

Fortschritte in der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie ermöglichen lange Lebensqualität

Die Parkinson-Erkrankung ist nicht heilbar aber behandelbar

Im Jahre 1817 veröffentlichte James Parkinson ein „Essay on the Shaking Palsy“, worin er Fälle von Patienten schildert, welche ihm im Rahmen seiner ärztlichen Tätigkeit in einem damaligen Vorort von London aufgrund ihrer typischen Beschwerden aufgefallen waren. Noch heute kann rückblickend die Vielfalt des idiopathischen Parkinson-Syndroms, aber auch atypischer Parkinson-Syndrome, aus dieser sorgfältigen klinischen Beschreibung nachvollzogen werden.

Obwohl diese Erstbeschreibung nun bald 200 Jahre her ist, ist die Ursache der Parkinson-Erkrankung nicht bekannt und diese entsprechend nicht heilbar. Neben dieser ernüchternden Erkenntnis muss aber im Rahmen der Vermittlung einer Erstdiagnose den Patienten und Angehörigen immer auch mit auf den Weg gegeben werden, dass die Erkrankung insbesondere zu Beginn behandelbar, und dass im Falle des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) die Lebenserwartung allenfalls nur leicht verkürzt ist.

Die Parkinson-Erkrankung ist eine häufige Erkrankung, die Prävalenz der über 60-jährigen Betroffenen liegt bei 1%, woraus sich ergibt, dass über 15 000 Menschen in der Schweiz an einem IPS leiden. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Auch wenn die Parkinson-Erkrankung typischerweise eine Erkrankung des älteren Menschen ist, sind ca. 10% der Patienten in unserer Sprechstunde zum Zeitpunkt der Ersterkrankung unter 40 und man spricht in diesem Fall von einem „early-onset parkinsonism“. Die seltenen, in der Regel genetisch bedingten Manifestationen vor dem zwanzigsten Lebensjahr werden als juveniles Parkinson-Syndrom bezeichnet.

Die Kardinal-Symptome des typischerweise asymmetrisch ausgeprägten motorischen Parkinson-Syndroms sind der Rigor im Sinne eines erhöhten Muskeltonus, welcher im Gegensatz zur Spastik nicht geschwindigkeitsabhängig zunimmt sowie eine Pathologie der Stellreflexe im Sinne einer posturalen Instabilität. Grundlegendes Symptom ist aber eine allgemeine Verlangsamung, die sog. Bradykinesie. Neben diesen hypokinetischen Beschwerden des Parkinson-Syndroms kommt es in 70% der Fälle zu einem hyperkinetischen Anteil im Sinne eines Ruhetremors, welcher bei kognitiver Aktivität (z.B. Rückwärtszählen) zunimmt und bei Initiierung einer Bewegung verschwindet. Letzteres ist nahezu pathognomonisch für das IPS. Neben diesem motorischen Parkinson-Syndrom leiden jedoch Patienten und Angehörige häufig sehr viel mehr unter den nicht motorischen Symptomen wie Depressionen, Angststörungen, Apathie, Fatigue, kognitiven Störungen bis hin zur Demenz, psychotischem Erleben, einer autonomen Dysfunktion (Blutdruckschwankungen, Obstipation, sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen (typischerweise im Sinne einer REM-Schlafstörung) sowie einer Störung des Geruchsinnes (Hyposmie).



