

Der genetische Durchbruch führte zu einer **Revolution der genetischen Ursachenforschung** für die Parkinson-Krankheit.

1997 war der entscheidende Zeitpunkt, der dazu führen dürfte, dass wir eine **krankheitsmodifizierende, krankheitsverzögernde, krankheitsverhindernde Therapie** entwickeln werden.

Nach 20-jähriger Forschung zeigen sich nun also die **ersten Früchte** des Umschwenkens der **Therapieforschung**.

Genetische Erkenntnisse haben die **Therapieforschung** in den Laboratorien **verändert**.

SCHWER-  
PUNKT-  
THEMA  
**GENETIK**

## Liebe Leserin, lieber Leser,

die Parkinson-Krankheit wurde 1817 von James Parkinson beschrieben. An weiteren Meilensteinen in der Erforschung, Diagnose und Therapie der Parkinson-Krankheit sind zwischen 1910 und 1920 der Nachweis der sogenannten Lewy-Körper im Gehirn (*einer nur mikroskopisch sichtbaren Ansammlung von Eiweißen innerhalb der Zelle*) durch Heinrich Lewy in München und der Befund, dass die sogenannte schwarze Substanz im Mittelhirn abgeblasst ist, zu nennen.

1960 wiesen dann österreichische Wissenschaftler und Ärzte um Ehringer den Mangel des Botenstoffes Dopamin im Gehirn von Parkinson-Patienten nach. Diese Entdeckung führte letztlich zur ersten wirksamen Behandlung der motorischen Beschwerden Akinese, Rigor und Ruhetremor in Form von L-Dopa – dem Vorläufer von Dopamin (*Birkmayer und Hornykiewicz*).

Keiner dieser bahnbrechenden Entdeckungen hat jedoch unsere Sichtweise auf die Parkinson-Krankheit so beeinflusst, wie der Nachweis des ersten Gens für eine seltene erbliche Form der Parkinson-Krankheit. Dieses Gen, genannt PARK1, definiert eine gestörte Produktion des Eiweißes Alpha-Synuklein.

Kurz nach dieser Entdeckung konnte bewiesen werden, dass diese Lewy-Körper zu einem guten Teil aus verklumptem Alpha-Synuklein bestehen. Hierauf beruht letztlich auch die Stadien-Einteilung von Braak und Mitarbeitern im Jahre 2003, wonach die Parkinson-Krankheit, wie wir sie als Neurologen sehen und diagnostizieren, letztlich ein Spätstadium einer sogenannten Alpha-Synukleinopathie ist.

### **Der genetische Durchbruch führte zu einer Revolution der Ursachenforschung für die Parkinson-Krankheit.**

Wie die Übersichtsarbeit von Brüggemann und Gasser in diesem Heft zeigt, sind mittlerweile mindestens sechs ursächliche Gene für sogenannte monogene Formen der Parkinson-Krankheit (*die in diesen Fällen durch eine Mutation in einem einzigen Gen verursacht wird*) sicher bekannt. Zusätzlich wurden bis zum Jahre 2016 mehr als 25 sogenannte Risiko-Gene veröffentlicht. Das Vorliegen einer dieser genetischen Risikovarianten erhöht das Risiko, an Parkinson zu erkranken.

Ähnlich revolutionär ist die Entdeckung einer Untergruppe von Parkinson-Patienten, die eine erbliche Störung des mitochondrialen Energiestoffwechsels der Zelle besitzen und die Erkenntnis, dass eine Erkrankung der Kinderheilkunde, eine Störung des Eiweißes Glucocerebrosidase A, wenn sie gering ausgeprägt ist, ein hohes Risiko mit sich führt, die Parkinson-Krankheit auftreten zu lassen.

Diese genetischen Erkenntnisse haben die Therapieforschung in den Laboratorien verändert. Man sucht nicht mehr nach Substanzen, die an Rezeptoren oder abbauenden Eiweißen von L-Dopa wirken, sondern danach, warum das Eiweiß Alpha-Synuklein in falscher Konformation oder in zu hoher Konzentration gebildet wird, sich verklumpt und dann innerhalb der Nervenzelle wandert und möglicherweise sogar von einer Nervenzelle in die nächste übertritt.

Letzteres Modell wurde aus den sogenannten Prionenerkrankungen übernommen und wird derzeit intensiv diskutiert. Denn aus diesem letzteren Modell würde sich eine neue Therapie, wie z. B. die Immuntherapie, als sinnvoll ableiten. ▶

## Autoren

### Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Oertel

Hertie Senior-Forschungsprofessor | Klinik für Neurologie  
Fachbereich Medizin | Philipps Universität Marburg

### Prof. Dr. Thomas Gasser

Ärztlicher Direktor | Universitätsklinik Tübingen | Abt. Neurologie mit  
Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen und DZNE Tübingen

### PD Dr. Norbert Brüggemann

Oberarzt | Klinik für Neurologie | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck

### Dr. Kathrin Brockmann

Leiterin der Parkinson-Ambulanz | Universitätsklinik Tübingen | Abt. Neuro-  
logie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen und DZNE Tübingen

### Prof. Dr. Ullrich Wüllner

Neurologische Universitätsklinik und DZNE Bonn | Universitätsklinikum Bonn

### Prof. Dr. Meike Kasten

Neuropsychiatrische Epidemiologie | Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universität zu Lübeck

### Prof. Dr. Christine Klein

Direktorin des Instituts für Neurogenetik | Universität zu Lübeck

Foto: Giovanni Cancemi – fotolia.com

Nach 20-jähriger Forschung zeigen sich nun also die ersten Früchte des Umschwengens der Therapieforschung in den Bereich der Proteinsynthese und des Proteinabbaus.

Alle diese Störungen lassen sich in Verbindung mit Alpha-Synuklein bzw. pathologischen Formen von Alpha-Synuklein in Verbindung bringen.

Schaut man auf die letzten 200 Jahre zurück, so ist zweifelsfrei der Durchbruch in der genetischen Forschung im Jahre 1997 der entscheidende Zeitpunkt, der letztlich dazu führen dürfte, dass wir eine krankheitsmodifizierende, krankheitsverzögernde, wenn nicht sogar krankheitsverhindernde Therapie entwickeln werden. Es war noch nie so spannend, sich in der Forschung für die

Parkinson-Krankheit zu engagieren, denn noch nie waren Forscher so weit vorgedrungen wie heute, dass sie dem Patienten andeuten können: „Wir werden irgendwann die Krankheit in den Griff bekommen!“

Herzlichst, Ihr  
Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Oertel

Bitte ausschneiden oder kopieren

**Institut für Neurogenetik  
und Klinik für Neurologie  
Stephanie Reichenau  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck**

**Hertie Institut für klinische Hirnforschung  
Zentrum für Neurologie | Abteilung für  
Neurodegenerative Erkrankungen  
Ella Hilt  
Hoppe-Seyler-Straße 3  
72076 Tübingen**

Unterstützen Sie die **Forschung** nach den **genetischen Ursachen von Morbus Parkinson**. Mit einer Registrierung ermöglichen Sie den Forschern, Sie für kommende therapeutische Studien anzusprechen. Richten Sie Ihre Einverständniserklärung an eine der neben stehenden Adressen.

VORNAME, NACHNAME

STRASSE, HAUSNUMMER

PLZ, ORT

VORWAHL, RUFNUMMER

@

E-MAIL-ADRESSE

DATUM, UNTERSCHRIFT



Das CPD-DiKinet SachFoto/Dr. LeUlrich/Böhmier

Die Empfänglichkeit eines Menschen, krank zu werden, wird von der ererbten Veranlagung, also der genetischen Information der menschlichen Zellen, mitbestimmt, die z. B. die Leistungsfähigkeit des Immunsystems, die Widerstandsfähigkeit unserer Organe gegen Umweltgifte wie Schwermetalle und Pflanzenschutzmittel sowie Einflüsse durch Rauchen oder Über- und Unterernährung festlegen.

Die Genom-Forschung versucht, diese genetischen Veränderungen zu identifizieren und ihre Wirkungen zu analysieren. Einzelne Erkrankungen werden eindeutig vererbt und folgen den sogenannten „Mendel’schen Regeln“. Andere Erkrankungen, wie z. B. die Parkinson’sche Erkrankung, werden nur in seltenen Fällen so vererbt, während die große Mehrzahl, sicher mehr als 90 Prozent aller Parkinson-Erkrankungen, nicht familiär gehäuft, sondern sporadisch auftreten. Die Ursachen dieser sogenannten „idiopathischen“ Parkinson-Erkrankung werden derzeit in einem Zusammenwirken verschiedener genetischer Varianten und komplexer

Gen-Umwelt-Interaktionen auf einem Hintergrund altersbedingter Veränderungen vermutet. Die unterschiedlichen prädisponierenden Faktoren und die Vielzahl zusätzlicher Umwelteinflüsse sind sicher mitursächlich für die unterschiedlichen Symptome von Menschen mit einer Parkinson-Erkrankung.

Veränderungen an der Erbsubstanz sind nicht auf den „genetischen Code“, also die Abfolge der vier organischen Nukleotide, den Grundbausteinen der Desoxyribonukleinsäure (DNS) beschränkt. Während auf einigen Abschnitten der DNS die verschiedenen „Baupläne“ und Informationen für alle Zellen und Zellbestandteile unseres Körpers gespeichert sind (*dann spricht man von einem Gen*), speichern andere Abschnitte die Informationen für die Aktivität des Erbguts: Sie regeln, ob die Baupläne gelesen und umgesetzt werden. Wiederum andere Abschnitte sind vermutlich im Laufe der Millionen Jahre dauernden Evolution überwiegend von Viren, die frühe Vorfahren der Säugetiere aufgenommen hatten, in das Erbgut integriert worden (*dieser Teil unseres Genom macht sogar den größten Anteil aus*). Weitere Veränderungen betreffen

die „Verpackung“, in der die DNS in einer Zelle vorliegt: Die lange Kette des DNS-Moleküls ist ähnlich wie ein Wollknäuel um eine besondere Klasse von Eiweißmolekülen, die Histone, aufgewickelt. Diese Verpackungsform regelt die Aktivität der Erbsubstanz und nimmt entscheidenden Einfluss darauf, welche Erbinformationen überhaupt zugänglich sind und welche Baupläne tatsächlich abgerufen werden können. Aus diesen „Plänen“ können dann die jeweils benötigten Bausteine, z. B. besondere Eiweiße („Enzyme“), oder andere Bausteine der Zelle hergestellt werden. Dabei spielt eine chemische Veränderung der DNS selbst („Methylierung“) eine große Rolle; DNS-Methylierung regelt, welche Baupläne in welcher Zelle „freigegeben“ und gelesen werden. Aber auch die Histone können in unterschiedlichen chemischen Veränderungen vorliegen, die wiederum die Art und Weise, wie Informationen aus der Erbsubstanz umgesetzt werden, beeinflussen. (Abb. 1)

Die Regulationsprozesse, die zusätzlich zu den eigentlichen, in den Genen abgelegten Bauplänen über die Eigenschaften von Zellen und Organismen



MOTomed viva2 Parkinson  
motorbetriebene  
Bewegungstherapie

anders  
passiv  
schnell



Aktivierende Therapien spielen in der Parkinson-Therapie eine tragende Rolle. Nutzen Sie die motorbetriebene MOTomed Bewegungstherapie für ein effektives Eigentraining. Die schnellen passiven Bewegungen von 90 U/min können sich positiv auf Tremor, Rigor und Akinese auswirken.

