

Wollen Sie Ihren Schülern einen Anreiz zu intensiver Beschäftigung mit der Wissenschaft geben? »Wissenschaft in die Schulen!« bietet teilnehmenden Klassen einen Klassensatz »Spektrum der Wissenschaft« oder »Sterne und Weltraum« kostenlos für ein Jahr, dazu didaktisches Material und weitere Anregungen.

[www.wissenschaft-schulen.de](http://www.wissenschaft-schulen.de)

Speziell für diesen Artikel ist eine Lehrerhandreichung für eine Unterrichtseinheit »Parkinson, Klassenstufe 9/10« online abrufbar.

# Parkinson:

## Was Neuronen schwinden lässt

Neue Erkenntnisse auf Gen- und Zellebene wecken die Hoffnung auf bessere Therapien für diese immer häufigere Krankheit.

Von Andres M. Lozano  
und Suneil K. Kalra

Als »Schüttellähmung« beschrieb der britische Arzt und Paläontologe James Parkinson sie erstmals 1817. Inzwischen gehört die später nach ihm benannte Krankheit zu den häufigsten neurologischen Störungen: Weltweit leiden nach Angaben der Vereinten Nationen mindestens vier Millionen Menschen daran, allein in Nordamerika schätzungsweise bis zu einer Million, wobei dort jedes Jahr rund 50 000 Fälle neu diagnostiziert werden. In Deutschland sind etwa 250 000 Personen erkrankt.

Mit steigender Lebenserwartung werden sich die Zahlen global bis 2040 voraussichtlich verdoppeln. Schon jetzt sind Parkinson und andere neurodegenerative Leiden wie Alzheimer und amyotrophe Lateralsklerose auf dem besten Weg, Krebs als Todesursache Nummer 1 abzulösen. Die Schüttellähmung trifft aber nicht bloß Ältere: 50 Prozent erkranken vor dem 60. Lebensjahr, manche davon

sogar schon vor dem 40., wie sich durch bessere Diagnostik gezeigt hat.

Zwar gibt es Therapieverfahren – vor allem Medikamente und »Hirnschrittmacher« –, doch lindern sie nur die Symptome und zielen nicht auf die Ursachen (siehe Kasten auf S. 52/53). Kein Mittel kann das Fortschreiten der pathogenen Prozesse bisher verlangsamen, geschweige denn stoppen oder gar einem Ausbruch vorbeugen. In den letzten Jahren haben jedoch einige viel versprechende Entwicklungen eingesetzt, insbesondere dank Einblicken in die genetischen Hintergründe dieser Krankheit und in die damit verbundenen fehlerhaft arbeitenden Proteine im Gehirn. Dies gibt Anlass zu Optimismus, hier auf ganz neue Weise therapeutisch ansetzen zu können.

Der alte, eigentlich irreführende Name Schüttellähmung – denn nichts ist gelähmt – spielt auf die typischen Bewegungsstörungen von Parkinson-Kranken an, vielen bekannt durch Fernsehbilder prominenter Patienten wie Muhammad Ali oder Papst Johannes Paul II. Hände, Arme und andere Körperteile

zittern (aber auch das nicht zwangsläufig), die Muskulatur der Glieder versteift, die Bewegung verlangsamt sich, Gleichgewicht und Koordination sind beeinträchtigt. Teils haben die Patienten auch Gangstörungen sowie Probleme mit dem Sprechen, Schlafen, Wasserlassen und ihrer sexuellen Leistungsfähigkeit. Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen können ebenfalls auftreten.

All diese Symptome beruhen darauf, dass Nervenzellen absterben. Betroffen sind zahlreiche Neuronen überall im Gehirn, besonders stark aber jene des Schwarzen Kerns (Substantia nigra), die Dopamin als chemischen Signalüberträger produzieren. Diese Dopamin-Neuronen sind Schlüsselkomponenten der Basalganglien: komplexer Schaltkreise tief im Inneren des Gehirns, die mit der Feinabstimmung und Koordination von Bewegungen zu tun haben (siehe Kasten auf S. 48).

Zunächst kann das Gehirn den beginnenden Verlust noch funktionell ausgleichen, obwohl die absterbenden Zellen nicht ersetzt werden. Das gelingt jedoch nicht mehr, wenn erst einmal mindestens die Hälfte dieser hoch spezialisierten Zellen untergegangen ist. Die motorischen Kontrollinstanzen – im Thalamus (einer zentralen Schaltstelle im Zwischenhirn), in den Basalganglien und in der Großhirnrinde – funktionieren dann nicht mehr als ein zusammengehörendes, koordiniertes Ganzes. Es kommt zu ganz ähnlichen Folgen wie auf einem Großflughafen, auf dem die Flugsicherung ausfällt: weithin Verspätungen, Fehlstarts, Flugstreichungen und letztlich Chaos.

Eine Obduktion nach dem Tod offenbart in vielen Fällen Proteinklumpen

### IN KÜRZE

- ▶ Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten **neurologischen Störungen des Gehirns**, bei denen Nervenzellen untergehen. Der Schwund lässt sich bisher nicht verlangsamen, stoppen oder gar verhindern. Standardbehandlungen lindern nur die Symptome.
- ▶ Erkenntnisse über Proteinfehlfunktionen und **genetische Grundlagen** der Krankheit haben der Forschung aber neue Richtungen gewiesen, die einen gewissen Optimismus rechtfertigen, was die **Entwicklung neuer Therapieverfahren** anbelangt.
- ▶ **Störungen bei Faltung und Beseitigung von Proteinen** erscheinen nun als zentrales Element der Krankheit.



KIRSTEN WAGENBRENNER / SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

in den Dopamin-Neuronen des Schwarzen Kerns. Sie werden als Lewy-Körperchen bezeichnet, nach dem deutschen Pathologen Friedrich Lewy (einem Mitarbeiter von Alois Alzheimer), der sie 1912 erstmals beobachtete. Ähnliche Aggregate kommen auch bei der Alzheimer- und Huntington-Krankheit vor. Und wie bei diesen beiden neurodegenerativen Leiden tobt ein hitziger Expertenstreit darüber, ob die Proteinansammlungen selbst die Schäden anrichten oder ob sie Schutzfunktion haben und dazu dienen, für die Neuronen gefährlich gewordene Moleküle aus dem Verkehr zu ziehen. Die meisten Spezialisten, gleich welchen Lagers, sind sich aber darin einig, dass ein Schlüssel zum Verständnis der Parkinson-Krankheit im Verständnis eben dieser Anhäufungen liegt.

