

Morbus Parkinson

James Parkinson, der als Arzt in einem Vorort von London praktizierte, beschrieb bereits 1817 in seiner Veröffentlichung „An Essay on the Shaking Palsy“ (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung) wesentliche Merkmale der nach ihm benannten Krankheit: Beginn der Krankheit mit einem einseitigen ständigen Zittern (Tremor¹), das innerhalb eines Jahres auch gegenseitig aufträte, verlangsamter Gang (Brachykinese²), vornüber gebeugter Gang (Abb. 8), hervorgerufen durch die Steifheit der Muskeln (Rigor³). Innerhalb von drei bis fünf Jahren werde das Gangbild kleinschrittig. Im weiteren Verlauf trete zunehmende Fallneigung ein. Letztendlich werde der Patient bettlägerig und komplett hilflos.

Aus heutiger Sicht sind diesen klassischen Krankheitssymptomen als Ergänzung noch verschiedene sensible, vegetative, psychische und kognitive Störungen hinzuzufügen.

Statistisch betrachtet ist der Morbus (M.) Parkinson nach dem M. Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Alterserkrankung des Menschen, von der in Deutschland gegenwärtig ca. 300.000 Personen betroffen sind (GXP 1.10, S.4).

Dopaminmangel verursacht M. Parkinson-Symptome

Trotz bekannter genetischer Risikofaktoren (s. S.13) ist die genaue Ursache für die Entstehung der Parkinson-Krankheit noch nicht geklärt (GXP 1.10, S.4). Verantwortlich für das Krankheitsbild ist das Absterben von Nervenzellen im Mittelhirn innerhalb der *Substantia nigra*⁴, in denen der Transmitter Dopamin produziert wird. Dies

verursacht einen Dopaminmangel und führt zu einem Ungleichgewicht im zentralen Nervensystem. Es kommt zur Unterbrechung der Befehlsleitungen an die Muskulatur und damit zu den Bewegungsstörungen. Bei Betroffenen werden die ersten Krankheits-symptome meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr sichtbar und manifestieren sich im Laufe der Zeit. Warum die dopaminergen⁵ Nervenzellen absterben, ist bislang noch nicht umfassend geklärt. Zwar sind bei Familienuntersuchungen mehrere Gene entdeckt worden, die monogen⁶ vererbte Formen, den sogenannten familiären Typ der Parkinson-Krankheit, verursachen (ca. 5-10 %), aber in den meisten Fällen (ca. 90-95 %) erkranken die Menschen sporadisch, also ohne dass die Krankheit eindeutig familiär auftritt. Neueste Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Mehrzahl der Parkinson-Erkrankungen durch ein Zusammenspiel von Umwelteinflüssen und genetischen Risikofaktoren hervorgerufen wird (GXP 2.08, S.14 und GXP 1.10, S.4). Umwelteinflüsse sind in diesem Zusammenhang alle internen und externen Einwirkungen auf das zelluläre Milieu. Der Alterungsprozess als wichtigster Umwelt-risikofaktor verschiebt letztendlich beim genetisch prädisponierten⁷ Menschen das Gleichgewicht zugunsten der Degeneration Dopamin-produzierender Neuronen. Als Folge des Verlustes dieser Neuronen kommt es zu einem massiven Dopaminmangel. Die charakteristischen Parkinson-Symptome treten aber erst auf, wenn 50-70 % der ursprünglichen Dopamin-Konzentration fehlen und zwei Drittel der dopaminergen Neuronen degeneriert sind.

