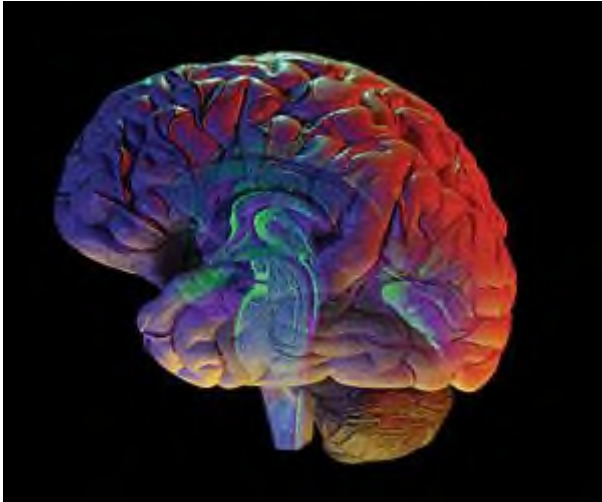


Parkinson geht durch den Magen

Erstmals konnte in einem Tiermodell mithilfe eines Pestizides der natürliche Verlauf der Parkinson-Krankheit nachgeahmt werden. Das lässt darauf schließen, dass die Krankheit im Darm beginnt, ausgelöst durch toxische Substanzen oder Pathogene.



Offenbar kann das Gehirn auf Toxine aus dem Darm empfindlich reagieren. © James Steidl / fotolia.com

Von Thomas Müller

DRESDEN. Noch immer ist es ein großes Rätsel, weshalb etwa ein bis drei Prozent der Menschen über 65 Jahre an Morbus Parkinson erkranken. Zwar hat man den Verlauf der Erkrankung inzwischen gut charakterisiert und weiß, wann welche Zellgruppen wo im Nervensystem zugrunde gehen, man hat Gene entdeckt, die eine Erkrankung begünstigen und Genmutationen, die bei einigen wenigen Patienten die Krankheit tatsächlich auslösen. Bei dem großen Teil der Patienten mit sporadischem Morbus Parkinson haben Forscher bislang aber schlicht keine Ahnung, was den Prozess in Gang bringt.

Eine deutsche Arbeitsgruppe an der TU Dresden hat nun etwas mehr Licht ins Dunkel gebracht: Erstmals konnten Forscher die Progression der Erkrankung, wie sie bei Menschen auftritt, auch im Tiermodell simulieren ([Plos One, 5/1, 2010, e8762](#)) Das Erstaunliche dabei: Den Forschern gelang dies mithilfe eines Pestizides, das per Magensonde appliziert wurde, aber nicht ins Blut gelangte. Dies lässt darauf schließen, dass auch bei Menschen Parkinson durch den Magen geht und von Toxinen, Pathogenen oder pathologischen Stoffwechselprozessen im Magen-Darmtrakt getriggert wird.

Störung der Zellatmung als Auslöser vermutet

Für ihre Versuche hatte die Arbeitsgruppe um Dr. Francisco Pan-Montojo das natürlich vorkommende Pestizid Rotenon verwendet. Der mit Isoflavonen verwandte Pflanzenstoff aus der indonesischen Tubawurzel hemmt sehr effektiv die mitochondriale Zellatmung. Störungen der Mitochondrienfunktion werden schon seit längerem als Auslöser für Parkinson auf zellulärer Ebene diskutiert. Bekannt ist auch, dass Rotenon im Tierversuch Parkinson-Symptome auslösen kann. Damit kommt es ebenso wie bei Menschen mit Parkinson zu einem Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra im Gehirn - und genau darauf beruhen die motorischen Störungen.

Allerdings hörten damit in Tierversuchen schon die Gemeinsamkeiten zum humanen Parkinson auf, denn bei Menschen sind auch viele anderer Bereiche des Nervensystems betroffen. So werden die Parkinson-typischen Lewy-Körperchen - also Aggregate aus verklumptem α -Synuclein - auch im enteralen Nervensystem, im Riechkolben, in Ganglien des peripheren Nervensystems, im Rückenmark und mehreren Hirnkernen gefunden. Dies war jedoch nicht in derselben Weise bei Mäusen mit Rotenon der Fall, auch nicht bei Tieren, denen man MTPT gegeben hatte - eine Substanz, die gezielt dopaminerge Neurone schädigt.