### Anstandslos in den Abfall

Inzwischen zeichnet sich ab, welche zentrale Rolle hierbei zwei Zellprozesse spielen: Proteinfaltung und Proteinbeseitigung (siehe Kasten S. 50/51). Die Zellen fertigen ihre Eiweißstoffe gemäß den Bauanweisungen ihrer Gene. Schon während die Bausteine, die Aminosäuren, zu langen Ketten verknüpft werden, stehen molekulare »Anstandsdamen« parat: Nach

dem Französischen als Chaperone bezeichnet, helfen sie der Kette, sich in die richtige dreidimensionale Form zu falten. Auch wenn Proteinmoleküle wieder außer Fassung geraten, helfen sie ihnen, ihre funktionsfähige Gestalt zurückzugewinnen.

Versagt das Chaperon-System aus irgendeinem Grund, werden Eiweißstoffe, die weshalb auch immer falsch gefaltet sind, zu einem Fall für eine Art Abfallbeseitigung analog dem grünen Punkt. Ein kleines Protein namens Ubiquitin wird in hoher Stückzahl an die missrateten Moleküle angeklippt, bis sie mit unterschiedlich langen Ubiquitinketten regelrecht behängt sind. Das bedeutet das Aus und ruft das so genannte Proteasom der Nervenzelle auf den Plan: Dieses Abfallbeseitigungssystem zerlegt solche Eiweißstoffe dann in ihre Aminosäurebausteine, die wiederverwertet werden können. Für ihre Arbeiten zur Aufklärung der Proteasomenfunktion erhielten Aaron Ciechanover und Avram Hershko vom Technion-Israel-Institut für Technologie in Haifa und Irwin Rose von der Universität von Kalifornien in Irvine 2004 den Chemie-Nobelpreis (SdW 12/2004, S. 14).

In den letzten paar Jahren sind viele Fachleute zur Ansicht gelangt, dass eine

▲ Zittern ist nur eines der typischen Symptome der Parkinson-Krankheit, die global schätzungsweise bereits vier Millionen Menschen betrifft.

Fehlfunktion der Chaperon- und Ubiquitin-Proteasom-Systeme die Ursache des Morbus Parkinson ist. Nach ihren Überlegungen könnte die Krankheit ungefähr folgendermaßen entstehen. Irgendeine Schädigung der Neuronen im Schwarzen Kern löst in diesen eine Kaskade von Stressreaktionen aus (siehe »Freie Radikale und die Parkinson-Krankheit«, SdW 3/1997, S. 52). In deren Gefolge sammelt sich eine große Zahl falsch gefalteter Proteinmoleküle an. Sie ballen sich zusammen, was anfangs möglicherweise einen Schutz darstellt – da die lokal zusammengedrängten fehlerhaften Moleküle anderswo in der Zelle keinen Schaden mehr anrichten können.

Anschließend machen sich Chaperone daran, die Proteine wieder richtig zu falten. Wo das misslingt, schreitet das Abfallbeseitigungssystem ein. Übersteigt die Entstehung missratener Eiweißstoffe aber die Verarbeitungskapazitäten der Zelle, kommt es zu Problemen: Das Ubiquitin- ▷

▷ Proteasom-System gerät ins Stocken, Chaperone werden Mangelware und neurotoxische Proteine sammeln sich an. Am Ende steht der Tod der Nervenzelle.

Nach Ansicht der Befürworter dieser Hypothese könnte sie auch die beiden Grundformen der Parkinson-Krankheit erklären. Schätzungsweise rund 95 Prozent aller Patienten leiden an der »sporadischen Form« – dem Ergebnis eines komplizierten Wechselspiels zwischen genetischer Disposition und Umwelt. Ist ein anfälliger Mensch bestimmten Umweltfaktoren ausgesetzt, etwa Pestiziden oder anderen Chemikalien (siehe Kasten rechts), so leiden die Neuronen seines Schwarzen Kerns unter verstärktem Stress und häufen in ihrem Inneren mehr falsch gefaltete Proteine an als bei

Nichtanfälligen. In den restlichen Fällen – rund fünf Prozent – wird die Parkinson-Krankheit offensichtlich fast ausschließlich von genetischen Faktoren verursacht. Während der letzten zehn Jahre offenbarte sich ein Zusammenhang zwischen Mutationen auf der einen Seite und der Ansammlung missgestalteter Proteine oder dem Versagen der zelleigenen Schutzmaschinerie auf der anderen.

Eingeleitet wurde diese aufregende Entwicklung des Forschungsfelds 1997. Damals entdeckten Mihael H. Polymeropoulos und seine Kollegen von den US-amerikanischen Nationalen Gesundheitsinstituten in Bethesda (Maryland) eine Mutation im Gen für ein Protein namens Alpha-Synuclein, und zwar bei italienischen und griechischen Familien mit ei-

ner Form der Parkinson-Krankheit, die dominant vererbt wird. Schon ein Exemplar des veränderten Gens (vom Vater oder von der Mutter) kann also die Erkrankung auslösen. Einschlägige Mutationen in diesem Gen, das auf Chromosom 4 liegt, sind zwar äußerst selten: Sie kommen bei weit weniger als einem Prozent aller Parkinson-Patienten vor. Doch der erkannte Zusammenhang zwischen dem zugehörigen Protein und Parkinson entfachte eine Welle neuer Forschungen.

### Aufschlussreiche Gendefekte

Zu diesem Schub kam es unter anderem deshalb, weil sich alsbald herausstellte, dass Alpha-Synuclein, ob nun normal oder verändert, ein Bestandteil der Proteinklumpen in den Zellen ist. Von einer genaueren Untersuchung darüber, wie die Mutation zur Erkrankung führt, versprach man sich auch Hinweise auf die Hintergründe der viel häufigeren sporadischen Form: wie also dort letztlich die Lewy-Körper in den Dopamin-Zellen der Schwarzen Substanz entstehen.

