

Das Zittern hat eine Geschichte

Parkinson ist noch immer unheilbar, doch gibt es Silberstreifen am Horizont, die am Ende sogar eine maßgeschneiderte Therapie und die Vorbeugung des Leidens möglich erscheinen lassen. Die Grundlagen legt die Genetik. Sie offenbart die individuellen Ursachen des Leidens. *Von Thomas Gasser*

Parkinson ist keine reine Bewegungsstörung, sondern eine komplexe, von vielen Faktoren abhängige Erkrankung mit erheblicher genetischer Komponente, die sich durch vielfältige Symptome ankündigt. Die Genetik hilft uns heute, die Krankheit zu verstehen und neue Therapien zu entwickeln.

Vor zweihundert Jahren, 1817, erschien im Londoner Verlagshaus Sherwood, Neeley and Jones eine kleine Monographie mit dem Titel „An essay on the shaking palsy“ – auf Deutsch: „Eine Abhandlung über die Schüttellähmung“. Der Autor war James Parkinson, Mitglied der Royal Academy of Surgeons und ein vielseitig gebildeter, wissenschaftlich wie auch politisch aktiver Arzt, Apotheker, Geologe und Paläontolo-

g. In dieser Monographie beschreibt Parkinson anhand von nur sechs Patienten – drei hatte er lediglich flüchtig auf der Straße getroffen – eine charakteristische Konstellation motorischer Krankheitssymptome, die auch heute noch den Kern dieser Erkrankung ausmacht und die als „Parkinson-Syndrom“ bezeichnet wird. Dazu gehört in erster Linie eine Verlangsamung und Verarmung aller willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen und das typische Zittern.

Parkinson-Patienten gehen mit kleinen schlurfenden Schritten, ohne die Füße anzuheben. Die Arme schwingen beim Gehen nicht mit. Die Mimik ist wie erstarrt, die Stimme leise und wenig moduliert. Bis vor wenigen Jahren hielt man die Parkinson-Krankheit für eine Erkrankung, die ausschließlich das motorische System betrifft, für eine Bewegungsstörung. James Parkinson selbst hatte geschrieben: „...the senses and intellect being uninjured“. Heute wissen wir, dass die Bewegungsstörung nur die Spitze des Eisbergs ist und dass die Erkrankung eigentlich schon zehn, vielleicht sogar zwanzig Jahre früher mit einer ganzen Reihe von nichtmotorischen Symptomen beginnt. Besonders häufig geht der Geruchssinn verloren. Es treten psychische Störungen wie Depressionen, Apathie und Ängstlichkeit auf, und das autonome Nervensystem wird beeinträchtigt, mit Auswirkungen für die Verdauung, den Blutdruck oder die Herzfrequenz. Auch Schlafstörungen sind häufig. Dennoch bleibt die Leistung von James Parkinson, die Erkrankung in ihrem klinischen Kern mit nur sechs Patienten richtig erfasst und definiert zu haben, auch nach zwei Jahrhunderten eine große Leistung.

Über die Ursachen konnte James Parkinson allerdings nur spekulieren. Aus der Verteilung der körperlichen Symptome, die er als Folge einer „Irregularität der Nervenimpulse“ betrachtete, schloss er, dass die Störung im zentralen Nervensystem angesiedelt ist, genauer gesagt in der Medulla oblongata. Das ist der Bereich, wo das Gehirn ins Rückenmark übergeht. Parkinson kam der Realität erstaunlich nahe. Im Jahr 1917, zu einer Zeit, in der die Lichtmikroskopie den medizinischen Fortschritt dominierte, wurde die pathoanatomische Ursache gefunden. Bei Parkinson sterben Nervenzellen in einer winzigen Region des Mittelhirns ab, in unmittelbarer Nähe zu der von James Parkinson inkriminierten Medulla oblongata. Die etwa 500 000 Nervenzellen dieser Gehirnregion, der Substantia nigra, versorgen über ihre Zellfortsätze weite Teile des Gehirns mit dem Neurotransmitter Dopamin. Arvid Carlsson entdeckte in den 1950er Jahren, dass ein experimentell hervorgerufener Verlust von Dopamin bei Versuchstieren Symptome erzeugt, die denen der Parkinson-Erkrankung frappierend ähneln. Dafür erhielt er im Jahr 2000 den Nobelpreis für Medizin. Mit Carlssons Entdeckung war eines der großen Rätsel der Parkinson-Erkrankung gelöst. Carlsson hatte gezeigt, dass die unmittelbare Ursache der motorischen Symptome in einem Mangel an Dopamin liegt. Der medikamentöse Er-