Prof. Dr. med.
Barbara Tettenborn
St. Gallen



Dr. med.
Stefan Hägele-Link
St. Gallen

Pathophysiologie

1912 beschrieb der Neuropathologe Fritz Jakob Heinrich Lewy erstmals die später nach ihm benannten neuropathologischen Veränderungen, die Lewykörperchen, welche vor allem Alpha-Synuclein enthalten. Er arbeitete in der Arbeitsgruppe von Alois Alzheimer in München, später in Breslau und Berlin, bevor er nach der Machtergreifung der Nationalsozialisten im Sommer 1933, wie ca. 1/3 aller Professoren der damaligen Universität Berlin, aus rassistischen Gründen seine Stelle verlor und 1934 über Grossbritannien in die USA emigrierte. Dort arbeitete er an der University of Pennsylvania weiterhin als Professor der Neuropathologie und änderte später seinen Namen in Frederic Henry Lewey. Im Verlauf konnte ein Zusammenhang zum Auftreten von Lewykörperchen in der Substantia nigra und somit die Beziehung zum Parkinson-Syndrom hergestellt werden (1). Heute wissen wir, dass die Bildung der „Lewy bodies“ zentral für den neurodegenerativen Prozess beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist. Nach den Arbeiten des Neuropathologen Heiko Braak besteht die Hypothese, dass im Krankheitsverlauf eine gewisse Dynamik der Lewy-Pathologie besteht. Demnach beginnt der neuropathologische Prozess im Bereich der motorischen dorsalen Vaguskerne sowie des Riechhirnes, breitet sich im Verlauf über den Hirnstamm aus und erreicht nach einer gewissen Zeit die Substantia nigra, was sich dann klinisch im Sinne des motorischen Parkinson-Syndroms manifestiert (2). Mit Fortschreiten der Neuropathologie kommt es zu einer kortikalen Aussaat. Aus dieser Dynamik der Lewy-Pathologie lassen sich auch alle nicht-motorischen Symptome des Parkinson-Syndroms erklären, sind doch Lewykörperchen bei weitem nicht nur im Gehirn, sondern auch in sympathischen Ganglien, in den Nervenplexus des Magendarmtraktes und in der Haut nachweisbar. Somit kann man beim Parkinson-Syndrom von einer Erkrankung des gesamten Menschen sprechen, welche weit über die Manifestation am Gehirn hinausgeht. So konnte Alpha-Synuclein z.B. in der Mucosa des Colons gefunden werden, einem Phänomen das zukünftig als Biomarker

ker dienen könnte (3). Die möglicherweise primäre Manifestation im Bereich des Magendarmtraktes legt nahe, dass die Erkrankung über den Magendarmtrakt und die Fasern des vegetativen Nervensystems in das Gehirn aufsteigt. Diese Hypothese wird durch kürzlich veröffentlichte Daten einer Arbeitsgruppe der Universität Dresden experimentell gestützt, welche nachweisen konnten, dass Alpha-Synuclein aus dem Magendarmtrakt in das Gehirn aufsteigt bzw. dass dieses Aufsteigen nach Durchtrennung von Fasern des vegetativen Nervensystems unterbunden werden kann (4). Die Ausbreitung im Gehirn ähnelt möglicherweise einem Mechanismus, wie wir ihn von Prionerkrankungen kennen. Letztere Annahme ergibt sich auch aus der Erkenntnis, dass nach Transplantation von dopaminergen Zellen in Post-mortem-Studien festgestellt werden konnte, dass auch die transplantierten, also ursprünglich gesunden Zellen im Verlauf eine Lewykörperchen-Pathologie aufwiesen.

Wichtige Differentialdiagnosen

Wichtige Differentialdiagnosen des IPS sind die Demenz mit Lewykörperchen (LBD), die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Paralyse (PSP), die kortikobasale Degeneration, der Morbus Wilson, eine Manganvergiftung wie sie in Osteuropa bei drogenabhängigen Menschen beschrieben wurde, medikamentös induzierte Parkinsonoide (z.B. nach Neuroleptikaeinsatz), sowie ein vaskuläres Parkinsonsyndrom, welches sich typischerweise im Sinne eines „Lower body parkinsonism“ manifestiert. Entsprechend müssen Zweifel am idiopathischen Parkinson-Syndrom immer gegeben sein, wenn Zeichen langer Bahnen (z.B. positives Babinski-Zeichen), zerebelläre Zeichen, neu und früh aufgetretene autonome Störungen wie Urininkontinenz, Impotenz und orthostatische Hypotension, ein laryngealer Stridor, frühe Stürze im Verlauf der Erkrankung, supranukleäre Augenbewegungsstörungen, Aktionsmyoklonien oder eine unilaterale Apraxie im Sinne eines sogenannten „Alien limb sign“ auftreten.