Alpha-Synuclein ist ein sehr kleines Protein aus nur 144 Aminosäuren, das vermutlich an der Signalübertragung zwischen den Neuronen beteiligt ist. Mehrere verschiedene Mutationen in seinem Gen sind inzwischen bekannt; alle verändern die Information nur geringfügig, zwei davon haben jeweils nur den Austausch einer einzigen Aminosäure zur Folge. Wie man aus Untersuchungen an Tauflieden, Fadenwürmern und Mäusen weiß, lässt mutiertes Alpha-Synuclein, im Übermaß erzeugt, die Dopamin-Neuronen degenerieren. Motorische Störungen sind die Folge.

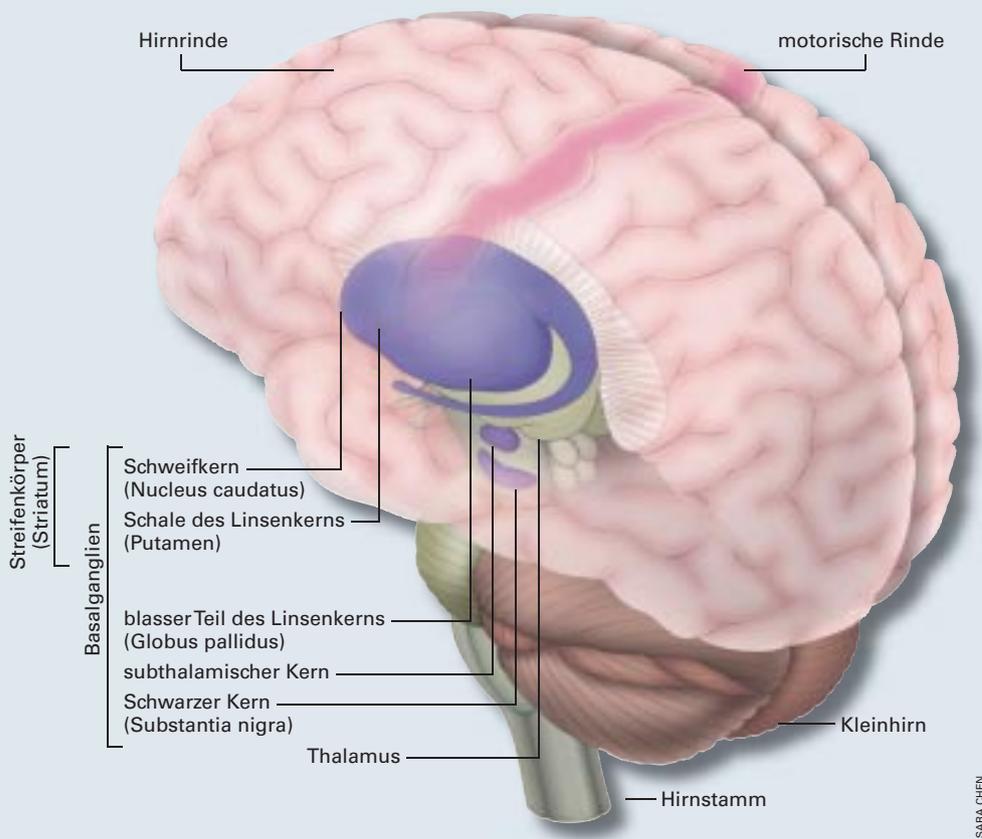
Mutiertes Alpha-Synuclein wird nicht richtig gefaltet, sammelt sich in den Lewy-Körpern an und hemmt auch noch das Ubiquitin-Proteasom-System, widersetzt sich also dem Abbau. Das ergaben weitere Studien. In jüngerer Zeit stellte sich schließlich heraus, dass auch überzählige Kopien des normalen Gens für Alpha-Synuclein – und damit entsprechende Übermengen des intakten Proteins – die Krankheit auslösen können.

Schon ein Jahr nach der Entdeckung des mutierten Gens konnten Yoshikuni Mizuno von der Juntendo-Universität und Nobuyoshi Shimizu von der Keio-Universität, beide in Tokio, ein zweites relevantes Gen nachweisen. Es trägt die Bauanweisung für ein Parkin getauftes Protein und ist bei einer anderen famili-

## Von Parkinson betroffene Gehirnareale

**Bei der Schüttellähmung sterben vor allem** Dopamin produzierende Nervenzellen im Schwarzen Kern ab, fachlich Substantia nigra genannt. Dieser dunkel gefärbte Bereich in jeder Hirnhälfte reguliert Willkürbewegungen und beeinflusst auch die Stimmung. Anfangs kann das übrige Gehirn den Verlust ausgleichen – bis etwa 50 bis 80 Prozent der Zellen im

Schwarzen Kern zerstört sind. Dann leidet das Zusammenspiel mit anderen Gehirnteilen, die mit der motorischen Steuerung zu tun haben, darunter die übrigen Basalganglien (zu denen der Schwarze Kern gehört), der Thalamus im Zwischenhirn sowie die Großhirnrinde. Bewegungen werden unkontrollierbar und ungenau.



## Schädliche Umwelteinflüsse

**Für die jahrzehntealte Annahme**, irgendwelche Faktoren aus der Umwelt könnten die Parkinson-Krankheit verursachen, fand sich erstmals in den 1980er Jahren ein Beleg: Damals untersuchte J. William Langston vom Parkinson-Institut im kalifornischen Sunnyvale eine Gruppe von Drogensüchtigen, die wenige Tage nach dem Konsum des synthetischen Heroins »China White« parkinsonartige Symptome entwickelt hatten. Wie sich herausstellte, enthielt die Rauschgiftcharge eine Verunreinigung namens MPTP (Methyl-phenyl-tetrahydropyridin), die Neuronen im Schwarzen Kern abzutöten vermochte. Mit einer ge-



CORBIS, ANNIE GRIFFITHS BELT

Manche Pestizide, darunter auch ein Mittel, das im biologischen Landbau außerhalb Deutschlands verwendet wird, rufen bei Tieren parkinsonartige Störungen hervor.

eigneten Therapie erlangten einige Betroffene wieder teilweise die Kontrolle über ihre Bewegungen; die meisten blieben jedoch wie erstarrt.

Von da an begann die Suche nach anderen Verbindungen mit ähnlicher Wirkung. Epidemiologische Studien und Tierversuche erbrachten bisher einen Zusammenhang zwischen einigen Parkinsonfällen und einer hohen Exposition gegenüber Pestiziden sowie Herbiziden und Fungiziden, darunter Paraquat und Maneb. Darüber hinaus wies J. Timothy Greenamyre von der Universität Pittsburg (Pennsylvania) an Tieren nach, dass das Pestizid Rotenon, das aus pflanzlichen Quellen gewonnen und außerhalb Deutschlands häufig im biologischen Landbau eingesetzt wird, problematische Effekte haben kann: Es veranlasst ein Verklumpen von Proteinen, tötet Dopamin-Neuronen, hemmt die Mitochondrien (die Kraftwerke der Zellen) und verursacht motorische Störungen.