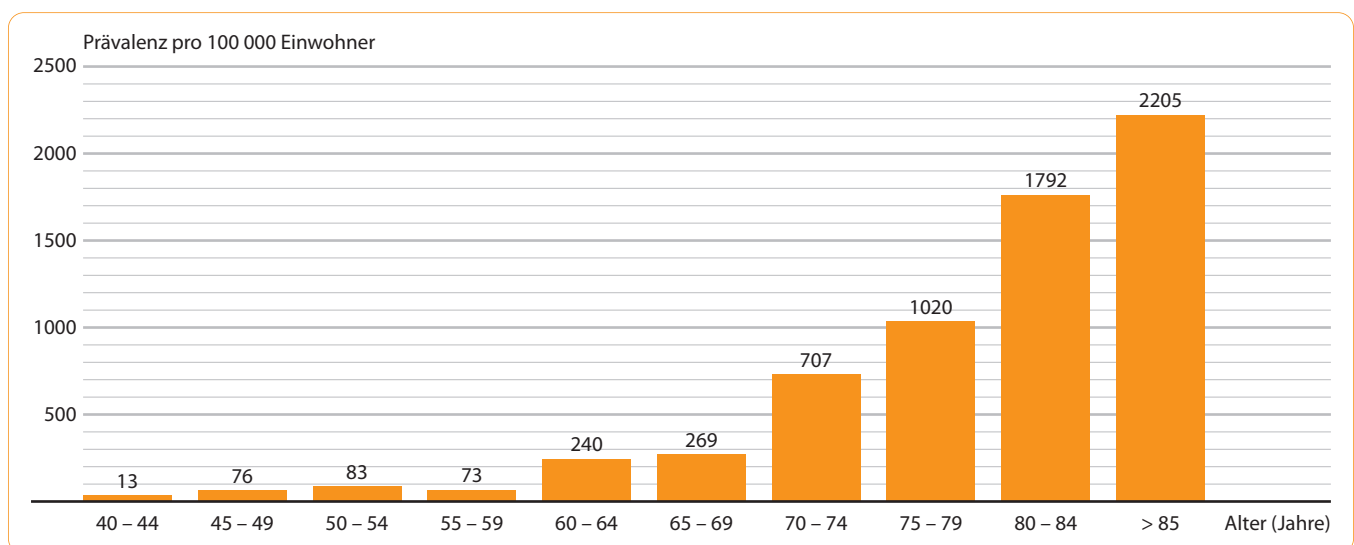


Abb. 7: Krankheitshäufigkeit des M. Parkinson (in Anlehnung an Manfred et al., Die Parkinson-Krankheit, Springer-Verlag, Wien 2006, S. 9).

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung



Abb. 8: Typisches Gangbild eines Parkinson-Patienten. (Quelle: Wikipedia.de; Urheber: Sir William Richard Gowers)

Verschiedene Gene stehen mit M. Parkinson in Zusammenhang

Einen weiteren wichtigen neuropathologischen Befund beschrieb 1912 erstmals der deutsch-amerikanische Neurologe Frederic Henry Lewy. Es handelt sich um runde Proteinkonglomerate⁸, Lewy-Körperchen genannt, die in den Neuronen der *Substantia nigra* eingeschlossen sind (Abb. 9). Strukturell bestehen die Lewy-Körperchen überwiegend aus Proteinfasern, in denen alpha-Synuclein (kodiert durch das Gen SNCA = Synuclein-alpha) ein Hauptbestandteil ist. Mutationen im SNCA-Gen können zu einem gestörten alpha-Synuclein-Abbau führen und so die Einschlüsse bedingen.

Jüngste Forschungsergebnisse belegen, dass bestimmte Varianten des Gens SNCA ursächlich zur Krankheitsentstehung von sporadischem Parkinson beitragen können (GXP 1.10, S.5). Neben Punktmutationen im Bereich des SNCA-Gens können aber auch Verdopplungen und Verdreifachungen dieses Gens eine Parkinson-Krankheit verursachen. Patienten mit SNCA-Verdreifachung erkranken früher als solche mit SNCA-Verdopplung. Es wird angenommen, dass eine Überproduktion oder fehlerhafte Faltung des Proteins durch die erhöhte Genexpression hervorgerufen wird. Dies stützt die Hypothese, dass die Anhäufung des Proteins alpha-Synuclein in der Nervenzelle mit dem Tod der dopaminergen Neuronen im Mittelhirn in Verbindung steht. Forscher entdeckten, dass bei zu viel alpha-Synuclein in der Zelle die zelleigene Entsorgungsmaschinerie gestört ist und dadurch beispielsweise defekte Mitochondrien oder falsch gefaltete Proteine nicht aus dem Zellinneren entfernt werden. Die Ansammlung der Abbauprodukte oder defekten Bestandteile verkraftet das Neuron nicht, der Zelltod ist die Konsequenz.

