

Hirnliga - Forschungspreis 2006

Prof. Dr. Birgit Liss

Molecular Neurophysiology, Philipps University Marburg,
Institute for Physiology, Deutschhausstrasse 2, 35037
Marburg



K-ATP channels promote the differential degeneration of dopaminergic midbrain neurons

(Liss et al, 2005, Nature Neuroscience, 8)

Die Parkinsonsche Krankheit ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, an der allein in Deutschland über 200.000 Menschen leiden. Da die Ursache des Morbus Parkinson immer noch weitestgehend unklar ist, können bislang nur seine Symptome behandelt werden. Wenn diese beginnen aufzutreten (verlangsamte Bewegungen, Muskelsteifheit und Zittern, z.B. der Hände), dann hat der Krankheitsprozess schon Jahre zuvor seinen Lauf genommen: insbesondere mehr und mehr spezielle Dopamin-produzierende Nervenzellen in einem Bereich des Mittelhirns, der sogenannten Substantia nigra (SN, Schwarze Substanz), sind nach und nach abgestorben. Der von ihnen freigesetzte Botenstoff Dopamin ist aber entscheidend für die korrekte Steuerung unserer Bewegungen. Interessanterweise sterben nun nicht alle Dopamin-produzierenden Nervenzellen im Verlauf des Morbus Parkinson ab: Einige dieser Neurone scheinen wesentlich resistenter zu sein, und überleben den fortschreitenden Krankheitsprozess. Dieses Phänomen der "unterschiedlichen Empfindlichkeit (=Vulnerabilität)" bestimmter Neuronengruppen gegenüber dem Krankheitsprozess findet sich nicht nur bei Morbus Parkinson, sondern ist bei allen neurodegenerativen Erkrankungen präsent. Woran liegt das? Was auch immer eine spezielle neurodegenerative Krankheit auslöst, warum sind es nur bestimmte Neuronengruppen, die besonders betroffen sind? Diese Frage im Kontext der Parkinsonschen Erkrankung stellte den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen dar. Bereits seit einigen Jahren ist bekannt, dass bei Parkinson Patienten die Funktion der Mitochondrien in den Neuronen gestört ist. Mitochondrien dienen den Zellen als Kraftwerke, die Energie in Form des Moleküls Adenosin-Triphosphat (ATP) liefern. Entsprechend kann man durch Hemmung der Mitochondrien einen ATP-Mangel erzeugen und Parkinson-Symptome im Tiermodell induzieren. Wir haben nun einen Mechanismus entdeckt, wie der Mangel von ATP die hochempfindlichen dopamin-produzierenden Neuronen in der SN selektiv schädigen kann: Liegt zu wenig ATP in den Nervenzellen vor, öffnen sich bestimmte Tore in der Zellwand dieser Zellen, die sogenannten ATP-abhängigen Kalium-Kanäle. Dieser Vorgang stoppt die elektrische Aktivität der Nervenzellen, die wichtig für ihre Kommunikation und die Dopaminfreisetzung ist. Öffnen sich die Kanal-Tore in Antwort auf akuten Energiemangel, kann dies das Gehirn zum Beispiel bei Durchblutungsstörungen (Schlaganfall) kurzfristig schützen. Wir konnten zeigen, dass eine langfristige Toröffnung, z.B. aufgrund von chronischer Störung der Mitochondrien, wie Sie beim Parkinson vorliegt, überraschenderweise eine gegenteilige Wirkung hat: sie fördert das Absterben der Neuronen.

Die ATP-sensitiven Kanal-Tore werden in Tiermodellen der Parkinson Krankheit aber nur in

den Dopamin-produzierenden Neuronen der SN geöffnet, die eine besonders geringe Menge eines speziellen Transportproteins in ihren Mitochondrien aufweisen (das sogenannte UCP-2), welches die Kalium-Kanalöffnung erschwert. Dagegen verfügen benachbarte resistente dopamin-ausschüttenden Neuronen über deutlich mehr UCP-2; dort bleiben die ATP-abhängigen Kanäle geschlossen, und diese Nervenzellen überleben im Tiermodell. Daher bieten diese Kalium-Kanalproteine einen selektiven Angriffspunkt für neuroprotektive Therapeutika. Wie eine aktuelle Studie zeigt (Waters et al, 2006 Nature Genetics), spielen Kalium-Kanäle nicht nur im Morbus Parkinson eine zentrale Rolle, sondern auch bei anderen krankhaften neurodegenerativen und demenziellen Prozessen im Gehirn.