Manche Substanzen dürften umgekehrt vor Parkinson schützen. Rauchen und Kaffeekonsum wird inzwischen eine gewisse Schutzwirkung zugesprochen – aber beim Rauchen wiegen die Gefahren natürlich bei Weitem diesen einen möglichen Nutzen auf.

ANZEIGE

ären Form der Parkinson-Krankheit mutiert. Am häufigsten kommt diese Mutation bei Personen vor, bei denen die Krankheit schon vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wird; je jünger die Betroffenen beim Ausbruch, desto öfter sind Veränderungen im Parkin-Gen auf Chromosom 6 die Ursache. Unvermeidlich entwickelt sich die Krankheit diesmal nur, wenn jemand von beiden Eltern ein defektes Gen geerbt hat (die Mutation ist also rezessiv). Doch auch Personen mit nur einer veränderten Kopie tragen ein erhöhtes Risiko. Offenbar kommen Mutationen im Gen für Parkin insgesamt häufiger vor als solche in dem für Alpha-Synuclein.

Das Parkin-Protein enthält mehrere Abschnitte oder »Domänen«, die in vielen Eiweißmolekülen vorkommen. Besonders interessant sind zwei so genannte RING-Domänen; denn Moleküle, die sie enthalten, wirken am Proteinabbau mit. Mittlerweile lassen neue Befunde

darauf schließen, dass die Neuronen bei dieser Form der Parkinson-Krankheit unter anderem deshalb absterben, weil die Bestückung mit Ubiquitin versagt. Parkin sorgt für das Anheften an falsch gefaltete Proteine – fehlt es, werden diese nicht mehr markiert und beseitigt. Wie wir kürzlich nachwies, kann auch ein Protein namens BAG5, das in Lewy-Körpern vorkommt, sich an Parkin heften, was dessen Funktionieren beeinträchtigt und den Tod der Dopamin produzierenden Neuronen verursacht.

Interessanterweise haben manche Patienten mit Parkin-Mutationen keine Lewy-Körper in den Neuronen ihres Schwarzen Kerns. Dies deutet darauf hin, ▶ dass einerseits Proteine womöglich keine Aggregate bilden, wenn die Ubiquitin-Bestückung nicht funktioniert ▶ und dass andererseits schädliche Proteine in der Zelle Unheil anrichten, wenn sie nicht in Lewy-Körpern »eingepfercht« werden. ▷

▷ Da Patienten mit Parkin-Mutationen bereits in jungen Jahren erkranken, fehlt ihnen somit wahrscheinlich ein gewisser anfänglicher Schutz, den das »Wegsperr« neurotoxischer Proteine in Form der Klumpen ansonsten bietet.

Es folgten mehrere Entdeckungen, die auf weitere genetisch bedingte Störungen der Zellmaschinerie hinweisen. So identifizierten 2002 Vincenzo Bonifati und seine Kollegen vom Erasmus-Medizinzentrum in Rotterdam auf Chromosom 1 eine Mutation in einem Gen für das Chaperon DJ-1. Gefunden wurde sie sowohl in niederländischen als auch in italienischen Familien und verursacht wie die Veränderung im Parkin-Gen eine rezessive Form der Erkrankung. Verschiedene Arbeitsgruppen entdeckten bei Patienten mit familiärer Parkinson-Krankheit weitere erbliche Veränderungen, zum Beispiel:

- ▶ im Gen für das Enzym UCH-L1 (es macht Ubiquitin wieder verfügbar),
- ▶ im Gen für das PINK-1-Protein (der Defekt führt im Schwarzen Kern wohl zu Stoffwechselversagen mit nachfolgendem Zelltod)
- ▶ sowie im Gen für das Stoffwechsellenzym LRRK2, auch Dardarin genannt (im Baskenland, aus dem diese Patienten stammten, bedeutet der Begriff »Zittern«, fachlich Tremor genannt).

**Faltungshelfer aktivieren**

Was infolge der Mutationen im Einzelnen alles schief läuft, ist zwar noch kaum geklärt. An den entdeckten Vorgängen sind aber Moleküle beteiligt, deren Aktivität sich mit geeigneten Wirkstoffen möglicherweise so verändern oder nachahmen lässt, dass weniger Zellen untergehen. Die Erkenntnisse könnten daher zu Therapieverfahren führen, die nicht nur die Symptome lindern, sondern die Degeneration der Nervenzellen und damit auch das Fortschreiten der Krankheit eindämmen.