satz von Dopamin durch Ärzte wie George Cotzias oder Walter Birkmayer in Wien in den frühen 1960er Jahren kam einer Revolution gleich. Durch die tierexperimentell erhobenen Daten war eine gezielte, biochemisch begründete Therapie entwickelt worden, die es unzähligen Patienten möglich machte, ihr Krankenlager zu verlassen und zumindest in begrenzter Form wieder zu einer Selbstständigkeit zurückzufinden. Die „Dopaminersatztherapie“ ist auch heute noch der Goldstandard jeder Parkinson-Behandlung.

Oliver Sacks, der als Neurologe selbst an den ersten Therapieversuchen beteiligt war, hat diesen bemerkenswerten Erfolg der medizinischen Wissenschaft über eine verheerende Erkrankung in seinem Buch „Awakenings“ eindrucksvoll beschrieben. Das Buch wurde mit Robin Williams verfilmt, der später selbst an Parkinson erkrankte. Dass dieser Euphorie eine Ernüchterung folgte, schmälert nicht die Bedeutung dieser Entwicklung. Die Ernüchterung setzte ein, als sich herausstellte, dass die Wirksamkeit der Dopaminersatztherapie mit der Zeit nachlässt, dass die Therapie unzuverlässiger wird und dass sie auch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein kann, die dann wiederum komplexe Anpassungen bei der Medikation nötig machen.

Ein annähernd vergleichbarer therapeutischer Erfolg gelang erst wieder Ende des zwanzigsten Jahrhunderts mit der Entwicklung der Tiefenhirnstimulation (THS) durch Ali Benabid und Pierre Pollack in Grenoble. Auch dieser Fortschritt wäre nicht ohne Tierversuche möglich gewesen. In diesem Fall hatten Versuche mit Weisbüschelaffchen gezeigt, dass nicht alle Gehirngebietete auf den Verlust der Dopamin-produzierenden Zellen in der Substantia nigra mit einer Reduktion ihrer Aktivität reagieren. Aufgrund der komplexen Verschaltung von hemmenden und erregenden Nervenzellkernen gibt es auch Areale, die selbst überaktiv sind, durch ihre Verschaltung aber andere Gehirngebietete hemmen. Durch die funktionelle Ausschaltung eines dieser überaktiven Kerngebiete, des Nucleus subthalamicus, durch eine millimetergenau platzierte Stimulationssonde, die mit einem elektrischen Schrittmacher verbunden wird, lassen sich Parkinson-Symptome auch und gerade in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, in denen die Dopaminersatztherapie an ihre Grenzen gekommen ist, effektiv vermindern. Das Schrittmacheraggregat wird dazu wie ein Herzschrittmacher unter das Schlüsselbein implantiert und kann von außen angesteuert werden. Durch die THS können die Medikamentendosis und damit auch die Nebenwirkungen erheblich reduziert werden. Viele Patienten haben den Eindruck, als sei ihr Erkrankungsverlauf durch die Therapie um fünf Jahre zurückversetzt worden. An Zentren mit speziell ausgebildeten Teams von Neurochirurgen, Neurologen, Krankengymnasten und Krankenschwestern ist die THS heute eine Routinebehandlung.

