

Bench to bedside

# Aktuelle Laborforschung zur Parkinsondemenz

Die Parkinsondemenz zählt neben dem Morbus Parkinson (PD) und der Multisystematrophie (MSA) zum Spektrum der Synukleinopathien und ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Demenzerkrankung (Rahkonen et al 2003). Die Parkinsondemenz wird als sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung definiert (McKeith 2007). Eine genetische Prädisposition konnte kürzlich in einer Studie gezeigt werden, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Familienmitgliedern von Betroffenen nachweisen konnte (Nervi et al 2011).

## Neue klinisch-pathologische Befunde

Parkinsondemenzen können anhand einer ausführlichen Anamneseerhebung und einer klinischen Untersuchung diagnostiziert werden und in die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), deren erste kognitive Einschränkungen häufig vor den Parkinsonsymptomen auftreten, zwingend jedoch innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose eines Morbus Parkinson vorhanden sein müssen, und in die Parkinsondemenz (PDD),

die sich laut Konsensuskriterien durch das Auftreten eines demenziellen Syndroms im Rahmen einer bereits etablierten Parkinsonerkrankung auszeichnet, untergliedert werden (McKeith 2005). Neuropathologisch sind beide Formen durch das Auftreten einer Lewy-Körperchen-Pathologie sowie das Vorhandensein von senilen Plaques und neurofibrillären Tangles – den klassischen Kennzeichen einer Alzheimerpathologie – charakterisiert (Aarsland et al 2005). Eine Unterscheidung zwischen DLB und PDD ist weder durch die Verteilung noch anhand der

Häufigkeit der kortikalen  $\alpha$ -Synuklein- und Ubiquitin-positiven Lewy-Einschlusskörperchen gegeben. Demgegenüber scheint sich die Verteilung der Amyloid- $\beta$ (A $\beta$ )-Ablagerungen zwischen den beiden Parkinsondemenzen zu unterscheiden. So

Studie eine ausgeprägtere Degeneration von dopaminergen Projektionen im Striatum und dem Gyrus frontalis inferior bei Patienten mit PDD oder DLB verglichen mit PD-Patienten (Willis et al 2010). Zusätzlich konnte mithilfe von Positronen-



G. K. Wenning, Innsbruck



N. Stefanova, Innsbruck



D. Kuzdas, Innsbruck



F. Krismer, Innsbruck

zeigte eine klinisch-pathologische Studie, dass im Mittelhirn von DLB-Patienten A $\beta$ -Ablagerungen erheblich häufiger zu finden sind als bei PDD-Patienten (71% der DLB-Patienten gegenüber 15% der PDD-Patienten). Ebenso wurden im Zerebellum von 24% der DLB-Gehirne, aber bei keinem der PDD-Patienten A $\beta$ -Einschlüsse detektiert (Fujishiro et al 2010). Bei PDD-Patienten finden sich im Gegensatz zu PD-Patienten auch Lewy-Körperchen im Gyrus frontalis inferior (Mattila et al 2000). In diesem Zusammenhang fand eine kürzlich publizierte

emissionstomografie (PET) nachgewiesen werden, dass es keinen Unterschied in der Ausprägung von cholinergen und dopaminergen Neurotransmittern im Vergleich von PDD und DLB gibt (Klein et al 2010).

## Experimentelle Modelle

Bereits vor 10 Jahren wurden Tiermodelle mit der Überexprimierung von humanem  $\alpha$ -Synuklein (h $\alpha$ Syn) und dem humanen Vorläufer des Beta-Amyloid-Proteins (hAPP) generiert. Interessanterweise waren

$\alpha$ -Synuklein-immunreaktive neuronale Einschlüsse in Tieren mit beiden Transgenen im Vergleich zu Tieren, die nur  $h\alpha$ Syn exprimierten, zerebral deutlich weiter verbreitet (Masliah 2001). Zudem waren bereits im Alter von sechs Monaten motorische Einbußen in  $h\alpha$ Syn/ $h$ APP-Mäusen evident, die bei  $h\alpha$ Syn-Mäusen üblicherweise erst ab einem Alter von zwölf Monaten auftreten (Masliah 2001). Schließlich wurden Defizite in kognitiven Tests und eine deutliche Degeneration der cholinergen Neurone im Nucleus basalis Meynert nachgewiesen.

Kahle und Kollegen beschreiben starke kognitive Defizite und  $\alpha$ -Synuklein im Nucleus centralis amygdalae sowie eine altersabhängige fibrilläre Aggregation von  $\alpha$ -Synuklein in entsprechenden kortikalen Regionen (Freichel et al 2007).