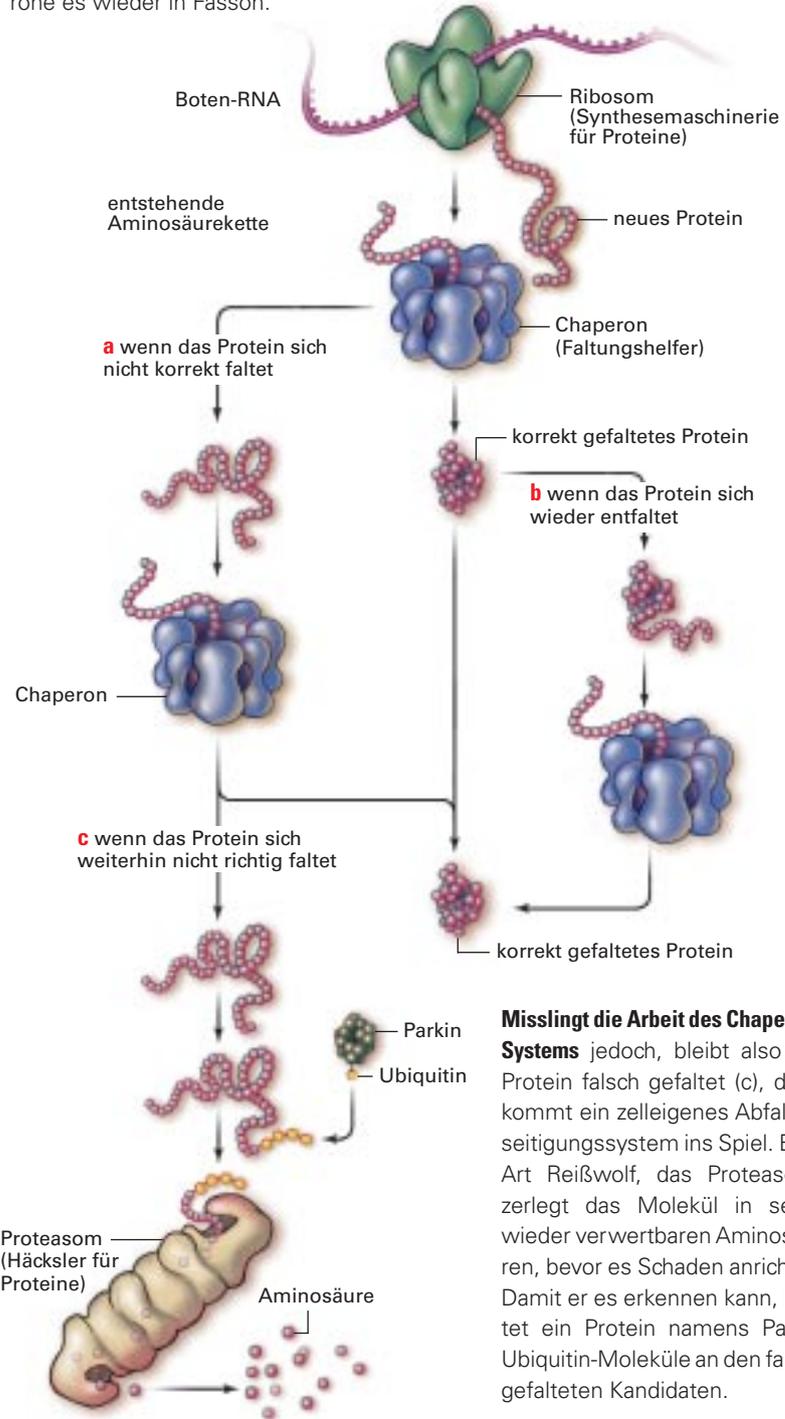
Dieser Ansatz hat bereits zwei viel versprechende Ergebnisse erbracht. So gelang es im Tierexperiment, die Menge an Chaperonen im Schwarzen Kern zu steigern und die Zellen damit vor den Verfallsreaktionen zu schützen, die von mutiertem Alpha-Synuclein ausgelöst werden. Und bei veränderten Taufliegen, die als Modellorganismus für Parkinson dienen, boten Wirkstoffe, welche die Aktivität der Chaperone anregen, Schutz vor neurotoxischen Einflüssen. Vielleicht

**Proteine und Parkinson**

Ein typisches Kennzeichen von Morbus Parkinson sind so genannte Lewy-Körper, Ansammlungen fehlgefalteter Proteine in Nervenzellen. Ob die Aggregate eine Schutzfunktion besitzen (weil sie gefährlich gewordene Eiweißstoffe aus dem

**Proteinfaltung in normalen Zellen**

In gesunden Zellen sorgen besondere Eiweißkomplexe, die Chaperone, für die korrekte Faltung von Proteinmolekülen (oben). Wenn ein erzeugtes Protein – eine lange Kette aus Aminosäuren – sich nicht richtig faltet (a) oder später auf Grund irgendwelcher belastender Einflüsse die falsche Form annimmt (b), bringen Chaperone es wieder in Fassung.

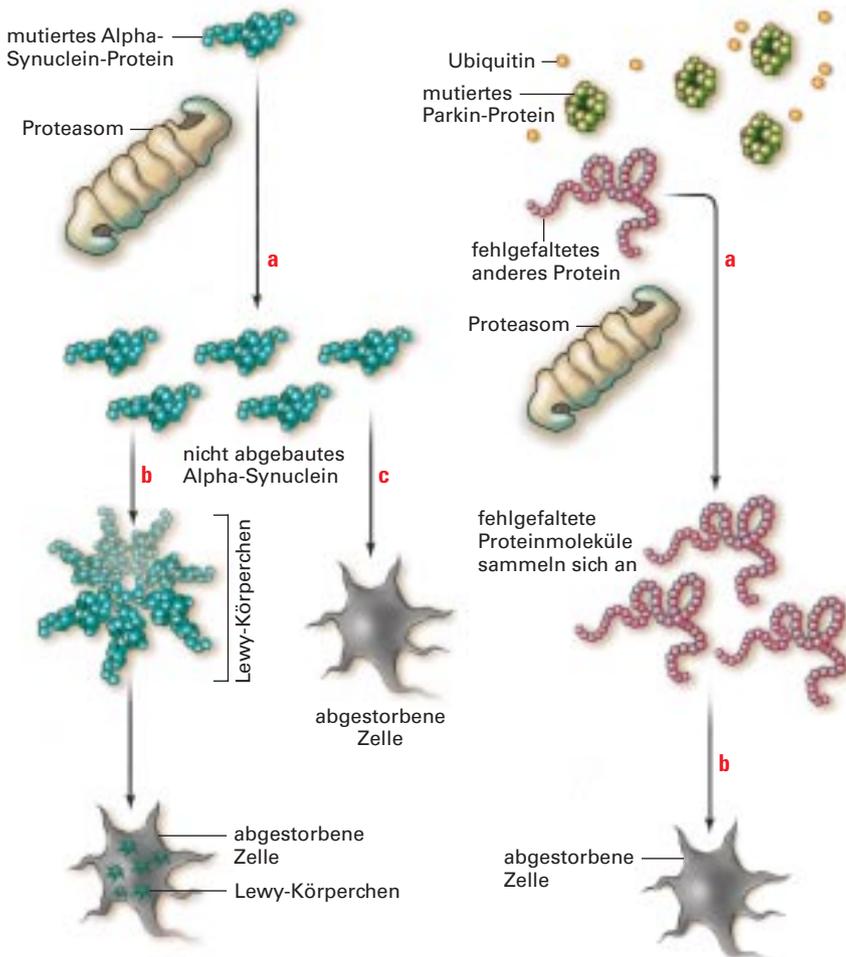


**Misslingt die Arbeit des Chaperon-Systems** jedoch, bleibt also ein Protein falsch gefaltet (c), dann kommt ein zelleigenes Abfallbeseitigungssystem ins Spiel. Eine Art Reißwolf, das Proteasom, zerlegt das Molekül in seine wieder verwertbaren Aminosäuren, bevor es Schaden anrichtet. Damit er es erkennen kann, heftet ein Protein namens Parkin Ubiquitin-Moleküle an den falsch gefalteten Kandidaten.