Doch nicht nur alpha-Synuclein spielt bei der Entstehung von M. Parkinson eine Rolle. NGFN-Wissenschaftlern⁹ gelang für zwei weitere mit der Parkinson-Krankheit im Zusammenhang stehende Proteine namens PINK1 (engl. PTEN-induced putative kinase 1) und Parkin der Nachweis, dass diese im gesunden Zellstoffwechsel gemeinsam die Entsorgung defekter Mitochondrien steuern. Dabei kennzeichnen sie gemeinsam die geschädigten Mitochondrien für den Abbau, indem sie deren Oberfläche mit dem kleinen Protein Ubiquitin markieren. Dies dient der Zelle als Signal zum Abbau geschädigter Mitochondrien. Bei einer fehlerhaften Funktion von PINK1 oder Parkin ist dieser Entsorgungsmechanismus gestört (s. aertzeblatt.de vom 01.02.2010, Morbus Parkinson: Kettenreaktion mitochondrialer Proteine entscheidend).

Mit LRRK2 (engl. Leucine rich repeat kinase2) wurde ein weiteres wichtiges Parkinson-Gen auf Chromosom 12q identifiziert. Das Gen kodiert eine zelluläre Kinase¹⁰, die für die Weitergabe von Informationen innerhalb bestimmter Signalwege verantwortlich ist. Mutiert das Gen, kommt es (zumindest im Reagenzglas) zur verstärkten Aktivität der Kinase, wodurch der Informationsfluss gestört werden könnte (GXP NGFN-Sonderausgabe 2007, S.21). Die häufigste LRRK2-Mutation (G2019S) ist ein Austausch in der Basenfolge, der eine Veränderung der Aminosäuresequenz (Serin statt Glycin an Aminosäureposition 2019) bewirkt (Abb.10).

Über die genannten Gene hinaus wurden seit der Entschlüsselung des Humangenoms weitere krankheitsrelevante Mutationen beschrieben (GXP 1.10, S.5). Dabei galt die Parkinson-Krankheit vor der Entschlüsselung des Humangenoms noch als der Urtyp einer nicht-genetischen Erkrankung, während nach heutigem Kenntnisstand die meisten Parkinson-Patienten eine polygenetisch¹¹ angelegte und durch Umweltfaktoren begünstigte Erkrankung haben. Modelle können das Zusammenspiel neurotoxischer (nervenschädigender) und neuroprotektiver (nervenschützender) Faktoren während des Fortschreitens der Erkrankung veranschaulichen (Abb. 11).

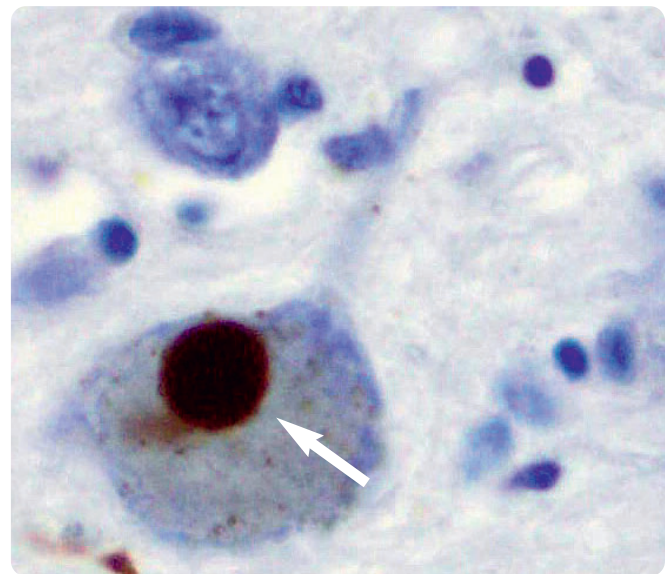


Abb. 9: Lewy-Körperchen (siehe Pfeil) in einer aufgeblähten Nervenzelle (Quelle: Wikipedia.de; Urheber: Marvin 101)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

