

# $\alpha$ -Synuklein und Tau: abnorme Proteinablagerungen beim Parkinson-(plus)-Syndrom

■ M. Tolnay

Abteilung Neuropathologie, Institut für Pathologie, Universitätskliniken, Kantonsspital Basel

## Summary

*Tolnay M.  $\alpha$ -synuclein and tau: abnormal protein deposits characterise the Parkinson-(plus)-syndrome. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2000;151: 136–45.*

A number of neurodegenerative disorders define the Parkinson-(plus)-syndrome, among them idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, multiple system atrophy, dementia with Lewy bodies, and familial frontotemporal dementia and parkinsonism (FTDP). Recent studies have revealed that all these disorders are characterised by the presence of abnormal filamentous protein deposits in nerve cells. Depending on the disease, key players are either the presynaptic protein  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -synucleinopathies) or the microtubule-associated protein tau (tauopathies). The discovery of pathogenic  $\alpha$ -synuclein gene mutations in rare familial Parkinson's disease kindreds and tau gene mutations in FTDP-17 has given new insights into the pathogenic mechanisms leading to these filamentous protein deposits.  $\alpha$ -synucleinopathies and tauopathies are within a broad spectrum of neurodegenerative disorders, all of which are characterised by the presence of abnormal filamentous protein deposits.

**Keywords:**  $\alpha$ -synuclein;  $\alpha$ -synucleinopathies; tau protein; tauopathies; Parkinson's disease

## Zusammenfassung

Neben der idiopathischen Parkinson-Krankheit werden unter dem Begriff des Parkinson-(plus)-Syndroms unter anderem Krankheiten wie die

progressive supranukleäre Paralyse, die kortikobasale Degeneration, die multiple Systematrophie, die Demenz mit Lewy-Körpern und die familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (FTDP-17) zusammengefasst. Neue Studien belegen, dass diese Krankheitsgruppe durch abnorme filamentäre Proteinablagerungen in Nervenzellen charakterisiert ist. Je nach Erkrankung spielen dabei das präsynaptische Protein  $\alpha$ -Synuklein ( $\alpha$ -Synukleinopathien) oder das Mikrotubulus-assoziierte Protein Tau (Tauopathien) eine Schlüsselrolle. Die Entdeckung von Mutationen auf dem  $\alpha$ -Synuklein-Gen bei seltenen Fällen familiärer Parkinson-Krankheit und Tau-Gen-Mutationen bei der FTDP-17 haben wesentlich zum Verständnis der pathogenetischen Mechanismen beigetragen, die zu diesen abnormen Filamentablagerungen führen.  $\alpha$ -Synukleinopathien und Tauopathien gehören in ein breites Spektrum neurodegenerativer Erkrankungen, welche sich alle durch abnorme Proteinablagerungen in filamentärer Form auszeichnen.

**Schlüsselwörter:**  $\alpha$ -Synuklein;  $\alpha$ -Synukleinopathien; Tau-Protein; Tauopathien; Parkinson-Krankheit

## Einleitung

Das Parkinson-Syndrom ist durch das Auftreten von mindestens zwei der nachfolgenden motorischen Kardinalsymptome bestimmt: Bradykinese, Rigidität, Ruhetremor und Störung posturaler Reflexe. Unter den neurodegenerativ bedingten Parkinson-Syndromen, welche von den symptomatischen oder sekundären Formen abzugrenzen sind, ist die idiopathische, meistens sporadische Form der Parkinson-Krankheit mit rund 80% der Fälle der mit Abstand häufigste Vertreter. Der Begriff des Parkinson-plus-Syndroms will auf das Vorhandensein zusätzlicher, bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit fehlender, klinischer Symptome, wie beispielsweise Ataxie, autonome Störungen oder kognitive Defizite, hinweisen. Vertreter dieser Gruppe sind unter anderem die multiple

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Markus Tolnay  
Abteilung Neuropathologie  
Institut für Pathologie  
Schönbeinstrasse 40  
CH-4003 Basel  
e-mail: mtolnay@uhbs.ch

**Tabelle 1** Abnorme Proteinablagerungen bei Parkinson-(plus)-Syndromen.

| Krankheit                                                                                | Protein                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| idiopathischer Morbus Parkinson (sporadisch/familiär)                                    | $\alpha$ -Synuklein                    |
| multiple Systematrophie (MSA)                                                            | $\alpha$ -Synuklein                    |
| progressive supranukleäre Paralyse (PSP)                                                 | Tau                                    |
| kortikobasale Degeneration (KBD)                                                         | Tau                                    |
| Parkinson-Demenz-Komplex                                                                 |                                        |
| Demenz mit Lewy-Körpern (DLB)                                                            | $\alpha$ -Synuklein                    |
| Lewy-Körper-Variante der Alzheimer-Krankheit                                             | $\alpha$ -Synuklein, Tau, (A $\beta$ ) |
| familiäre frontotemporale Demenz und Parkinsonismus mit Link zum Chromosom 17 (FTDP-17)  | Tau                                    |
| amyotrophe Lateralsklerose und Parkinsonismus-Demenz-Komplex auf Guam («Guam-Krankheit») | Tau                                    |
| Hallervorden-Spatz-Krankheit                                                             | $\alpha$ -Synuklein                    |