Verkehr ziehen) oder selbst letztlich den Tod der Nervenzellen herbeiführen, ist noch offen. Jedenfalls hat die Krankheit, so viel ist klar, mit fehlerhaften Proteinen zu tun.

### Was bei Parkinson schief läuft

Aus nicht völlig geklärten Gründen versagt bei Parkinson-Patienten das Chaperon-Proteasom-System. Wenn die Chaperone nicht schnell genug arbeiten oder das Proteasom-System falsch gefaltete Proteine nicht schnell genug abbaut, sammeln diese sich in den Zellen an; das kann zu Schäden und letztlich zum Tod der betroffenen Neuronen führen. Neuere genetische Befunde legen nahe, dass Mutationen in zumindest zwei Proteinen – Alpha-Synuclein (links) und Parkin (rechts) – zu Problemen im Chaperon-Proteasom-System beitragen.



**Eine sehr seltene Mutation im Gen** für Alpha-Synuclein verursacht Parkinson, weil sie eine Form des Proteins entstehen lässt, die gegen den Abbau durch Proteasomen resistent ist (a). Gruppieren sich mutierte Alpha-Synuclein-Moleküle zu Lewy-Körpern (b), richten sie anscheinend anfangs weniger Schaden an, als wenn sie frei in den Nervenzellen herumtreiben, was deren raschen Untergang herbeiführt (c). Dies deutet darauf hin, dass Lewy-Körper manchmal eine Schutzfunktion haben dürften.

**Mutiertes Parkin** kann kein Ubiquitin an falsch gefaltete Proteine anheften (a). Deshalb baut das Proteasom sie nicht mehr ab, was letztlich zum Tod der Zelle führt (b). Mutiertes Parkin lässt keine Lewy-Körper entstehen.

lassen sich einmal Arzneistoffe nach Art der Faltungshelfer entwickeln, die bei Menschen die Degeneration der Nervenzellen hemmen. Auch eine Gentherapie könnte theoretisch für die Produktion der notwendigen Chaperone sorgen. Forscher haben außerdem festgestellt, dass ein Mehr an normalem Parkin-Protein die Nervenzellen vor einer Degeneration infolge schädlicher, falsch gefalteter Eiweißstoffe schützt. Viel Forschung ist allerdings noch nötig, um zu beurteilen, ob sich solche Maßnahmen erfolgreich beim Menschen anwenden lassen.

Die Wissenschaft verfolgt weitere Wege. So wurden versuchsweise neurotrophe Faktoren – Substanzen, die Wachstum und Differenzierung von Neuronen anregen – in das Gehirn eingeschleust. Sie versprechen mehr als nur die Symptome zu lindern: Möglicherweise schützen sie die Neuronen auch oder führen sogar zur Erholung bereits geschädigter Zellen.

### Zwiespältige Ergebnisse

Eine Untersuchungsreihe an Tieren deutete beispielsweise darauf hin, dass das namensgebende Mitglied einer Proteinfamilie – der von der Gliazelllinie abgeleitete neurotrophe Faktor, englisches Kürzel GDNF – geschädigten Dopamin-Neuronen zu überleben hilft und parkinsonartige Symptome stark vermindern kann. Steve Gill und seine Kollegen am Frenchay-Hospital im englischen Bristol verabreichten GDNF daher in einer Pilotstudie an Patienten. Chirurgisch wurde ein Katheter in den rechten und/oder den linken Streifenkörper eingeführt, wo viele Nervenfasern der Neuronen des Schwarzen Kerns enden, die Dopamin ausschütten. Innerhalb der Basalganglien ist er die wichtigste Adresse. Eine im Bauchbereich eingepflanzte Pumpe beförderte ständig winzige Mengen GDNF über die Katheter ins Gehirn. Der Vorrat in der Pumpe reichte mindestens einen Monat und konnte während eines kurzen Arztbesuchs wieder aufgefüllt werden – über eine Injektion durch die Haut.

Die anfänglichen Resultate an wenigen Patienten deuteten auf eine Besserung der Symptome hin. Zudem zeigten bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), dass eine mit Fluor-18 markierte Vorstufe von Dopamin wieder etwas stärker in Streifenkörper und Schwarzen Kern aufgenommen wurde. Dagegen lieferte eine

▷ größere, neuere Studie mit GDNF keine überzeugenden Ergebnisse: Hier ging es Patienten danach nicht besser als Scheinbehandelten, denen man bloß Salzlösung verabreicht hatte.

Dennoch halten viele Vertreter unseres Fachgebiets diesen Ansatz für weiter verfolgungswürdig. (Bei einem 2005 verstorbenen Patienten der Bristol-Studie waren neue Nervenfasern gewachsen.) In der Medizin sind Misserfolge bei den ersten Schritten zu neuen Therapien nichts Ungewöhnliches. Die Dopaminvorstufe Levodopa beispielsweise schien am Anfang nur Nebenwirkungen zu haben und keinen Nutzen zu bringen, wurde aber zu einer der wichtigsten Stützen bei der Behandlung von Parkinson.

Andere Wissenschaftler versuchen auf gentherapeutischem Weg, die kritischen Stellen im Gehirn mit GDNF zu versorgen; dahinter steht die Hoffnung, dass das eingeschleuste Gen langfristig den neurotrophen Wirkstoff liefert. Jeffrey H. Kordower vom Rush Presbyterian-St. Luke's Medical Center in Chicago sowie Patrick Aebischer vom Institut für Neurowissenschaften der Eidgenössischen Technischen Hochschule im schweize-

rischen Lausanne stellten mit ihren Kollegen ein gentechnisch verändertes Lentivirus her, das ein GDNF-Gen trug. Sie schleusten es vier Affen unter anderem in den Streifenkörper ein, wo Zellen auch Dopamin produzieren können. Eine Woche zuvor hatten sie künstlich eine Art Parkinson-Krankheit ausgelöst: durch Injektion von Methyl-phenyl-tetrahydropyridin (MPTP), das für die Dopamin-Neuronen des Schwarzen Kerns toxisch ist und zu Dopamin-Mangel im Streifenkörper führt. Das beeindruckende Ergebnis: Die motorischen Störungen verminderten sich drastisch, und bis zum Ende der mehrmonatigen Versuchszeit veranlasste das eingeschleuste Gen die Zellen zur Herstellung des Proteins.