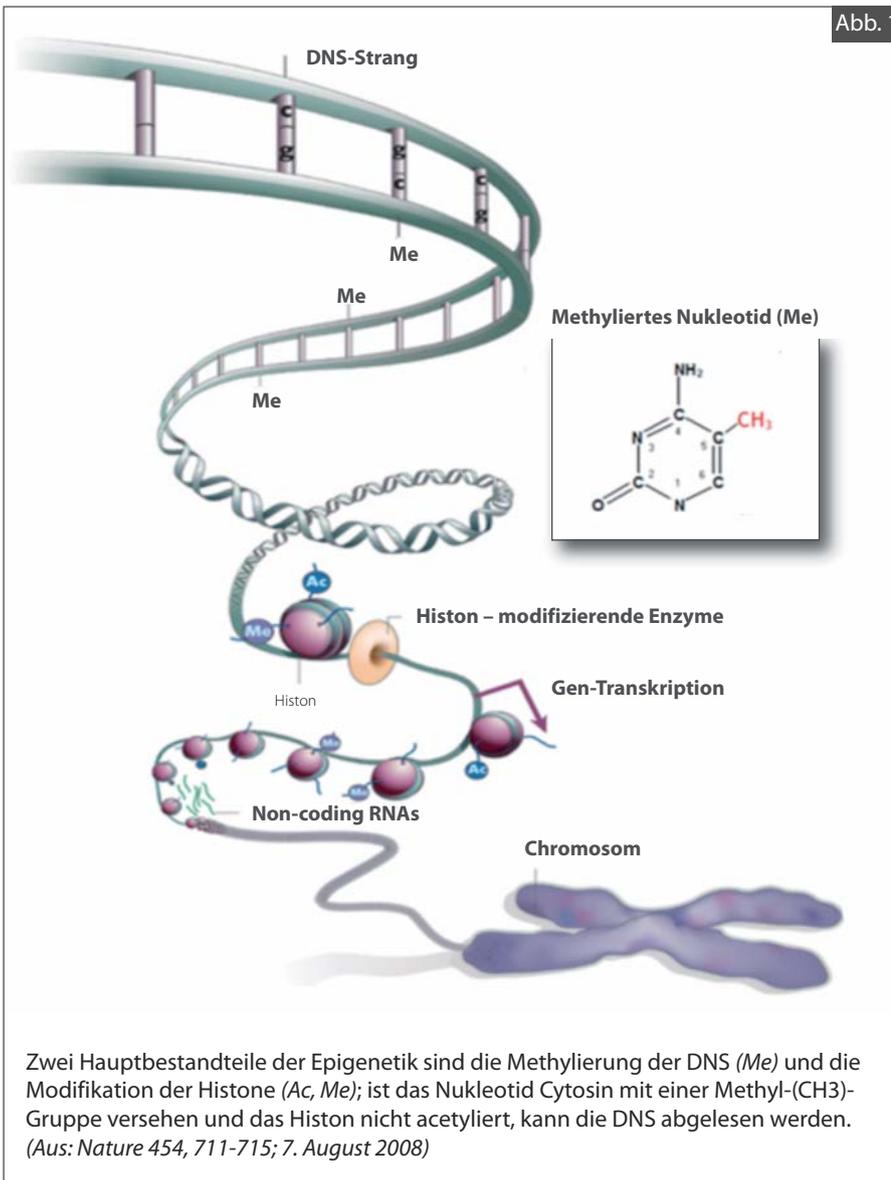
Je nach Indikation ist das MOTomed von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland verordnungsfähig. Fragen Sie nach!

Wir freuen uns über Ihr Interesse:  
Telefon 07374 18-84  
Telefax 07374 18-80  
info@motomed.de  
www.motomed.de

Kostenlos  
testen!

**RECK**  
Medizintechnik

Abb. 1



entscheiden, werden als „epigenetisch“ bezeichnet. Die Vorsilbe „epi“ bedeutet „um-herum“ oder „zusätzlich“ – und im heutigen Sprachgebrauch versteht man unter Epigenetik diejenigen Eigenschaften unseres Erbguts, die nicht in der Abfolge der DNS selbst festgelegt sind.

Die Methylierung der DNS spielt eine große Rolle vor allem auch bei vielzelligen Organismen, also besonders den Menschen. Jede Körperzelle enthält zwar die gesamte DNS eines Individuums, aber diese wird ganz unterschiedlich genutzt, je nachdem, ob es sich z.B. um eine Hautzelle („Fibroblast“) oder eine Nervenzelle handelt. Die einzelnen Zellen eines Organismus müssen schließlich unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Die Methylierung der DNS regelt sehr grundlegend, welche Erbinformationen in einer Zelle freigegeben und verarbeitet werden.

So wird z.B. bei Frauen, die ja zwei X-Chromosome besitzen (im Gegensatz zu Männern mit X und Y) in allen Körperzellen jeweils ein ganzes X-Chromosom durch DNS-Methylierung abgeschaltet, um zu verhindern, dass diese Doppelinformation Schaden anrichtet. Vermutlich stellt die Methylierung von DNS einen evolutionär konservierten Mechanismus dar, um die Expression von Fremdgenen zu unterdrücken, vor allem eben jener Regionen des Säugetiergenoms, die aus viralen Elementen hervorgegangen sind.

Die DNS-Methylierung, die für die Steuerung der Gen-Aktivität eine große Rolle spielt, wird durch Umwelteinflüsse beeinflusst und könnte bei den Krankheiten, die eben nicht einer Mendel'schen Vererbung folgen, von großer Bedeutung sein. Dies hat man z.B. aus Veränderungen geschlossen, die man an ▶

► Generationen von Kriegskindern, z. B. nach Hungersnot oder anderen tief greifenden Veränderungen der Lebensumstände bedingt waren, gefunden hat. Besonders in sehr frühen, für die weitere Entwicklung des Embryos kritischen Lebensphasen können auch Hungerperioden der Mutter oder besonderer Stress die Methylierung des Erbguts des Embryos beeinflussen. Erstaunlicherweise können diese Veränderungen auch bei Zellteilungen erhalten bleiben und werden womöglich sogar von einer Generation an die nächste vererbt. In den letzten Jahren haben wir gelernt, dass die Methylierung der DNS Umwelt-Gen-Interaktionen vermittelt, die Ausprägung von verschiedenen Merkmalen und Erkrankungen bestimmt und vermutlich auch zu Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten beiträgt.

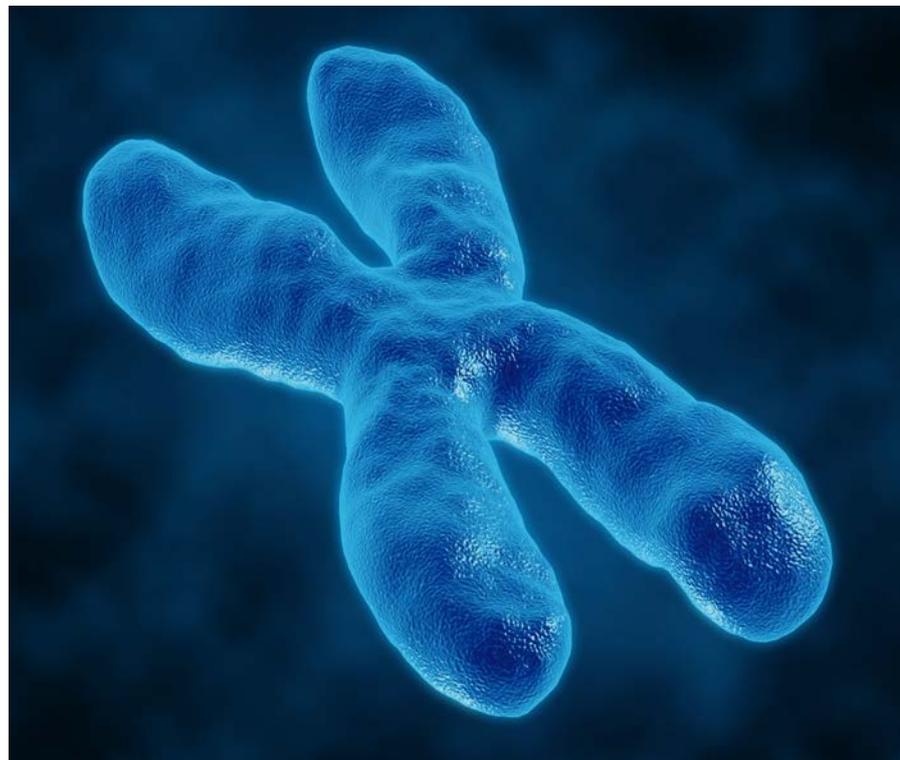
Umwelteinflüssen und der Ausprägung der Erkrankung.

Epigenetik ist von großem Interesse für die Neurowissenschaften als wichtige Komponente altersbedingter Krankheiten; das Verständnis verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen wurde durch epigenetischer Forschung in den letzten Jahren verbessert (Wüllner et al., 2016). Unter den epigenetischen Mechanismen ist die DNS-Methylierung besonders wichtig, da Änderungen der Methylierungsstärke durch Umweltbedingungen wie Ernährung oder Stress hervorgerufen werden können. In diesem Zusammenhang ist auch eine ausgewogene Ernährung von großer Bedeutung, die die ausreichende Verfügbarkeit von Methylgruppen in der Nahrung sichert und die dafür wichtigen Vitamine B6, B12 und

den worden, die vielleicht helfen könnten, Parkinson in einem frühen Stadium nachzuweisen (Kaut O et al., 2016). Hierzu zählt auch die Methylierung des Alpha-Synuklein-(SNCA)-Gens (Schmitt I et al., 2015). Diese und ähnliche Ergebnisse anderer Forschergruppen lassen uns hoffen, dass man in Zukunft den Nachweis der DNS-Methylierung vielleicht für einen Bluttest verwerten und so die Diagnose der Parkinson-Erkrankung vereinfachen könnte.