Trotz aller Einschränkungen, Mühen und Komplikationen, mit denen ein Parkinsonkranker und seine Familie leben müssen, schenkt die kombinierte medikamentöse und neurochirurgische Therapie vielen Parkinson-Patienten Jahre mit guter Lebensqualität. Aber der Kampf ist noch lange nicht gewonnen. Noch immer kann das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindert, ja nicht einmal wesentlich verlangsamt werden. Zwei wesentliche Erkenntnisse der vergangenen zwanzig Jahre haben auch unser Bild von der Erkrankung massiv verändert. Zum einen wissen wir heute, dass Parkinson eben nicht nur eine Erkrankung des motorischen Systems ist und auch nicht im motorischen System ihren Ursprung hat, sondern schon viele Jahre vor den ersten motorischen Symptomen zu Störungen des Riechvermögens, des Schlafes oder auch zu Darmträgheit führen kann. Und zum anderen wissen wir, dass Parkinson eine komplexe genetische Erkrankung ist. Die Arbeiten des Frankfurter Neuroanatom Heiko Braak haben gezeigt, dass sich mikroskopisch sichtbare krankheitsbedingte Veränderungen langsam und mit einer gewissen Gesetzmäßig-



Bewegungsstörungen sind nur die Spitze des Eisbergs. Davor zeigen sich viele andere Symptome.

Foto SPL/Agentur Focus

keit im Gehirn ausbreiten. Erst wenn dieser Prozess nach Jahren oder Jahrzehnten die Dopamin produzierenden Zellen der Substantia nigra erreicht, treten die Symptome auf, die James Parkinson beschrieben hat: das Zittern, die Verlangsamung der Bewegungen und die gebeugte Haltung. Unauffällig, aber mit einer von Patient zu Patient sehr unterschiedlichen Geschwindigkeit, setzt sich dieser Prozess weiter fort und befällt zuletzt die Hirnrinde, was zu zunehmenden Einschränkungen der geistigen Fähigkeiten bis hin zur Demenz führt. Das motorische Parkinson-Syndrom ist also nur ein kleiner Ausschnitt aus einem viel umfassenderen Krankheitsgeschehen.

Der zweite Paradigmenwechsel ist Folge der bahnbrechenden Entdeckungen der Molekulargenetik, die seit rund zwanzig Jahren die Neurologie und viele andere Bereiche der Medizin revolutioniert. Bis dahin galt die Parkinson-Erkrankung als Paradebeispiel einer sporadischen, also

nicht genetisch bedingten Erkrankung. Dies änderte sich 1997 schlagartig, als die erste Genmutation für eine erbliche Form der Parkinson-Krankheit entdeckt wurde. Der Austausch eines einzigen Buchstabens des genetischen Alphabets in einem Gen, das Alpha-Synuklein heißt, führt dazu, dass Mutationsträger mit über neunzigprozentiger Wahrscheinlichkeit eine besonders früh beginnende und schwer verlaufende Form von Parkinson entwickeln.

Der Grund: Die Mutation führt dazu, dass das Protein Alpha-Synuklein seine dreidimensionale Form verändert und nicht mehr abgebaut werden kann. Das überschüssige und fehlgefaltete Protein sammelt sich in den betroffenen Zellen an und bildet mikroskopisch sichtbare Einschlüsse. Diese waren bereits vor über hundert Jahren von dem Berliner Neuropathologen Friedrich Lewy als mikroskopisches Charakteristikum der Parkinson-Krankheit entdeckt und nach ihm „Lewy-Körperchen“ genannt worden, freilich ohne et-

was über ihren Ursprung oder ihre Zusammensetzung zu wissen. Alpha-Synuklein-Mutationen sind zwar eine sehr seltene Ursache der Parkinson-Krankheit, Lewy-Körperchen aus diesem Protein werden aber in den Nervenzellen praktisch aller Parkinson-Patienten gefunden, ob sie nun Mutationsträger sind oder nicht. Die Fehlfaltung und Anhäufung dieses Proteins ist wahrscheinlich die direkte Ursache der Nervenzellschädigung und damit ein zentraler Mechanismus der Krankheitsentstehung.

