

Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2011)

Heft: 102: Warum die Forschung neue Ansätze braucht = Pourquoi la recherche a besoin de nouvelles approches = Perché la ricerca ha bisogno di nuovi approcci

Artikel: Die Ursachenforschung benötigt mehr Weitblick

Autor: Jenner, Peter

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-815440>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 14.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Die Ursachenforschung benötigt mehr Weitblick

Die klassische Sichtweise der Ursachenforschung bei der Parkinsonkrankheit hat ausgedient. Zu komplex sind die Vorgänge im Körper der Betroffenen, als dass alleine der Blick auf den Dopaminmangel zu neuen Behandlungsansätzen führen könnte. Professor Peter Jenner* über die neuralen Veränderungen bei Parkinson und den Wunsch nach zündenden Ideen.



* Prof. Dr. Peter Jenner ist Direktor des Neurodegenerative Disease Research Centre an der School of Health and Biomedical Sciences, King's College, London.

Parkinson wird klassischerweise mit der Degeneration dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra (im Mittelhirn gelegen) und dem sich daraus ergebenden Verlust striatalen Dopamins, der zum Ausbruch der motorischen Symptome führt, in Verbindung gebracht. Eine Sicht der Dinge, die erklärt, weshalb seit rund vier Jahrzehnten die Substitution des fehlenden Dopamins durch Gabe von Levodopa oder Dopaminagonisten das Rückgrat der Anti-Parkinson-Therapie bildet.

Eine Sicht der Dinge, die schön und gut und keineswegs verkehrt ist – die aber, wie wir heute wissen, deutlich zu kurz greift.

In Wahrheit wird Parkinson durch eine Vielzahl pathologischer Veränderungen – sowohl im Gehirn als auch in peripheren Organen – und durch vielfältige biochemische Anomalien im Gehirn definiert, die eine Folge der primären pathologischen Veränderungen oder der sekundären Anpassungen an den Dopaminverlust sind.

Dies alles verändert auch die Gleichgewichte verschiedener anderer Neurotransmittersysteme, die wiederum ihre eigenen Anteile an den motorischen und nichtmotorischen Symptomen von Parkinson haben. Hinzu kommen motorische Fluktuationen (Wearing-off- und On/Off-Phänomene) und motorische Komplikationen (Dyskinesie, Freezing), die mit der medikamentösen Therapie und dem Fortschreiten der Krankheit einhergehen.

Die Vielzahl der genannten Faktoren und deren gegenseitige Beeinflussung erklärt die Komplexität der Parkinsonerkrankung und so manche der Schwierigkeiten, mit denen die Ärzte zu kämpfen haben, wenn sie versuchen, die einzelnen Aspekte des sehr individuell ausgeprägten Krankheitsbilds bei Parkinson möglichst optimal zu kontrollieren.

Nicht jeder offensichtliche Nachteil ist einer

Mancher, der diese Geschichte bis hierher gelesen hat, möchte an diesem Punkt wohl aufhören, weiterzulesen. Zu gering scheint die Hoffnung, dass die geschilderten, hoch komplizierten Zusammenhänge so auseinanderdividiert und analysiert werden können, dass ein detailliertes Verständnis der Sachlage möglich wäre. Doch so abstrus es klingt: Genau diese Komplexität von Parkinson könnte zu einem neuen Ansatz für die künftige medikamentöse Behandlung einer Krankheit führen, die weniger *eine* Krankheit als vielmehr ein ganzes Syndrom ist.

Im Folgenden möchte ich vor allem das Bewusstsein dafür wecken, dass die Vorgänge bei Parkinson sehr weit über ein einfaches Absinken der striatalen Dopaminspiegel hinausgehen und dass künftige Therapien einem «integralen» Ansatz folgend darauf zielen sollten, eine gesamthafte Normalisierung des bei Parkinson bestehenden Transmitter-Ungleichgewichts zu bewirken.