Ein weiterer wichtiger Aspekt betrifft auch die Forschung an Stammzellen, die ein Hoffnungsträger für viele Menschen mit neurologischen Erkrankungen sind. Aus Stammzellen kann man im Labor verschiedene Zelltypen gewinnen. Natürlich liegt der Gedanke nahe, diese Zellen in benötigter Menge herzustellen und in das geschädigte Organ zu transplantieren.

Dabei muss aber sichergestellt werden, dass die hergestellten Zellen nur die gewünschte Funktion übernehmen, und im Zielgewebe auch langfristig für eine Verbesserung sorgen. Dazu muss sichergestellt sein, dass das Methylierungsmuster der DNS erhalten bleibt. Leider sind bei vielen Angeboten zur Behandlung mit Stammzellen im Internet präklinische und klinische Versuche nicht durchgeführt worden. Sie sind oft nicht wirksam oder können sogar die Gesundheit gefährden. ■



Möglicherweise finden sich auch bei manchen Krankheiten Veränderungen dieser für das Erbgut so wichtigen Regulationsmechanismen. Erste Hinweise hierfür gibt es aus Untersuchungen von Menschen mit schwerwiegenden Erkrankungen der Psyche, es gibt aber auch Anhaltspunkte, dass epigenetische Veränderungen bislang offene Fragen in der Parkinson-Forschung erklären könnten, etwa den oft vermuteten, aber letztlich nicht bewiesenen Zusammenhang zwischen

Folsäure enthält. Tatsächlich findet man eine Reihe von Veränderungen der DNS-Methylierung im Blut und in Nervenzellen von Menschen mit Parkinson-Erkrankung. Dabei sind Gene betroffen, die bei der Entgiftung eine wichtige Rolle spielen und z.B. für die Auslösung von Parkinson durch bestimmte Lösungsmittel verantwortlich sein könnten (*Cytochrom P450 2E1*, Kaut O et al., 2012). Weitere Gene sind in Gruppen von Geschwistern und Zwillingen mit bzw. ohne Parkinson-Krankheit gefun-

#### Literatur

Kaut O, Schmitt I, Wüllner U. Genome-scale methylation analysis of Parkinson's disease patients' brains reveals DNA hypomethylation and increased mRNA expression of cytochrome P450 2E1. *Neurogenetics*. 2012 Feb;13(1):87-91. Jan 12.

Kaut O, Schmitt I, Tost J, Busato F, Liu Y, Hofmann P, Witt SH, Rietschel M, Fröhlich H, Wüllner U. Epigenome-wide DNA methylation analysis in siblings and monozygotic twins discordant for sporadic Parkinson's disease revealed different epigenetic patterns in peripheral blood mononuclear cells. *Neurogenetics*. 2016 Oct 6. PubMed PMID: 27709425.

Schmitt I, Kaut O, Khazneh H, deBoni L, Ahmad A, Berg D, Klein C, Fröhlich H, Wüllner U. L-dopa increases  $\alpha$ -synuclein DNA methylation in Parkinson's disease patients in vivo and in vitro. *Mov Disord*. 2015 Nov;30(13):1794-801.

Wüllner U, Kaut O, deBoni L, Piston D, Schmitt I. DNA methylation in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 1:108-120.



## Wichtiger und potenziell behandelbarer Risikofaktor der Parkinson-Krankheit

Von Dr. Kathrin Brockmann/Prof. Dr. Daniela Berg

Seit Jahrzehnten ist es das Bestreben von Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen, die Ursachen der Parkinson-Erkrankung zu verstehen, um nicht nur die Symptome, sondern auch direkt die Ursachen und damit den Verlauf der Erkrankung besser behandeln zu können. Dabei hat sich gezeigt, dass sich hinter dem allgemeinen Begriff „Parkinson-Erkrankung“ eine Vielzahl verschiedener Ausprägungen und Krankheitsverläufe verbergen. Die Ursachen sind vielfältig. Dafür sind u. a. genetische Veränderungen in unterschiedlichen Abschnitten der Erbinformation (DNA) und die dadurch beeinflussten Stoffwechselwege verantwortlich. In den letzten Jahren konnten bereits eine ganze Reihe von Mutationen in unterschiedlichen Genen identifiziert werden, die Parkinson bedingen oder das Risiko, an Parkinson zu erkranken, erhöhen.

### GBA-Parkinson – Auftreten und Verlauf

Schon länger ist bekannt, dass Mutationen des Glucocerebrosidase Gens (GBA Gen), wenn sie beide Kopien des Gens betreffen, die Erbkrankheit Morbus Gaucher verursachen. Der Morbus Gaucher ist die häufigste Stoffwechsel-Erkrankung in der Gruppe der „lysosomalen Speichererkrankungen“. Durch den Gendefekt kommt es zu einer verringerten

Aktivität des in Lysosomen (*kleiner Bestandteil der Zelle, der Verdauungsenzyme für die Zelle enthält*) lokalisierten Enzyms Glucocerebrosidase (GCase), sodass Glucocerebroside (*zuckerhaltige Fettstoffe*) mangelhaft abgebaut werden, sich in verschiedenen Geweben des Körpers anreichern und oft schon bei Kindern zu Organschäden führen.

Durch langjährige Beobachtungen von Familien, in denen die Gaucher-Erkrankung auftrat, wurde deutlich, dass Familienangehörige (*Großeltern, Eltern oder Geschwister von Gaucher Patienten*) mit einer Mutation in nur einer Kopie des GBA-Gens überzufällig häufig an der Parkinson-Erkrankung leiden. Schließlich konnte im Jahre 2009 erstmals gezeigt werden, dass unterschiedliche Mutationen im GBA-Gen den bisher bedeutendsten genetischen Risikofaktor für die Parkinson-Krankheit darstellen.<sup>1</sup> Es handelt sich bei Mutationen auf einem Erbstrang des GBA-Gens nicht um direkt krankheitsverursachende Mutationen, sondern um genetische Risikofaktoren, die das Erkrankungsrisiko je nach vorliegender Mutation um den Faktor 2-10 erhöhen. In Deutschland findet man bei ca. drei Prozent der Parkinson-Patienten eine Mutation im GBA Gen. Bei einer geschätzten Gesamtzahl von etwa 300.000 Patienten sind dies immerhin fast 10.000 Erkrankte.

Parkinson-Patienten mit GBA Mutationen zeigen im Vergleich zu Patienten

ohne Mutation ein jüngerer Alter bei Erkrankungsbeginn (*im Schnitt Mitte 50*) und leiden häufiger und schwerwiegender unter den sogenannten nicht-motorischen Symptomen. Zu diesen zählen insbesondere: Einschränkungen des Gedächtnisses wie planerisches Handeln und „Multi-Tasking“, Depression, Angststörung, Schlafstörungen sowie autonome Dysfunktionen, wie z.B. Blutdruckabfall mit Schwindelgefühl bei eingeschränkter Kreislaufregulation, Verstopfung oder Störung beim Wasserlassen.<sup>2</sup> Zudem konnte in einer über mehrere Jahre andauernden Verlaufsstudie gezeigt werden, dass bei Parkinson-Patienten mit GBA Mutation die Erkrankung häufig schneller voranschreitet.<sup>3</sup>

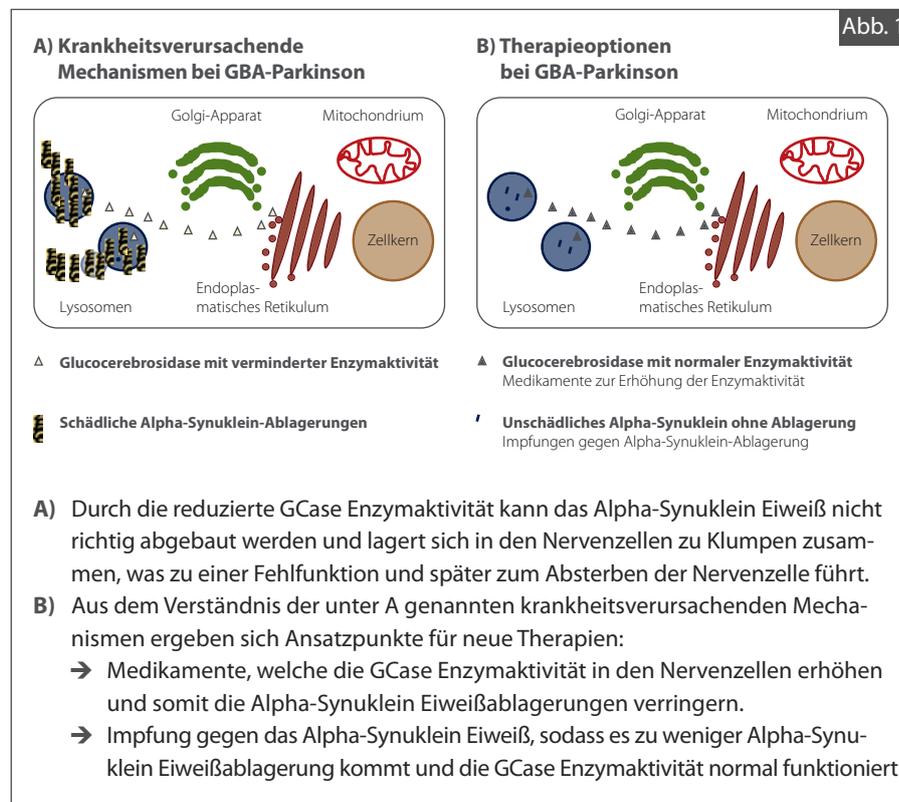
Analysen des Gehirns haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten mit GBA Mutation weit verbreitete Ablagerungen des Eiweißes Alpha-Synuklein aufweisen, was die häufig raschere Symptomverschlechterung und die teilweise frühen Einschränkungen des Gedächtnisses in dieser Subgruppe von Parkinson-Patienten erklärt.<sup>4</sup>

### Krankheitsmechanismus und therapeutische Perspektiven

Bezüglich der zugrunde liegenden Ursachen geht man aktuell von einem sich gegenseitig verstärkenden Mechanismus von Alpha-Synuklein Eiweißablagerungen auf der einen Seite und verminderter GCase Enzymaktivität ►

► auf der anderen Seite aus.<sup>5</sup> Passend zu dieser Hypothese zeigen Nervenzellen, welche aus Hautzellen von Parkinson-Patienten mit GBA Mutation programmiert wurden, eine ca. 30-prozentige Reduktion der GCase Enzymaktivität bei gleichzeitig erhöhten Mengen von Alpha-Synuklein Eiweiß.<sup>6</sup> Durch die reduzierte GCase Enzymaktivität kann das Alpha-Synuklein Eiweiß nicht richtig abgebaut werden und lagert sich in den Nervenzellen zu Klumpen zusammen, was zu einer Fehlfunktion und später zum Absterben der Nervenzelle führt. Auf der anderen Seite verhindert das in Klumpen zusammen gelagerte Alpha-Synuklein Eiweiß, dass das GCase Enzym in ausreichender und voll funktionsfähiger Menge in die Lysosomen transportiert wird, was wiederum zur Folge hat, dass das Alpha-Synuklein Eiweiß nicht ausreichend abgebaut wird und sich stattdessen in Klumpen zusammenlagert. Die Identifizierung dieser krankheitsverursachenden Mechanismen und beteiligten Stoffwechselwege eröffnet erstmals ein ganz neues Fenster für ursachenbezogene Therapiekonzepte. Drei Ansatzpunkte für neue Medikamente werden derzeit verfolgt und demnächst in klinischen Studien für Parkinson-Patienten, die eine GBA Mutation tragen, zugänglich (siehe Abb. 1).

