

Morbus Parkinson und Darm

# Neue Einsichten in die Pathogenese und ihre klinische Relevanz

Travagli et al. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:673–85

**Fragestellung:** Welche neuen pathophysiologischen Erkenntnisse gibt es für den Zusammenhang von Darm und Gehirn in der Pathogenese des Morbus Parkinson?

**Hintergrund:** Dies ist kein üblicher Journal-Club-Beitrag, in dem eine klinische Studie beschrieben und bewertet wird, sondern ein Bericht über neue Erkenntnisse zur Pathogenese und der resultierenden klinischen Relevanz einer neurologischen Erkrankung, der jedoch von besonderem Interesse für Gastroenterologen ist.

– **Kommentar** von Max Reinshagen, Braunschweig

## Fehlgefaltetes $\alpha$ -Synuclein im enterischen Nervensystem von Parkinson-Patienten nachweisbar

Wir wissen alle, dass Morbus Parkinson eine neurodegenerative Erkrankung ist, die durch die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra gekennzeichnet ist. Neben den bekannten neurologischen Symptomen wie Tremor und Bradykinesie zeigen sich bei vielen Patienten aber auch Symptome wie schwere Obstipation, Magenentleerungs- und Motilitätsstörungen der Speiseröhre. Bei der Obduktion von Parkinson-Patienten kann man Lewy-Körper in der Substantia nigra und anderen Geweben des Gehirns nachweisen. Hier handelt es sich vorwiegend um Aggregate von „fehlgefaltetem  $\alpha$ -Synuclein“. Diese Ablagerungen führen zu der Neurotoxizität mit konsekutiver Neurodegeneration des betroffenen Gewebes. Diese Ablagerungen zeigen sich auch besonders in den Kernen der dorsalen Motoneuronen des Vagus. Die bereits erwähnten gastroenterologischen Symptome treten häufig bei den Patienten auf, bevor die Diagnose eines Morbus Parkinson gestellt wird.

Zum Auftreten von Hypersalivation (Sialorrhö), Dysphagie, verzögerter Magenentleerung, Obstipation und fäkaler Inkontinenz als „prodromale“ Erkrankungen vor Ausbruch eines Morbus Parkinson gibt es eine erstaunlich solide epidemiologische Datenlage. Der entscheidende Punkt ist nun, dass fehlgefaltetes  $\alpha$ -Synuclein im enterischen Nervensystem (ENS) von Parkinson-Patienten nachweisbar ist. Im Besonderen lässt sich  $\alpha$ -Synuclein in den Kernen mukosaler sowie submukosaler Nervenfasern und Ganglien des Gastrointestinaltrakts nachweisen. Diese Erkenntnis hat zu der Braak'schen Hypothese geführt, dass sich diese pathologischen  $\alpha$ -Synuclein-Einlagerungen aus dem ENS zentripetal über motorische Vagusfasern in einer prionenartigen Weise in das zentrale Nervensystem ausbreiten. Die Hypothese einer „zentripetalen Ausbreitung“ wird durch die Tatsache gestützt, dass im Tiermodell der Transport von  $\alpha$ -Synuclein ins Gehirn durch eine Vagotomie verhindert werden kann und Menschen nach Vagotomie ein geringeres Risiko haben einen Morbus Parkinson zu entwickeln [1].

Sieben von 62 Patienten, die viele Jahre später einen Morbus Parkinson entwickelten, wiesen  $\alpha$ -Synuclein in den Gang-

lien von Kolonbiopsien auf, während dies so bei keinem der Kontrollpatienten der Fall war [2]. Weitere immunhistochemische Studien zeigten jedoch kein eindeutiges Bild. Dies bedeutet, dass eine Parkinson-Erkrankung möglicherweise viele Jahre vor Ausbruch der neurologischen Erkrankung durch gastroenterologische Diagnostik (tiefe Kolonbiopsien/Vollwandresektion) nachzuweisen ist.

Wie und warum sich fehlgefaltetes „ $\alpha$ -Synuclein“ im ENS abgelagert, ist weiterhin nicht geklärt. Inzwischen gibt es Hypothesen, dass ein verändertes Darmmikrobiom [3] beziehungsweise chronische Entzündung im Darm (z. B. Morbus Crohn) [4] zu vermehrter Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein in Nervenfasern und Ganglien des ENS führen.

Diese neuen Daten eröffnen der Gastroenterologie ein komplett neues Feld in der Frühdiagnostik (tiefe Biopsien, Vollwandresektion) einer neurologischen Erkrankung und die Möglichkeit durch therapeutische Eingriffe (Modulation Mikrobiom, neue Medikamente) die Entwicklung einer Parkinson-Erkrankung zu verzögern oder zu verhindern.

### Literatur

1. Svensson E et al. *Ann Neurol* 2015;78:522–9
2. Hilton D et al. *Acta Neuropathol* 2014;127:235–41
3. Vascellari S et al. *mSystems* 2020;5(5):e00561-20
4. Brudek T. *J Parkinsons Dis* 2019;9:331–44



Prof. Dr. med. Max Reinshagen

Chefarzt Gastroenterologie & Diabetologie,  
Zentrumsleitung Darmkrebszentrum  
Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH  
Salzdahlumer Straße 90 38126 Braunschweig  
E-Mail: m.reinshagen@klinikum-  
braunschweig.de