Neuroanatomen wie Professor Heiko Braak aus Frankfurt/Main sehen daher Parkinson nicht primär als motorisches Leiden, sondern als Multisystemerkrankung, die sich über das enterale und limbische Nervensystem schließlich in motorische Bereiche ausbreitet. So treten etwa Obstipation, Riechstörungen und Depressionen schon lange vor den Kardinalsymptomen Akinese, Rigor und Tremor auf. Der Begriff Ausbreiten ist dabei nach Braaks Hypothese wörtlich zu nehmen. So fällt auf, dass nur bestimmte, miteinander verbundene Nervenzellen Lewy-Körperchen entwickeln, nicht aber andere direkt benachbarte. Offenbar schleicht die Krankheit über die Peripherie entlang bestimmter Nervenbahnen langsam ins Gehirn. Genau das scheinen nun die Tierversuche der Dresdner Forscher zu bestätigen.

Anders als in früheren Experimenten, in denen Rotenon injiziert wurde, achteten Pan-Montojo und seine Mitarbeiter darauf, dass das Toxin nicht ins Blut der Tiere gelangte, sondern nur über den Magen in Kontakt trat. Tatsächlich konnte während der eineinhalb bis drei Monate dauernden Magensonden-Applikation kein Rotenon im Serum nachgewiesen werden - und trotzdem erkrankten die Mäuse. Gewebeuntersuchungen zeigten dabei praktisch dieselbe Verteilung von α -Synuclein-Aggregaten wie bei Menschen - mit Ausnahme des Riechkolbens - die Nase hatte im Versuch ja keinen Kontakt mit Rotenon. Wie bei Menschen bildeten sich die Proteinaggregate entlang einer Linie von synaptisch verbundenen Nervenzellen, die sich vom enteralen Nervensystem des Darms über das Rückenmark in diverse Hirnkerne und schließlich auch in die Substantia nigra zog. Und wie bei humanem Parkinson zeigten sich in den betroffenen Zellen typische Entzündungsreaktionen.

Ist oxidativer Stress in Darmneuronen der Trigger?

Wie es genau zu der Ausbreitung über den Darm kommt, ist nach wie vor unklar. Vermutet wird, dass Rotenon durch Störung der Zellatmung die Phosphorylierung und damit die Aggregation von α -Synuclein in Gang setzt. Toxische α -Synuclein-Oligomere könnten dann über die Synapse in verbundene Nervenzellen wandern. Dies werde gerade geprüft, so der Forscher zur "Ärzte Zeitung". Dass Rotenon selbst durch das periphere Nervensystem ins Hirn wandert, sei dagegen fast ausgeschlossen. Die lipophile Substanz würde sich wenn, dann eher gleichmäßig über Zellmembranen im benachbarten Gewebe ausbreiten, statt zielgerichtet nur durch bestimmte Neuronengruppen zu wandern, vermutet der Forscher.

Unklar bleibt auch, was bei Menschen im Darm die Erkrankung triggern könnte, schließlich hat nicht jeder Parkinson-Kranke Kontakt mit Pestiziden. Pan-Montojo vermutet, dass dies vor allem Substanzen und Prozesse sind, die freie Radikale produzieren und somit - ähnlich wie Rotenon - für oxidativen Stress in den Zellen sorgen. Diese Substanzen könnten sowohl aus der Nahrung stammen, als auch von Darmpathogenen freigesetzt werden. In ähnlicher Weise könnten auch Substanzen, die per Nase eingeatmet werden, die Krankheit auslösen.

Auch wenn noch vieles rätselhaft bleibt, immerhin wissen Forscher jetzt etwas genauer, wo sie suchen müssen.

<http://www.aerztezeitung.de/extras/druckansicht/?sid=587399&pid=587399>

Ärzte Zeitung online, 05.02.2010