In den darauffolgenden Jahren fanden Genetiker heraus, dass Mutationen in einer ganzen Reihe von weiteren, ganz unterschiedlichen Genen zu einer Parkinson-Erkrankung führen können. Unsere eigene Arbeitsgruppe fand zum Beispiel, dass Mutationen in einem Gen mit dem schwer auszusprechenden Namen *Leucine rich repeat kinase 2* (*LRKK2*) eine sehr viel häufigere genetische Ursache für Parkinson darstellen als Mutationen im Alpha-Synuklein-Gen. Knapp zehn Prozent aller Parkinson-Erkrankungen können auf Mutationen in einem der bislang bekannten „Parkinson-Gene“ zurückgeführt werden, sind also ganz oder überwiegend erblich bedingt. Aber auch bei den anderen neunzig Prozent der Erkrankungen, die nicht durch eine einzige Mutation bedingt sind, spielen erbliche Faktoren eine wichtige Rolle. Große Studien an Tausenden von Patienten – sogenannte genomweite Assoziationsuntersuchungen – haben mittlerweile rund dreißig häufige genetische Risikofaktoren identifiziert, die das individuelle Erkrankungsrisiko in unterschiedlichen Kombinationen mitbestimmen. Darüber lassen sich rund dreißig Prozent der Gesamterkrankung der Erkrankung erklären. Die Erkrankung hat also nicht eine, sondern viele verschiedene Ursachen, die in jedem einzelnen Patienten in unterschiedlichen Kombinationen wirksam werden.

Bisher ist sicher nur ein kleiner Teil dieses komplexen Wirkungsgefüges entschlüsselt worden. Es ist damit zu rechnen, dass noch viele weitere, bislang nicht identifizierte Genvarianten zur Krankheitsentstehung beitragen. Es wurde bislang auch noch kaum untersucht, ob und welche Wechselwirkungen es zwischen diesen Genvarianten und verschiedenen Umweltbedingungen gibt. Es lie-

gen erste ernstzunehmende Hinweise vor, dass verschiedene Umweltgifte oder auch Gehirnerschütterungen bei Menschen mit entsprechender genetischer Prädisposition die Fehlfaltung der Proteine initiieren und damit eine langsame, aber unaufhaltsame Lawine der Proteinaggregation im Nervensystem auslösen könnte. Zu den angeschuldigten Umweltgiften gehören Pestizide. In Frankreich ist die Parkinson-Krankheit eine anerkannte Berufskrankheit bei Landwirten. Andererseits ist auch gut belegt, dass Rauchen, ungeachtet seiner vielen gesundheitsschädlichen Folgeschäden, und Kaffeetrinken vor Parkinson schützen. Auch hier sind die Mechanismen noch völlig unklar.

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich aber auch große Chancen: Wenn die genetischen Erkenntnisse tatsächlich bedeuten, dass bei jedem Patienten eine ganz individuelle Konstellation von genetischen und umweltbedingten Ursachen vorliegt, dann könnte dies bedeuten, dass auch für jeden Patienten eine maßgeschneiderte und ursachenbezogene Therapie gefunden werden kann. Und wenn es so ist, dass die Erkrankung erkannt werden kann, bevor sie sich in einem langsamen, Jahre oder Jahrzehnte dauernden Prozess durch das gesamte Hirn ausbreitet, dann könnte es sogar sein, dass diese individualisierte Ursachen-therapie den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder zumindest so lange hinauszögern könnte, dass größere Schäden vermieden werden und eine die Symptome lindernde Therapie vielleicht gar nicht mehr notwendig ist. Bis dieses Ziel erreicht ist, werden allerdings noch viele Jahre vergehen. Aber die geschilderten Entdeckungen weisen den Weg, und die ersten Studien zur klinischen Erprobung solcher individualisierter Therapien stehen unmittelbar bevor.

