

Kristina Langemack

Dr. med.

## **Gastrointestinal dysfunction in the MitoPark mouse model: Implications for Parkinson's Disease**

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Andreas Draguhn

Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und ist charakterisiert durch die Trias aus Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor. Die Diagnose basiert außerdem auf histopathologischen Kriterien wie dem Verlust dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra und der Anhäufung von  $\alpha$ -Synuklein-Aggregaten, auch Lewy Bodies genannt, in betroffenen Hirnregionen. Bereits lange vor der Diagnosestellung, kommt es zum Auftreten von vegetativen, sensorischen und neuropsychiatrischen Symptomen. Die Patienten leiden an Schlafstörungen, Hyposmie und autonomen Funktionsstörungen, die sowohl das Herz als auch den Magen-Darm-Trakt und die Harnwege betreffen. Obstipation betrifft bis zu 60% der Patienten, ist jedoch unspezifisch und wird häufig übersehen. Dabei kann Obstipation die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen und die L-DOPA-Behandlung erschweren. Eine spezifische Therapie gibt es bisher nicht. Dies ist zum Teil auf unser mangelndes Verständnis der Pathophysiologie zurückzuführen. Es ist weiterhin unklar, ob die gastrointestinalen Funktionsstörungen durch eine periphere oder zentrale Pathologie verursacht werden. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurde die Funktion des Magen-Darm-Traktes in einem Parkinson-Mausmodell, der MitoPark-Maus, untersucht und mit immunhistochemischen sowie molekularen Ergebnissen korreliert.

Das MitoPark-Mausmodell basiert auf dem Untergang von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra durch die gezielte Ausschaltung eines mitochondrialen Transkriptionsfaktors mittels des Cre-lox-Systems. Die Mäuse entwickeln ab einem Alter von 14 Wochen eine zunehmende Bewegungsstörung, die durch die Verabreichung von L-DOPA teilweise gebessert werden kann.

Ich konnte zeigen, dass sie auch unter einer verminderten Stuhlproduktion, einem reduzierten Stuhlwassergehalt und einer verlangsamten Peristaltik leiden. Dies alles sind Auffälligkeiten, die auch im Rahmen von Obstipation im Menschen gefunden werden. Diese Veränderungen

sind keine Folge der Ernährung oder einer Allgemeinzustandsverschlechterung, da die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt wird, wenn geeignete Kompensationsmaßnahmen getroffen werden. Dies zeigt sich auch in einer regelrechten Gewichtsentwicklung. MitoPark-Mäuse zeigten makroskopisch einen verkürzten Dünndarm, aber immunhistochemische und molekulare Analysen ergaben keine Veränderungen innerhalb des enterischen Nervensystems. Durch eingehende Untersuchungen konnte ausgeschlossen werden, dass eine Aktivierung des Cre-lox-Systems außerhalb der Substantia Nigra stattfindet. Die mitochondrielle Funktionsstörung durch genetische Modifikationen sowie der resultierende Zelluntergang sind daher auf diese Region beschränkt. Zusammengefasst konnten weder im enterischen Nervensystem von MitoPark-Mäusen noch im Regulationszentrum der gastrointestinalen Motilität, dem dorsalen Vagus Kern, auslösende Veränderungen festgestellt werden.

Passend zu diesen Ergebnissen wurde auch im enterischen Nervensystem von Parkinsonpatienten kein Zelluntergang festgestellt. Darüber hinaus produzieren Tiermodelle, die auf einem Zelluntergang in der Substantia Nigra basieren, eine ausgeprägtere gastrointestinale Funktionsstörung als solche mit peripheren Veränderungen.

Zusammengefasst legt diese Studie eine direkte Korrelation zwischen gastrointestinaler Funktionsstörung und Neurodegeneration in der Substantia Nigra nahe und liefert damit wichtige Erkenntnisse bezüglich der Krankheitsentstehung.

Weiterhin konnte die MitoPark-Maus als nützliches Modell zur Untersuchung der gastrointestinalen Symptome, die häufig bei Parkinsonpatienten beobachtet werden, etabliert werden. Zukünftige Studien könnten den robusten Phänotyp des Modells nutzen, um spezifische Zielstrukturen für Medikamente zu identifizieren und neue therapeutische Optionen zu entwickeln.