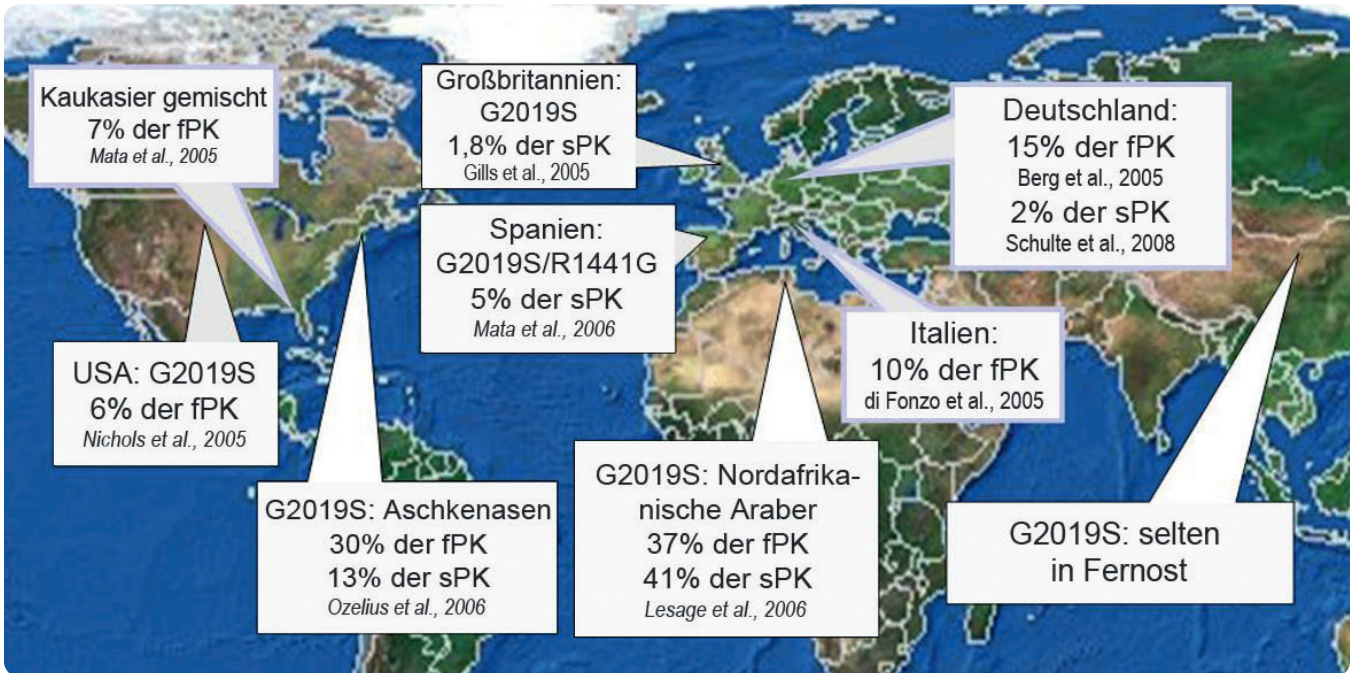


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der LRRK2-Mutation (G2019S) bei familiärer (fPK) und sporadischer (sPK) Parkinson-Krankheit in verschiedenen Erdteilen der Welt (GXP 2.08, S. 15 verändert)

