

Morbus Parkinson und die Darm-Hirn-Achse

Was Mikroben im Bauch anrichten

Liegt die Entstehungsursache des Morbus Parkinson (MP) im Darm? Für diese Hypothese spricht zum einen, dass viele Patienten bereits Jahre vor dem Einsetzen der motorischen Symptome der neurodegenerativen Erkrankung gastrointestinale Störungen aufweisen. Zum anderen mehrten sich die wissenschaftlichen Belege für die grosse Bedeutung der Darm-Hirn-Achse bei MP. Die Interaktionen könnten von proinflammatorischen Darmmikroben entscheidend beeinflusst werden. Aus diesen Erkenntnissen leitet sich die Frage ab, ob eine auf Nahrungsergänzungsmitteln basierende Therapie das Mikrobiom verändert und damit die typischen Parkinson-Symptome bessert (1, 2). Nachfolgend wurden die wichtigsten Daten jüngster Reviews zum Thema zusammengefasst.

Zu den nicht motorischen präklinischen Symptomen von Patienten mit MP gehören am häufigsten gastrointestinale Störungen. In der Literatur wird die Obstipation als Symptom bei bis zu 80 Prozent der MP-Patienten angegeben, sie kann bereits über zehn Jahre vor Einsetzen der motorischen Symptome auftreten. Dies macht sie zu einem der frühesten Indikatoren und einem Risikofaktor für den MP.

Dr. med. Ralph Hausmann

freier Mitarbeiter
D-60439 Frankfurt/M

Die Forschung zur Entwicklung des MP hat sich in den letzten Jahren auf den Gastrointestinaltrakt und das darin befindliche enterische Nervensystem (ENS) fokussiert. Das ENS stellt ein Netzwerk von Nervenzellen in der Darmwand

dar und gilt als der wichtigste Akteur der Darm-Hirn-Achse, einem Kommunikationssystem zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem Gastrointestinaltrakt (GI). Die Interaktionen zwischen Darm und Gehirn werden dabei entscheidend durch das Darmmikrobiom beeinflusst.

Eine grosse Bedeutung haben in diesem Zusammenhang fehlgefaltete Alpha-Synuclein-Oligomere, die bei MP-Patienten im ENS und im Riechkolben (Bulbus olfactorius) gefunden wurden. Diese Veränderungen des neuronalen Proteins werden mit toxischen Effekten auf die Homöostase der Nervenzellen sowie dem neuronalen Zelltod in Verbindung gebracht. Die Ablagerung pathologischer Alpha-Synuclein-Aggregate in den Nervenzellen beginnt möglicherweise im Riechkolben und dem gastrointestinalen ENS, denn beide Organe sind «Einfallstore» für alle möglichen Stoffe aus der Umwelt. Demnach können Toxine oder Pathogene über diese «Einfallstore» in den Körper gelangen und dort eine inflammatorische Immunreaktion auslösen.