Ausgehend von diesen Befunden arbeiteten Wissenschaftler des Unternehmens Ceregene in San Diego mit einer anderen Genfahre und verabreichten so das Protein Neurturin, das ebenfalls zur GDNF-Familie gehört. Studien der Phase I mit einem Gen, das dem für Neurturin ähnelt, sind 2005 an menschlichen Patienten angelaufen.

An weiteren Therapiemöglichkeiten wird geforscht. In Zusammenarbeit mit

der Firma Avigen bei San Francisco konnte Krys Bankiewicz an Tieren nachweisen, dass die Dopaminproduktion im Streifenkörper steigt, wenn dort das Gen für das Enzym Dopa-Decarboxylase eingebracht wird. Bei Ratten und Affen ließen sich auf diese Weise parkinsonartige Symptome lindern. Die Erprobung am Menschen hat begonnen. Dank der zusätzlichen Enzymmengen soll mehr von dem Medikament Levodopa in Dopamin umgewandelt werden.

### Nützt eine Zelltransplantation wirklich?

Einen anderen Weg beschreitet Michael Kaplitt mit seinem Team an der Cornell-Universität in Ithaca (New York): Die Forscher drosseln mit gentherapeutischen Methoden einige der Hirnregionen, die überaktiv werden, wenn Fasern vom Schwarzen Kern zu wenig Dopamin ausschütten. Zu diesen Bereichen gehört auch der subthalamische Kern der Basalganglien. Warum wird er überaktiv? Infolge des Dopaminmangels werden direkt ihn zügelnde Nervenzellen gehemmt, so dass seine Neuronen, die den erregenden Neurotransmitter Glutamat verwenden,

## Parkinson-Therapie heute

Medikamente und Tiefenhirnstimulation – die beiden Hauptstützen der Parkinson-Therapie – können zwar Symptome erheblich bessern, haben aber auch ihre Nachteile. Daher hoffen Patienten und Wissenschaftler auf neue Methoden.

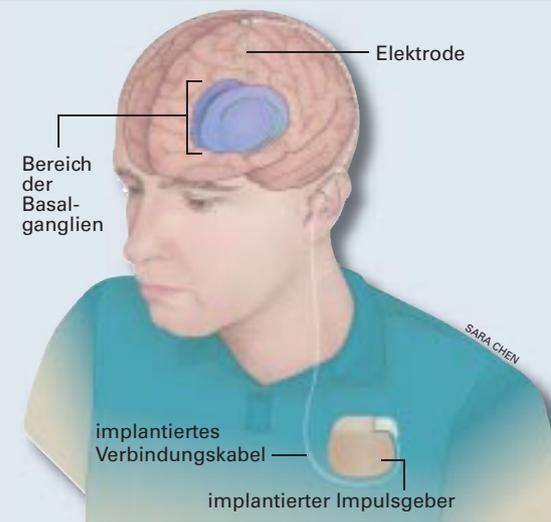
### Medikamente

Die Basistherapie erfolgt mit Arzneistoffen, die auf den Nervensignalüberträger Dopamin zielen: entweder ihn nachahmen, mehr davon entstehen lassen (dies gilt zum Beispiel für den Wirkstoff Levodopa) oder seinen Abbau hemmen. Weitere Mittel greifen in einige der anderen neuronalen Systeme ein, die bei der Parkinson-Krankheit beeinträchtigt sind und die beispielsweise mit Acetylcholin und Glutamat als Neurotransmitter arbeiten. Viele der Medikamente helfen im Frühstadium der Erkrankung, werden bei Dauergebrauch aber oft problematisch. Die wichtigste unangenehme Nebenwirkung bei langfristiger Einnahme sind Schwankungen zwischen Phasen mit guter motorischer Funktion und solchen mit Bewegungsblockade (»Einfrieren«), Zittern und Steifigkeit. Außerdem können manche Medikamente so genannte Dyskinesien

verursachen: unwillkürliche, windende und drehende Bewegungen; diese kommen vor allem bei jüngeren Patienten häufiger vor und stellen eine starke Beeinträchtigung dar.

### Tiefenstimulation des Gehirns

Vor rund hundert Jahren entdeckten Mediziner, dass sich das für Parkinson typische Zittern mildern ließ, wenn eine geringe Zahl von Zellen in den motorischen Leitungsbahnen des Gehirns zerstört wurde. Die Prozedur verursachte zwar häufig eine Muskelschwäche, aber das war den Patienten immer noch lieber als das Zittern. Als Chirurgen dann 1938 gezielt Basalganglien von Parkinson-Patienten schädigten, beobachteten sie eine noch deutlichere Besserung. Wie es schien, konnte das übrige Gehirn normal funktionieren, wenn man die Zellen zerstörte, die sich falsch verhielten, also zu viele



oder zu wenige Impulse abgaben. Aber absichtlich Schäden anzurichten stellte natürlich keine Ideallösung dar. Waren sie nicht genau platziert oder betrafen beide Hirnhälften, konnte es zu schweren Beeinträchtigungen wie Sprachstörungen oder kognitiven Defekten kommen.

In den 1970er Jahren entdeckten Wissenschaftler, dass sich mit einer hochfre-

ihre Zielstrukturen überaktivieren, was letztlich zu Bewegungsstörungen führt.

In einem ersten klinischen Versuch erhielten zwölf Patienten das Gen für die Glutaminsäure-Decarboxylase – das Enzym wandelt Glutamat beziehungsweise Glutaminsäure in den hemmenden Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) um. Die Arbeitsgruppe hofft, dass das freigesetzte GABA die überstimulierten Zellen besänftigt und damit auch die für Parkinson typischen Bewegungsstörungen vermindert. Durch ein münzgroßes Loch im Schädel wurde von oben eine haarfeine Kanüle in den subthalamischen Kern einer Hirnhälfte eingeführt und darüber ein gentechnisch verändertes Virus verabreicht, das Kopien des Gens in die Neuronen einschleust. Die im September 2005 von Neurologix verkündeten Zwischenergebnisse waren ermutigend. Kaplitt ist Mitbegründer dieser Firma.