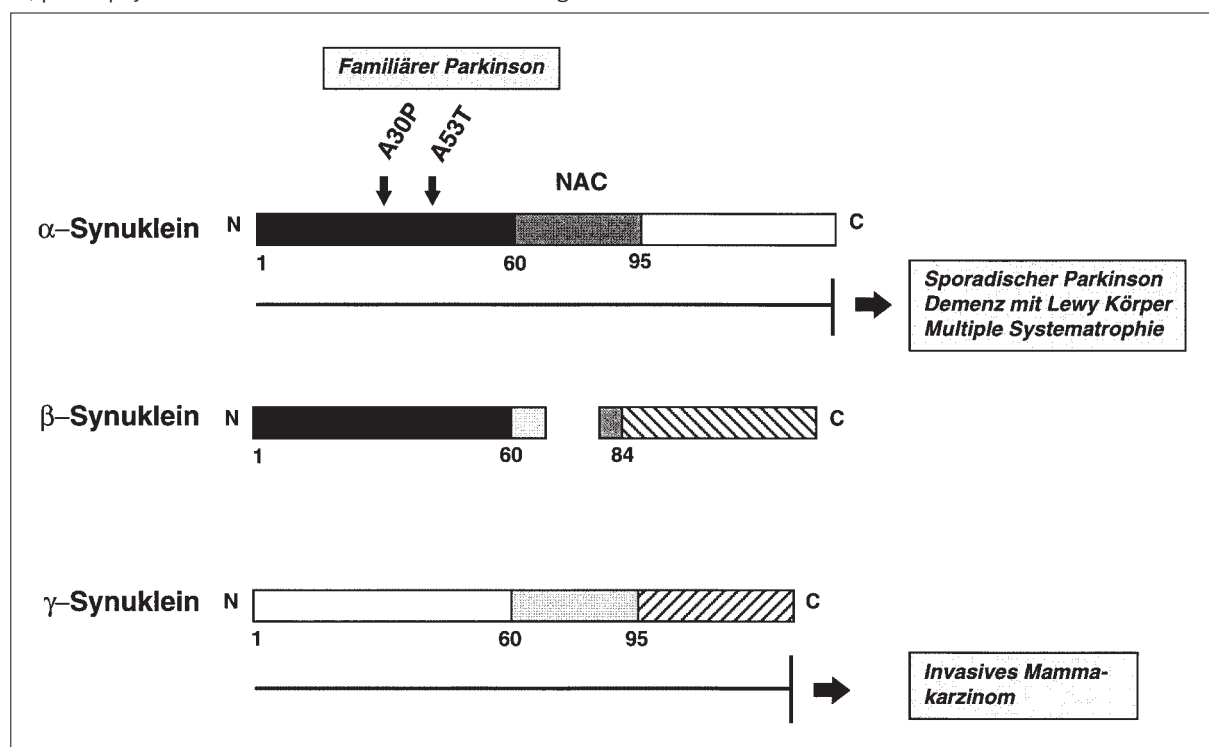
Systematrophie, die progressive supranukleäre Paralyse, die kortikobasale Degeneration, die Demenz mit Lewy-Körpern und die familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (Tab. 1). Jüngere Untersuchungen haben gezeigt, dass dieser sowohl klinisch als auch neuropathologisch sehr heterogenen Krankheitsgruppe im wesentlichen die abnorme Ablagerung zweier Proteine in Form von Filamentaggregaten gemeinsam ist. Es handelt sich dabei einerseits um das präsynaptische Protein  $\alpha$ -Synuklein und andererseits um das Mikrotubulus-assoziierte Protein Tau (Tab. 1). Je nach Art der Proteinablagerung wer-

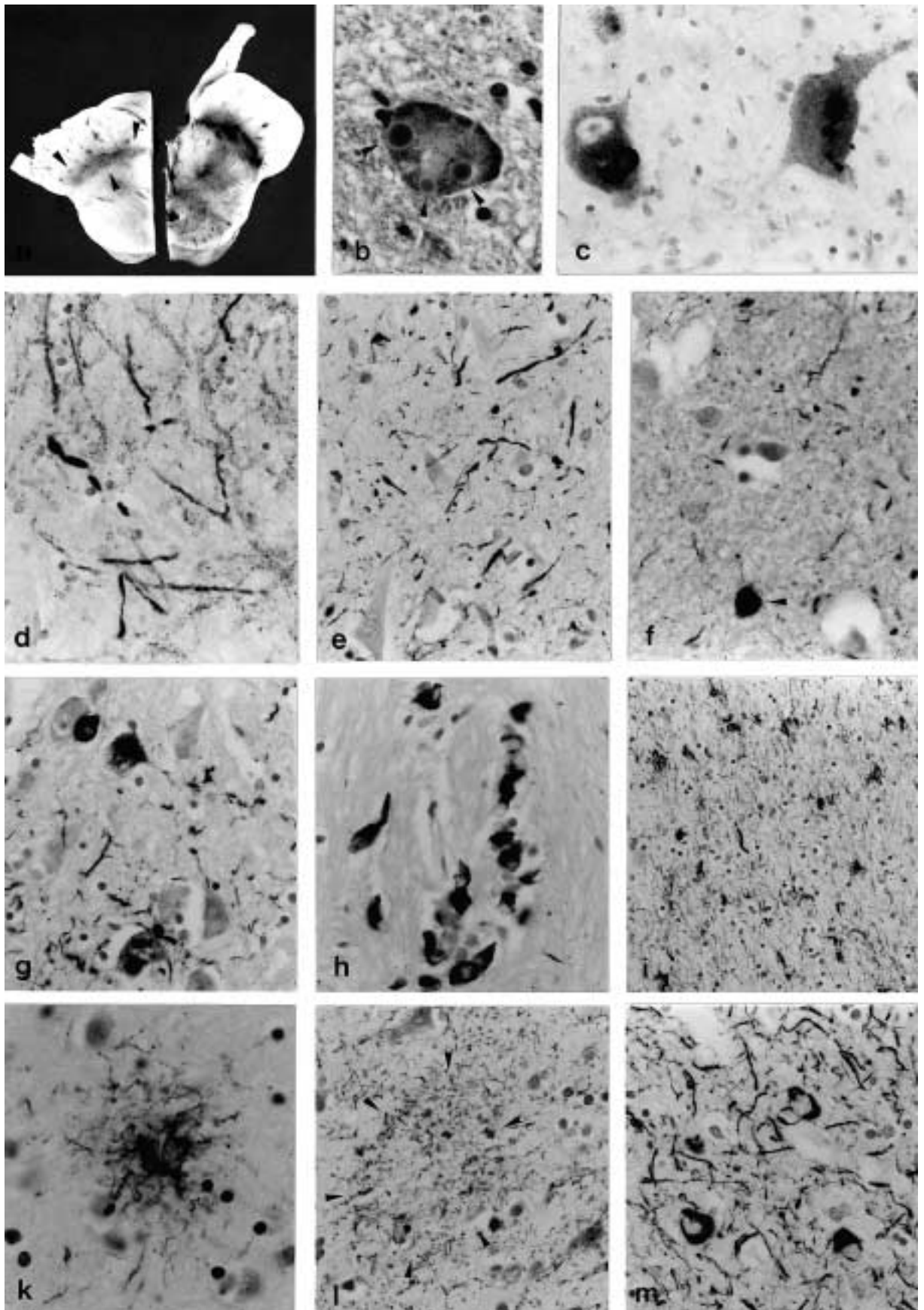
den demzufolge diese Erkrankungen nach neuer Terminologie als  $\alpha$ -Synukleinopathien oder als Tauopathien bezeichnet.