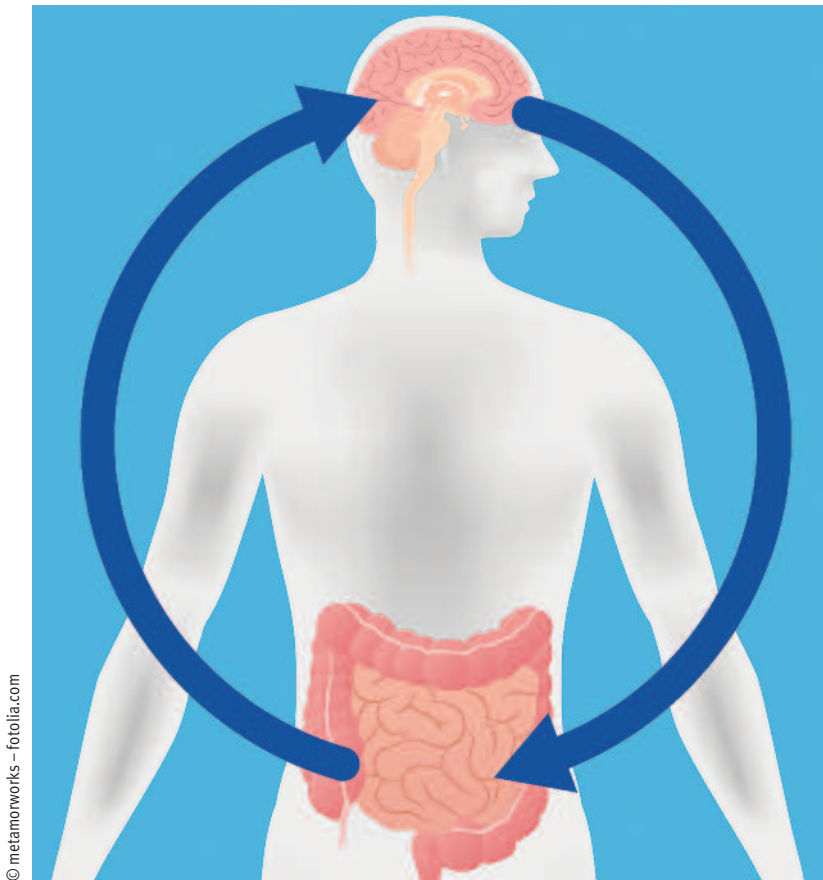
Inzwischen haben viele Studien gezeigt, dass bei MP-Patienten pathologisch verändertes Alpha-Synuclein im ENS akkumuliert. Diese veränderten Proteinstrukturen, die sich im gesamten Gastrointestinaltrakt vom Ösophagus bis hin zum Rektum nachweisen lassen, sind vermutlich für die Schädigung der Nervenzellen im Darm verantwortlich. Gemäss einer Hypothese könnte die pathologische Veränderung des Proteins durch einen unbekannten Mikroorganismus oder über die «Einfallstore» in den Körper gelangte Umweltgifte wie beispielsweise Pestizide ausgelöst werden. Allerdings ist es auch möglich, dass der pathologische Prozess durch die intestinale Darmflora selbst ausgelöst wird. Experimentell wurde nachgewiesen, dass Alpha-Synuclein-Aggregate von der Darmwand ins Gehirn gelangen können.

Bakterielle Zusammensetzung verändert

Die intestinale Akkumulation von Alpha-Synuclein korreliert mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmwand (Leaky Gut

TAKE HOME MESSAGES

- Die Pathogenese des M. Parkinson steht wahrscheinlich auch in Verbindung mit einer Dysbiose im Gastrointestinaltrakt, die zu einem Ungleichgewicht im Immunsystem führt.
- Die aus der pathologischen Veränderung des Darmmikrobioms resultierende systemische Inflammation kann das zentrale Nervensystem erreichen und dort zu neurodegenerativen Symptomen führen.
- Daraus leitet sich die Hypothese ab, dass M. Parkinson bereits Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome im Gastrointestinaltrakt beginnen könnte.
- In der Behandlung des M. Parkinson sollte auch die Regulation des Darmmikrobioms durch den Einsatz von Prä-, Pro- und Synbiotika sowie Phospholipidvorstufen über die Ernährung erwogen werden.
- Auch die Absorption des Parkinson-Medikaments Levodopa kann wahrscheinlich durch die Gabe von Prä-, Pro- und Synbiotika verbessert werden, was eine Dosisreduktion erlauben und die Nebenwirkungen reduzieren könnte.
- Die vorhandenen präklinischen Daten sollten durch kontrollierte klinische Studien ergänzt werden.



© metamorworks – fotolia.com

Syndrome), die bei MP-Patienten häufig beobachtet wird. Die gesteigerte Permeabilität könnte das Eindringen von Bakterien sowie entzündungsfördernder bakterieller Bestandteile (z.B. Lipopolysaccharide [LPS]) erleichtern und im Darm zu Entzündungsprozessen und oxidativem Stress führen, was wiederum die Alpha-Synuclein-Akkumulation fördert. Als möglicher «Wanderweg» von Alpha-Synuclein-Agglomeraten vom Darm ins Gehirn wird der Nervus vagus angesehen. Hinzu kommt, dass LPS aus dem Darm die Blut-Hirn-Schranke schädigen und auf diesem Weg eine Neuroinflammation fördern kann.

Beim Morbus Parkinson scheint das Darmmikrobiom auf vielfältige Weise verändert zu sein. So wurden in Stuhlproben von MP-Patienten erheblich verringerte Prevotellaceae-Populationen (–77,6%), aber ein deutlicher Anstieg der Enterobacteriaceae-Populationen nachgewiesen, der mit dem Schweregrad der posturalen Instabilität der Parkinson-Kranken korrelieren soll. Der Mangel an Prevotellaceae wird dagegen mit sinkenden Blutspiegeln neuroaktiver kurzkettiger Fettsäuren sowie der kleiner werdenden Kapazität für die Biosynthese von Thiaminen und Folaten in Zusammenhang gebracht. Dieser Befund korrespondiert mit erniedrigten Werten dieser Vitamine bei MP-Patienten.