1. Medikamente, welche die GCase Enzymaktivität in den Nervenzellen erhöhen und somit die Alpha-Synuklein Eiweißablagerungen verringern.
2. Eine Impfung gegen das Alpha-Synuklein Eiweiß, sodass es (a) zu weniger Alpha-Synuklein Eiweißablagerung kommt und das (b) GCase Enzym in ausreichender Menge in die Lysosomen transportiert wird
3. Medikamente, welche die Anreicherung von Glucocerebroside(n) (zuckerhaltige Fettstoffe) in den Nervenzellen verringern.



#### Referenzen

1. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361(17):1651-1661.
2. Brockmann K, Surljies K, Hauser AK, et al. GBA-associated PD presents with non-motor characteristics. *Neurology* 2011;77(3):276-280.
3. Brockmann K, Surljies K, Pflederer S, et al. GBA-associated Parkinson's disease: Reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord* 2014.
4. Neumann J, Bras J, Deas E, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain* 2009;132(Pt 7):1783-1794.
5. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 2011;146(1):37-52.
6. Schondorf DC, Aureli M, McAllister FE, et al. iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. *Nat Commun* 2014;5:4028.

Interessanterweise zeigen neueste Forschungsarbeiten, dass dieser GBA-Stoffwechselweg mit verringerter GCase Enzymaktivität und Alpha-Synuklein Eiweißablagerungen möglicherweise nicht nur bei der Subgruppe von Parkinson-Patienten, die eine GBA Mutation tragen, sondern auch bei einem Teil der großen Gruppe von Parkinson-Patienten ohne Veränderungen im GBA Gen eine begleitende Rolle in der Krankheitsentstehung spielen könnte. Wenn dem so wäre, könnte man sich vorstellen, dass die neuen Therapieoptionen, welche derzeit für GBA-Parkinson in der Entwicklung sind, zumindest eine gewisse Wirkung auch für diese Gruppe der Parkinson-Patienten haben. Es ist jedoch noch viel Forschungsarbeit zu leisten, um diesen Hinweisen nachzugehen und sie zu bestätigen.

#### Präsymptomatische genetische Analysen zur Risikobestimmung

Da eine Ursachen-spezifische Therapie den bestmöglichen Wirkungseffekt hat,

wenn sie schon im Prodromalstadium angewendet wird (*Phase, in der die Erkrankung im Gehirn beginnt, die Personen klinisch jedoch noch keine eindeutigen motorischen Parkinson-Symptome zeigen*), kommt der präsymptomatischen Diagnostik zukünftig eine große Bedeutung zu. Mithilfe genetischer Analysen und weiteren klinischen Zusatzuntersuchungen könnten Personen identifiziert werden, die aufgrund ihres Risikoprofils ein besonders hohes Risiko haben, in naher Zukunft an Parkinson zu erkranken, und bei denen vielleicht sogar vorbeugende Maßnahmen denkbar wären. Eine GBA Mutation stellt dabei einen der wichtigsten Risikofaktoren dar, analog etwa zu Risikofaktoren für andere Erkrankungen, wie etwa den Bluthochdruck oder den Diabetes für den Schlaganfall.

In dem Maße, in dem jetzt und in naher Zukunft mutationspezifische Optionen der Therapie entstehen, wird die genetische Diagnostik bei der Parkinson-Krankheit immer wichtiger werden. ■



## Krankheitsgen und Risikofaktor

Von Kathrin Brockmann u. Prof. Dr. Thomas Gasser

Das LRRK2-Gen ist ein Beispiel dafür, dass genetische Varianten in ein und demselben Gen sowohl die Ursache für seltene familiär erbliche Formen der Parkinson-Erkrankung als auch einen Risikofaktor für die häufige sporadische Form darstellen können.

### LRRK2 als Krankheitsgen für familiäre Formen der Parkinson-Krankheit

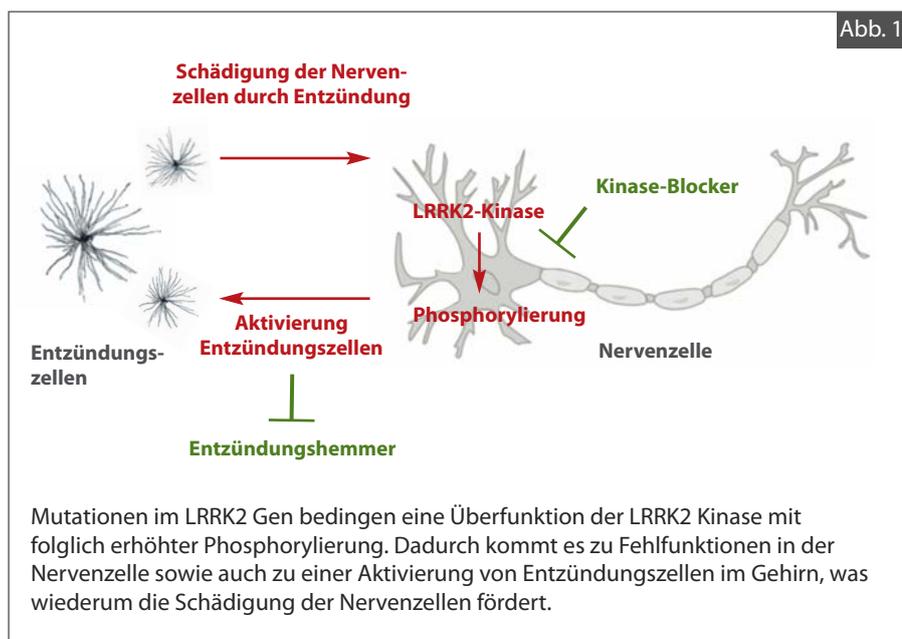
Obwohl in Europa selten, stellen Mutationen im LRRK2-Gen die häufigste Ursache für ein familiäres autosomal dominant vererbtes Parkinson-Syndrom dar. Die häufigste Mutation wird „G2019S“ genannt. Sie führt zum Austausch eines einzigen Aminosäurebausteins an Position 2019 des LRRK2-Proteins. Sie ist in bestimmten ethnischen Populationen wie den aschkenasischen Juden oder nordafrikanischen Arabern sogar in bis zu 30 Prozent der

Parkinson-Patienten zu finden.<sup>1</sup> Bemerkenswert ist hierbei eine altersabhängige und unvollständige Penetranz. Das bedeutet, dass nicht automatisch jeder Mensch, der diese Mutation in sich trägt, in jedem Fall an Parkinson erkrankt. Vielmehr steigt das Risiko mit zunehmenden Alter an und wird durch weitere Faktoren wie z. B. zusätzliche genetische Varianten in anderen Abschnitten der Erbinformation oder Umweltfaktoren beeinflusst.<sup>2</sup> Insgesamt erkrankt wahrscheinlich nur etwa ein Drittel der Träger der G2019S Mutation wirklich an Parkinson.

Patienten mit einer Mutation im LRRK2-Gen berichten oft über weitere Familienangehörige (*Eltern, Geschwister*), die ebenfalls an Parkinson erkrankt sind. Die Patienten weisen im Schnitt mit Mitte 50 ein jüngeres Erkrankungsalter auf, jedoch kann sich dieses selbst innerhalb einzelner Familien über eine große Bandbreite vom 20. bis zum 80. Lebensjahr verteilen. Abgesehen davon ist diese Form aber bezüglich ihrer klinischen Charakteristika der idiopathischen Par-

kinson-Erkrankung, also den Fällen ohne erkennbare Genmutation, sehr ähnlich. Die Patienten mit LRRK2 Mutation sprechen gut auf die Levodopa-Therapie an, einige zeigen bezüglich nicht-motorischer Symptome wie etwa Riechverlust und demenzieller Entwicklung sogar einen etwas günstigeren Verlauf.<sup>3</sup>

Klinische Untersuchungen an Familienangehörigen, die auch eine LRRK2 Mutation in sich tragen, aber zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht an Parkinson erkrankt waren, haben bisher keine aussagekräftigen Resultate hinsichtlich möglicher Vorzeichen/Frühsymptome als Indikator eines beginnenden Parkinson-Syndroms erbracht.<sup>3-5</sup> Es gibt Hinweise aus funktionellen und strukturellen Bildgebungsstudien, die mögliche kompensatorische Mechanismen im Rahmen der Neuroplastizität als Erklärungsmodell dafür anführen.<sup>3,4,6</sup> Jedoch muss berücksichtigt werden, dass all diese Untersuchungen an Mutationsträgern mit unterschiedlichem Alter (*Ende 20 bis über* ▶



► 80 Jahre alt) erfolgt sind, sodass sowohl Alterseffekte als auch die reduzierte Penetranz in die Interpretation einfließen sollten.

LRRK2 ist ein großes Gen, welches den Bauplan für ein Eiweiß mit fünf funktionellen Untereinheiten (*Domänen*) darstellt.<sup>7</sup> Eine Hauptaufgabe von LRRK2 ist die Phosphorylierung (*Übertragung von Phosphatgruppen*) auf andere Eiweiße. Die Phosphorylierung dient der Aktivierung bestimmter Zellfunktionen. Es wird diskutiert, dass Mutationen des LRRK2-Gens die Fähigkeit der Phosphorylierung anderer Eiweiße und wahrscheinlich auch des LRRK2-Proteins selbst erhöhen, sodass es zu einer Überaktivität bestimmter Zellkomponenten und damit zu Fehlfunktionen und zum Absterben der Nervenzelle kommt.<sup>8</sup> Dieser möglicherweise krankheitsverursachende Mechanismus könnte neue Therapieoptionen in Form von Medikamenten, die diese Phosphorylierungsfunktion blockieren (sog. „Kinase-Inhibitoren“) für diese Variante der Parkinson-Erkrankung aufzeigen.

