# Neuromelanin

# Mehr als nur ein Abfallprodukt

Die selektive Anfälligkeit dopaminerger Neuronen der Substantia nigra bei der Parkinson-Erkrankung (PD) gibt noch Rätsel auf. Ein Schlüssel dazu könnte Neuromelanin sein.

euromelanin ist etwas Besonderes. Tiere haben es nicht. Neugeborene auch noch nicht. Erwachsene haben es und mit zunehmendem Alter immer mehr. Neben dopaminergen Neuronen der Substantia nigra (SN) weisen auch Neurone des pontinen Nuceleus coerruleus (NC) Neuromelanin auf. In beiden Fällen gehen gerade die pigmenttragenden Neurone unter, die benachbarten Zellen nicht. Deshalb glaubt Professor Manfred Gerlach, Würzburg, auch nicht, dass Neuromelanin ein bloßes Abfallprodukt des katecholaminen Stoffwechsels ist, wie lange angenommen wurde.

# Ein ganz besonderer Stoff

Auch Professor Kay Double, Sydney, ist davon überzeugt, dass Neuromelanin eine physiologische Rolle spielt und mit der Vulnerabilität der dopaminergen Neurone in SN und NC zusammenhängt. Das Pigment kann bis zu 50 % des Zytoplasmas ausmachen, liegt dabei aber anders als beispielsweise in den Melaningranula der Augen vor: Die Vesikel scheinen nicht von einer Membran umhüllt zu sein und enthalten Dopamin und Dopaminmetaboliten sowie Lipide und Proteine.

Die Besonderheit des Neuromelanins - sein Vorkommen nur beim Menschen - hat auch einen Nachteil: Es gibt keine Tiermodelle. In vitro ist die Bedeutung von Neuromelanin daher nicht so einfach nachzuvollziehen. Dopaminerge Rattenneurone ließen sich im Labor aber mit humanem Neuromelanin teilweise vor der sehr toxischen Fenton-Reaktion schützen, so Double. Diese mögliche Schutzfunktion könnte das Neuromelanin aber verlieren, wenn es sich verändert. Tatsächlich wird das Neuromelanin in den dopaminergen Zellen des SN mit der Entwicklung einer PD um 50 % dunkler.

# Zusammenhang mit Synuclein

Möglicherweise hängt das mit einer zunehmenden Aggregation des Neuromelanins mit α-Synuclein zusammen. Professor Katrin Marcus aus Bochum stellte α-Synuclein-Monomere in Neuromelaninproben des SN von verstorbenen Parkinson-Patienten fest, aber nicht bei Kontrollen ohne PD. Insbesondere die A9-Neurone des SN von Parkinson-Patienten zeigten eine erhöhte Dichte von Neuromelanin mit veränderter Lipidzusammensetzung, wobei α-Synuclein rund um die Neuromelanin-Granula akkumuliert war. In späteren Stadien der Erkrankung mit vermehrten Lewy-Körperchen scheint der intrazelluläre Pigmentanteil dagegen abzunehmen.

Zeichen für eine α-Synuclein-Deposition am Neuromelanin finden sich schon in der frühen PD, berichtete Double. Beide Forscherinnen vermuten, dass oxidativer Stress ein initialer Faktor für die α-Synuclein-Deposition an Neuromelanin ist. Ein weiteres Bindeglied könnte die Superoxiddismutase-1 (SOD1) sein, ein kupferabhängig aktives Protein mit antioxidativen Effekten, das in gesunden Gehirnen unter anderem im SN besonders aktiv ist, nicht aber bei PD. "Offensichtlich kann das Enzym nicht hochreguliert werden", vermutet

### Neuromelanin als Auslöser von Autoimmunität

Neuromelanin könnte nicht nur im Zusammenhang mit oxidativem Stress für die Entwicklung einer PD eine Rolle spielen. Indizien sprechen auch für eine durch Neuromelanin beeinflusste Autoimmunität gegen Substantia-nigra-Strukturen bei der PD.

Wie Professor Karsten Scheller, Würzburg, berichtete, weisen zwei Befunde darauf hin, dass es autoimmune Vorgänge im Zusammenhang mit der PD gibt:

- Es existieren im Körper zirkulierende Antikörper, die an dopaminerge Neuronen der Substantia nigra (SN) binden.
- \_\_ Aktivierte Lymphozyten sowohl T-Helferzellen als auch zytotoxische T-Lymphozyten – wandern in das SN-Gewebe von Parkinson-Patienten wesentlich stärker ein als in SN-Gewebe von Kontrollen.

Neuromelanin könnte ein wichtiger Faktor in der Umstimmung von Toleranz auf Autoimmunität sein, meint Scheller. Dendritische Zellen ignorieren Neuromelanin nicht einfach, sondern phagozytieren die Granula und werden dadurch zur Reifung stimuliert mit der Folge einer entsprechenden Zytokinausschüttung, zum Beispiel von TNF-α und Interleukin-6, und einer T-Zell-Proliferation [Oberländer U et al. BMC Neurosci 2011; 12: 116]. Diese Autoimmunität wird dann im Gehirn noch einmal von Mikroglia verstärkt [Koutsilieri E et al. J Neural Transm 2013; 120: 75 – 81]. Unklar ist noch, was die Neuromelaninfreisetzung initial auslöst und die Voraussetzung dafür ist, dass dendritische Zellen Neuromelanin phagozytieren.

#### Autoantikörper als Prädiktor?

Vorläufige Ergebnisse einer laufenden Studie zeigen, dass viele Patienten mit PD – aber auch Gesunde – Autoantikörper gegen Neuromelanin besitzen, allerdings in sehr unterschiedlicher Ausprägung [Geschmack E et al. Basal Ganglia 2013; 3: 41 (Poster-Abstr. P6)]. Die Würzburger Forschergruppe untersucht derzeit, ob die Autoantikörper bei PD tatsächlich gegenüber den Kontrollprobanden erhöht sind oder nicht. Friederike Klein