Therapie

Lange Zeit bestand die Hoffnung eine Ursache der Parkinson-Erkrankung zu finden, um entsprechend eine heilende Therapie entwickeln zu können, was bis heute jedoch nicht gelungen ist. Goldstandard ist weiterhin die Therapie mit L-Dopa immer in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Diese kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils durch die Gabe von Dopaminagonisten (welche mittlerweile alle in einer retardierten Form oder als Pflaster zur Verfügung stehen), COMT-Hemmern (Entacapon, Tolcapon), MAO-B-Hemmern (z.B. Rasagilin), Amantadin oder Anticholinergika ergänzt werden. Je nach Erkrankungsalter wird primär auf die Therapie mit einem Dopaminagonisten (Erkrankungsalter < 70 Jahre) oder direkt mit L-Dopa (Erkrankungsalter über 70 Jahre) begonnen. Die dopaminerge Therapie wird in der Regel gut vertragen, nach Nebenwirkungen wie z.B. Impulskontrollstörungen (Hypersexualität, Spielsucht etc.), Halluzinationen, orthostatische Beschwerden oder initiale Übelkeit muss zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, aber auch im Verlauf,

TAB. 1 Spektrum von nicht-motorischen Symptomen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom	
Neuropsychiatrische Symptome	Depression, Angst, Apathie, Halluzinationen, Delir, Demenz, „Mild cognitive Impairment“, Impulskontrollstörungen, Panikattacken, Fatigue
Gastrointestinale Symptome	Speichelfluss, Dysphagie, Ageusie, Obstipation, Nausea, Erbrechen, Reflux, Stuhlinkontinenz
Schlafstörung	REM-Schlafstörungen, vermehrte Tagesschläfrigkeit, Einschlafattacken, Restless leg-Syndrom, periodische Beinbewegungen, Insomnie, schlafbezogene Atemstörungen, non-REM-Parasomnien
Sensorische Symptome	Schmerz, Hyposmie, Anosmie, Sehstörungen
Autonome Funktionsstörungen	Blasenstörungen, sexuelle Dysfunktion, Hyperhidrosis, orthostatische Hypotension

gezielt gefragt werden. Nach einer initialen „Honeymoon Phase“ mit einem guten Ansprechen auf L-Dopa kommt es jedoch im Verlauf zu einer veränderten Wirkung der dopaminergen Therapie. Die Patienten beschreiben Wirkungsflektuationen, L-Dopa-induzierte Dyskinesien und andere medikamentöse Nebenwirkungen, welche es zunehmend schwieriger machen, das motorische Parkinson-Syndrom in einem gut wirksamen therapeutischen Fenster zwischen Unter- und Überbeweglichkeit einzustellen. Es ist bisher keine Substanz bekannt, welche im Sinne einer Neuroprotektion das Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung verhindert. Auf die Ergebnisse laufender Studien, z.B. mit dem Einsatz eines Nikotinplasters, darf gehofft werden.

Im Langzeitverlauf muss auch rechtzeitig der Einsatz von invasiveren Therapiestrategien erwogen werden. Hierfür stehen die subkutane Gabe des Dopaminagonisten Apomorphin (Apomorphinpumpe) sowie die kontinuierliche intrajejunale Infusion von L-Dopa (Duodopa®) zur Verfügung. Seit Mitte der 80-iger Jahre des letzten Jahrhunderts hat sich darüber hinaus die Tiefen-Hirnstimulation beim fortgeschrittenen Parkinson-Syndrom in der Behandlung etabliert und stellt nach Meinung vieler den wichtigsten Schritt bei der Behandlung des IPS seit Einführung von L-Dopa dar. Im Rahmen der Tiefen-Hirnstimulation werden während eines neurochirurgischen, stereotaktischen Eingriffs Elektroden in bestimmte Kerngebiete (typischerweise Nucleus subthalamicus, Globus pallidus internus) implantiert. Durch elektrische, hochfrequente Stimulation werden diese Strukturen funktionell inaktiviert und so wird das durch die Parkinsonerkrankung entstandene Ungleichgewicht im Gehirn wieder hergestellt. Die Tiefen-Hirnstimulation wirkt auf alle Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms sowie auf Wirkungsflektuationen, und aufgrund der Möglichkeit der Medikamentenreduktion kann das Auftreten von L-Dopa-induzierten Dyskinesien reduziert werden. Die Indikation für die Tiefen-Hirnstimulation muss von einem erfahrenen interdisziplinären Team gestellt und entsprechend in einem interdisziplinären Zentrum durchgeführt werden. Wenn die Indikationsstellung und Patienten-selektion sorgfältig erfolgt, handelt es sich jedoch um eine sehr wirksame und nebenwirkungsarme Therapie. Voraussetzung ist, dass die „Gretchenfrage“ von Seiten des Patienten beantwortet wird, ob die Einschränkung der Lebensqualität durch die Parkinson-Erkrankung so gross ist, dass die, bei sorgfältiger Patientenauswahl geringen Risiken eines stereotaktischen Eingriffes gerechtfertigt sind.

