magen-Darm-Traktes dringen einzelne Fortsätze von Nervenzellen durch die Muskelschicht der Magenschleimhaut bis ins Bindegewebe vor, wo sie zwischen den schlauchförmigen Magendrüsen enden – also nur wenige Tausendstel Millimeter unter der inneren Oberfläche des Magens. Da die Magenschleimhaut immer wieder einmal verletzt oder durch Krankheiten angegriffen wird, kann der Initiator relativ leicht in die Nervenzellen eindringen und sich dann über die synaptischen Verbindungen

der Nervenzellen hinweg langsam ins Gehirn vorarbeiten. Zum Vorteil gereicht ihm dabei, dass er – einmal verschluckt oder auch über die Nase in den Rachen- und Mundraum eingedrungen – im Magen viel Zeit für seinen fatalen Angriff hat. Denn der Mageninhalt wird nicht stetig, sondern portionsweise von Zeit zu Zeit in den Darm entleert.

Die Suche nach dem Auslöser

So weit alles einleuchtend. Doch wer oder was ist denn nun der Initiator? Ein Gift wie das von den Dresdner Forschern verwendete Pestizid Rotenon? Ein Virus? Oder vielleicht ein infektiöses proteinbasiertes Agens, wie bei der Rinderseuche BSE – ein *Prion*? Für deren Existenz hatte übrigens Prof. Dr. med. Stanley Prusiner von der Universität von Kalifornien in San Francisco Anfang der 1980er-Jahre eine erste Hypothese aufgestellt – wofür er von Kollegen zuerst in ketzerischer Weise belächelt und 1997 mit dem Medizin-Nobelpreis geehrt wurde.

Um es vorwegzunehmen: An ein Virus glaubt kaum jemand. Die Dresdner Forscher denken, Rotenon löse in den Nervenzellen des Magens möglicherweise eine Fehlfaltung von alpha-Synuklein aus, was zur Bildung der Lewy-Körperchen führe. Man weiß, dass solche Konformationsänderungen von Proteinen – bei Alzheimer des Tau-Proteins, bei Parkinson des alpha-Synukleins – durch Umwelteinflüsse ausgelöst werden können, begünstigt durch genetische Faktoren.

Der Verdacht der Dresdner deckt sich mit anderen Forschungsergebnissen. So ist bekannt, dass →

Ein echter Pionier der Hirnforschung:

Professor Dr. Heiko Braak (75), Gastforscher am Zentrum für Klinische Forschung der Universität Ulm, hat in jahrzehntelanger Arbeit und anhand Tausender anatomischer Untersuchungen ein System entwickelt, um die Hirnveränderungen bei Alzheimer und Parkinson in Stadien einzuteilen. Er ist fast sicher: Parkinson beginnt im Nervensystem des Magen-Darm-Traktes und pathologische Stoffwechselprozesse respektive fehlgefaltete Proteine, die selbst infektiös werden, spielen dabei eine entscheidende Rolle.

Rotenon die mitochondriale Zellatmung stört, also die *Mitochondrien* – winzige Organellen in der Zelle, die als Energiekraftwerke fungieren – schädigt. In diesem Kontext fanden Forscher der Universität Tübingen vor rund drei Jahren heraus, dass für die Steuerung der Entsorgung geschädigter Mitochondrien aus Zellen die mit Parkinson assoziierten Proteine *PINK1* und *Parkin* verantwortlich sind. Versagt die Entsorgung in den Dopamin erzeugenden Zellen der Substantia nigra, sterben diese ab – es entsteht Parkinson (vgl. PARKINSON, Nr. 97, S. 11).

Braak vermutet als Initiator einen pathologischen Stoffwechselprozess beziehungsweise defekte Proteine, die selbst infektiös werden. Damit ist er auf einer Linie mit Forschern wie Prof. Mathias Jucker vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. Der denkt sogar, dass Proteine selbst die Auslöser sind – und zwar solche, die sich ähnlich vermehren und ausbreiten

nicht ausschliessen, dass pathogene Proteinablagerungen durch Substanzen hervorgerufen werden könnten, die eigentlich ganz normal in der Peripherie des menschlichen Organismus vorkommen.

