



WENN DAS HIRN ZERFÄLLT

Versteifte Muskeln oder allmählicher Erinnerungsverlust: Auch wenn die Auswirkungen von Alzheimer und Parkinson sehr unterschiedlich sind, im Innern des Gehirns lassen sich Gemeinsamkeiten beobachten. Von Felix Straumann

Auf den ersten Blick ist Anna Roth* ihre Krankheit nicht anzumerken. Nur kleine Zeichen verraten die 72-Jährige. Beispielsweise der unsichere Tritt auf dem Weg von der Bushaltestelle nach Hause. Oder später die Beobachtung, dass sie in der Küche die Milchpackung mit beiden Händen hält, um nichts neben die Tasse zu schütten. Als sie dann ihre Leidensgeschichte erzählt, spricht sie klar und deutlich, erinnert sich an viele Details – wer sie nicht kennt, bemerkt nicht auf Anhieb, dass dabei ihre Mimik nicht mehr so funktioniert wie früher.

Anna Roth hat Parkinson – eine neurodegenerative Krankheit wie Alzheimer, die Huntington-Krankheit, die amyotrophe Lateralsklerose oder die Creutzfeld-Jakob-Krankheit. Parkinson ist die zweithäufigste Erkrankung dieser Art. Etwa ein Prozent der über 60-Jährigen sind davon betroffen. Ab siebzig sind es bereits doppelt so viele. Alzheimer ist häufiger: Darunter leiden acht Prozent der über 65-Jährigen.

SCHLEICHENDER ZERFALL

Das Wort «neurodegenerativ» bezeichnet die Gemeinsamkeit dieser Krankheiten: Das Gehirn zerfällt. Äusserlich bemerkt man den Zerfall lange Zeit nicht, denn die Nervenzellen sterben schleichend. Die betroffenen Stellen unterscheiden sich je nach Krankheit. Bei Parkinson liegen sie tief im Gehirn im so genannten «schwarzen Kern», der «Substantia nigra». Dort produzieren Zellen den Botenstoff Dopamin, der an einer anderen Stelle im Gehirn bei der Bewegungssteuerung eine wichtige Rolle spielt. Sind 70 bis 80 Prozent dieser Zellen abgestorben, fehlt dieser Botenstoff, und es zeigen sich die ersten Beschwerden: Verlangsamung der Bewegungen, Versteifung von Muskeln und Zittern. Bei Alzheimer-Patienten betrifft der Auflösungsprozess vor allem Hirnregionen, die für das Erinnern zuständig sind. Je weiter die Zer-

störung fortschreitet, desto mehr vergessen die Patienten. Anfangs sind es Kleinigkeiten wie Wörter oder Abmachungen, später kommen Namen oder die Jahreszeit hinzu und schliesslich verlieren Betroffene die Sprache und erkennen auch vertraute Personen nicht mehr.

Auch wenn die Auswirkungen von Alzheimer und Parkinson sehr unterschiedlich sind, im Innern des Gehirns gibt es Gemeinsamkeiten: «An den Orten, wo Zellen absterben, beobachten wir sowohl bei Parkinson als auch bei Alzheimer Proteinablagerungen», erklärt die Molekularbiologin und Parkinson-Forscherin Hansruedi Büeler von der Universität Zürich. Bei Parkinson sind dies die so genannten Lewy-Körperchen. Sie bilden sich in den Zellen und bestehen vorwiegend aus den beiden verklumpten Eiweissen α -Synuclein und Ubiquitin. In Alzheimer-Gehirnen finden sich ausserhalb der Zellen Ablagerungen aus dem Eiweiss β -Amyloid. Werden diese Eiweisse übermässig produziert, wie dies bei einigen vererbten Formen der beiden Krankheiten der Fall ist, bricht die Krankheit aus. Dies kann auch experimentell an genetisch veränderten Versuchstieren gezeigt werden: Ratten, die zuviel mutiertes α -

Umfeld wusste niemand davon.» Angefangen hat es bei ihr vor über zehn Jahren mit starker Müdigkeit und Händezittern. Die Diagnose selbst erhielt sie erst nach einer umfangreichen neurologischen Abklärung am Universitätsspital Zürich. Denn genauso wie Alzheimer, lässt sich Parkinson nicht direkt nachweisen. Vielmehr müssen alle anderen Möglichkeiten – ein Hirntumor beispielsweise – ausgeschlossen werden. Anna Roth informierte sich bei der Schweizerischen Parkinson-Vereinigung und besuchte deren Jahresversammlung. Dabei sah sie zum ersten Mal Menschen in verschiedenen Stadien der Parkinson-Erkrankung: «So viele Behinderte auf einmal zu sehen war ein Schock. Einige konnten kaum reden, andere waren im Rollstuhl oder mussten über Röhren versorgt werden», erinnert sich Anna Roth. Sie hatte von da an immer ihre mögliche Zukunft vor Augen.