Bereits In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass das Protein  $\alpha$ -Synuklein zur Aggregation und zur Bildung von toxischen Protofibrillen tendiert. Experimentelle Ergebnisse deuten darauf hin, dass  $\beta$ -Synuklein dem Aggregationsmechanismus des nahe verwandten  $\alpha$ -Synukleins entgegenwirkt (Hashimoto et al 2001, Park et al 2003, Tsigelny et al 2007). In DLB-Gehirnen, die histopathologisch keine Hinweise auf eine begleitende Alzheimerpathologie aufwiesen, konnten Beyer und Mitarbeiter (Beyer et al 2010) eine drastische Reduktion der Expression von  $\beta$ -Synuklein nachweisen. In ähnlicher Weise wurden bereits mehrfach  $\beta$ -Synuklein-Mutationen im Zusammenhang mit familiärer oder sporadischer DLB beschrieben. Um das Zusammenspiel dieser beiden Proteine genauer zu untersuchen, wurde ein Tiermodell mit der mutierten  $\beta$ -Synuklein-Form (P123H) entworfen (Fujita et al 2010). In diesem transgenen Tiermodell konnte gezeigt werden, dass diese rekombinante Form die Entwicklung einer DLB-Pathologie begünstigt. Es waren sowohl dendritische  $\beta$ -Synuklein-Einschlüsse im Kortex als auch axonale Ag-

Experimentelle Parkinsondemenz-Modelle		
Akronym	Mechanismus/Tiermodell	Referenz
$h\alpha$ Syn/ $h$ APP	Überexprimierung von $h\alpha$ Syn und $h$ APP	Masliah 2001
$h\alpha$ Syn	Überexprimierung von $h\alpha$ Syn durch Adenovirus-Vektor-Gen-transfer	Mochizuki 2006
A30P $\alpha$ Syn	Exprimierung von mutiertem $\alpha$ -Synuklein (A30P-Mutation)	Freichel 2007
Y39C $\alpha$ Syn	Exprimierung von mutiertem $\alpha$ -Synuklein (Y39C-Mutation)	Zhou 2008
P123H $\beta$ -Syn	Exprimierung von mutiertem $\beta$ -Synuklein (P123H-Mutation)	Fujita 2010
$h\alpha$ Syn/ $h$ Tau	Überexprimierung von $h\alpha$ Syn und $h$ Tau	Clinton 2010
$h\alpha$ Syn	Überexprimierung von $h\alpha$ Syn unter Kontrolle des PDGF-Promoters	Price 2010
$h\alpha$ Syn	Überexprimierung von $h\alpha$ Syn unter Kontrolle des mThy1-Promoters	Price 2010
tTA/A53T $\alpha$ -Syn	Suppression der $\alpha$ -Synuklein-Exprimierung mithilfe eines Tet-off-Mechanismus	Lim 2011
E46K $h\alpha$ Syn	Überexprimierung von E46K $h\alpha$ Syn	Emmer 2011

Tab.:

gregate in hippocampalen Regionen vorhanden. Phänotypisch standen Gedächtnisstörungen im Vordergrund (Fujita et al 2010). Die Kreuzung von transgenen P123H- $\beta$ -Synuklein-Mäusen mit  $\alpha$ -Synuklein überexprimierenden Tieren führte zu einer Aggravation der pathologischen Effekte, sowohl in Verhaltenstests als auch betreffend den neuronalen Zelluntergang und die dopaminerge Dysfunktion (Fujita et al 2010). Dieses Tiermodell stellt einen möglichen pathogenetischen Mechanismus für die familiäre Häufung von DLB dar, denn die P123H-Mutation allein reichte nicht aus, um einen Parkinson-ähnlichen Krankheitsphänotyp auszulösen. Somit müssen zusätzliche Faktoren, wie die Anhäufung von  $\alpha$ -Synuklein im Alter, einen erheblichen Beitrag leisten (Fujita 2010).

Eine 2010 publizierte Studie charakterisiert ein Tiermodell (DLB-AD-Maus), das eine Mischung aus Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson darstellt (Überexprimierung von humanem Tau und humanem A53T-mutiertem  $\alpha$ -Synuklein, Clinton et al 2010). Demnach begünstigt die Präsenz des einen Proteins die Aggregation des jeweils anderen. Auch in Verhaltenstests, wie Irrgärten, die zur Eva-

luierung der kognitiven Fähigkeiten eingesetzt werden, schnitten die DLB-AD-Tiere deutlich schlechter ab als altersentsprechende Kontrollgruppen.