Wie die Übertragung einer Fehlfaltung von Protein zu Protein erfolgen kann, weiss Prof. Dr. med. Claudio Soto, Neurologe der Universität Houston, Texas: Ein Protein, das eine Fehlfaltung erleidet, wird oft starrer, was eine analoge Fehlfaltung von Nachbarmolekülen wahrscheinlicher macht. Die Moleküle schmiegen sich aneinander. Ist eine kritische Masse erreicht, wird die Anlagerung neuer Moleküle kaskadenartig beschleunigt und es entstehen unlösliche Aggregate. Diese aber sind mobil, hat Prof. Dr. med. Virginia Lee von der Universität Philadelphia herausgefunden. So finden sich in Tiermodellen die alpha-Synuklein-Aggregate zuerst in neuronalen Axonen. Die Aggregate können von Neuronen gesunder Mäuse aufgenommen werden und über die Länge des Neurons und den synaptischen Spalt hinweg zu benachbarten Zellen wandern. Dabei sind sie in der Lage, von der Peripherie bis ins Gehirn vorzustossen. Damit ist klar: Fehlfaltete Proteine, die neurologische Leiden wie Parkinson auslösen können, sind in der Lage, korrekt geformte Proteine ebenfalls zur Fehlfaltung zu bringen. Zudem sind Transmissionen über Zellen hinweg und – wenngleich nur unter Laborbedingungen – sogar von Tier zu Tier möglich.

Die Proteine sind entscheidend

Entscheidend für die Frage, ob jemand eines Tages an Parkinson erkranken wird, scheinen also die Proteine zu sein. Denn diese chemischen Verbindungen – zu Zigtausenden in jeder Zelle unseres Körpers vorhanden und dort zu jeder Sekunde für spezifische Aufgaben aktiv – entscheiden darüber, ob die überaus komplexen Prozesse des Lebens korrekt oder in eine völlig falsche Richtung laufen.

Dass die Funktion der Proteine damit entscheidend auch für das Entstehen von Krankheiten ist, wundert Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Przybylski von der Universität Konstanz nicht. Der Proteinforscher glaubt, dass, wären allein die Gene für alles verantwortlich, das Alzheimer- und wohl auch das Parkinson-Rätsel längst gelöst wären. Zwar spielten die Gene durchaus eine wichtige Rolle, sagt er. Doch könnten sie alleine nicht erklären, warum eine Krankheit wie Parkinson oder Alzheimer meist erst im Alter ausbricht. Zudem verweist Przybylski darauf, dass Raupe und Schmetterling zwar ein identisches Genom haben – es letztlich aber das Werk der Proteine ist, dass sie so unterschiedlich sind. Entsprechend könne nur die Analyse des «Proteoms», also der Gesamtheit aller Proteine, der Ursachensuche die entscheidenden Hinweise liefern.

Przybylski selbst ist seit Jahren eifrig dabei, die Geheimnisse der Proteine aufzudecken. Dabei hat er schon so manche wichtige Entdeckung gemacht. Mehr dazu lesen Sie auf den Seiten 18 und 19. ■

«Die Forschung hat gezeigt, dass fehlgefaltete Proteine, die etwa Parkinson auslösen können, andere Proteine zur Fehlfaltung anregen und durchaus auch von der Peripherie bis ins Gehirn wandern können.»

wie Prionen, die Erkrankungen auslösen wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die familiäre tödliche Insomnie und Kuru (eine Krankheit, die im 20. Jahrhundert epidemieartig beim Volk der Fore in Papua-Neuguinea auftrat und durch Endokannibalismus, also den Verzehr von Fleisch verstorbener Stammesgenossen, ausgelöst worden war).

Allen Prionenkrankheiten gemeinsam ist, dass Proteine durch Änderung ihrer Sekundärstruktur pathogen werden, in Nachbarproteinen dieselben Änderungen auslösen (Reproduktion) und sich zu zellschädigenden Aggregaten zusammenballen. Das Fatale dabei: Prionenkrankheiten sind übertragbar, in gewissen Fällen wie BSE sogar über Speziesgrenzen hinweg, vom Rind auf den Menschen.

Lernen von den Prionenkrankheiten

Eine Furcht, die bei Parkinson wohl unbegründet ist. Wie andere neurodegenerative Erkrankungen gilt Parkinson (bislang) als nicht infektiös. Dennoch nähren Forschungsergebnisse der letzten Jahre den Verdacht, dass die für die Pathogenese solcher Erkrankungen relevanten Proteine ähnlich agieren wie Prionen. So konnte Prof. Mathias Jucker zeigen, dass gesunde Mäuse alzheimer-typische Veränderungen im Hirn erleiden, wenn ihnen ein krankmachendes Protein aus dem Hirn betroffener Tiere in den Bauchraum injiziert wird. Auch alpha-Synuklein-Pathien konnten so auf zuvor gesunde Tiere übertragen werden. Allerdings, und das beruhigt, konnte im Gegensatz zu BSE keine Übertragung durch Applikation des krankhaften Proteinkomplexes über Mund, Nase, Augen oder direkt ins Blut provoziert werden. Dennoch will Professor Jucker

Quellenangaben:

Im vorliegenden Artikel hat der Autor Inhalte folgender Quellen zitiert: www.bio-pro.de, das Internetportal für Biotechnologie und Life Sciences der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH; Das Magazin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie DGN 2012; Bild der Wissenschaft inkl. Spezialausgaben; Deutsches Ärzteblatt; Ärztezeitung; Websites diverser Universitäten und Universitätskliniken.