Die Pathologie der Parkinsonerkrankung

Wer für einmal aus der Dopamin-Arena heraustritt, erkennt rasch das Ausmass und die Komplexität des pathologischen Bildes von Parkinson: Es liegt ein Verlust von Neuronen nicht nur in den dopaminerger Systemen, sondern in diversen monoaminergen Systemen vor, zu denen auch der *Locus caeruleus* und die *Raphe-Kerne* gehören. Dies führt jeweils zu einem Absinken der Noradrenalin- und der 5-HT-Spiegel (beides Transmittersubstanzen wie Dopamin) in verschiedenen Hirnbereichen.

Darüber hinaus degenerieren im basalen Vorderhirn auch sogenannte *cholinerge Projektionen* in die Hirnrinde. Hierbei handelt es sich um gut dokumentierte pathologische Veränderungen, die



durch das Vorhandensein der Lewy-Körperchen klar als Parkinson erkennbar sind. Und es gibt pathologische Befunde in den *olfaktorischen Nuclei*, im hinteren Kern des *Nervus vagus* und im *Nucleus pedunculopontinus*, was zu Veränderungen der durch die Botenstoffe *Acetylcholin*, *Glutamat* und *GABA* (Gamma-Aminobuttersäure) erfolgten Innervation im Hirnstamm sowie im Mittel- und Vorderhirn führt.

Eine solch detaillierte Analyse der Verluste an Neuronen im Gehirn macht deutlich, dass bei Parkinson Neuronen in ganz verschiedenen Bereichen des Hirns verloren gehen – weshalb unterschiedliche Transmittersysteme beeinträchtigt werden.

All dies zeigt, dass die Parkinsonkrankheit durch komplexe pathologische Veränderungen charakterisiert ist, die nicht nur das Dopamin, sondern vielmehr diverse Neurotransmitter betreffen.

Leider weiss niemand so ganz genau, wie dies alles zur Symptomatik des Parkinsonsyndroms beiträgt. Aber da es bei Parkinson sowohl motorische als auch nichtmotorische Symptome gibt, welche auf die dopaminerge Medikation sehr schlecht oder sogar überhaupt nicht ansprechen, ist es sehr gut möglich, dass diese therapieresistenten Symptome vom Verlust nichtdopaminergener Neurone ausserhalb der Basalganglien herrühren – also auf ein Ungleichgewicht in einem anderen Transmittersystem zurückzuführen sind.

Diese Annahme erscheint umso wahrscheinlicher, als man heute weiss, dass diese anderen Neurotransmitter – wie etwa Noradrenalin, 5-HT und Acetylcholin – auf komplexe Weise mit den dopaminergen Neuronen interagieren und daher mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch eine Rolle bei den motorischen Aspekten der Parkin-

sonkrankheit spielen. Von entscheidender Bedeutung könnte überdies sein, in welcher Beziehung die beschriebenen pathologischen Befunde in den nichtdopaminergen Bereichen des Gehirns zur Progression, also zum langsamen Fortschreiten der Erkrankung, stehen.

Diesbezüglich sind wir jetzt gezwungen, ganz unkonventionell zu denken.

Fängt die Krankheit ganz woanders an?

Bisher fokussierte die Forschung bei der Suche nach den Ursachen von Parkinson vor allem die Substantia nigra und den Verlust an dopaminergen Neuronen. Ein Ansatz, der sich möglicherweise als falsch erweisen könnte. Denn es gibt Beobachtungen, die darauf hindeuten, dass die Parkinsonkrankheit ihren Anfang weder in der Substantia nigra noch in den Basalganglien nimmt!