Neuere Arbeiten weisen zudem auf einen anderen Mechanismus hin, nämlich dass LRRK2 in die Regulation des Immunsystems eingebunden ist. Somit könnten möglicherweise auch entzündliche (*inflammatorische*) Stoffwechselprozesse über eine Aktivierung der hirneigenen Entzündungszellen (*Microglia*) in der Entstehung des LRRK2-assoziierten Parkinson-Syndroms eine wichtige Rolle spielen.<sup>9</sup> Es

gibt sogar erste Hinweise, dass Ausprägung und Fortschreiten verschiedener Symptome wie z.B. Gedächtniseinschränkungen, Schlafstörungen, Kreislaufregulation und Einschränkungen der Beweglichkeit mit einer höheren Aktivität entzündlicher Stoffwechselprozesse in einer Subgruppe von Parkinson-Patienten mit LRRK2 Mutation assoziiert ist. Sollten sich diese Hinweise bestätigen, würden entzündungshemmende Therapien für die Subgruppe der Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität eine weitere mögliche neue Option darstellen.

### LRRK2 als Risikofaktor für die sporadische Parkinson-Krankheit

Mithilfe methodischer Weiterentwicklungen konnten in den vergangenen sieben Jahren durch Untersuchungen von Tausenden Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen häufig auftretende genetische Varianten in verschiedenen Genen identifiziert werden, die mit der sporadischen Parkinson-Erkrankung assoziiert sind. Es handelt sich dabei nicht um direkt krankheitsverursachende Mutationen, sondern um genetische Risikofaktoren, welche das Erkrankungsrisiko um den Faktor von 1,5 bis 2 erhöhen. Sie sagen damit zwar wenig über das individuelle Erkrankungsrisiko des Einzelnen aus, sind aber sehr häufig und ermöglichen es somit, große Gruppen von Parkinson-Patienten nach genau diesen zugrunde liegenden Risikofaktoren zu stratifizieren, um schließlich die

beteiligten Stoffwechselwege an einer ausreichend großen homogenen Gruppe von Patienten zu erforschen.

Interessanterweise finden sich solche häufigen Risikovarianten auch im LRRK2 Gen von vielen sporadischen Parkinson-Patienten, bei denen es sich nicht um die seltene erbliche Form handelt. Somit könnten die Therapieoptionen (*Kinase-Inhibitoren*, *Entzündungshemmer*), die derzeit für die familiäre LRRK2 Parkinson-Erkrankung diskutiert werden, möglicherweise auch für eine größere Gruppe von sporadischen Parkinson-Patienten, die eine solche LRRK2 Risikovariante tragen, hilfreich sein (Abb. 1). Die Tatsache, dass solche Risikovarianten im LRRK2 Gen auch bei Patienten mit Morbus Crohn, einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, zu finden sind, stärkt die Hypothese, dass LRRK2 entzündliche Prozesse im Körper reguliert und daher entzündungshemmende Substanzen einen möglichen Therapieansatz darstellen. ■

### Referenzen

1. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004 44: 601-607.
2. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008 7: 583-590.
3. Brockmann K, Groger A, Di Santo A, et al. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov Disord*. 2011 26: 2335-2342.
4. Helmich RC, Thaler A, van Nuenen BF, et al. Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019S LRRK2 carriers. *Neurology*. 2014.
5. Sierra M, Sanchez-Juan P, Martinez-Rodriguez MI, et al. Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease. *Neurology*. 2013 80: 621-626.
6. Thaler A, Mirelman A, Helmich RC, et al. Neural correlates of executive functions in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers. *Cortex*. 2013 49: 2501-2511.
7. Marin I. The Parkinson disease gene LRRK2: evolutionary and structural insights. *Mol Biol Evol*. 2006 23: 2423-2433.
8. Toft M, Mata IF, Kachergus JM, Ross OA, Farrer MJ. LRRK2 mutations and Parkinsonism. *Lancet*. 2005 365: 1229-1230.
9. Dzamko N, Halliday GM. An emerging role for LRRK2 in the immune system. *Biochem Soc Trans*. 2012 40: 1134-1139.

**GENETIK**

Vom Labor  
zum Patienten.  
Endlich?

## Genetik der Parkinson-Krankheit: Was ist therapeutisch relevant?

Von PD Dr. Norbert Brüggemann und Prof. Dr. Thomas Gasser

Die Parkinson-Krankheit galt lange Zeit als der Prototyp einer nicht-erblichen neurodegenerativen Erkrankung. Man ging viele Jahrzehnte davon aus, dass die Erkrankung vor allem durch Umwelteinflüsse wie zum Beispiel Pestizide hervorgerufen wird. In den 90er-Jahren haben Wissenschaftler dann die Entdeckung gemacht, dass eineiige Zwillinge immer gemeinsam an Parkinson erkranken, wenn die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr auftrat.<sup>1</sup> Da eineiige Zwillinge dieselbe genetische Ausstattung besitzen, lag hier die Vermutung nahe, dass zumindest in der Gruppe der Patienten mit frühem Krankheitsbeginn ein einzelnes verändertes Gen die Parkinson-Krankheit hervorruft. Als Gen bezeichnet man einen Abschnitt auf der DNA (= Erbsubstanz), der ein bestimmtes Protein verschlüsselt. Gene liegen in doppelter Ausführung vor mit je einer mütterlichen und einer väterlichen Genkopie.

Im Jahr 1997 gelang die Identifizierung des ersten Parkinson-Gens bei einer italienischen Familie mit 18 betroffenen Parkinson-Patienten.<sup>2</sup> Die Forscher konnten nachweisen, dass in dieser Familie eine einzelne genetische Veränderung (= Mutation) in dem sogenannten Alpha-Synuklein-Gen zu einer vererbten Form der Parkinson-Krankheit führt. Seitdem sind weitere Gene identifiziert worden, die mit der klassischen Parkinson-Krankheit in Verbindung stehen. Dabei kann zwischen autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbten Parkinson-Formen unterschieden werden. Bei

einem autosomal-dominanten Erbgang führt eine einzelne Mutation in einer der beiden Genkopien zur Erkrankung, bei autosomal-rezessivem Erbgang müssen Mutationen in beiden Genkopien vorliegen. Eindeutig belegt werden konnte eine Erbllichkeit für die Gene Alpha-Synuklein, LRRK2, VPS35 (autosomal-dominant) sowie Parkin, PINK1 und DJ-1 (autosomal-rezessiv). Es sind eine Reihe von weiteren Genen identifiziert worden, die jedoch entweder noch nicht eindeutig bestätigt werden konnten oder in Zusammenhang mit einer sehr ungewöhnlichen Parkinson-Form mit zusätzlichen neurologischen Zeichen stehen.

Insgesamt sind genetisch bedingte Parkinson-Formen selten. Sie betreffen maximal 3 bis 5 Prozent aller Parkinson-Patienten. Der Anteil erblicher Fälle ist jedoch umso höher, je früher die Erkrankung auftritt. Erkrankt ein Patient beispielsweise vor dem 20. Lebensjahr an Parkinson, beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine genetische Ursache 70 bis 80 Prozent. In der Regel werden bei einem solch frühen Erkrankungsalter Mutationen im Parkin-Gen nachgewiesen.

Neben den oben genannten seltenen, erblich bedingten Parkinson-Formen gibt es weitere genetische Risikofaktoren für Parkinson. Der mit Abstand wichtigste genetische Risikofaktor sind Mutationen im GBA (*Glucocerebrosidase*)-Gen. GBA-Mutationen finden sich bei 2,3 bis 9,4 Prozent aller Parkinson-Patienten und bei ungefähr 1 bis 2 Prozent der Allgemeinbevölkerung.<sup>3</sup> Das Parkinson-Risiko ist für GBA-Mutationsträger je nach Mutation um den Faktor 2 bis 10 erhöht. ►

### ► Beteiligte Stoffwechselwege

Die Identifikation von Parkinson-Genen ermöglicht die Untersuchung von Stoffwechselwegen, die in Zusammenhang mit der Entstehung von genetisch bedingten Parkinson-Formen stehen (*Abbildung*). An deren Erforschung ist die Hoffnung geknüpft, dass auch Rückschlüsse auf Stoffwechselprozesse gezogen werden können, die eine Rolle bei der sehr viel häufigeren idiopathischen Parkinson-Krankheit spielen.

Eine besonders eindrückliche Verbindung zwischen genetischem und idiopathischem Parkinson zeigt das Beispiel **Alpha-Synuklein**: Der Eiweißstoff Alpha-Synuklein ist Hauptbestandteil der sogenannten Lewykörperchen und liegt dort in einer „verklumpten“, unlöslichen Form vor. Die Lewykörperchen können bei der Parkinson-Krankheit in untergehenden Nervenzellen und Nervenfasern nachgewiesen werden. Verklumpte Alpha-Synuklein-Aggregate werden wahrscheinlich von Nervenzelle zu Nervenzelle weitergegeben und führen somit zu einem fortschreitenden Nervenzellverlust. Mutationen im Alpha-Synuklein-Gen führen zu einer verstärkten Verklumpungsneigung und damit zur Entstehung der Erkrankung (*Abbildung*). Bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit ohne Alpha-Synuklein-Mutation findet man genau die gleichen Proteinverklumpungen, es ist jedoch noch nicht genau bekannt, warum es dazu kommt.

Auch Mutationen in dem oben erwähnten Risikogen **GBA** führen zu einer Alpha-Synuklein-Verklumpung, möglicher-

weise, weil das Produkt des GBA-Gens für den Abbau von fehlgefalteten Proteinen mitverantwortlich ist.

Ein anderer wichtiger Stoffwechselweg bei genetischem Parkinson betrifft die „Kraftwerke der Zellen“, die sogenannten Mitochondrien. Die Mitochondrien sind die wichtigsten Energielieferanten der Zelle. Die Gene **Parkin und PINK1** spielen eine wichtige Rolle in der Qualitätskontrolle der Mitochondrien. Bei einer Mutation in einem der beiden Gene resultiert eine Störung der Mitochondrienfunktion, die letztlich über eine Störung des Energiehaushalts zu vermehrtem zellulären Stress und zu einem Nervenzelluntergang führt (*Abbildung*). Auch bei einem Teil der Patienten mit der idiopathischen Parkinson-Krankheit lassen sich Veränderungen der Mitochondrienfunktion nachweisen.

