

Neues zum idiopathischen Parkinsonsyndrom

J. B. Schulz, Aachen

Genetische Faktoren und Umweltfaktoren tragen zum Risiko, ein idiopathisches Parkinsonsyndrom zu entwickeln, bei. Die Synukleinopathie breitet sich beim IPS stadienhaft aus und betrifft auch das vegetative Nervensystem. Der Ausbreitungsweg der Synukleinopathie erklärt prämotorische Frühsymptome. Während die motorischen Symptome heute gut behandelt werden können, sind die Behandlungsoptionen für nichtmotorische Symptome begrenzt.

Diagnostik

Ein Parkinsonsyndrom wird klinisch aufgrund der Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinesie diagnostiziert. Gerade zu Beginn der Erkrankung kann es Schwierigkeiten bereiten, ein idiopathisches Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson, IPS) von einem atypischen Parkinsonsyndrom (z. B. Progressive Supranukleäre Paralyse [PSP], Multisystematrophie [MSA] oder Kortikobasale Degeneration [CBD]) abzugrenzen.

Für die Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms sprechen:

- eine Asymmetrie der Symptome bei Behandlungsbeginn,
- ein Ansprechen auf L-Dopa oder Apomorphin in einem Kurztest sowie
- L-Dopa-assoziierte Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien im Erkrankungsverlauf.

Ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms von einem essentiellen Tremor oder einem atypischen Parkinsonsyndrom, sind als Zusatzdiagnostik hilfreich:

- ein DATScan (reduziert beim idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndrom, aber nicht beim essentiellen Tremor),
- ein IBZM SPECT (reduziert beim atypischen, aber nicht beim idiopathischen Parkinsonsyndrom),
- ein strukturelles MRT (normal beim idiopathischen Parkinsonsyndrom, zerebelläre, pontine

oder Mittelhirnatrophien und Signalauffälligkeiten bei atypischen Parkinsonsyndromen).

Frühdiagnostik und Frühsymptome

Es wird immer mehr deutlich, dass als Erstmanifestation bei vielen Patienten nicht die motorischen Symptome, sondern eine Depression, Riechstörungen, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen oder vegetative Symptome (z. B. Obstipation [4]) auftreten, die dann häufig erst retrospektiv der Erkrankung zugeordnet werden.

So haben Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen ein erhöhtes Risiko, in Zukunft eine Synukleinopathie wie ein idiopathisches Parkinsonsyndrom, eine Multisystematrophie oder eine Lewy-Körper-Demenz zu entwickeln. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann einer Parkinsonsymptomatik um bis zu 50 Jahre vorausgehen und gilt als wichtiger Prädiktor für das Risiko, ein Parkinsonsyndrom zu entwickeln: Studien konnten zeigen, dass 38% der REM-Schlaf-gestörten Patienten innerhalb von 3,7 Jahren an Parkinson erkranken, innerhalb von 13 Jahren waren sogar über 65% von der Krankheit betroffen.

Riechtestests, eine transkranielle Ultraschalluntersuchung des Mittelhirns (Hyperechogenität der Substantia nigra, s. Kasten 1) und ein DATScan (Nachweis der Abnahme des Dopamintransporters) können bei begründetem Verdacht zu einem frühen Zeitpunkt helfen, ein prä-

symptomatisches Stadium eines idiopathischen Parkinsonsyndroms nachzuweisen.

Liquorbiomarker für das Parkinsonsyndrom haben sich bisher noch nicht etabliert. Eine Studie von Mollenhauer et al. konnte aber kürzlich nachweisen, dass α -Synuklein im Liquor bei Erkrankungen mit Synuklein-Pathologie reduziert ist [5]. α -Synuklein ist ein wesentlicher Bestandteil der Lewy-Bodies beim IPS. Die Synukleinopathie breitet sich beim IPS stadienhaft aus und betrifft auch das vegetative Nervensystem [1]. Die neuropathologische Klassifikation der Synukleinopathien nach Braak [3] erklärt die chronologischen Abläufe beim IPS (s. Kasten 2).