Die Abnahme von Prevotella sowie ein erhöhter Anteil an Lactobacillaceae im Darm wurde auch mit geringeren Ghre-

linkonzentrationen in Verbindung gebracht. Das Darmhormon hat neuroprotektive Eigenschaften und ist an der Aufrechterhaltung der Dopaminfunktion in der Substantia nigra beteiligt, die bei MP geschädigt ist. Mittlerweile weisen etliche Untersuchungen darauf hin, dass an der Pathogenese des Morbus Parkinson ein dysbiotisches Darmmikrobiom und eine dadurch induzierte inflammatorische Immunantwort mitbeteiligt sein könnten.

Derzeit lässt sich jedoch noch nicht sagen, ob die veränderte Zusammensetzung der Darmmikroben Ursache oder Konsequenz der MP-Pathogenese ist. Ein pathologisch verändertes Mikrobiom scheint jedoch bei dem Verlust der Neuronen im zentralen Nervensystem eine gewisse Rolle zu spielen, da die zur Neurodegeneration führende Inflammationskaskade dadurch fortlaufend getriggert wird.

Mögliche neue Therapiestrategien

Lassen sich aus diesen Erkenntnissen Strategien für neue Therapieoptionen ableiten? Mit der gegenwärtigen Behandlung wird versucht, den Verlust dopaminerger Zellen durch eine Verstärkung der dopaminergen Neurotransmission durch Dopaminrezeptoragonisten und Dopaminvorstufen (Levodopa) als Mittel der ersten Wahl zu kompensieren. Die Therapie kann jedoch die Krankheitsprogression nicht aufhalten und weist in späteren Krankheitsphasen auch gewisse Defizite auf.

In Studien hat sich gezeigt, dass Levodopa zudem eine verzögerte Magenentleerung verursachen kann, welche die bei MP-Patienten vorhandenen GI-Symptome noch verstärken kann. Dies könnte die optimale Absorption der Substanzen beeinträchtigen und zu geringeren Wirkstoffspiegeln führen. Im Übrigen haben die heute eingesetzten MP-Medikamente keinen Einfluss auf die Darm-Hirn-Achse.

Deshalb könnten Nahrungsergänzungsmittel, die Vorstufen von Phospholipidmembranen enthalten, sowie mikrobiotikafördernde Therapien ein Ansatz sein, um die Wirkung der traditionellen MP-Medikamente zu ergänzen beziehungsweise zu verbessern. So besteht eventuell die Möglichkeit, mit spezifischen Kombinationen den Verlust der für die Signalübertragung wichtigen Synapsen und die Schädigung der Zellmembranen zu verhindern und damit motorische sowie nicht motorische Parkinson-Symptome zu verbessern. Wie präklinische Studien zeigen, kann die Nervenzellschädigung durch die Gabe der Phospholipidvorstufen Uridin-Monophosphat (UMP), der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) und Cholin verhindert werden, die alle für die Bildung und Funktion der Nervenzellmembranen benötigt werden. Da diese Phospholipidvorstufen aus dem Blut aufgenommen werden, könnten Nahrungsergänzungsmittel die

Verfügbarkeit dieser Substanzen bei entsprechenden Blutspiegeln verbessern und so einen Einfluss auf die Phospholipidsynthese haben. Die für die Synthese benötigten Kofaktoren wie B-Vitamine, Vitamin C, E und Selen könnten diesen Prozess zusätzlich unterstützen. So zeigte eine therapeutische Intervention mit Phospholipidvorstufen plus Kofaktoren bei Parkinson-Mäusen mit motorischen und gastrointestinalen Symptomen positive Effekte.

In den Nagermodellen konnte zudem gezeigt werden, dass die kombinierte Gabe dieser Phospholipidvorstufen auch die dopaminerge Neurotransmission teilweise wiederherstellen konnte. Weitere tierexperimentelle Untersuchungen berichteten, dass hohe Spiegel mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFA wie DHA) in der Lage waren, das Parkinson-Risiko nach Pestizidkontakten zu verringern. Zudem zeigte die präventive Zufuhr von Uridin und DHA bei Parkinson-kranken Mäusen einen positiven Effekt auf motorische und nicht motorische Symptome. PUFA haben einen antiinflammatorischen Effekt, verbessern die mitochondriale Dysfunktion und reduzieren den oxidativen Stress sowie die Akkumulation pathologischer Alpha-Synuclein-Moleküle.