### Parkinson-Gene und Therapie

Bei der Therapie der Parkinson-Krankheit muss grundsätzlich zwischen kausaler und symptomatischer Therapie unterschieden werden. Als kausale Therapie bezeichnet man die Behandlung der Krankheitsursachen, mit deren Hilfe der fortschreitende Krankheitsprozess abgebremst oder sogar gestoppt werden kann. Eine solche Therapie steht bislang jedoch weder für die idiopathische Parkinson-Krankheit noch für die seltenen genetischen Parkinson-Formen zur Verfügung. Es werden jedoch, basierend auf Erkenntnissen aus der Genetik, neue therapeutische Ansätze verfolgt.

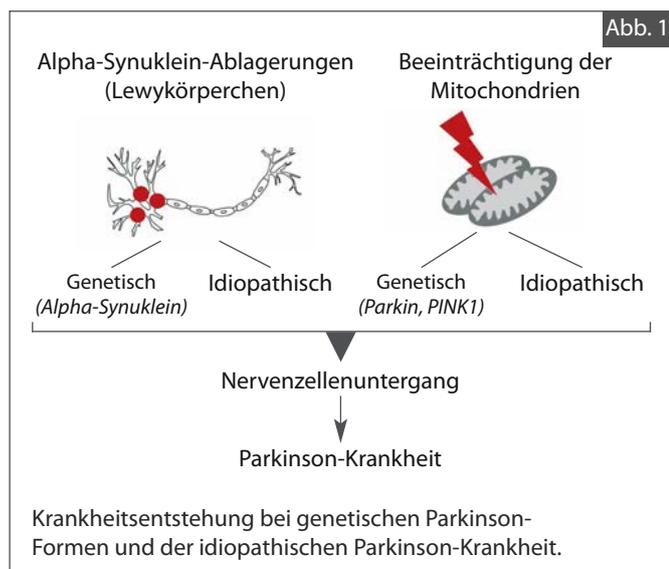
Genort	Vererbung	Erkrankungsbeginn	Chromosom	Genprodukt	Besonderheiten
<b>PARK1</b>	AD	40 – 60 Jahre	4q21	α-Synuklein	Punktmutationen: gleicht idiopathischem Parkinson-Syndrom, häufig Demenz
<b>PARK2</b>	AR	20 – 40 Jahre	6q25	Parkin	früher Beginn, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Besserung durch Schlaf, Fuß-Dystonie
<b>PARK4</b>	AD	30 – 50 Jahre	4q21	α-Synuklein	Verdopplungen oder Verdreifachungen des gesamten α-Synukleingens, variabler Erkrankungsbeginn, häufig Demenz
<b>PARK6</b>	AR	20 – 40 Jahre	1p35-36	PINK1	früher Beginn, ähnlich PARK2
<b>PARK7</b>	AR	30 – 40 Jahre	1p36	DJ-1	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten
<b>PARK8</b>	AD	Variabel, im Mittel um 60 Jahre	12cen	LRRK2	gleicht idiopathischem Parkinson-Syndrom
–	AD	Um 60 Jahre	1p31	GBA	Etwas rascheres Fortschreiten und stärkere nicht-motorische Symptome als beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Auflistung der wichtigsten und häufigsten Parkinson-Gene. Bis vor einigen Jahren wurden die „Genorte“, also die Lokalisation auf den Chromosomen, mit Nummern versehen (hier: PARK1 bis PARK8). Dies wurde jedoch nicht konsequent weiter geführt, sodass manche wichtigen Gene, wie das GBA-Gen, welches der häufigste genetische Risikofaktor für die Parkinsonkrankheit ist, keine solche Nummer trägt. PARK1 und PARK4 wurden als „Genorte“ unabhängig voneinander entdeckt, später stellte sich jedoch heraus, dass das ursächliche Gen in beiden Fällen identisch war: α-Synuklein.

### Kausaler Therapieansatz –

#### Verhinderung der Alpha-Synuklein-Aggregation

Ein wichtiger Angriffspunkt in der kausalen Therapie der Parkinson-Krankheit ist die Verhinderung der fortschreitenden Neurodegeneration. Da die Ablagerungen von Alpha-Synuklein mit einem unwiderruflichen Nervenzelluntergang in Zusammenhang stehen, gibt es eine Reihe von Bestrebungen, unlösliche Alpha-Synuklein-Verklumpungen durch Medikamente aufzulösen.<sup>4</sup> Momentan werden mehrere Studien durchgeführt, in denen Parkinson-Patienten einen Impfstoff gegen Alpha-Synuklein erhalten.<sup>5</sup> Die Parkinson-Patienten entwickeln dabei Antikörper, die sich gegen Alpha-Synuklein-Verklumpungen richten. Des Weiteren werden Medikamente entwickelt, die Alpha-Synuklein binden und die Verklumpung verhindern sollen. Andere Angriffspunkte, die zum Teil bereits erfolgreich in Tiermodellen getestet wurden, sind (i) medikamentöse Veränderungen der Alpha-Synuklein-Struktur, die zu einer geringeren Verklumpungsneigung führen, und (ii) die Stärkung von zellulären Reinigungsprozessen. Ohne die Entdeckung des Alpha-Synuklein-Gens wären diese Fortschritte kaum denkbar gewesen, da unter anderem viele Tiermodelle auf genetischer Basis entwickelt wurden.



### Kausaler Therapieansatz –

#### Verbesserung der Mitochondrienfunktion

In der Vergangenheit wurden bei der Parkinson-Krankheit bereits mehrere Substanzen, die die Funktion der Mitochondrien verbessern sollen, getestet. Zu diesen Substanzen gehört unter anderem das Coenzym Q10. Leider zeigten sich für das Coenzym Q10 bislang keine durchschlagenden Therapieerfolge.<sup>6</sup> Dies kann unterschiedliche Gründe haben: Einerseits könnte es sein, dass das Coenzym Q10 sehr früh im Krankheitsprozess gegeben werden muss, um Neurodegeneration zu verhindern. Andererseits ist es denkbar, dass nicht zwangsläufig jeder Parkinson-Patient eine Störung der Mitochondrienfunktion aufweist. Solche Patienten würden selbstverständlich nicht auf eine Mitochondrien-unterstützende Therapie ansprechen. Im Gegensatz dazu weisen Parkinson-Patienten mit Parkin- oder PINK1-Mutationen ►

### Fallbericht 1

Ein 58-jähriger Parkinson-Patient berichtete, dass bei ihm im Alter von 13 Jahren erste Symptome der Parkinson-Krankheit aufgetreten seien. Die Diagnose Parkinson sei erst etwa 15 Jahre später, d. h. mit Ende 20, gestellt worden. Der Patient sprach aktuell nach einer Erkrankungsdauer von etwa 45 Jahren weiterhin exzellent auf niedrige Dosen L-Dopa an (Tagesäquivalenzdosis 550 mg Levodopa/Tag). In der weiteren Untersuchung ergaben sich keinerlei Hinweise für eine Demenz. Aufgrund des sehr jungen Erkrankungsalters wurde eine genetische Diagnostik veranlasst. Hierbei zeigten sich Mutationen im Parkin-Gen, so dass die Diagnose einer genetisch bedingten Parkinson-Krankheit aufgrund von Parkin-Mutationen gestellt werden konnte.

Das sehr frühe Erkrankungsalter, das sehr langsame Vorschreiten der Erkrankung, die fehlende Demenz trotz jahrzehntelangem Verlauf und insbesondere das hervorragende Ansprechen auf dopaminerge Medikamente (und Tiefe Hirnstimulation), sind sehr typisch für diese Form des genetischen Parkinsons. ■

### Fallbericht 2

Im Alter von 43 Jahren bemerkte der mittlerweile 52-jährige Patient erste Anzeichen der Parkinson-Krankheit. Die Diagnose wurde kurz darauf gestellt und eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten und Levodopa eingeleitet. Die Symptome sprachen nur mäßig auf die Medikation an, zuletzt nahm der Patient nach neun Jahren Erkrankungsdauer eine Levodopa-Äquivalenzdosis von 1865 mg/Tag ein. Trotz des jungen Erkrankungsalters und des eher mittellangen Verlaufes zeigten sich bereits deutliche kognitive Einschränkungen. Aufgrund dieser Konstellation wurde ein Gentest durchgeführt, der eine Mutation im GBA-Gen zeigte. Diese Form des genetischen Parkinson beginnt in der Regel früher als die klassische idiopathische Parkinson-Krankheit und geht bereits in früheren Krankheitsstadien mit kognitiven Auffälligkeiten einher. Die Dosis der Parkinson-Medikamente muss häufig früh im Krankheitsverlauf aufgrund eines unzureichenden Ansprechens gesteigert werden. ■

### Fallbericht 3

Der 63-jährige Patient mit Parkinson-Krankheit entwickelte mit 55 Jahren erste Symptome. In seiner Familie sind weitere Angehörige von der Parkinson-Krankheit betroffen. Der Patient hat eine deutliche Besserung durch die Parkinson-Medikation erfahren und spricht auch weiterhin gut auf die Therapie an (Tagesäquivalenzdosis 810 mg Levodopa/Tag), wenngleich Wirkungsschwankungen auftreten. Aufgrund der familiären Belastung erfolgte eine genetische Testung, in der eine Mutation im LRRK2-Gen identifiziert werden konnte. Bei dieser genetischen Form ähneln sowohl Erkrankungsalter als auch Verlauf sehr der klassischen idiopathischen Parkinson-Krankheit. ■

► eine eindeutig gestörte Mitochondrienfunktion auf. In aktuellen Forschungsprojekten wird untersucht, ob sich außer den genannten seltenen genetischen Formen weitere Parkinson-Patienten identifizieren lassen, die eine besonders starke Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion aufweisen. Solche Patienten könnten in der Tat von einer Mitochondrien-unterstützenden Therapie profitieren.

### Symptomatische Therapie

Häufig ist nicht genau vorherzusehen, ob und wie gut ein Parkinson-Patient auf Parkinson-Medikamente und die Hirnschrittmachertherapie anspricht. Generell kann man sagen, dass Patienten mit einem jungen Erkrankungsalter in der Regel sehr gut auf Parkinson-Therapien ansprechen und dass die Erkrankung oft nur langsam voranschreitet. Unterschiede in dem Ansprechen auf Medikamente zeigen sich aber auch zwischen verschiedenen genetischen Formen (*siehe Fallberichte*). Die Behandlung von Patienten mit unterschiedlichen genetischen Formen unterscheidet sich zwar gegenwärtig bezüglich des Repertoires an Medikamenten nicht. Der Neurologe kann aber genauer abschätzen, ob zum Beispiel eine höhere oder niedrigere Dosis notwendig sein wird.