Transkranieller Ultraschall als präsymptomatischer Screen [2]

- 1.987 eingeschlossene ältere Probanden
- 37 Monate follow-up (1.535 Probanden)
- 11 Probanden entwickelten ein idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)
- bei Patienten mit hyperechogener Substantia nigra war das Risiko, ein IPS zu entwickeln, 17,4-fach erhöht im Vergleich zu Probanden mit normoechogenem Signal

Neuropathologie – Braak-Stadien der Synukleinopathien

Stadium I + II: Veränderungen im Riechnerv, Vagus, anderen Hirnnerven → Riechstörung, Schlafstörung, Obstipation
 Stadium III + IV: Veränderungen in der Substantia nigra und Mittelhirn → motorische Symptome
 Stadium V + VI: Befall weiterer Hirnareale → weitere nicht-motorische Symptome, z. B. Demenz

Substanz	Zielgröße
Effizient	
Pramipexol	depressive Symptome
Clozapin	Psychose
Rivastigmin	Demenz
BTX-A und BTX-B	Sialorrhoe
Wahrscheinlich effizient	
TZA Nortriptylin und Desipramin	Depression und depressive Symptome
Macrogol	Konstipation
Unzureichende Evidenz	
– TZA Amitriptylin	Depression oder depressive Symptome
– alle SSRIs; Paroxetin, Citalopram, Sertralin, Fluoxetin	
– neue Antidepressiva Atomoxetin und Nefazodon	
– Omega-3-Fettsäuren	
– repetitiver Magnetstimulation	
Modafinil	Fatigue
Amantadine	Pathologisches Spielen
Donepezil, Galantamin, Memantin	Kognitive Symptome, Demenz
Quetiapin	Psychose
Domperidon, Fludrocortison	Orthostatische Hypotension
Sildenafil	Sexuelle Dysfunktion
Levodopa/Carbidopa retard, Pergolid, Eszopiclone, Melatonin	Insomnie

Tab. 1: Evidenzbasierung von Therapien nichtmotorischer Symptome beim IPS, Untersuchung der Movement Disorder Society [10]. TZA: trizyklisches Antidepressivum; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

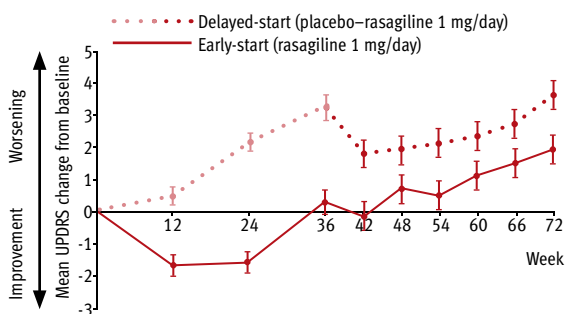


Abb. 1: ADAGIO: Delayed-Start-Studie mit Rasagilin 1 mg/d: Durchschnittliche Veränderung des UPDRS-Gesamtscores von Baseline. Rasagilin 1 m/Tag konnte bei späterem Beginn der Behandlung nach 36 Wochen die Symptomatik nicht im gleichen Maße verbessern wie bei frühem Beginn – ein Hinweis auf neuroprotektive Effekte der frühen Behandlung mit Rasagilin [8, 11].

Therapie

Im Gegensatz zu den atypischen Parkinsonsyndromen existieren seit über 30 Jahren ausgezeichnete symptomatische Therapiemöglichkeiten des idiopathischen Parkinsonsyndroms. Heute steht ein verfeinertes therapeutisches Instrumentarium mit L-Dopa (in verschiedenen Präparationen), diversen Dopaminagonisten, COMT- und MAO-B-Hemmern, Anticholinergika und der Tiefenhirnstimulation zur Verfügung.

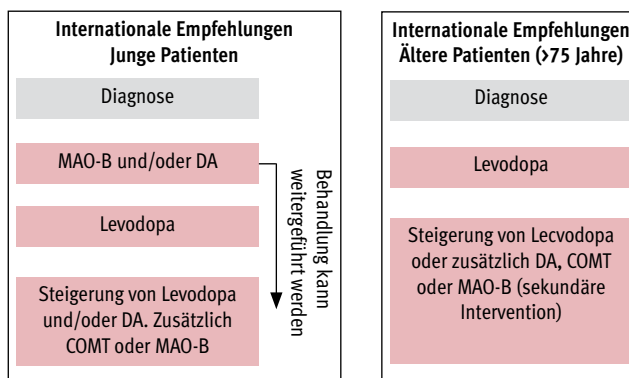
Eine symptomatische Therapie sollte so früh wie möglich einsetzen. Es gibt keine überzeugende Evidenz, dass L-Dopa toxisch ist. Dennoch ist bei jüngeren Patienten eine initiale Therapie mit Dopaminagonisten (oder Rasagilin, s. unten) anzustreben, da im Langzeitverlauf unter L-Dopa gehäuft Fluktuationen und Dyskinesien auftreten. Eine Therapie mit L-Dopa ist jedoch i. d. R. effektiver und nebenwirkungsärmer als eine Therapie mit Dopaminagonisten und wird bei Patienten über 75 Jahren als Initialtherapie empfohlen (s. Abb. 2).