### $\alpha$ -Synuklein

Zur Familie der Synukleine gehören die Proteine  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Synuklein (Abb. 1).  $\alpha$ -Synuklein ist ein 140-Aminosäure-langes präsynaptisches Protein, dessen Genlokus auf Chromosom 4 lokalisiert ist.  $\beta$ - und  $\gamma$ -Synuklein werden ihrerseits durch Gene auf Chromosom 5 und 10 kodiert [1].

**Abbildung 1**  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Synuklein. Struktur und assoziierte Erkrankungen.





◀ **Abbildung 2**  
**a–m**

- a) Makroskopische Ansicht der Substantia nigra (Pfeilspitzen). Diese ist bei der Parkinson-Krankheit im Vergleich zur Norm (rechts) deutlich abgeblasst.
- b–d) *Parkinson-Krankheit, Substantia nigra.*
- b) Lewy-Körper (Pfeilspitzen) in einer dopaminergen Nervenzelle. Hämalaun-Eosin, x 550.
- c) Lewy-Körper und
- d) Lewy-Neuriten. Immunhistochemische Darstellung mit einem Antikörper gegen  $\alpha$ -Synuklein, x 350.
- e) Parkinson-Krankheit. Zahlreiche Lewy-Neuriten im CA2–3 Sektor des Hippocampus. Antikörper gegen  $\alpha$ -Synuklein, x 350.
- f) Demenz mit Lewy-Körper. Gyrus cinguli. Lewy-Körper (Pfeilspitze) und kleine fadenförmige Lewy-Neuriten. Antikörper gegen  $\alpha$ -Synuklein, x 550.
- g, h) *Multiple Systematrophie. Basis pontis.*
- g) Einschlüsse in Neuronen und deren Zellfortsätzen.
- h) Zytoplasmatische Einschlüsse in Oligodendrozyten. Antikörper gegen  $\alpha$ -Synuklein, x 350.
- i–k) *Progressive supranukleäre Paralyse. Nucleus subthalamicus.*
- i) Zahlreiche neuronale und gliale Nervenzelleinschlüsse.
- k) Ausschnitt aus i. Sogenannter «tufted astrocyte». Antikörper AT8 gerichtet gegen ein abnorm phosphoryliertes Epitop des Tau-Proteins. x 175 (i), x 550 (k).
- l) Kortikobasale Degeneration. Gyrus cinguli. Astrozytäre Plaques (Pfeilspitzen markieren äussere Begrenzung). AT8, x 350.
- m) Frontotemporale Demenz und Parkinsonismus (FTDP-17). Frontaler Kortex, Kasus aus [49]. Tau-Einschlüsse in Neuronen und Nervenzellfortsätzen. AT8, x 350.

Während  $\alpha$ - und  $\beta$ -Synuklein praktisch ausschliesslich im zentralen Nervensystem exprimiert werden [2], wird  $\gamma$ -Synuklein vorwiegend im peripheren Nervensystem exprimiert [3]. Über die physiologische Funktion von  $\alpha$ -Synuklein ist nur wenig bekannt. Vor allem aufgrund seiner Lokalisation in präsynaptischen Endigungen von Nervenzellfortsätzen wird dem Protein eine potentielle Rolle in der Synaptogenese zugeschrieben. Weiter wird  $\alpha$ -Synuklein mit der neuronalen Plastizität, dem axonalen Vesikeltransport und mit der Aufnahme und Abgabe von Neurotransmittern in Verbindung gebracht [4]. Eine Rolle von  $\alpha$ -Synuklein in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wurde erstmals vermutet, als ein Spaltprodukt des Proteins als sogenannte «non-amyloid» Komponente in senilen Plaques der Alzheimer-Krankheit beschrieben wurde [5]. Endgültig ins Rampenlicht rückte  $\alpha$ -Synuklein jedoch erst mit der Entdeckung von Mutationen auf dem  $\alpha$ -Synukleingenen (A30P und A53T), die für seltene familiäre Formen der Parkinson-Krankheit ursächlich verantwortlich sind (Abb. 1) [6, 7; zur Übersicht siehe nachfolgenden Beitrag von T. Gasser in diesem Heft). Es sei in diesem Zusammenhang lediglich der Vollständigkeit wegen erwähnt, dass  $\gamma$ -Synuklein und ein bei invasiven Mammakarzinomen exprimiertes Protein (BCSG1) identisch zu sein scheinen (Abb. 1) [8].