**Fazit:** Bislang unterscheidet sich die Standard-Therapie von Patienten mit genetisch bedingter und idiopathischer Parkinson-Krankheit nicht voneinander. Eine kausale Behandlung der Erkrankung ist auch weiterhin nicht möglich. Patienten mit verschiedenen genetischen Formen sprechen jedoch unterschiedlich auf die Therapie an, was relevant sein kann für die genetische Beratung und gegebenenfalls für die Auswahl von Medikamenten sowie anderen Therapieverfahren wie der Tiefen Hirnstimulation.

Da die genauen Stoffwechselwege bei den genetischen Formen bekannt sind, werden diese Patienten jedoch zukünftig wahrscheinlich von einer spezifischeren und individualisierten Therapie profitieren können. Erste klinische Studien haben bereits begonnen, viele weitere werden vorbereitet. Die Teilnahme von vielen gut informierten Patienten ist erforderlich, um diese jetzt noch experimentellen Therapieansätze in die klinische Regelversorgung zu bringen und damit einer Vielzahl von Patienten zugutekommen zu lassen. ■

#### Referenzen

1. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*. 1999;281(4):341-6.
2. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7.
3. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):986-98.
4. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting alpha-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):855-66.
5. Schneeberger A, Tierney L, Mandler M. Active immunization therapies for Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2016;31(2):214-24.
6. Negida A, Menshawy A, El Ashal G, Elfouly Y, Hani Y, Hegazy Y, et al. Coenzyme Q10 for Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(1):45-53.



## Mitochondrien im Fokus

Von Prof. Dr. Meike Kasten und Prof. Dr. Christine Klein

### Welche erblichen Faktoren spielen eine Rolle bei der Parkinson-Erkrankung?

Neben der häufigeren „idiopathischen Parkinson-Erkrankung“, also einer Parkinson-Erkrankung ohne bekannte Ursache, gibt es eine Reihe meist sehr seltener monogener Parkinson-Erkrankungen (*Abb. 1. A*). Diese Formen der Erkrankung werden durch Veränderungen in einem einzelnen Gen verursacht. Ein Gen ist eine Einheit des Erbmaterials (*DNA: Desoxyribonukleinsäure*), welche die Information für den Aufbau der Eiweiße enthält. Eine erbliche Erkrankung kann entweder dominant oder rezessiv vererbt werden, wobei bei rezessiven Erkrankungen beide Kopien des Gens von einer Veränderung (*Mutation*) betroffen sein müssen, damit es zum Ausbruch der Erkrankung kommt

### Wodurch sind rezessive Parkinson-Erkrankungen gekennzeichnet?

Der vorliegende Artikel konzentriert sich vor allem auf die rezessiv vererbten monogenen Parkinson-Formen. Die bekanntesten rezessiven Parkinson-Erkrankungen werden durch Veränderungen im Parkin-, PINK1- oder DJ-1 Gen verursacht. Patienten mit Mutationen in einem dieser Gene erkranken in der Regel ca. 20 Jahre früher als Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung, d.h. im Mittel bereits



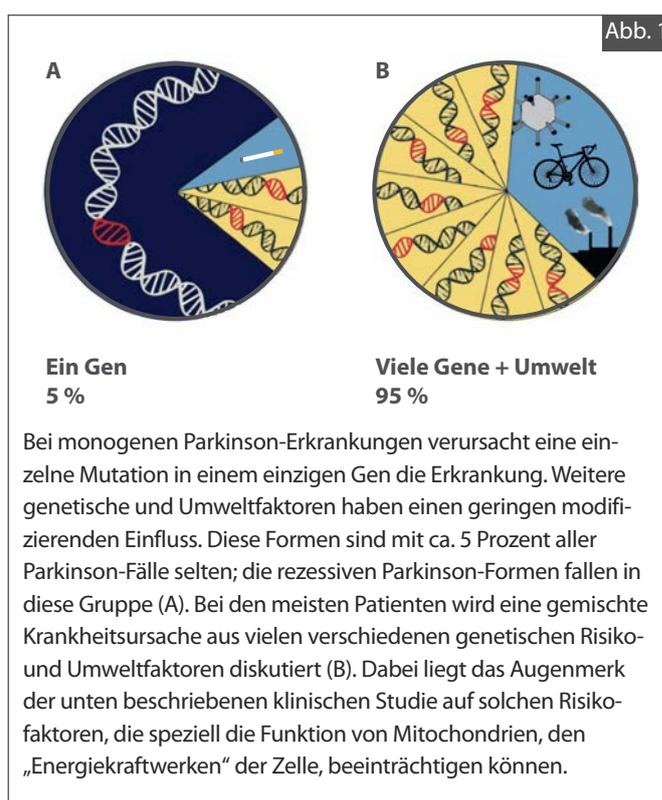
in der vierten Lebensdekade, oft sogar schon früher. Die Spanne ist jedoch breit und reicht in sehr seltenen Fällen vom Beginn im Jugendalter bis ins spätere Erwachsenenalter.<sup>1</sup>

Klinisch zeigen die Patienten die typischen Zeichen eines Ruhetremors, einer Bewegungsverlangsamung (*Bradykinese*), einer Muskelsteifigkeit (*Rigor*) und eine Störung der Haltungskontrolle. Sie unterscheiden sich darin klinisch praktisch nicht von Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung. Allerdings ist der Krankheitsverlauf häufig langsamer und das Ansprechen auf Medikamente insgesamt besser und langfristiger.

Ein weiterer Unterschied zur idiopathischen Parkinson-Erkrankung besteht darin, dass die Patienten nicht selten auch zu Beginn der Erkrankung unwillkürliche Muskelverkrampfungen, sogenannte Dystonien, entwickeln. Weiterhin wurde gezeigt, dass das Auftreten von Demenz bei Patienten mit Parkin-Mutationen nicht häufiger zu sein scheint als bei der Allgemeinbevölkerung.<sup>2</sup>

Eine wichtige weitere Gemeinsamkeit der drei genannten rezessiven Parkinson-Formen liegt darin, dass ihnen gemeinsame Prozesse zur Krankheitsentstehung zugrunde liegen, die die Mitochondrien und den Energiestoffwechsel der Nervenzellen betreffen. ▶

Foto: Pro Web Design – fotolia.com

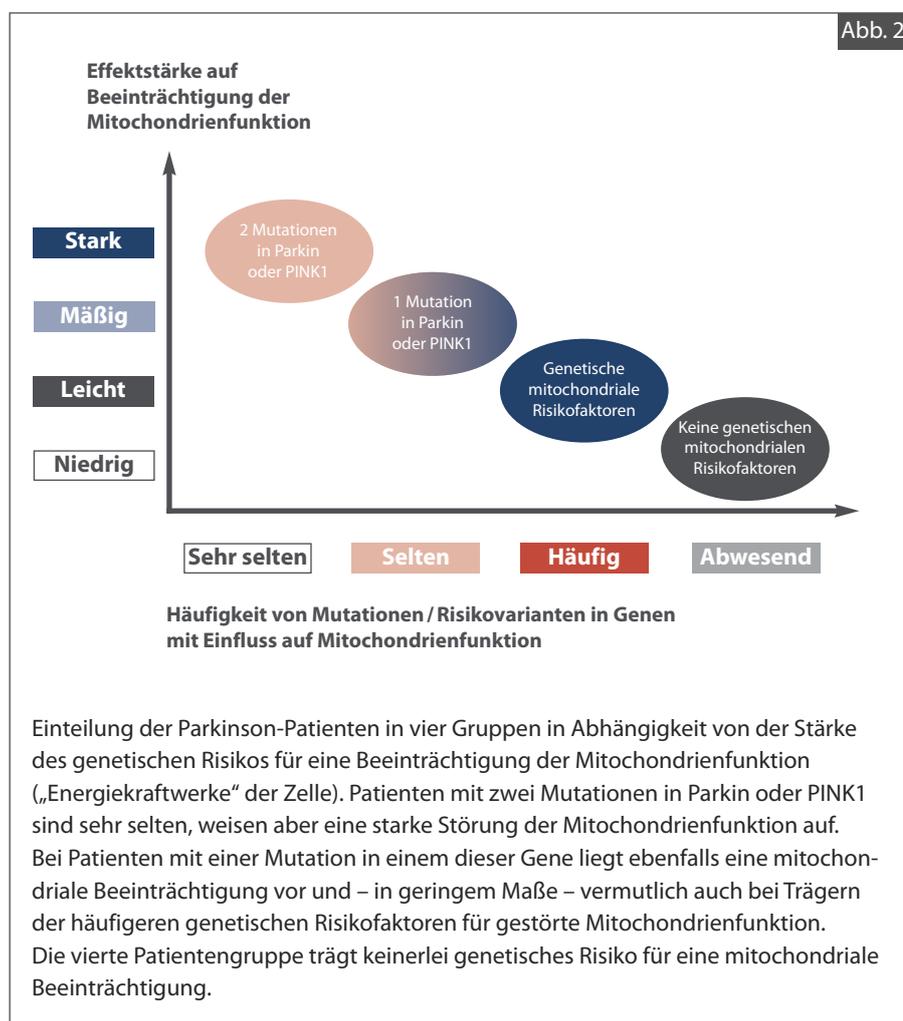


### ► Was sind Mitochondrien – und welche Bedeutung haben sie bei Parkinson?

Jede Körperzelle enthält sogenannte „Organellen“, die Organe der Zellen. Eine Gruppe dieser Organellen sind die Mitochondrien. Sie werden oft als „Kraftwerke“ der Zelle bezeichnet, da sie für ihre Energieversorgung wichtig sind. Unser Körper kann Energie in Form des „Adenosintriphosphat“ (ATP) speichern, ein Molekül, das drei („tri“) Phosphatgruppen beinhaltet. Wenn eine Phosphatgruppe des ATP abgespalten wird, entsteht das „Adenosindiphosphat“ (ADP) und Energie wird frei.

Aufgabe der Mitochondrien ist es, aus ADP wieder ATP zu erstellen. Dies geschieht mithilfe von sechs verschiedenen Enzymen (Eiweißstoffen), die in der sogenannten „Atmungskette“ miteinander verknüpft sind. So sorgen die Mitochondrien für eine stabile Energieversorgung.