EINE FRAGE DER RICHTIGEN FORM

Das Fortschreiten der Krankheit von Anna Roth lässt sich nicht stoppen. Zu wenig weiss die Wissenschaft noch über die genauen Hintergründe und Mechanismen, die der Parkinson-Krankheit zugrunde liegen. Hansruedi Büeler gehört zu denen, die dem auf die Schliche kommen wollen. In seinem kleinen, verwinkelten Büro, das nur durch ein vollgestelltes Labor erreichbar ist,

«Wie bei Alzheimer spielen bei Parkinson Proteine mit einer falschen dreidimensionalen Struktur eine Rolle.» Hansruedi Büeler, Molekularbiologin

Synuclein im «schwarzen Kern» produzieren und Mäuse, welche vermehrt β -Amyloid freisetzen, entwickeln ebenfalls die entsprechenden degenerativen Hirnveränderungen. Welche Rolle die Ablagerungen bei der Krankheit spielen, versucht Forscher Büeler herauszufinden.

Anna Roth konnte anfangs nicht viel mit ihrer Parkinson-Diagnose anfangen: «Ich kannte diese Krankheit nicht, und auch in meinem

kommt der Molekularbiologin und Parkinson-Forscherin gleich zur Sache: Mit Proteinkaskaden, Gensequenzen und schematischen Hirnschnitten erklärt er die aktuellen Forschungsarbeiten seiner Gruppe. Als er nach einem Forschungsaufenthalt in den USA zurückkam, versuchte Büeler mit Hilfe von Viren Gene ins Gehirn von Ratten einzuschleusen. Die Gene sollten das Absterben der Dopamin produzierenden Zellen

verlangsamen oder stoppen. Trotz grosser Anstrengungen kam er jedoch nicht weiter: «Im Rattenmodell hat es nicht funktioniert.» Inzwischen konzentrieren sich Büeler und seine Mitarbeiter auch auf die Erforschung grundlegender Mechanismen bei Parkinson. Dabei arbeiten sie wiederum mit dem System, das es erlaubt, mit Hilfe von Viren Gene ins Gehirn zu schleusen.

Der Molekularbiologe verfolgt jedoch auch Projekte, die direkter zu einer möglichen Therapie führen könnten. «Ähnlich wie bei Alzheimer oder Creutzfeld-Jakob spielt bei Parkinson eine wichtige Rolle, dass Proteine eine falsche dreidimensionale Struktur annehmen», erklärt Büeler. Dies versuchen er und seine Kollegen in Experimenten mit Labormäusen zu verhindern. Wiederum mit Hilfe von Viren bringen sie die Zellen des «schwarzen Kerns» dazu, so genannte Chaperone zu produzieren. Dies sind

musste sie auf eine halbe Stunde täglich reduzieren – zu gross ist die Anstrengung. Mit dem schleichenden Fortschreiten wird die Abhängigkeit von pflegenden Menschen immer grösser. Besonders belastend empfindet Anna Roth dabei, dass man als Parkinson-Patient diese komplette Abhängigkeit von Pflege bewusst erlebt und wahrnimmt. Alzheimer-Patienten hätten es da etwas besser, glaubt sie, «die nehmen mit der Zeit nicht mehr wahr, was mit ihnen passiert».

IMPFGUNG GEGEN ALZHEIMER

Wie bei der Parkinsonkrankheit lässt sich auch bei Alzheimer das Fortschreiten des Hirnzerfalls bislang nicht aufhalten. Doch auch hier sucht man an der Universität Zürich nach neuen Wegen. Im Gegensatz zum Einzelkämpfer Büeler ist unter der Leitung von Roger Nitsch und Christoph Hock fast die ganze Abteilung Psy-

«Alzheimer-Patienten haben es etwas besser – sie nehmen mit der Zeit nicht mehr wahr, was mit ihnen passiert.» Anna Roth, Parkinson-Patientin

Eiweisse, die anderen Eiweissen helfen, die richtige Form einzunehmen. Danach verabreicht er den Mäusen eine Substanz, die wie bei Parkinson zum Absterben der Dopamin produzierenden Nervenzellen führt. Nicht jedoch, wenn zusätzliche Chaperone vorhanden sind. Dann ist die krankmachende Substanz nur halb so wirksam. Ein interessanter Befund – ob daraus einmal eine Therapie für Parkinson-Patienten entstehen könnte, kann Büeler aber noch nicht sagen.