## **$\alpha$ -Synukleinopathien**

### **Parkinson-Krankheit**

Neuropathologisch ist die Parkinson-Krankheit durch einen markanten Verlust pigmentierter dopaminergener Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra charakterisiert (Abb. 2a). Patho-

gnomonischer Hauptbefund sind intraneuronal gelegene eosinophile Einschlusskörper, die Lewy-Körper (Abb. 2b, c und f). Diese finden sich neben der Substantia nigra auch in zahlreichen Kerngebieten des Hirnstamms (z.B. im Locus coeruleus und im dorsalen motorischen Vaguskern), aber auch supratentoriell, wie beispielsweise im Nucleus basalis Meynert und im Hypothalamus. Ultrastrukturell bestehen Lewy-Körper aus Aggregaten meist gerader, teils aber auch paarig gewundener Intermediärfilamente mit Durchmessern zwischen 5 und 20 Nanometern. Die bis vor kurzer Zeit noch als Goldstandard angesehene immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen Ubiquitin, ein im Abbau abnormer Proteine involviertes Protein, zeigte zudem auch Einschlüsse in Nervenzellfortsätzen, die sogenannten Lewy-Neuriten (Abb. 2d, e und f). Unter anderem finden sich diese abnormen Neuriten klassischerweise in der CA2-3-Region des Hippocampus (Abb. 2e). Mit spezifisch gegen  $\alpha$ -Synuklein gerichteten Antikörpern konnten Spillantini et al. als erste zeigen, dass Lewy-Körper und Lewy-Neuriten immunoaktiv für  $\alpha$ -Synuklein sind. Dies traf sowohl für Lewy-Körper und Lewy-Neuriten der sporadischen als auch für die aufgrund von  $\alpha$ -Synukleingenen-Mutationen bedingten familiären Formen der Parkinson-Krankheit zu (Abb. 2c, d und e) [9]. Weiter haben semiquantitative Studien ergeben, dass das volle Ausmass der «Lewy-Pathologie» erst unter Zuhilfenahme gegen  $\alpha$ -Synuklein gerichteter Antikörper zu Tage tritt und demzufolge die Anwendung dieser Antikörper die heutzutage sensitivste Methode zum Nachweis von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten ist [10].

Die pathogenetischen Mechanismen, die zur abnormen Aggregation von  $\alpha$ -Synukleinfilamenten mit anschliessender Ausbildung von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten führen, sind weit-

gehend unbekannt. Diskutiert werden unter anderem ein abnormer intrazellulärer Proteintransport, eine Störung des axonalen Flusses und die Filamentaggregation begünstigende Faktoren wie beispielsweise oxidativer Stress (zur Übersicht s. [4]). In-vitro-Studien haben zeigen können, dass sowohl der Wildtyp als auch mutierte Formen von  $\alpha$ -Synuklein fibrilläre Aggregate bilden können [11]. Bis heute bleibt aber die Frage ungelöst, was letztlich zum neuronalen Zelltod führt. Die Annahme, dass Lewy-Körper selbst neurotoxisch wirken, ist eher unwahrscheinlich. Einerseits finden sich bei der postmortalen neuropathologischen Untersuchung von Parkinson-Patienten Lewy-Körper und Lewy-Neuriten meist in gesunden, nicht degenerierenden Neuronen, und andererseits lassen sich Lewy-Körper oftmals auch in Altersgehirnen asymptomatischer Patienten nachweisen [12]. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die filamentäre Aggregation von  $\alpha$ -Synuklein in Form von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten allenfalls neuroprotektiv wirken könnte [12, 13]. Diese Annahme wird durch aktuelle In-vitro-Studien unterstützt, wonach im Gegensatz zum Wildtyp eine mutierte Form von  $\alpha$ -Synuklein (A30P) die Ausbildung von oligomeren  $\alpha$ -Synuklein-Protofibrillen beschleunigt, jedoch die Fibrillenbildung und damit letztlich die Entstehung von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten hemmt [14].

#### Demenz mit Lewy-Körpern

Die Demenz mit Lewy-Körpern ist eine erst seit relativ kurzer Zeit bekannte Demenzform, scheint jedoch unter den sogenannten «nicht-Alzheimer» Demenzformen zusammen mit der frontotemporalen Demenz die häufigste Vertreterin zu sein [15]. Klinisch ist die Demenz mit Lewy-Körpern vor allem durch progrediente kognitive Leistungsmin- derung charakterisiert, wobei in Frühstadien diese Defizite meist fluktuierend auftreten. Hinzu kommen visuelle Halluzinationen und Parkinson-ähnliche extrapyramidale Symptome [16]. Wie bei der Parkinson-Krankheit sind Lewy-Körper und Lewy-Neuriten die pathognomonischen Hauptbefunde, wobei jedoch bezüglich Lokalisation bzw. topographisch anatomischer Verteilung derselben erhebliche Unterschiede bestehen. Während bei der Parkinson-Krankheit einzelne Lewy-Körper im Grosshirnkortex vorkommen können, sind es gerade diese kortikalen Lewy-Körper, welche bei der Demenz mit Lewy-Körpern vorherrschen. Wie bei der Parkinson-Krankheit wurde  $\alpha$ -Synuklein auch als biochemischer Hauptbestandteil der Lewy-Körper und Lewy-Neuriten bei der Demenz

mit Lewy-Körpern beschrieben (Abb. 2f) [9, 17]. Weiter haben Galvin et al. kürzlich über bis anhin unbekannte axonale Veränderungen in Form von dystrophen Neuriten und axonalen Sphroiden im Hippocampus von Parkinson- und Demenz mit Lewy-Körper-Fällen berichtet, bei denen neben  $\alpha$ -Synuklein interessanterweise auch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Synuklein mitbeteiligt sind [18]. Demenz mit Lewy-Körper-Fällen, bei denen sich neuropathologisch neben Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten auch zahlreiche Alzheimer-Veränderungen nachweisen lassen, werden als Lewy-Körper-Variante der Alzheimer-Krankheit bezeichnet. Diese Fälle sind deshalb von besonderem Interesse, weil  $\alpha$ -Synuklein und Tau-Ablagerungen gemeinsam vorkommen (s. unten).