Zwei weitere Mausmodelle mit der Überexprimierung von humanem  $\alpha$ -Synuklein unter der Kontrolle von zwei verschiedenen Promotoren (PDGF-Promoter, mThy1-Promoter) wurden kürzlich auf ihre mGluR5 (metabotroper Glutamatrezeptor 5)-Expression untersucht (Price et al 2010). Es wird vermutet, dass eine Beeinflussung des mGluR5-Rezeptor-Haushalts zu einer erhöhten Exzitotoxizität führt (Feeley-Kearney et al 2003). In diesen Modellen konnte gezeigt werden, dass die Expression von mGluR5 in den  $\alpha$ -Synuklein überexprimierenden transgenen Tieren höher war als in Wildtypkontrollen und dass beide

Proteine kolokalisieren, was auf eine mögliche Interaktion hindeuten könnte. Die betroffenen Regionen waren vor allem kognitiv oder motorisch relevant, was sich auch in den Defiziten bei den Verhaltenstests widerspiegelte. Um die Involvierung von mGluR5 zu bestätigen, wurde der Effekt eines mGluR5-Antagonisten (MPEP) getestet, der eine Verbesserung der Verhaltensdefizite bewirken konnte. Weiters wurden in diesem Modell die Effekte einer passiven Immunisierung durch einen monoklonalen Antikörper gegen  $\alpha$ -Synuklein (9E4) überprüft (Masliah et al 2011). Bemerkenswert war, dass die Defizite sowohl in den motorischen als auch in den gedächtnisorientierten Verhaltenstests durch das Verabreichen von 9E4 reduziert wurden. Die Autoren führen diese Verbesserung auf eine wiederhergestellte synaptische Aktivität zurück, was sich auch in der mit einer Wildtyp-Kontrolle vergleichbaren synaptischen Morphologie widerspiegelte. Darüber hinaus waren die Mengen von unlöslichem  $\alpha$ -Synuklein nach einer 9E4-Behandlung deutlich reduziert.

Schließlich haben Trojanowski und Kollegen (Lim et al 2011) ein induzierbares transgenes DLB/PDD-Modell mit Expri-

mierung eines mutierten  $\alpha$ -Synuklein-Proteins unter Kontrolle eines Tet-off-Mechanismus erstellt ( $\tau$ TA/A53T $\alpha$ Syn). Dieses Modell zeigt weit verbreitete  $\alpha$ -Synuklein-Aggregate in unterschiedlichen Hirnarealen, unter anderem dem Gyrus cinguli, dem Hippocampus und dem Gyrus dentatus, sowie einen neuronalen Zelluntergang im Hippocampus. Die Gabe des Antibiotikums Doxycyclin ermöglicht die Unterdrückung der  $\alpha$ -Synuklein-Exprimierung durch den bereits erwähnten Tet-off-Mechanismus und führt dadurch zu einer Abschwächung der Progredienz der Gedächtnisdefizite. Zudem konnten durch derzeit unbekannte endogene Mechanismen  $\alpha$ -Synuklein-Aggregate teilweise aufgelöst werden. Eine weitere Studie hat sich mit dem Vergleich von 3 humanen  $\alpha$ -Synuklein-Varianten befasst (Emmer et al 2011). Getestet wurden die Überexprimierung von Wildtyp h $\alpha$ Syn und die familiären  $\alpha$ -Synuklein-Mutationsvarianten A53T und E46K. Die E46K-Mutation zeichnete sich hierbei durch einen deutlich lang-

sameren Krankheitsverlauf als bei der A53T-Mutation aus. E46K-Tiere wiesen neben den auch bei A53T vorhandenen  $\alpha$ -Synuklein-Aggregaten zusätzliche Tau-Einschlüsse auf, die den neurofibrillären Einschlüssen des humanen Krankheitsbildes glichen. Motorische Defizite wurden im Rahmen dieser tierexperimentellen Beobachtungen nicht systematisch untersucht.

Eine Übersicht über diese und weitere Tiermodelle ist in der Tabelle dargestellt.

### Zusammenfassung

Die wachsende Anzahl transgener Tiermodelle der Parkinsondemenz ermöglicht ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathogenese und hilft, therapeutisch relevante Targets zu identifizieren. Innovative Strategien, die auf den Abbau des vermutlich toxischen oligomeren  $\alpha$ -Synukleins abzielen, wie zum Beispiel die Immunisierung, sind bereits fest in präklinischen bzw. frühen klinischen Entwicklungsprogrammen verankert und

werden hoffentlich in den nächsten Jahren zu krankheitsmodifizierenden Therapien der Parkinsondemenz führen.

*Förderungen: FWF SFB F44 und DK SPIN W1206  
Literatur bei den Verfassern*

Autoren:

Daniela Kuzdas, Florian Krismer,  
Nadia Stefanova, Gregor K. Wenning  
Abteilung für klinische Neurobiologie  
Department für Neurologie  
Medizinische Universitätsklinik Innsbruck

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. DDr. Gregor K. Wenning M.Sc.  
Leiter der Abteilung für klinische  
Neurobiologie, Parkinson-Zentrum  
Universitätsklinik für Neurologie  
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck  
E-Mail: gregor.wenning@i-med.ac.at  
www.i-med.ac.at/clinical\_neurobiology  
www.neurospin.uki.at  
www.emsa-sg.org  
neu110700