Einen routinemässigen Einsatz einer solchen Behandlungsmethode wird Anna Roth wohl nicht mehr erleben. Bei ihr nimmt die Krankheit weiter ihren Lauf: «Alles, was von Muskeln bewegt wird, ist betroffen», beschreibt Anna Roth ihr Leiden, «alles funktioniert immer langsamer.» In der Anfangsphase konnte sie beispielsweise noch regelmässig schwimmen, was ihr sehr gut tat. Doch irgendwann musste Anna Roth feststellen, dass sich ihre Muskeln schon nach wenigen Metern so stark versteiften, dass sie kaum noch aus dem Wasser steigen konnte. Auch ihre ausgedehnten Spaziergänge

chirurgische Forschung der Psychiatrischen Universitätsklinik in irgendeiner Form mit der Erforschung von Alzheimer betraut. Bei einer breiteren Öffentlichkeit bekannt wurde eine Multicenterstudie, an der auch die Abteilung von Nitsch und Hock beteiligt war. Dabei kam ein neues Konzept zum Einsatz, dem eine bestehende einfache Idee zugrunde liegt: Alzheimer soll mit Impfung bekämpft werden.

Die Patienten sollten dazu gebracht werden, dass sie den Bestandteil der krankhaften Eiweissablagerungen im Gehirn, das b-Amyloid, selber mit einer Immunreaktion abbauen. Dazu spritzte man Studienteilnehmern das krankmachende Eiweiss ins Blut, um so die Immunreaktion anzuheizen. Dank einem neu entwickelten Antikörpertest konnten die Zürcher Alzheimer-Forscher zeigen, dass Patienten tatsächlich Antikörper gegen das Eiweiss bildeten und sich der geistige Zerfall stabilisierte. Ob durch die Immunreaktion auch die Ablagerungen weniger zu oder gar abgenommen haben, konnten die Forscher noch nicht zeigen, da sie dafür direkt ins Gehirn schauen müssten.

Wegen starker Nebenwirkungen, die bei rund sechs Prozent der Patienten auftraten, musste die internationale Studie aber trotz ersten Erfolgen abgebrochen werden.

Die Alzheimer-Impfung ist jedoch nur ein Standbein der Arbeiten an der Abteilung Psychiatrische Forschung. Mit Blick auf spätere Therapien suchen die Forscher nach neuen Wegen, die Krankheit zu bremsen. Beispielsweise mit Eiweissen, die die Zellen vor dem Absterben schützen. Oder mit Enzymen, die den Aufbau der b-Amyloid-Ablagerungen verhindern oder deren Abbau ermöglichen. Neben solchen angewandten Forschungsprojekten sollen auch grundlegende Mechanismen besser verstanden werden. Zum Beispiel ist immer noch umstritten, ob die Hirnzellen wegen der b-Amyloid-Ablagerungen absterben oder diese nur ein Teil des ganzen Sterbevorgangs sind. Das Eiweiss könnte auch die Folge eines verzweifelten Versuchs der Hirnzellen sein, sich vor dem Absterben zu schützen. Unklar ist auch, was die natürliche Funktion der Vorläufer-eiweisse von b-Amyloid sind und wieso diese plötzlich falsch umgebaut werden.

Anna Roth wird bange, wenn sie an die Zukunft denkt. Verstärkt wird diese Zukunftsangst in den immer wieder auftretenden Zeiten mit Depression – einem weiteren Symptom von Parkinson. Ihr Leiden wurde zudem zur Belastungsprobe für ihre Ehe – die daran schliesslich zerbrach: Anna Roth ist seit kurzem geschieden. «Es gibt aber auch betroffene Partnerschaften, die diese Belastungsprobe bestehen und gut funktionieren», betont Anna Roth. «Ich kenne Frauen, die ihre erkrankten Männer fast bis zur Selbstaufgabe pflegen.» Trotz ihres Schicksals versucht sie positiv zu bleiben und sich an dem zu freuen, was sie noch hat. Halt geben ihr dabei Familienangehörige, Freunde und die Selbsthilfegruppe, die sie regelmässig aufsucht, und nicht zuletzt ihr Hund, den sie vor einem Jahr aus dem Tierheim geholt hat: «Wir haben uns gefunden, wir brauchen einander.»

**Name geändert*

KONTAKT Dr. Hansruedi Büeler, hbueler@molbio.unizh.ch, Prof. Christoph Hock, chock@bli.unizh.ch, Prof. Roger Nitsch, nitsch@bli.unizh.ch