Im Umfeld der Entwicklung der Magnetresonanztomographie sowie der Ultraschalltechnologie hat sich in den letzten Jahren auch

die MR-gesteuerte fokussierte Ultraschallbehandlung entwickelt, welche es zulässt, gezielte Läsionen im Bereich der Basalganglien zu setzen wodurch insbesondere Tremorsyndrome gut zu beeinflussen sind. Die Methode ist CE-zertifiziert und es werden zunehmend klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Bewegungsstörungen gesammelt.

Neben den genannten medikamentösen und invasiven Therapiestrategien haben der Einsatz von Physiotherapie auf neurophysiologischer Grundlage sowie allgemein sportliche Bewegung eine grosse Bedeutung, was zunehmend durch wissenschaftliche Studien gestützt wird. Auch achtsame Bewegungstherapien wie Tai Chi führen zu einer Verbesserung, insbesondere der posturalen Instabilität (5). Die für die Patienten und Angehörigen sehr quälende Hypophonie kann logopädisch z.B. mit dem sogenannten Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) nebenwirkungsarm und effektiv behandelt werden. Diese nicht-medikamentösen Therapiestrategien sollten unbedingt bei allen Patienten ausgeschöpft werden.

Take-Home Message

- ◆ Die Ursache der Parkinson-Erkrankung ist bis heute nicht bekannt und entsprechend ist die Erkrankung nicht heilbar, jedoch insbesondere zu Beginn gut behandelbar
- ◆ Es handelt sich nicht nur um eine Erkrankung des Gehirns. In verschiedenen Organsystemen können die neuropathologischen Korrelate der Parkinson-Erkrankung, die Lewykörperchen, mit ihrem Hauptbestandteil Alpha-Synuclein nachgewiesen werden, wodurch sich auch je nach Organbefall die für Patienten und Angehörige besonders beeinträchtigenden nicht-motorischen Symptome erklären lassen
- ◆ Nach Ausschöpfung aller konservativen Therapiemöglichkeiten sollte rechtzeitig auch an invasive Therapiemöglichkeiten wie die Tiefen-Hirnstimulation oder eine intrajeunale L-Dopa-Infusion gedacht werden
- ◆ Neben den medikamentösen und invasiven Therapiestrategien sollten alle Parkinson-Patienten mit regelmässiger Physiotherapie und Logopädie auf neurophysiologischer Grundlage behandelt werden

Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich beim idiopathischen Parkinson-Syndrom um eine häufige Erkrankung handelt, deren Ursache bis heute nicht bekannt und die entsprechend nicht heilbar ist.

Dank Fortschritten in der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie ist jedoch diese Erkrankung heutzutage gut behandelbar und es besteht die Möglichkeit, lange eine Lebensqualität der betroffenen Menschen zu erhalten. Auch die Möglichkeit des Einsatzes invasiver Therapien wie der Tiefen-Hirnstimulation sollte rechtzeitig geprüft werden.

Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn

Chefärztin Klinik für Neurologie
Kantonsspital St. Gallen, Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
barbara.tettenborn@kssg.ch

Dr. med. Stefan Hägele-Link

Leitender Arzt/Stv. Chefarzt, Klinik für Neurologie
Kantonsspital St. Gallen, Rorschacher Strasse 95, 9000 St. Gallen
stefan.haegle-link@kssg.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol.* 2013 Jan;9(1):13-24.
2. Braak, H, et al Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease *Neurobiology of Aging* 24 (2003) 197–211.
3. Shannon, K et al Alpha-Synuclein in Colonic Submucosa in Early Untreated Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, Vol. 27, No. 6, 2012, Pp 709-715.
4. Pan-Montojo F et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports* 2012;2:898. E. pub 2012 Nov 30
5. Fuzhong L et al. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2012;366:511-9