Ohne funktionierende Energieversorgung gehen die betroffenen Zellen zugrunde. Besonders schwer trifft dieses Problem Zellen mit hohem Energiebedarf – und besonders bedeutsam für die Funktionsfähigkeit von Organen des menschlichen Körpers ist dieser Untergang von Zellen bei Geweben, die sich nicht oder kaum erneuern, also von denen keine neuen Zellen gebildet werden können. Beides trifft auf die Nervenzellen im Gehirn zu, woraus sich ein Erklärungsansatz ableitet, warum die Störung der mitochondrialen Funktion, die ja eigentlich den ganzen Körper betrifft, gerade beim Gehirn zur Erkrankung führt. Auf diesen Beobachtungen beruht nun auch die Idee, über eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion den Verlauf von Parkin- und PINK1-assoziierten Parkinson-Erkrankungen günstig beeinflussen zu können. Dies betrifft jedoch nur relativ wenige Patienten mit diesen seltenen Mutationen, weswegen zusätzlich genetische Risikofaktoren mit Einfluss auf die Funktion von Mitochondrien von Interesse sind.



Schon seit den 1980er-Jahren gab es Hinweise dafür, dass Mitochondrien eine wichtige Rolle für die Entstehung der Parkinson-Erkrankung spielen. Inzwischen ist erwiesen, dass Mutationen im Parkin- und PINK1-Gen mit ganz spezifischen Veränderungen an den Mitochondrien einhergehen. Beide Gene kodieren für Eiweißstoffe, die den „Lebensweg“ der Mitochondrien mitbestimmen, also sowohl an der Bildung neuer Mitochondrien als auch an der Aussortierung nicht mehr funktionsfähiger Mitochondrien<sup>3</sup> beteiligt sind.

### Was sind „Mitochondriale Enhancer“?

„Mitochondriale Enhancer“ sind Stoffe, die die Leistungsfähigkeit von Mitochondrien steigern. Dies tun sie in der Regel, indem sie an einem der sechs Enzyme der sogenannten „Atmungskette“ ansetzen und die Bedingungen für deren Arbeit verbessern, z.B. helfen, benötigte Teilchen (Elektronen) zu transportieren. Zwei sehr interessante Stoffe aus dieser Gruppe sind das Coenzym Q10<sup>4</sup> und das Vitamin K2<sup>5</sup>. Beide sind als Nahrungsergänzungsmittel bekannt; für eine nachweisbare Wirkung auf die Mitochondrien werden jedoch sehr viel höhere Dosen benötigt als in gängigen Nahrungsergänzungsmitteln vorhanden.

Mit Coenzym Q10 wurden bereits mehrfach klinische Studien bei Parkinson-Patienten durchgeführt, die aber nur teilweise erfolgreich waren. In der Zusammenschau dieser bisherigen Studien lässt sich eine positive Wirkung von Coenzym Q10 nicht sicher nachweisen.

Für Vitamin K2 liegen noch keine Daten zur Wirksamkeit bei der Parkinson-Erkrankung vor. Die Verträglichkeit aber

konnte bereits in einer Studie mit an Parkinson erkrankten Frauen und in mehreren Studien bei anderen Erkrankungen gezeigt werden.

### MitoPD: Eine klinische Studie zum gezielten Einsatz von Coenzym Q10 und Vitamin K2

MitoPD ist eine gemeinsame Studie der Universitäten Tübingen, Luxemburg, München und Lübeck. Diese Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

gefördert und befasst sich mit der Rolle von Mitochondrien bei monogenen und idiopathischen Parkinson-Erkrankungen in verschiedenen Projekten aus der klinischen wie der Grundlagenforschung.

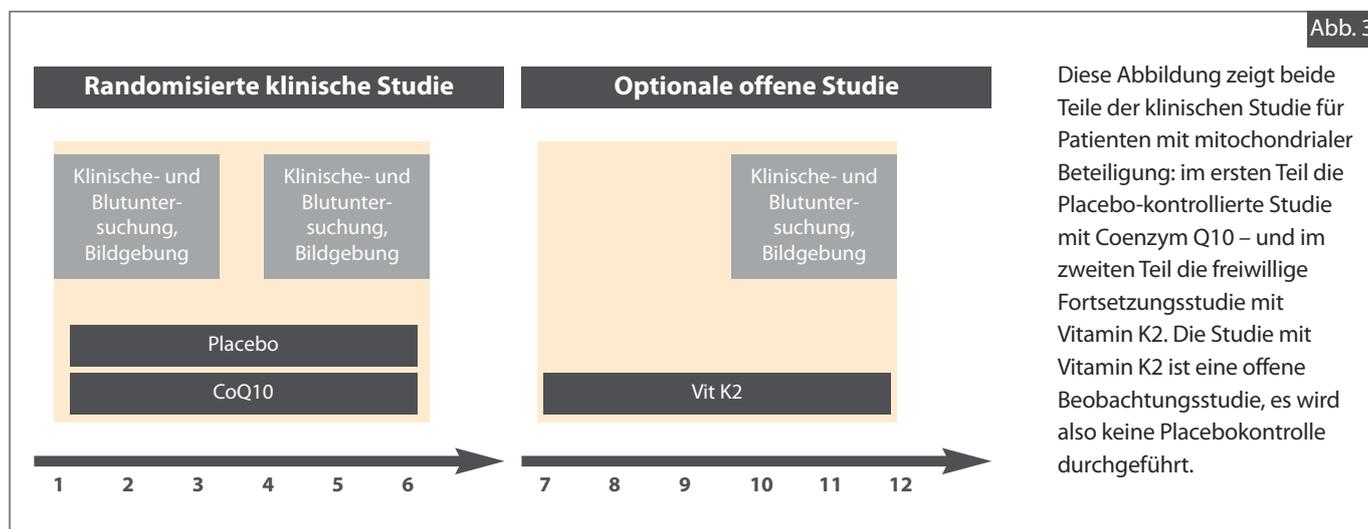
Ein besonderer Teil dieses Projektes ist eine klinische Studie mit Coenzym Q10 und Vitamin K2, die in Lübeck und Tübingen durchgeführt wird. Die Grundannahme dieser Studie ist, dass Coenzym Q10 und Vitamin K2 die Symptome und Zeichen der Parkinson-Erkrankung günstig beeinflussen können, wenn Fehlfunktionen der Mitochondrien einer der Auslöser der Erkrankung sind. Dies ist nicht bei allen Parkinson-Erkrankungen der Fall, daher müssen die Teilnehmer sorgfältig charakterisiert und ausgewählt werden. Unser neuer Ansatz beinhaltet, die Teilnehmer nach genetischen Gesichtspunkten den Studiengruppen zuzuordnen. In der Gruppe der Personen mit sicherer mitochondrialer Beteiligung sind Träger von Parkin- oder PINK1-Mutationen. Aus der Gruppe von Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung werden Teilnehmer anhand eines komplexeren genetischen Profils ausgewählt. Hierfür werden bekannte

Wie die meisten klinischen Studien arbeitet auch unsere Studie mit dem eigentlichen Studienmedikament („Verum“) und einem Placebo, um die Wirkungen von Verum und Placebo direkt vergleichen zu können (Abb. 3).

Möglicherweise sind Coenzym Q10 und / oder Vitamin K2 auch geeignet, den Krankheitsverlauf bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung zu verlangsamen. Aus Laborexperimenten gibt es dafür erste Hinweise. Zusätzlich sind beide Substanzen, Coenzym Q10 und Vitamin K2, risiko- und nebenwirkungsarm und könnten daher auch breiteren Einsatz finden.

Wenn unsere Einteilung der Patienten nach mitochondrialem Profil erfolgreich ist, könnten wir mit dieser Untergruppe größere und vor allem längere Studien durchführen, um gezielt den Erkrankungsverlauf zu untersuchen.

Als Fernziel wäre es sogar vorstellbar, gesunden Personen mit erhöhtem Risiko für die Erkrankung diese Medikamente anzubieten, in der Hoffnung, den Krankheitsausbruch hinauszuzögern oder gar zu verhindern. ■



Veränderungen im Genom genutzt,<sup>6</sup> die mit dem Parkinson-Risiko in Zusammenhang stehen (Abb. 1. B). Für diese Veränderungen wurde anhand der Literatur und Datenbanken eruiert, ob sie einen Einfluss auf die Mitochondrien haben und mit diesen Informationen dann das genetische Profil erstellt. Diese Studie nutzt also den Ansatz der personalisierten Medizin, indem individuelle genetische Daten für die Entscheidung, ein spezifisches Medikament einzusetzen, genutzt werden.

Die klinische Studie ist eine sogenannte „Proof-of-Concept“-Studie. Hierunter versteht man eine kleine Studie, die zunächst prüft, ob das Konzept tragfähig ist. Im Erfolgsfall folgen dann größere Studien, um den Effekt der Studienmedikation nachzuweisen. Untersucht werden vier Studiengruppen: Patienten mit zwei Mutationen im Parkin- oder PINK1-Gen, Patienten mit einer Mutation in einem dieser beiden Gene, Patienten mit einem genetischen „mitochondrialen“ Profil (s.o.) und solche ohne genetisch bedingte mitochondriale Beeinträchtigung (Abb. 2).

#### Referenzen

1. Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, van der Veegt J, Schmidt A, Tadic V, Buhmann C, Steinlechner S, Behrens MI, Ramirez A, Binkofski F, Siebner H, Raspe H, Hagenah J, Lencer R, Klein C (2010) Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. Arch Neurol 67(6):670-6.
2. Grünewald A\*, Kasten M\*, Ziegler A, Klein C. Next-Generation Phenotyping Using the Parkin Example: Time to Catch Up With Genetics. JAMA Neurol. 2013 Sep 1;70(9):1186-91
3. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. J Neurochem. 2016 Oct;139 Suppl 1:216-231. Epub 2016 Aug 21.
4. Negida A1, Menshawy A, El Ashal G, Elfouly Y, Hani Y, Hegazy Y, El Ghonimy S, Fouda S, Rashad Y. Coenzyme Q10 for Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2016;15(1):45-53.
5. Vos M1, Esposito G, Edirisinghe JN, Vilain S, Haddad DM, Slabbaert JR, Van Meensel S, Schaap O, De Strooper B, Meganathan R, Morais VA, Verstreken P. Vitamin K2 is a mitochondrial electron carrier that rescues pink1 deficiency. Science. 2012 Jun 8;336(6086):1306-10. doi: 10.1126/science.1218632. Epub 2012 May 10.
6. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. Nat Genet. 2014 Sep;46(9):989-93.