



Parkinson-Syndrom Einblicke-Ausblicke

Vortrag Parkinson-Selbsthilfegruppe 22.01.2019



Parkinson-Syndrom kurz und bündig

- Nach der Alzheimer-Demenz mit 250.000 Erkrankten in Deutschland zweithäufigste sog. „neurodegenerative“ Erkrankung.
- 1,2 Mio. Betroffene in der EU
- Die Diagnose wird auch heute noch meist sehr spät gestellt, Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 60% der Zellen der Substantia nigra zugrunde gegangen sind, bis typische Parkinson-Symptome auftreten.
- Parkinson-Symptome treten auf, wenn der Dopamingehalt in der Muskulatur um 70-80% abgesunken ist!
- Insofern ist die Parkinson-Forschung daran interessiert, die Krankheit schon in einem möglichst frühen Stadium vor Ausbruch der Symptome zu diagnostizieren.



Pathogenese (Krankheitsentstehung)

- Die Parkinson-Krankheit zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen.
- Kennzeichen auf Zellebene ist die abnorme Akkumulation und Ablagerung von aggregiertem α -Synuclein, vorwiegend, aber keineswegs ausschliesslich, in den dopaminergen Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) in Form intrazellulärer Einschlusskörperchen, der «Lewy bodies» (LB).
- Dies führt zu einem Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und sekundär zu einem Mangel an Dopamin im Putamen und Nucleus caudatus.



Ursachen: letztlich nicht geklärt

- ▶ **Genetische Faktoren:** Ein deutlicher Hinweis auf ein genetisch bedingtes Parkinson-Syndrom ist typischerweise der Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr. Familiäre, monogenetische Fälle machen weniger als 5% aus. Es sind mittlerweile über 15 verschiedene Genmutationen mit autosomal dominantem oder rezessivem Erbgang bekannt. Aber auch außerhalb monogenetischer Fälle spielt die familiäre Belastung eine Rolle: Für Geschwister von Parkinsonpatienten ist das Risiko 6,7-fach und für Kinder 3,2-fach erhöht, auch an PD zu erkranken.
- ▶ **Metabolische Faktoren,** die zu erhöhtem oxydativem Stress führen, so auch mitochondriale Funktionsstörungen sowie abnorme Eliminationsmechanismen von Endo- und Exotoxinen werden postuliert.
- ▶ **Vermehrte Exposition gegenüber bestimmten Umwelttoxinen** wie Schwermetallen (v.a. Mangan, aber auch Kupfer, Blei oder Eisen), Pestiziden, Herbiziden, Schweißarbeiten und anderen ist epidemiologisch ein erwiesener Risikofaktor.



Vorboten des Parkinson-Syndrom

- REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Diagnose durch Bettnachbar!)
- Schulterschmerzen
- Verstopfung
- Vermindertes Riechvermögen (> 90% der Fälle)
- Psychische Störungen wie Depressionen und Angsterkrankungen



Entstehung des Parkinson-Syndroms im Darm?

- Insgesamt gibt es im Magen-Darm-Trakt mehr als 100 Mio. Nervenzellen
 - Komplexe Steuerung des Verdauungssystems
 - 70% der Immunabwehr ist im Darm angesiedelt.
- Veränderungen der Magen-Darm-Flora prädisponieren für ZNS-Erkrankungen (z.B. auch für die MS im Gespräch)
- Durch Studien an Ratten weiß man, dass man durch Veränderungen des sog. Mikrobioms (Darmflora) Veränderungen im Bereich der Kognition, der Stimmung, Angst und des Schmerzempfindens hervorrufen kann (z.B. serotoninreiche Kost!)
- Studie an Personen zeigte, dass Personen, die sich einer Durchtrennung des Vagusnerven haben unterziehen müssen, geringere Krankheitsraten an Parkinson-Syndromen gezeigt haben.