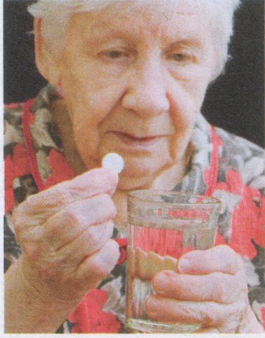
Stattdessen wird vermutet, dass es sich vielmehr um eine systemische Erkrankung handelt, die ihren Ursprung in den peripheren Organen hat, über das zentrale Nervensystem zum Hirnstamm vordringt, sich von dort im Hirn ausbreitet und erst dann die dopaminergen Neuronen der Substantia nigra angreift, bevor sie die cholinergen Neuronen zerstört, welche die Hirnrinde versorgen.

Dieses Szenario ist zwar umstritten – aber das Konzept einer fortschreitenden Erkrankung passt recht gut zu den vielfältigen pathologischen und biochemischen Veränderungen und dem Umstand, dass die motorischen Symptome erst relativ spät im Verlauf der Krankheit auftreten und ihnen überdies eine ganze Reihe nichtmotorischer Aspekte wie Verstopfung, Verlust des Geruchssinnes, ruhelose Beine, Verhaltensstörung im REM-Schlaf, Depressionen und Angstzustände vorausgehen. ➔

Sowohl bei der Ursachenforschung als auch bei der Medikamentenentwicklung ist integratives Denken gefragt

Bei Parkinson sterben nicht nur die dopaminergen Nervenzellen ab – es gehen Neuronen in diversen Bereichen des Gehirns unter. Daher müssen die Forscher ihr Denken auf eine breitere Basis stellen.

Fotos: fotolia, zVg



Die Hoffnung stirbt nie

In einer ungewissen Zukunft wird es vielleicht eine Superpille geben, die das Gleichgewicht aller bei Parkinson gestörten Transmittersysteme wieder ins rechte Lot rücken kann.

Adaptive Veränderungen

Wenn man zum primären Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra zurückkehrt, zeigt sich, dass adaptive Veränderungen in den biochemischen Vorgängen einerseits in den Verschaltungen der Basalganglien auftreten, andererseits aber auch in den die willkürlichen Bewegungen steuernden Schleifen durch den Thalamus, den motorischen Kortex und zurück zu den Basalganglien. Das bedeutet: Wird die über die Substantia nigra erfolgende Dopaminzufuhr zu den Basalganglien unterbunden, wird zwangsläufig die Aktivität von Neuronen verändert, die andere Transmitter als Dopamin (z. B. Acetylcholin, Glutamat oder GABA) verwenden. Dies, weil die Neuronen in den Basalganglien sowohl in aneinandergereihten als auch in parallelen Ketten angeordnet sind, die motorische, sensorische und kognitive Informationen verarbeiten und durch Vorwärts- und Rückwärts-Schleifen kontrollierte Bewegungen ermöglichen.

Oder, simpler ausgedrückt: Der Dopaminverlust bei Parkinson verändert zugleich die elektrische Aktivität von Neuronen jenseits der beschädigten dopaminergen Bahn! Damit wandelt sich auch die Freisetzung von Neurotransmittern, die Signale zwischen aufeinanderfolgenden Nervenzellen in der Kette weiterleiten. Somit zieht der Dopaminverlust in den Basalganglien auch Veränderungen der durch Acetylcholin, Glutamat und GABA gesteuerten Signalübermittlung nach sich. Dies erklärt, weshalb Medikamente wie der NMDA-Antagonist Amantadin und der Muskarin-Antagonist

müssen wir aber weiterblicken und -denken und neue Voraussetzungen schaffen, in denen sowohl dopaminerge als auch nichtdopaminerge neuronale Veränderungen angegangen werden können – und zwar innerhalb wie ausserhalb der Basalganglien. Wir müssen also bei der Medikamentenbehandlung einen ganzheitlichen, einen integrativen Ansatz verfolgen.