Auf der Suche nach einer Therapie spendiert manchmal auch der Zufall eine Überraschung. Die Gaucher-Krankheit ist eine seit langem bekannte und gut beschriebene autosomal-rezessive Erbkrankheit, die bei den betroffenen Kindern zu einer Vergrößerung der Milz und der Leber führt, epileptische Anfälle hervorruft und zu einer verzögerten Entwicklung führt. In schweren Fällen sterben die kleinen Patienten bereits im Kindes- oder Jugendalter. Die Erkrankung tritt nur dann in Erscheinung, wenn sowohl die väterliche als auch die mütterliche Kopie des sogenannten GBA-Gens mutiert sind. Den behandelnden Ärzten fiel bereits in den neunziger Jahren auf, dass auffällig viele Eltern ihrer kleinen Patienten – beide tragen ja nur eine Kopie des mutierten Gens – an Parkinson erkrankt waren. Diese klinische Beobachtung führte zu der Hypothese, dass eine heterozygote, also nur eine Genkopie betreffende Mutation des GBA-Gens zur Entwicklung einer Parkinson-Krankheit beitragen könnte. Diese Hypothese wurde 2004 durch eine große multinationale Studie bestätigt. Von rund 5600 weltweit untersuchten Parkinson-Patienten waren 372 Träger einer GBA-Mutation, während unter den etwa viertausend gesunden Kontrollpersonen nur 52 Mutationsträger zu finden waren. Diese Assoziation wurde in vielen weiteren Studien bestätigt. Heterozygote GBA-Mutationen erhöhen das Risiko an Parkinson zu erkranken je nach Schwere der Mutation um den Faktor drei bis fünfzehn. In Deutschland tragen wahrscheinlich mehr als fünftausend Parkinson-Patienten (etwa drei bis vier Prozent aller Parkinson-Kranken) eine solche Mutation. Das betroffene Gen enthält den Bauplan für die sogenannte Beta-Glucocerebrosidase (GBA), ein Protein, das zur Funktion der Lysosomen beiträgt. Lysosomen sind bläschenförmige Zellorganellen, die für den Abbau überschüssiger Eiweiße und anderer Zellbestandteile verantwortlich sind. Es wird nun vermutet, dass eine Störung des Proteinabbaus dazu führt, dass überschüssiges Alpha-Synuklein nicht abgebaut wird, sondern sich in der Zelle ansammelt und verklumpt, und dass sich die Aggregate mehr und mehr ausbreiten und die Nervenzellen schädigen. Wenn das tatsächlich der Fall ist, sollte es möglich sein, durch eine Steigerung der lysosomalen Aktivität bereits in sehr frühen Krankheitsstadien die Anhäufung schädlicher Alpha-Synuklein-Moleküle zu verhindern. Klinische Studien, die genau dies versuchen, werden noch in diesem Jahr beginnen. Behandelt werden Patienten, die schon an Parkinson erkrankt sind. Letztendlich ist es aber das Ziel, der Erkrankung zuvorzukommen und Mutationsträger bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung zu behandeln.

Ob die jetzt anlaufenden Studien bereits den Durchbruch bringen werden, ist natürlich noch offen. Es ist aber jetzt schon offensichtlich, dass sich die Behandlung von Parkinson, wie auch die Behandlung vieler anderer komplexer neurologischer Erkrankungen, grundlegend ändern wird: von der symptomlindernden Therapie hin zur Früherkennung und zur maßgeschneiderten individualisierten Behandlung, die auf den spezifischen Ursachenkonstellationen basiert und letztlich der Prävention.

Aus den Mikrowellensignalen eines W-Lan-Senders lässt sich ein dreidimensionales Abbild der Umgebung rekonstruieren. Anwenden ließe sich diese von Wissenschaftlern der Technischen Universität München entwickelte holographische Technik für Produktionsverfahren im Rahmen von Industrie 4.0. Werkstücke und Bauteile ließen sich auf ihrem Weg durch die automatisierten Fertigungsanlagen leichter lokalisieren. (mi)

Prof. Thomas Gasser



Der Autor ist Direktor der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, sowie Koordinator der klinischen Forschung am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen. Als Neurowissenschaftler hat er bedeutende Beiträge zur Erforschung der genetischen und molekularen Grundlagen der Parkinson-Erkrankung und anderer Bewegungsstörungen geleistet. Er ist Autor von über 400 Publikationen und Koordinator von drei internationalen Forschungsverbänden. Für seine Erfolge wurde er mit dem Dörmann-Preis für Parkinson-Forschung und dem K.J. Zülch-Preis der Max-Planck-Gesellschaft ausgezeichnet.