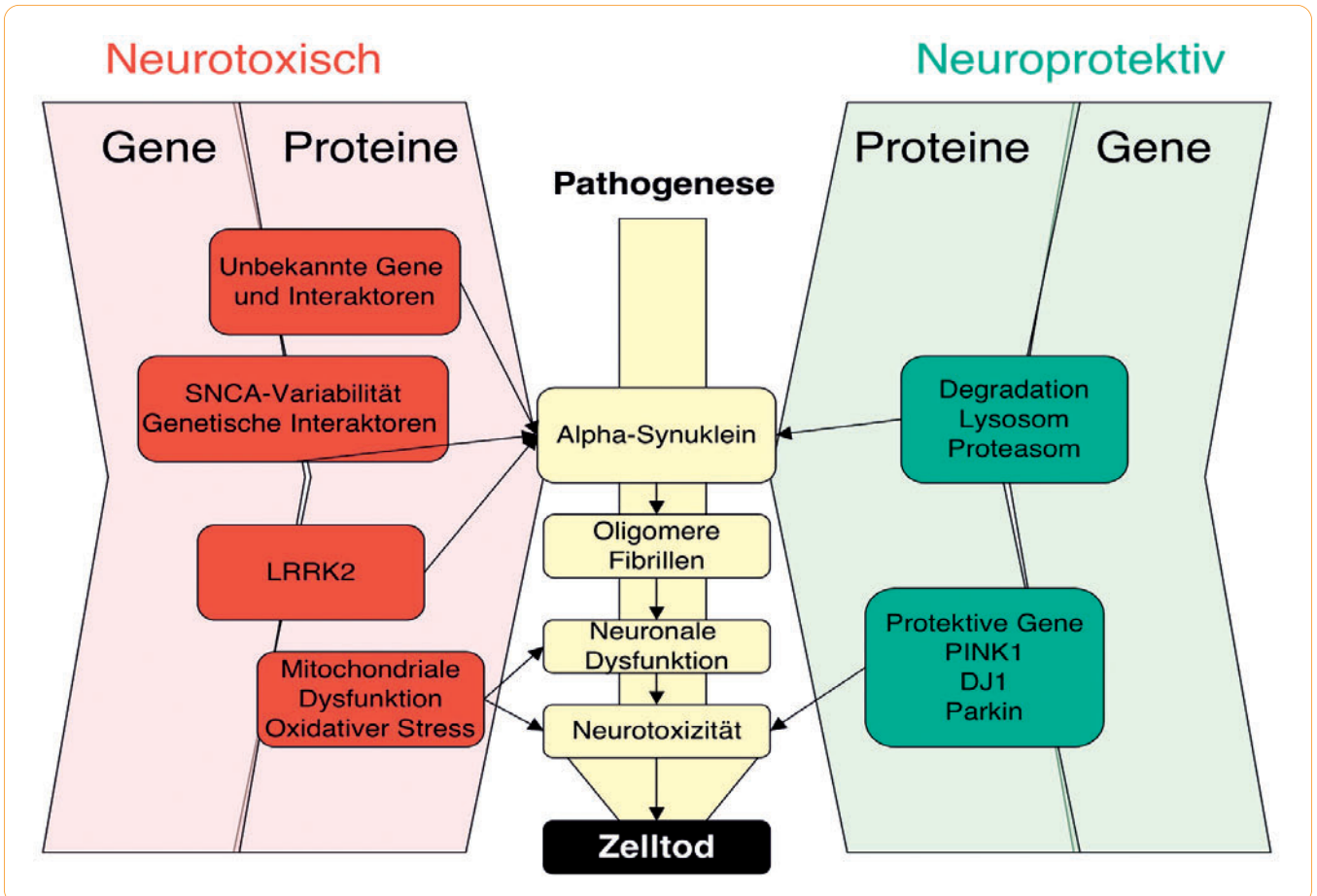


Abb. 11: Modell genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren zur Entstehung und Entwicklung von Morbus Parkinson (Pathogenese der Parkinsonerkrankung, GXP 2.08, S.16)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

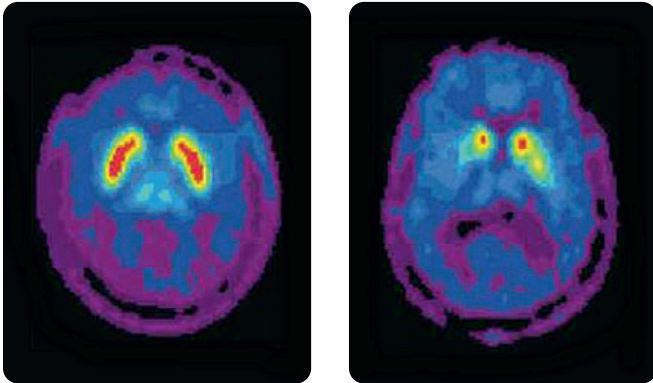


Abb. 12: DaTSCAN-Aufnahme links: die Dopamin-freisetzenden Neuronen sind intakt (helle Stellen im Mittelteil); Aufnahme rechts: keine Anreicherung der radioaktiven Substanz, da Neuronen abgestorben (Quelle: Patienten-Info-Center der Hil-de-Ulrichs-Stiftung)

Diagnose und Therapie

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit orientiert sich in erster Linie an den typischen bereits eingangs geschilderten Beschwerden. Das ist nicht immer einfach, da alle typischen Parkinson-Symptome auch auf andere Erkrankungen hindeuten können. Die Tatsache, dass wesentliche Symptome durch L-Dopa¹² positiv beeinflussbar sind, lässt sich diagnostisch durch den sogenannten L-Dopa-Test nutzen. Dabei überprüft der Arzt, ob sich die Beschwerden nach Einnahme eines L-Dopa-Präparats innerhalb von 30 Minuten bessern, was eine Parkinson-Diagnose erhärten würde. Durch weitere Untersuchungen mit nuklearmedizinischen Methoden, wie zum Beispiel mit Hilfe der Dopamin-Transporter-Szintigraphie¹³ (DaTSCAN), kann die Diagnose gesichert werden (Abb. 12).