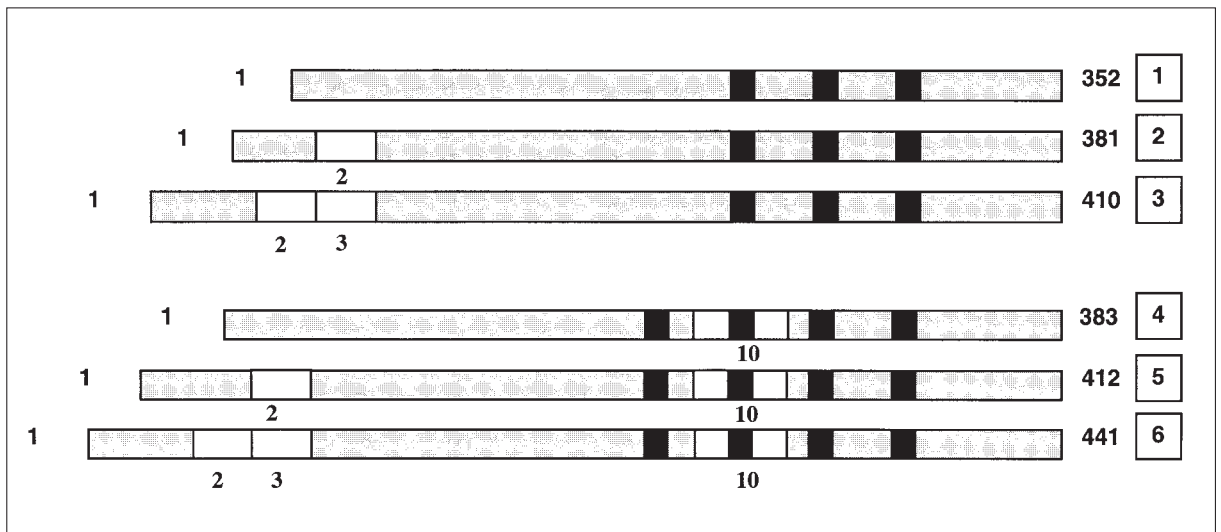
Mit der Verfügbarkeit von gegen  $\alpha$ -Synuklein gerichteten Antikörpern wurde eine Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen auf das Vorhandensein dieser abnormen Proteinablagerungen hin getestet. Während diese Untersuchungen für das Gros dieser Erkrankungen negativ ausfiel, wurde, wie nachfolgend aufgeführt,  $\alpha$ -Synuklein überraschenderweise als Hauptproteinbestandteil neuronaler und glialer Einschlüsse der multiplen Systematrophie entdeckt. Es sei hier lediglich der Vollständigkeit wegen erwähnt, dass neben Tau-Protein-Ablagerungen  $\alpha$ -Synuklein auch in neuronalen Einschlüssen der Hallervorden-Spatz-Krankheit nachgewiesen wurde [19, 20].

#### Multiple Systematrophie

Die multiple Systematrophie ist eine spezifische neurodegenerative Erkrankung, welche sich klinisch durch Parkinsonismus, zerebelläre Ataxie und autonome Dysfunktion auszeichnet, wobei diese Symptome von Fall zu Fall in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein können [21]. Anlässlich einer kürzlich stattgefundenen Expertenkonferenz wurden die für multiple Systematrophie gültigen Diagnosekriterien neu definiert ([22]; s. auch den Beitrag von G. K. Wenning in diesem Heft). Neuropathologisch zeigen Gehirne mit multipler Systematrophie eine in unterschiedlicher Ausprägung vorkommende Atrophie von Hirnstamm, Kleinhirn und Putamen. Diese Veränderungen gehen mit entsprechendem Neuronenverlust und Gliose einher, wobei insbesondere auch die weisse Substanz mitbetroffen ist. Pathognomonischer Hauptbefund der multiplen Systematrophie sind distinkte Einschlüsse im Zytoplasma von Oligodendrogliazellen, die sogenannten glialen zytoplasmatischen Einschlüsse (Abb. 2h). Ultrastrukturell bestehen diese nicht membrangebun-

**Abbildung 3**

Schematische Darstellung der 6 Tau-Isoformen im humanen Gehirn. Regionen, welche allen Isoformen gemeinsam sind, sind grau gezeichnet. Die durch alternatives Splicing der Exone 2, 3 und 10 resultierenden Inserts sind weiss gehalten. Die 3 oder 4 in der Mikrotubulus-Bindungsdomäne vorhandenen «tandem repeats» sind als schwarze Balken repräsentiert. Im fetalen Hirn wird lediglich die kürzeste Isoform exprimiert (1), während im Erwachsenenhirn alle 6 Isoformen (1–6) vorkommen.



denen Einschlüsse aus Aggregaten von Filamenten mit Durchmessern zwischen 5 und 10 Nanometern. Zahlreiche immunhistochemische Studien haben zeigen können, dass diese Einschlüsse, wie Lewy-Körper und Lewy-Neuriten bei der Parkinson-Krankheit und der Demenz mit Lewy-Körpern, aus  $\alpha$ -Synuklein bestehen (zur Übersicht s. [23, 24]). Weitere Einschlüsse finden sich in Kernen von Oligodendrogliazellen, in Zytoplasma und Kernen von Neuronen sowie in Axonen, und all diese Einschlüsse bestehen aus  $\alpha$ -Synuklein (Abb. 2g und h). Eine bis heute ungeklärte Frage ist, weshalb das präsynaptische axonale Protein  $\alpha$ -Synuklein unter pathologischen Bedingungen Filamentaggregate in Gliazellen bilden kann.  $\alpha$ -Synuklein enthaltende Filamenteinschlüsse wurden zudem auch in Astrozyten und Oligodendrozyten in fortgeschrittenen Fällen der Parkinson-Krankheit beschrieben [25].