Parkinson-Diagnostik

- ▶ In allererster Linie **klinische Diagnose**, d.h. die Diagnose wird nach ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung gestellt. Dabei sollten sog. „nicht-idiopathische“-Parkinson-Syndrome ausgeschlossen werden.
- ▶ **SPECT-Untersuchung** (Single-Photonen-Computer-Emissions-Tomographie): Es wird ein sog. DaTSCAN mit einem entsprechenden Liganden (Bindungsstoff) für die Dopamintransporter (DaT) in Form von Jod-123-loflupan verwendet.
- ▶ **Biomarker**, d.h. charakteristische biologische Merkmale, die sich einfach messen lassen und auf einen krankhaften Prozess im Körper hinweisen. (α -Synuclein in der Hautbiopsie)

Klinische Diagnose: Was gibt es zu berichten?





Klinik

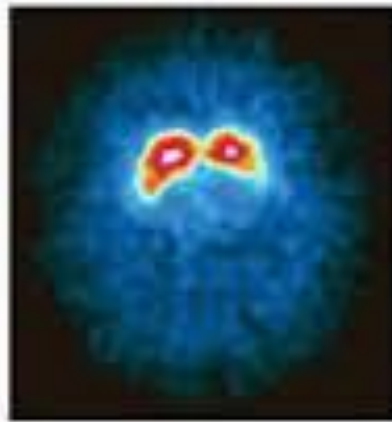


- Klassische Trias: Tremor, Rigor, Hypo-/Akinese
- **Posturale Instabilität** (Störung der reflektorischen Anpassungsbewegungen nach passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht / Veränderung der Körperhaltung im Raum definiert. Sie ist Ausdruck der axialen Bewegungsstörung und äußert sich in einer Falltendenz nach vorne, zur Seite oder nach hinten. Festinationen (Propulsion im Gang) und spontaner Stand- und Gangunsicherheit!)
- Mangelnde Pendelbewegungen der Arme
- Schrittlänge nimmt ab
- Maskenhaftes Gesicht
- Salbengesicht (gesteigerte Talgproduktion)
- Verlust des Riechvermögens

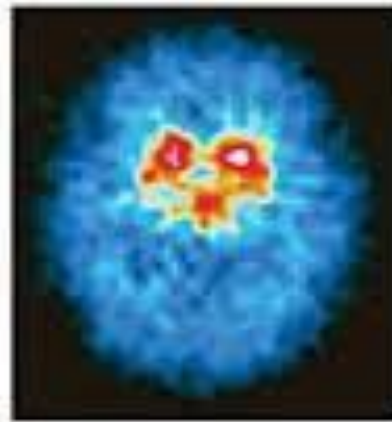
Parkinson-Diagnostik



Kontrollperson



**M. Parkinson
H&Y I**



**M. Parkinson
H&Y IV**

Pirker W, Brücke T. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2004; 5 (2): 3-20 ©




Therapie (Medikamente)

- Levo-Dopa-Präparate
- Dopaminagonisten
- MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin)
- COMT-Inhibitoren (z.B. Entacapon)
- NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin?)
- Anticholinergika
- **(Apomorphin/Duodenales-Levo-Dopa)**




Therapie (Medikamente)

- Im Prinzip soll durch die Therapie die Ansprechbarkeit für Dopamin erhöht werden, bzw. ein Dopaminmangel ausgeglichen werden. Durch Hemmung des Dopaminabbau (COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer), soll die Wirkdauer des Dopamin verlängert werden.
- Beim Einsatz sog. NMDA-Antagonisten soll die Übererregbarkeit des Glutamat-Systems verringert werden.
- Dasselbe Prinzip wird beim Einsatz von sog. anticholinergen Substanzen verfolgt (Biperiden, Bornaaprin...)