Bedeutung der Pro-, Prä- und Synbiotika

Als Nahrungsergänzung eingenommene Probiotika können zur Regeneration eines gestörten Mikrobioms im Darm beitragen und so die Immunhomöostase günstig beeinflussen. Zu den am häufigsten eingesetzten probiotischen Bakterien gehören Lactobacilli, Enterococci, Bifidobacteria und Hefen. Sie sind in der Lage, das Wachstum pathogener Keime zu unterdrücken.

Es wird angenommen, dass Probiotika bei Parkinson-Patienten die Darmfunktion verbessern, die Funktionsfähigkeit des Darmepithels erhalten, die Homöostase des Immunsystems stimulieren und so die Neuroinflammation im ENS verringern. Auch die Levodopaaufnahme aus dem Darm könnte gesteigert, und die Verhaltens- und kognitiven Defizite der Patienten wie Angstsymptome, Depression und Gedächtnisstörungen könnten gebessert werden. Einige Studien – es sind nur wenige publiziert – sprechen jedenfalls dafür.

Zu den weiteren mikrobiotisch wirksamen Substanzen zählen die Präbiotika – nicht verdaubare Oligosaccharide, die das Wachstum und die Aktivität bestimmter Bakterien im Darm selektiv stimulieren. Zwei der bekanntesten sind die auf Laktose basierenden Galacto-Oligosaccharide (GOS) sowie die aus Fruktose synthetisierten Frukto-Oligosaccharide (FOS). Sie werden im Dickdarm von einigen Bifidobakterienstämmen metabolisiert. Die metabolisierten Produkte führen zu einem sauren Milieu, das die Ansiedlung pathogener Bakterien hemmt.

Für Präbiotika konnte gezeigt werden, dass sie einen günstigen Effekt auf die Immunfunktion, die Darmbeweglichkeit und damit auf die Obstipation haben. Darüber hinaus scheinen GOS und FOS die Spiegel des neurotrophen Wachstumsfaktors BDNF (brain-derived neurotrophic factor) im Hippocampus zu erhöhen, der als Schutz für zentrale und periphere Neurone und Synapsen fungiert und ihr Wachstum fördert. Bisher wurde allerdings der Nutzen der Präbiotika noch nicht an MP-Patienten geprüft.

Bakterielle Überwucherung gebremst

Synbiotika enthalten sowohl Pro- als auch Präbiotika. Mit solchen Kombinationen lassen sich positive Effekte verstärken. So zeigte sich zum Beispiel an gesunden Probanden, dass das Probiotikum Lactobacillus salivarius inflammatorische Marker deutlich effektiver inhibiert, wenn zusätzlich das Präbiotikum FOS gegeben wurde.

In einer klinischen Studie wurde der Nutzen von Synbiotika auch bei Parkinson-Patienten untersucht, die zuvor positiv auf eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms (SIBO: small intestinal bacterial overgrowth) getestet worden waren. Diejenigen, die nach einer Antibiotikabehandlung Synbiotika mit Bacillus coagulans plus FOS erhielten, sprachen besser auf die Antibiose an als Patienten ohne nachfolgende Synbiotikagabe. 93 Prozent der Patienten in der Synbiotikagruppe wurden SIBO-negativ getestet, versus 67 Prozent in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich zudem, dass auch Symptome wie Bauchschmerzen, Flatulenz und Diarrhö unter Synbiotika signifikant abnahmen.

Eine erst kürzlich veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie (3) auf der Basis von über 170 Millionen Krankenakten weist ebenfalls auf den Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und inflammatorischen Darmabnormalitäten hin. Laut der Analyse hatten Patienten mit entzündlichen Darmkrankungen (CED) eine um 28 Prozent höhere MP-Inzidenz gegenüber Personen ohne CED. Bei den mit Antitumornekrosefaktor (anti-TNF) Behandelten war die Inzidenzrate im Vergleich zu unbehandelten CED-Patienten um 78 Prozent geringer. ✗

Literatur:

1. Perez-Prado P et al.: The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *European Journal of Pharmacology* 2017; 817: 86–95.
2. Perez-Prado P et al.: Microbes Tickling Your Tummy: the Importance of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease. *Curr Behav Neurosci Rep* 2017; 4: 361–368.
3. Peter I et al.: Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol* 2018 doi: 10.1001/jama-neurol.2018.0605