### Tau-Protein

Tau ist ein neuronales, praktisch ausschliesslich in Axonen vorkommendes Mikrotubulus-assoziiertes Phosphoprotein, welches sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem exprimiert wird. Durch die Bindung an Mikrotubuli spielt Tau eine fundamentale Rolle in der Aufrechterhaltung des axonalen Flusses. Das Tau-Gen ist auf Chromosom 17q21 lokalisiert und besteht aus insgesamt 15 Exonen. Durch alternatives Splicing der Exone 2, 3 und 10 werden im menschlichen Erwachsenenhirn insgesamt sechs Isoformen unterschiedlicher Länge exprimiert. Ein we-

sentlicher Unterschied besteht in der Anwesenheit von entweder 3 oder 4 sogenannten Tandem repeats in der Mikrotubulus-Bindungsdomäne des Moleküls, wobei das Splicing von Exon 10 zu 4 dieser Tandem repeats führt. Demzufolge werden im adulten Gehirn je drei Isoformen mit 3- oder 4-repeats unterschieden (Abb. 3). Alternatives Splicing und Tau-Phosphorylierung sind entwicklungsabhängig. Während im fetalen Hirn lediglich die kürzeste Isoform in starkem Phosphorylierungszustand exprimiert wird, sind es im Erwachsenenhirn alle sechs Isoformen, die allerdings nur schwach phosphoryliert sind (Abb. 3) (zur Übersicht s. [26]).

Zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen sind durch abnorme filamentäre Tau-Protein-Ablagerungen in Nervenzellen charakterisiert und werden deshalb unter dem Begriff der Tauopathien zusammengefasst (Tab. 2) (zur Übersicht s. [27, 28]). Bekannteste Vertreterin in dieser Gruppe ist sicher die Alzheimer-Krankheit, bei der neben extrazellulären Proteinablagerungen (A $\beta$ -Amyloid) in Form seniler Plaques auch intrazelluläre Proteinablagerungen gefunden werden, die sogenannten neurofibrillären Läsionen (neurofibrilläre «tangles», «threads» und dystrophe Neuriten seniler Plaques) [29]. Ultrastrukturell bestehen diese Neurofibrillen aus der Aggregation abnormer fibrillärer Strukturen, den sogenannten «paired helical filaments» (d.h. doppelsträngige Fasern, deren Einzelfasern spiralig umeinander gewunden sind) und gestreckten Einzelfasern («straight filaments»). Diese Filamente bestehen im wesentlichen aus Tau-Protein, wobei alle sechs Isoformen

**Tabelle 2** Neurodegenerative Erkrankungen mit filamentären Tau-Protein-Ablagerungen.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| Alzheimer-Krankheit                                                   |
| Down-Syndrom (Trisomie 21)                                            |
| Pick-Krankheit                                                        |
| Silberkornkrankheit                                                   |
| «Tangle only»-Demenz                                                  |
| kortikobasale Degeneration                                            |
| progressive supranukleäre Paralyse                                    |
| familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus (FTDP-17)         |
| amyotrophe Lateralsklerose und Parkinsonismus-Demenz-Komplex auf Guam |
| Niemann-Pick-Krankheit Typ C                                          |
| subakute sklerosierende Panenzephalitis                               |
| Dementia pugilistica                                                  |
| myotone Dystrophie                                                    |
| Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit mit Tangles                  |
| presenile Demenz mit Tangles und Verkalkungen                         |
| zerebrale Prion-Protein-Amyloid-Angiopathie                           |
| Hallervorden-Spatz-Krankheit                                          |

mitbeteiligt sind. Anders als das normale Tau, liegt das Tau-Protein bei der Alzheimer-Krankheit in einem abnormen hyperphosphorylierten Zustand vor und verliert dadurch die Fähigkeit, Mikrotubuli zu binden und zu stabilisieren, so dass der davon abhängige axonale Transport zusammenbricht. Damit ist die abnorme Tau-Phosphorylierung eine der Ursachen des Neuronenuntergangs der Alzheimer-Krankheit [30].

## Tauopathien

Wie oben erwähnt, wird unter dem Begriff Tauopathien eine Vielzahl sehr unterschiedlicher neurodegenerativer Erkrankungen subsumiert, denen abnorme filamentäre Tau-Protein-Ablagerungen gemeinsam sind (Tab. 2). Im Zusammenhang mit den Parkinson-plus-Syndromen sind insbesondere die progressive supranukleäre Paralyse, die kortikobasale Degeneration und die familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus zu erwähnen.

### Progressive supranukleäre Paralyse und kortikobasale Degeneration

Es würde den Rahmen dieser Ausführungen sprengen, auf die klinischen und neuropathologischen

Einzelheiten der progressiven supranukleären Paralyse und kortikobasalen Degeneration einzugehen, und es sei deshalb lediglich auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [27, 31–34]. Progressive supranukleäre Paralyse und kortikobasale Degeneration sind beide durch ausgedehnte Tau-Protein-Ablagerungen im Grosshirn und Hirnstamm charakterisiert, wobei neben dem Grosshirnkortex vor allem auch subkortikale Kerngebiete und Marklager mitbetroffen sind. Neben zahlreichen filamentären neuronalen Tau-Ablagerungen, welche sich in Form und ultrastrukturellem Aufbau von denjenigen der Alzheimer-Krankheit unterscheiden, sind es vor allem gliale astrozytäre Tau-Einschlüsse, welche für diese beiden Erkrankungen typisch sind. Bei der progressiven supranukleären Paralyse finden sich diese astrozytären Tau-Ablagerungen in Form von sogenannten «tufted astrocytes», während wir bei der kortikobasalen Degeneration von astrozytären Plaques («astrocytic plaques») sprechen (Abb. 2i, k und l). Im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit, deren neurofibrilläre Läsionen aus allen sechs Tau-Isoformen bestehen, scheinen abnorme Tau-Filamente bei der progressiven supranukleären Paralyse und kortikobasalen Degeneration lediglich aus 4-repeat-Isoformen zu bestehen [35].

### Familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus

Unter dem klinisch sehr breit gefassten Begriff der frontotemporalen Demenz wird eine ganze Reihe neuropathologisch sehr unterschiedlicher Entitäten zusammengefasst. Es sind dies die Pick-Krankheit, die Demenz vom frontalen Typ (einschliesslich der sogenannten Motoneuronen-Variante), seltene Formen frontal betonter Fälle der Alzheimer-Krankheit und KBD und eine familiäre Form der frontotemporalen Demenz, welche mit Parkinsonismus einhergeht (FTDP) [36, 37]. Wie aus dem Namen hervorgeht, ist die familiäre frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus klinisch durch eine frontal betonte Demenz und Parkinson-ähnliche Symptome charakterisiert. Weiter ist diesen Familien gemeinsam, dass Linkeage-Studien den Genloкус auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert haben und zwar in einer Region, in der unter anderem auch das Tau-Gen liegt (17q21). Aus diesem Grund wurden anlässlich einer Konsensuskonferenz diese familiären Fälle als eigene Entität unter dem Begriff FTDP-17 («familial frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17») zusammengefasst [38]. Neuropathologisch

sind diese Fälle durch ausgedehnte filamentäre Tau-Protein-Ablagerungen vor allem im Grosshirn (Kortex, subkortikale Kerngebiete, Marklager) und Hirnstamm charakterisiert, wobei sowohl Neuronen als auch Gliazellen (Oligodendrozyten, Astrozyten) betroffen sind (Abb. 2m) [39]. Schliesslich wurden im Sommer 1998 von drei Forschungsgruppen zeitgleich erstmals Mutationen auf dem Tau-Gen als Ursache der FTDP-17 beschrieben [40–42]. Bis heute sind zahlreiche Familien und an die 20 verschiedene Mutationen auf dem Tau-Gen bekannt. Diese Mutationen können in zwei Gruppen eingeteilt werden: (1.) Mutationen, welche das alternative Splicing von Exon 10 beeinflussen und damit zur vermehrten Produktion der 4-repeat-Tau-Isoformen führen (s. oben), und (2.) Mutationen, welche die Bindungsfähigkeit von Tau an die Mikrotubuli verhindern. Das alternative Splicing von Exon 10 wird vor allem durch Mutationen in einer sogenannten «stem-loop structure» im Intron 10 und durch einige im Exon 10 selbst gelegene Mutationen beeinflusst. Diese Mutationen führen zu einem Überschuss an 4-repeat-Isoformen, welche schliesslich in filamentärer Form in Nervenzellen abgelagert werden. Andere Exon-10-Mutationen vermindern die Bindungsfähigkeit der mutierten 4-repeat-Isoformen an die Mikrotubuli, was zu abnormer Filamentaggregation ausschliesslich dieser Isoformen führt. Ausserhalb von Exon 10 gelegene Mutationen (Exone 9, 12 und 13) beeinflussen die Bindungsfähigkeit sowohl der 3- als auch der 4-repeat-Isoformen, und abnorme Tau-Filamentablagerungen bestehen deshalb in diesen Fällen aus allen sechs (mutierten) Isoformen. Je nach Lokalisation der Mutation auf dem Tau-Gen, verbunden mit der daraus resultierenden unterschiedlichen Expression der Tau-Isoformen, können bei der FTDP-17 klinisch-pathologisch sehr unterschiedliche Phänotypen beobachtet werden, wobei diese ein breites Spektrum von Krankheiten umfassen können, wie beispielsweise die Alzheimer-Krankheit, progressive supranukleäre Paralyse, kortikobasale Degeneration oder die Pick-Krankheit. Anhand der FTDP-17, dem Prototyp einer Tauopathie, konnte erstmals demonstriert werden, dass Tau per se zur Neurodegeneration führen kann (für ausführliche Übersichten s. [39, 43, 44]).

#### Ausblick

Abnorme Proteinablagerungen beschränken sich nicht nur auf die Parkinson-plus-Syndrome. Vielmehr muss heute davon ausgegangen werden, dass ein Grossteil neurodegenerativer Erkrankungen

durch entweder intra- oder extrazelluläre Proteinablagerungen charakterisiert ist. Extrazelluläre Proteinablagerungen werden beispielsweise bei der Alzheimer-Krankheit (A $\beta$ -Amyloid) oder bei den übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (Prionen-Protein) beobachtet. Intrazellulär finden sich abnorme Proteinansammlungen neben den diskutierten  $\alpha$ -Synukleinopathien und Tauopathien, beispielsweise auch bei den Polyglutamin- bzw. Trinukleotid-Erkrankungen (Huntington-Krankheit, spinocerebelläre Ataxien). Daneben gibt es eine ganze Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, bei denen immunhistochemisch Ubiquitin-positive Nervenzelleinschlüsse nachgewiesen werden können, wobei allerdings das zugrundeliegende Protein bis heute noch nicht eruiert werden konnte. In die Gruppe dieser «Ubiquitin»-Erkrankungen gehören beispielsweise die amyotrophe Lateralsklerose, die Demenz vom frontalen Typ einschliesslich ihrer Motoneuronen-Variante oder die neuroaxonale Dystrophie [45]. Diese Erkenntnisse haben wesentlich dazu beigetragen, dass bis anhin voneinander als unabhängig angesehene neurodegenerative Erkrankungen, anhand der ihnen gemeinsamen Proteinablagerungen in Nervenzellen, zu neuen Entitäten reklassifiziert werden konnten.  $\alpha$ -Synukleinopathien, Tauopathien, Polyglutamin- und «Ubiquitin»-Erkrankungen gehören zu den zahlenmässig häufigsten Vertreter dieser sogenannten Proteinopathien [46, 47]. Zukünftige therapeutische Strategien werden demzufolge darauf abzielen müssen, diese abnormen Proteinablagerungen und die daraus resultierende Ausbildung filamentärer Nervenzelleinschlüsse zu verhindern. Ein wichtiges Forschungsinstrument auf diesem Weg ist die weitere Entwicklung transgener Tiermodelle [48].