Safinamid (Xadago[®])

- ▶ Safinamid ist ein indirekt dopaminerger Wirkstoff aus der Gruppe der MAO-B-Hemmer, der zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt wird.
- ▶ Die Effekte beruhen auf der Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase-B (MAO-B). Safinamid inhibiert zusätzlich auch spannungsabhängige Natriumkanäle und die Glutamat-Ausschüttung.
- ▶ Die Tabletten werden einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.
- ▶ Zu den häufigsten möglichen **unerwünschten Wirkungen** gehören:
 - ▶ Bewegungsstörungen
 - ▶ Schläfrigkeit, Schwindel,
 - ▶ Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
 - ▶ Übelkeit und ein tiefer Blutdruck.
 - ▶ Aufgrund der Hemmung der MAO-B kann Safinamid Arzneimittel-Wechselwirkungen auslösen.




Opicapon (Ongentys)

- ▶ Opicapon ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der COMT-Inhibitoren, der zur Zusatzbehandlung von Parkinson-Patienten mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen eingesetzt wird.
- ▶ Die Effekte beruhen auf der Hemmung des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Dies reduziert den Abbau von Levodopa in der Peripherie und verstärkt seine klinischen Effekte im zentralen Nervensystem.
- ▶ Opicapon wird mit einer Fixkombination von Levodopa und einem Decarboxylasehemmer verabreicht.
- ▶ Die Kapseln werden einmal täglich beim Zubettgehen eingenommen, im Abstand von mindestens einer Stunde zur Levodopa-Kombination.
- ▶ Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören Dyskinesien.
- ▶ Im Unterschied zu früheren COMT-Hemmern ist Opicapon nicht lebertoxisch und muss aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität nur einmal täglich eingenommen werden.



Therapie (Nichtmedikamentös)

- Tiefe Hirnstimulation
 - Regelmäßige Bewegung
 - Physiotherapie
 - Ergotherapie
 - Logopädie
- 



LSVT? (Lee Silverman Voice Treatment)

- ▶ LSVT® ist eine evidenzbasierte logopädische, physiotherapeutische und ergotherapeutische Behandlungsmethode für Menschen mit Morbus Parkinson.
- ▶ Die Methode wurde 1987 von den Sprachtherapeutinnen Dr. Lorraine Ramig und Carolyn Mead Bonitati an der Universität Colorado in den USA entwickelt.
- ▶ Anlass war der Wunsch und die Hoffnung der Familie von Mrs. Lee Silverman, die an Parkinson erkrankt war:
- ▶ LSVT-BIG (Physiotherapie)
- ▶ LSVT-LOUD (Logopädie)

Sport bei Parkinson?



- ▶ Die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2016 empfiehlt 150 Minuten Bewegung in der Woche.
- ▶ In einer großen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016, welche 106 Studien zu dem Thema auswertete zeigt bei 55 Studien eine deutliche Verbesserung in Bezug auf Kraft und Beweglichkeit, Kognition und physische Funktion.
- ▶ In ihrer Doktorarbeit aus dem Jahr 2014 wertete Frau Silvia Rombach die Auswirkungen eines 12-wöchigen Nordic-Walking-Trainings aus:
 - ▶ Kraftzuwachs der Oberschenkelmuskulatur
 - ▶ Verbesserung der Sauerstoffaufnahmekapazität
 - ▶ Keine Verbesserung der metabolischen Funktion (Laufökonomie) (zu geringe Dauer!)
 - ▶ Kein Unterschied in der Trainierbarkeit zu den „gesunden“ Kontrollen!



Sport bei Parkinson?

- ▶ Eine andere Studie konnte zeigen, dass sich durch Tai-Chi-Training die Sturzhäufigkeit verringern lässt. Dabei wurden 195 Patienten untersucht, die zwei Mal pro Woche 60 Minuten lang Tai-Chi-Übungen durchführten.

Ausblick



- Stammzelltransplantation (Dopamin produzierende Zellen)
- Immunisierung aktiv/passiv auf α -Synuclein
- Inhibitoren oder Modulatoren der α -Synuclein-Aggregation