Die vielleicht umstrittenste potenzielle Therapiemethode ist die Transplantation von Zellen, die Nachschub für die untergegangenen Neuronen liefern sollen. Verpflanzte embryonale oder adulte Stammzellen – so die Vorstellung –

könnte man veranlassen, sich in Dopamin produzierende Neuronen zu verwandeln. Da embryonale Stammzellen von wenigen Tagen alten Embryonen stammen, die bei einer Reagenzglas-Befruchtung entstehen, ist ihr Einsatz ethisch höchst umstritten. Weniger heikel in dieser Hinsicht sind adulte Stammzellen: Sie werden aus dem Gewebe Erwachsener gewonnen, sind aber nach Ansicht mancher Fachleute schwieriger zu handhaben.

Wenn man auch mittlerweile eine Menge darüber weiß, welche molekularen Signale und anderen Dinge undifferenzierte Zellen zur Dopaminproduktion benötigen, so ist bis heute nicht geklärt, ob eine Transplantation tatsächlich den erhofften Nutzen bringt. Bestimmte Zellen aus abgetriebenen Feten, also aus einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium, wurden Patienten bereits eingepflanzt: Diese Studien zeigten, dass mehrere hunderttausend transplantierte Zellen im Gehirn überlebten und Dopamin produzierten – im Hinblick auf funktionelle Verbesserungen waren die Erfolge jedoch bestenfalls bescheiden und uneinheitlich. Zudem traten schwere Nebenwirkungen auf, unter anderem unkontrollierte, win-

dende und drehende Bewegungen. Derzeit versuchen Wissenschaftler herauszufinden, warum die Transplantation nicht besser hilft und warum es zu den Nebenwirkungen kommt, aber vorerst wird das Verfahren in den USA nicht mehr an Menschen erprobt.

Auch die Strategie, die hinter der tiefen Hirnstimulation mit elektrischen Impulsen steckt, gilt es weiter zu erforschen und zu verfeinern (siehe Kasten unten). Vor einiger Zeit berichteten Stéphane Palfi und seine Kollegen vom CEA Frédéric Joliot Hospital Service im französischen Orsay, eine sanfte elektrische Stimulation der Hirnoberfläche könne bei Pavianen, die an künstlich ausgelöstem Parkinson leiden, die Symptome lindern. Klinische Studien in Frankreich und anderen Ländern sollen abklären, ob ein derartiges Vorgehen beim Menschen eine ähnliche Wirkung hat.

Alles in allem ermutigen die Erkenntnisse der letzten Jahre zu neuen Hoffnungen auf eine Therapie, die in Verbindung mit den bereits verfügbaren Behandlungsmethoden den Verlauf aufhalten und die bedrückende Krankheit besser unter Kontrolle bringen kann. <

quenten elektrischen Stimulation bestimmter Hirnteile ganz ähnliche Effekte erreichen ließen wie mit einer Schädigung, jedoch ohne deren Nebenwirkungen. Verschiedene Spielarten dieser so genannten Tiefenhirnstimulation dienen heute zur Behandlung einiger neurologischer Störungen (siehe Spektrum-Spezial 3/2004: Das verbesserte Gehirn, S. 38). Bei Parkinson-Patienten implantiert ein Hirnchirurg Elektroden vornehmlich in den subthalamischen Kern oder in den blassen Teil des Linsenkerns (Globus pallidus) der Basalganglien. Ein Schrittmacher, eingepflanzt im Brustbereich, entsendet über ein ebenfalls implantiertes Kabel hochfrequente Signale: in einem typischen Beispiel pro Sekunde immerhin 185 schwache elektrische Impulse von je drei Volt Spannung und 90 millionstel Sekunden Dauer. Nach etwa fünf Jahren muss der Impulsgeber mit Batterie ausgewechselt werden.

Zittern und Steifigkeit lassen sich damit drastisch vermindern, so berichten die Pioniere des Verfahrens Alim Louis

Benabid und Pierre Pollak von der Universität Grenoble in Frankreich. Seit ungefähr zehn Jahren hat sich das Verfahren durchgesetzt, mit inzwischen mindestens 30 000 operierten Patienten. Oft können Medikamente in ihrer Dosis verringert, teils sogar abgesetzt werden. Die tiefe Hirnstimulation kann aber weder das Fortschreiten der Krankheit verhindern noch die möglicherweise vorhandenen Beeinträchtigungen bei Kognition, Sprache und Gleichgewicht mildern.

Trotz aller Erfolge bleiben hier noch viele Fragen offen. Zum einen ist zu klären, welcher Bereich im Gehirn sich am besten eignet. Zum anderen sind die Befunde widersprüchlich, wie nun genau die künstlichen Impulse zu einer Besserung führen. So glaubte man früher beispielsweise, die Tiefenstimulation wirke wie eine chirurgische Schädigung, also durch Inaktivierung von Zellen. In jüngerer Zeit hat sich jedoch herausgestellt, dass Zellen anscheinend dazu angeregt werden, schneller selbst »zu feuern«.



**Andres M. Lozano und Suneil**



**K. Kalia** (unten) untersuchen seit mehreren Jahren gemeinsam verschiedene Aspekte der Parkinson-Krankheit. Lozano, gebürtiger Spanier, promovierte an der kanadischen Universität Ottawa in Medizin. Heute ist er Professor und Inhaber des R.-R.-Tasker-Lehrstuhls für stereotaktische und funktionelle Neurochirurgie am Western Hospital und an der Universität Toronto. Neben den Ursachen der Parkinson-Krankheit interessiert ihn die Entwicklung neuer chirurgischer Therapieverfahren. Kalia hat 2004 bei Lozano promoviert und erforscht vor allem die Rolle der Chaperone bei dieser Erkrankung.

Parkinson-Therapeutika. Von H. Stark und Manfred Schubert-Zsilavecz (Hg.). Pharmazie in unserer Zeit, Heft 3, 2006

Zittern ohne Ende? Von K. Schmitt und W. Oertel in: Gehirn & Geist 9/2005, S. 20

BAG5 inhibits Parkin and enhances dopaminergic neuron degeneration. Von S.K. Kalia et al. in: Neuron. Bd. 44, Nr. 6, Dez. 2004, S. 931

Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. Von M. S. Forman et al. in: Nature Medicine, Bd. 10, S. 1055, Juli 2004

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei [www.spektrum.de](http://www.spektrum.de) unter »Inhaltsverzeichnis«.