Therapeutisch gibt es zurzeit noch keine Möglichkeit der ursächlichen Behandlung der Parkinson-Krankheit, die in einem Verhindern oder zumindest einem Aufhalten der fortschreitenden Degeneration der Nervenzellen im Mittelhirn bestünde. Daher konzentrieren sich aktuelle Behandlungen auf eine Linderung der Symptome, um die Lebensqualität der Erkrankten zu verbessern. Den Ärzten stehen dazu heute viele verschiedene Medikamente zur Verfügung, die alle in erster Linie das fehlende Dopamin ersetzen oder dessen Abbau verlangsamen sollen. Sollten alle Versuche scheitern, den Zustand eines Patienten mit Medikamenten zu verbessern, kann in ausgewählten Fällen ein neurochirurgischer Eingriff in die Basalganglien des Mittelhirns vorgenommen werden. Diese als Tiefenhirnstimulation bezeichnete Methode behebt zwar nicht die Ursache, mindert aber deutlich die Beschwerden über Jahre. Dem Patienten wird in einer stereotaktischen Gehirnoperation ein Impulsgeber („Hirnschrittmacher“) eingesetzt, so dass in bestimmten Zonen des Mittelhirns überaktive Fehlimpulse wirksam unterdrückt werden können und sich die Bewegungsabläufe des Patienten verbessern. Einige prophylaktische Maßnahmen, wie sie in dieser SCHOLÆ-Ausgabe zum Thema Alzheimer-Krankheit geschildert werden, gelten auch für M. Parkinson. So eröffnet z. B. die Entdeckung eines neuroprotektiven Genprogramms, das die Überlebensfähigkeit der Nervenzellen deutlich verstärkt (GXP 3.09, S. 53), neue Perspektiven für therapeutische Ansätze. Wissen-

Arbeitsaufträge

1. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang folgende neurobiologische Grundbegriffe: Aufbau des Gehirns, Bau der Nervenzelle und Erregungsübertragung an Synapsen.
2. Werten Sie das Diagramm (Abb. 7) und die Abb. 10 aus. Recherchieren Sie, ob Unterschiede im Auftreten der Erkrankung bezüglich der Geschlechter bestehen.
3. Erarbeiten Sie ein Arbeitsblatt für Ihre Mitschüler, das wesentliche Inhalte der Parkinson-Erkrankung zusammenfasst und stellen Sie dieses ihren Mitschülern vor (eine Seite).

schaftler sind sich sicher, mit Hilfe neuester Techniken in Proteomik sowie funktioneller Genomik neue Kandidatenproteine für die Frühdiagnose zu finden und weitere Ansatzmöglichkeiten für verbesserte therapeutische Strategien zu entwickeln.

- 1 lat. tremor = das Zittern
- 2 gr. brachys = langsam; gr. kinesis = Bewegung
- 3 lat. rigor = Steifheit
- 4 Substantia nigra (schwarze Substanz): Namensgebend für diese Gehirnregion sind braun-schwarze Melanine in den Neuronen, wie sie auch als endogene Pigmente z.B. in Hautzellen vorkommen.
- 5 gr. ergon = Arbeit, Werk; Wortbildungselement hier mit der Bedeutung „produzierend“
- 6 monogen = durch ein einziges Gen bedingt
- 7 lat. prae = voraus; lat. disponere = einrichten
- 8 lat. conglomerare = zusammenballen
- 9 Geisler et al.: „PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1“ in „Nature Cell Biology“ 2010 12, 119-131
- 10 Kinasen sind Enzyme, die Phosphatgruppen auf andere Proteine übertragen.
- 11 polygenetisch = Beteiligung mehrerer Gene an der Ausbildung einer Eigenschaft
- 12 auch Levodopa genannt; L-Dopa ist eine vom Organismus in Dopamin umwandelbare Vorstufe, die anders als Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren und daher gegen Dopaminmangel verabreicht werden kann.
- 13 Beim DaTSCAN-Verfahren wird mit einer speziellen radioaktiven Trägersubstanz gearbeitet. Damit können Dopamin-freisetzende Nervenzellen dargestellt werden. Je mehr dieser Neuronen vorhanden sind, desto größer ist die Menge der radioaktiven Trägersubstanz und desto „heller“ wird dann die entsprechende Stelle im Bild.