Die Vortragsreihe

Angelehnt an unsere frühere Serie zur Hirnforschung, die auf eine Kooperation der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und dieser Zeitung zurückgeht, werden in einer neuen Reihe „Hirnerkrankungen – wo stehen wir?“ renommierte Neurowissenschaftler ausgewählte Erkrankungen des Gehirns erklären. Es geht darum, die Historie und Präventionsmöglichkeiten sowie den Stand der Forschung zu Ursachen und Therapiemöglichkeiten kritisch zu beleuchten. Auch ein Ausblick in die Zukunft soll gewagt werden. Die mehr als ein Dutzend Vorträge werden zum Teil in Frankfurt stattfinden (zusammen mit der Goethe-Universität), zum Teil in vorhandene Veranstaltungsformate deutschlandweiter Kooperationspartner eingebunden. Die Veranstaltungen sind kostenfrei zugänglich. Die Artikel zum Vortrag publizieren wir an dieser Stelle und auf unserer Internetseite: www.faz.net/wissen

Eine Initiative der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Frankfurter Allgemeinen Zeitung.

GEMEINNÜTZIGE
Hertie Stiftung

Frankfurter Allgemeine
ZEITUNG FÜR DIE WELT

Wissen in Kürze

Die weltweite Waldfläche hat sich seit einer Veröffentlichung in „Science“ schlagartig um neun Prozent vergrößert. Ein internationales Team von Wissenschaftlern hat die Satellitenbilder auf Google Earth mit älteren Aufzeichnungen sowie den Interpretationen von Forstwissenschaftlern verglichen. Wegen schlechter Auflösung der Bilder und abweichender Kategorisierung von Baumbeständen waren offenbar

viele Wälder nicht als solche erkannt worden. Am Ende kam heraus, dass die ausgewiesene Fläche der Trockenwälder global gesehen mindestens vierzig Prozent größer sein sollte. (jom)

Methanquellen vor den Küsten der Arktis befördern zwar den Treibhauseffekt, weil aus dem erwärmten Boden vermehrt Methan austritt. Allerdings bremsen sie offenbar auch die Anreicherung des wich-

tigsten Treibhausgases Kohlendioxid, weil mit dem Methan auch nährstoffreiches Wasser an die Oberfläche gelangt, das besonders stark das Algenwachstum fördert. Die Folge davon ist: Die Algen entziehen der Atmosphäre in benachbarten Gewässern etwa zweitausendmal so viel Kohlendioxid, wie Methan entweicht. Das berichtet ein internationales Forscherteam mit Geomar-Wissenschaftlern, die den Gasaustausch vor Spitzber-

gen ermittelt haben und darüber jetzt in den „Proceedings“ der amerikanischen Nationalen Akademie der Wissenschaften berichten. (jom)

Quasare geben neue Rätsel auf. Drei dieser hell leuchtenden Zentren von Galaxien, deren enorme Leuchtkraft sich daraus speist, dass ein supermassereiches schwarzes Loch große Mengen von Materie schluckt, wurden nun von Astrono-

men des Max-Planck-Instituts für Astronomie in Heidelberg beobachtet. Dabei zeigte sich, dass die Massen dieser entfernten Objekte nur knapp eine Milliarde Jahre nach dem Urknall sehr viel größer waren, als man theoretisch erwarten würde. Die Phase starker Aktivität des schwarzen Lochs, abgeleitet aus dessen beobachtbarer Wirkung auf seine Umgebung, reicht gemäß aktueller Modelle nicht aus, um, wie beobachtet, rund eine Milliarde Sonnenmassen anzusammeln. (sian)

Aus den Mikrowellensignalen eines W-Lan-Senders lässt sich ein dreidimensionales Abbild der Umgebung rekonstruieren. Anwenden ließe sich diese von Wissenschaftlern der Technischen Universität München entwickelte holographische Technik für Produktionsverfahren im Rahmen von Industrie 4.0. Werkstücke und Bauteile ließen sich auf ihrem Weg durch die automatisierten Fertigungsanlagen leichter lokalisieren. (mi)