Behandlungsoptionen für die nichtmotorischen Symptome, die

einen mindestens ebenso großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben, sind begrenzt. Eine evidenzbasierte Analyse der Movement Disorder Society [10] untersuchte Behandlungsoptionen für nichtmotorische Symptome bei IPS wie:

- Depression, Störungen der Stimmung, Angststörungen, Apathie, Fatigue
- Kognitive Störungen und Demenz
- Psychosen
- Therapieabhängige Impulskontrollstörungen und andere Zwangsstörungen
- Autonome Dysfunktion
 - orthostatische Dysfunktion
 - sexuelle Dysfunktion
 - gastrointestinale Dysfunktion
 - Sialorrhoe
 - Schwitzen
- Störungen des Schlafes und der Wachheit
 - REM-Schlaf-Verhaltensstörungen
 - Schlaffragmentierung und Insomnie
 - Tagesmüdigkeit und plötzliche Einschlafattacken

Nur für vier Symptome bzw. Substanzen konnten sie Studien mit ausreichender Evidenz finden (s. Tab. 1).



- Bei Behandlungsbeginn sollten mit den Patienten die potentiellen erkrankungsmodifizierenden Effekte von Rasagilin diskutiert werden.
- Rasagilin sollte für die Behandlung erwogen werden; es ist einfach zu handhaben und gut verträglich.
- Rasagilin wird als Erstbehandlung vorgeschlagen; TEMPO und ADAGIO zeigen bis heute die beste Evidenz für einen erkrankungsmodifizierenden Effekt.

Abb. 2: Folgerung aus der ADAGIO-Studie: Behandlungsalgorithmus (updated 2009)

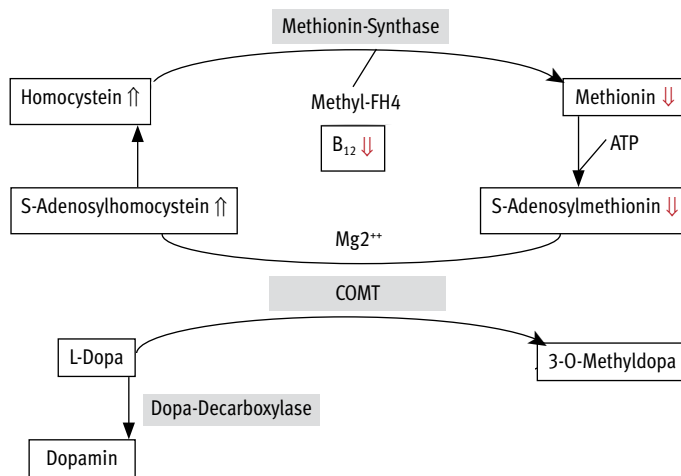


Abb. 3: L-Dopa-Therapie führt zu Vitamin-B₁₂-Depletion

Beeinflussung der Krankheitsprogression

Alle klinischen Studien, die Effekte verschiedener Therapeutika auf die Progression des Erkrankungsverlauf untersuchten, erbrachten negative Ergebnisse. Dazu zählen u. a. Studien mit dem MAO-B-Inhibitor Selegilin, mit Wachstumsfaktoren, anti-apoptischen Therapien, Immunophilinen, Kalzium-Antagonisten, anti-exzitotoxischen Therapien und Dopaminagonisten.

Kürzlich wurden erkrankungsmodifizierende Effekte des neuen MAO-B-Inhibitors Rasagilin mit einem neuen »delayed start«-Design untersucht (s. Abb. 1, [8]). Die Studienergebnisse waren für eine von zwei verwendeten Dosierungen positiv, sodass Rasagilin heute zur initialen Therapie jüngerer Patienten mit IPS und als sekundäre Intervention bei Älteren empfohlen wird (s. Abb. 2).

Polyneuropathie als unerwünschte Wirkung der L-Dopa-Therapie

Neue Daten zeigen, dass ein Parkinsonsyndrom überzufällig häufig mit einer Polyneuropathie vergesellschaftet ist [6, 7, 9, 12]. So tragen Parkinsonpatienten im Vergleich zu Kontrollen ein siebenfach erhöhtes Risiko, eine i. d. R. axonale Polyneuropathie zu entwickeln. Dafür

wird u. a. ein Vitamin-B₁₂-Mangel unter L-Dopa-Therapie verantwortlich gemacht (s. Abb. 3). In zwei von Urban et al. berichteten Fällen ließ sich die Polyneuropathie durch Substitution von Vitamin B₆ und B₁₂ unter Fortführung der L-Dopa-Therapie stabilisieren [13].