Es ist eventuell machbar, individuell auf jene nichtdopaminergen Systeme abzielen, von denen bekannt ist, dass sie bei Parkinson betroffen sind. Dies wird derzeit schon versucht mit Medikamenten, die auf 5-HT-Rezeptoren (Sarizotan), Noradrenalin-Rezeptoren (Fipamezole) und Adenosin-Rezeptoren (Istradefyllin, Preladenant) einwirken (siehe auch «Schöne neue Welt», PARKINSON 100, S. 46–49). Allerdings stellen diese Wirkstoffe bisher nur eine Ergänzung der dopaminergen Therapie dar. Die Patienten müssen also noch mehr Pillen einnehmen und diese bringen bislang nur wenig Fortschritt.

Die Suche nach der «einen» Superpille

Die wohl grösste Hoffnung wären multifunktionelle Medikamente, die diverse pharmakologische Wirkungen kombinieren, also das Dopamin ersetzen und gleichzeitig die Transmitter-Anomalien stabilisieren und normalisieren, die den vielfältigen Symptomen der Parkinsonkrankheit zugrunde liegen.

Wie eine solche integrale Wirkung allerdings erzielt werden soll, ist angesichts der komplexen Zusammenhänge weniger leicht zu definieren. Eine Möglichkeit könnte die Veränderung der elektrischen Aktivität in Neuronen sein. Diese wird durch die Arbeit der sogenannten *Ionenkanäle* bestimmt, die den Fluss von Calcium, Kalium und Natrium in die Nervenzellen hinein und aus ihnen heraus regeln. Solch ein genereller Mechanismus, der auf viele verschiedene Neuronentypen zutrifft, könnte die nächste Generation an Molekülen zur Behandlung von Parkinson bieten.

Welches Potenzial solch futuristisch anmutende Konzepte haben, belegen Experimente, die zeigten, dass Modifikationen der Aktivität von Natriumkanälen im Subthalamus Veränderungen bei den neuronalen Entladungen hervorrufen können, die denen entsprechen, die eine Tiefe Hirnstimulation auslöst.

In ähnlicher Weise wirkende Medikamente könnten also Verbesserungen bei den klinischen Komponenten von Parkinson bewirken, die derzeit nur durch operative Eingriffe kontrolliert werden. Eine weitere Anwendbarkeit könnte sich aber auch dadurch ergeben, dass die Neuronenfunktion im gesamten Gehirn normalisiert würde.

Leider sind solche Medikamente bislang reine Konzepte – und weit von der Verfügbarkeit entfernt. Aber die integrale Betrachtung des ganzen Gehirns bringt die Forschung sicher weiter voran als die Fokussierung auf das dopaminerge System alleine. Dafür ist Parkinson einfach viel zu komplex. ■

Quelle: EPDA Plus, Nr. 14, 2010

«Künftige Therapieansätze sollten auf eine integrale, also gesamthafte, Normalisierung des bei Parkinson bestehenden Transmitter-Ungleichgewichtes abzielen.»

Benzhexol – die auf andere Transmittersysteme als das dopaminerge System wirken – die Parkinsonsymptome beeinflussen können. Zugleich wird damit auch die positive Wirkung einer Pallidotomie und der Tiefen Hirnstimulation erklärbar.

Was bedeutet das jetzt alles?

Ohne Zweifel führt die klassische Dopaminsubstitution mit L-Dopa zu einer dramatischen Verbesserung der motorischen Symptome von Parkinson und in gewissem Umfang auch der nichtmotorischen Probleme wie Schlafstörungen, Veränderungen der Sinneswahrnehmung und Depressionen.

Wir stehen allerdings noch vor grossen Herausforderungen bei der Behandlung der gesamten Bandbreite der motorischen Krankheitskomponenten (Gang, Gleichgewicht) sowie – vor allem – der vielen nichtmotorischen Aspekte (kognitive Fähigkeiten, Sprache, zwanghafte Verhaltensweisen, Schmerzen) und der bekannten motorischen Komplikationen (Dyskinesien, Freezing) und Fluktuationen. Für eine bessere therapeutische Kontrolle