#### Danksagung:

Professor A. Probst sei für die kritische Durchsicht des Manuskripts herzlich gedankt.

#### Literatur

- 1 Clayton DF, George JM. The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *TINS* 1998;21:249–54.
- 2 Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett* 1994;345:27–32.
- 3 Akopian AN, Wood JN. Peripheral nervous system-specific genes identified by subtractive cDNA cloning. *J Biol Chem* 1995;270:21264–70.
- 4 Hashimoto M, Masliah E. Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999;9:707–20.

- 5 Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, de Silva HA, et al. The precursor protein of non-A $\beta$  component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron* 1995;14:467–75.
- 6 Polymeropoulos MHC, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045–7.
- 7 Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Nature Gen* 1998;18:106–8.
- 8 Ji H, Liu YE, Wang M, Liu J, Xiao G, Joseph BK, et al. Identification of a breast cancer-specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing. *Cancer Res* 1997;57:759–64.
- 9 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839–40.
- 10 Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6469–73.
- 11 Giasson BI, Uryu K, Trojanowski JQ, Lee VM. Mutant and wild type human alpha-synucleins assemble into elongated filaments with distinct morphologies in vitro. *J Biol Chem* 1999;274:7619–22.
- 12 Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:879–84.
- 13 Tompkins MM, Hill WD. Contribution of somal Lewy bodies to neuronal death. *Brain Res* 1997;775:24–9.
- 14 Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Williamson RE, Lansbury PT. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both  $\alpha$ -synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:571–6.
- 15 Lowe J. Degenerative non-Alzheimer dementias. *Brain Pathol* 1997;7:1047–51.
- 16 McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 1996;47:1113–24.
- 17 Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998;152:879–84.
- 18 Galvin JE, Kunihiro U, Lee VM, Trojanowski JQ. Axon pathology in Parkinson's disease and Lewy body dementia hippocampus contains  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13450–5.
- 19 Arawaka S, Saito Y, Murayama S, Mori H. Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 is immunoreactive for  $\alpha$ -synuclein. *Neurology* 1998;51:887–9.
- 20 Wakabayashi K, Yoshimoto M, Fukushima T, Koide R, Horikawa Y, Morita T, et al. Widespread occurrence of  $\alpha$ -synuclein/NACP-immunoreactive neuronal inclusions in juvenile and adult-onset Hallervorden-Spatz disease with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:363–8.
- 21 Wenning GK, Quinn NP. Parkinsonism: multiple system atrophy. *Baillieres Clin Neurol* 1997;6:187–204.
- 22 Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998;74:189–92.
- 23 Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1099–111.
- 24 Dickson DW, Lin W, Liu WK, Yen SH. Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy. *Brain Pathol* 1999;9:721–32.
- 25 Wakabayashi K, Hayashi S, Yoshimoto M, Kudo H, Takahashi H. NACP/ $\alpha$ -synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 2000;99:14–20.
- 26 Goedert M, Trojanowski JQ, Lee VM. The neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. In: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, eds. The molecular and genetic basis of neurological diseases. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 613–27.
- 27 Tolnay M, Probst A. Review: tau protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:171–87.
- 28 Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *TINS* 1998;21:428–33.
- 29 Probst A, Langui D, Ulrich J. Alzheimer's disease: a description of the structural lesions. *Brain Pathol* 1991;1:229–39.
- 30 Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Tau pathology generated by overexpression of tau. *Am J Pathol* 1999;155:1781–5.
- 31 Litvan I. The clinical and pathologic hallmarks of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 1997;10:346–50.
- 32 Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Brewer RP, Mirra SS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 1997;48:959–69.
- 33 Bergeron C, Davis A, Lang AE. Corticobasal ganglionic degeneration and progressive supranuclear palsy presenting with cognitive decline. *Brain Pathol* 1998;8:355–65.
- 34 Feany MB, Mattiace LA, Dickson DW. Neuropathologic overlap of progressive supranuclear palsy, Pick's disease and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:53–67.
- 35 Sergeant N, Wattez A, Delacourte A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 1999;72:1243–9.
- 36 Jackson M, Lowe J. The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathol* 1996;91:127–34.
- 37 Lowe J. Establishing a pathological diagnosis in degenerative dementias. *Brain Pathol* 1998;8:403–6.
- 38 Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Johnes MZ, D'Amato CJ, Gilman S, et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706–15.
- 39 Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998;8:387–402.

- 
- 40 Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice site mutations in tau with the inherited dementia FTDT-17. *Nature* 1998;393:702-5.
- 
- 41 Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:7737-41.
- 
- 42 Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998;43:815-25.
- 
- 43 Buée L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999;9:681-93.
- 
- 44 Goedert M, Crowther RA, Spillantini MG. Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron* 1998;21:955-8.
- 
- 45 Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis, and molecular pathology. *Neuropath Appl Neurobiol* 1998;24:104-17.
- 
- 46 Goedert M, Spillantini MG, Davis SW. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:619-32.
- 
- 47 Hardy J, Gwinn-Hardy K. Genetic classification of primary neurodegenerative diseases. *Science* 1998;282:1075-9.
- 
- 48 Trojanowski JQ, Lee VM. Transgenic models of tauopathies and synucleinopathies. *Brain Pathol* 1999;9:733-9.
- 
- 49 Tolnay M, Spillantini MG, Rizzini C, Eccles D, Lowe J, Ellison D. A new case of frontotemporal dementia and parkinsonism resulting from an intron 10 + 3-splice site mutation in the tau gene: clinical and pathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000;26:368-78.
-