Literatur

1. Angot et al. Lancet Neurology 2010; 9: 1128-1138.
2. Berg et al. 2011; 68: 932-937.
3. Braak et al. Neurobiol Aging 2003; 24: 197-211.
4. Derkinderen. Neurology 2011; 77: 1761.
5. Mollenhauer. Lancet Neurology 2011; 10: 230-240.
6. Nolano et al. Brain 2008; 131: 1903-1911.
7. Nolano et al. Ann Neurol 2011; 69: 427-429.
8. Olanow et al. N Engl J Med 2009; 361: 1268.
9. Rajabally. Neurology 2011; 77: 1947.
10. Seppel et al. Mov Disord 2011; 26: S42-S80.
11. Teva Pharmaceutical Industrie. Data on file.
12. Toth. Ann Neurol 2010; 67: 28.
13. Urban et al. Mov Dis 2010; 25: 1748-1752.

*Der vorliegende Beitrag beruht auf dem Abstract und ausgewählten Charts des Vortrags am 11.2.2012 in Recklinghausen.
Anm. d. Red.*

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz
Direktor der Klinik für Neurologie
Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Aachen
Medizin. Fakultät der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
neurologie@ukaachen.de

NEU



M. Hartwig

FAZIALISPROGRAMM

Gesicht – Mund – Zunge

Umfassende und gezielte Übungen zur Wiedererlangung notwendiger Muskelfunktionen nach Fazialisparase. Zusätzlich sind in diesem Programm autonome Bewegungsübungen zur Verbesserung der Zungen-Mundmotorik enthalten.

32-seitige Broschüre für den Einsatz in Klinik, Praxis und zu Hause.
Einzelheft € 7,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 4,-

NEU



M. Hartwig

HANDFUNKTIONSTRaining

zur Verbesserung der Feinmotorik

Übungen für eingeschränkte Handfunktion infolge einer zentralen Schädigung z.B. nach Schlaganfall, bei Nervenverletzungen und Erkrankungen des orthopädischen und chirurgischen Bereiches.

20-seitiges Trainingsprogramm mit Übungsanleitungen und Fotos.
Einzelheft € 5,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 3,-

NEU



M. Hartwig

KORKENPROGRAMM

zur Verbesserung der Feinmotorik

Das Übungsprogramm ermöglicht ein intensives Eigentaining der betroffenen Hand und stellt somit einen wichtigen Bestandteil zur Verbesserung der Handfunktion dar. Die jeweiligen Übungen berücksichtigen die Aktivierung aller beteiligten Strukturen der Hand, erfordern aber auch teilweise den Einsatz von Ellenbogen- und Schultergelenk.

48-seitiges Trainingsprogramm mit ausführlichen Beschreibungen der Übungen sowie zahlreichen Fotos für den Einsatz in der Reha und zu Hause
Einzelheft € 7,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 4,-

NEU



M. Hartwig

HEMIPLEGIEPROGRAMM

Schulter – Arm – Rumpf

Die 28 Übungen des klinisch erprobten Programms ermöglichen vor allem Patienten mit Hemiplegie ein auf die jeweiligen motorischen Defizite abgestimmtes Training. Mit Hilfe dieses Programms lernen Patienten, ihre paretische Extremität verantwortungsvoll und gezielt einzusetzen.

32-seitiges Trainingsprogramm mit ausführlichen Beschreibungen der Übungen sowie zahlreichen Fotos zum Einsatz in Klinik, Praxis und zu Hause
Einzelheft € 7,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 4,-

Weitere Angebote unter www.hippocampus.de

Hippocampus Verlag | Postfach 1368 | 53585 Bad Honnef

Bestellung per Fon +49 (0) 22 24 . 91 94 80,
Fax +49 (0) 22 24 . 91 94 82 oder verlag@hippocampus.de

LITERATUR

Alzheimerlektüre jenseits der Norm

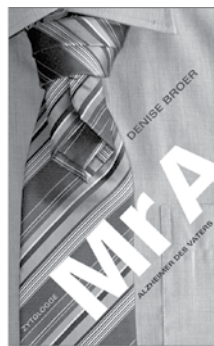
Einen Menschen mit Alzheimer zu begleiten heißt auch, Wege jenseits der Normen mit ihm zu gehen. Manchmal ohne Sprache, dafür mit Gespür. Sich darauf einzulassen, ist schwierig – aber lohnend. Denise Broer hat diesen Schritt gewagt und berichtet davon in ihrem Buch »Mr A. Alzheimer des Vaters«.

Wer kennt seine Eltern wirklich? Mal waren sie unsere Vorbilder. Wir ahmten sie nach, lernten, hörten zu, diskutierten, erfüllten Erwartungen, erfuhren Liebe und Enttäuschungen. Das ist der Gang in vielen Familien. Wir werden erwachsen, haben vielleicht eigene Kinder, und es beginnt von vorne. Trotzdem bleiben wir immer das Kind unserer Eltern.

Alzheimer (Mr A) bringt alles durcheinander. Diese Erfahrung machte auch die Autorin des Buches »Mr A«. Auf einfühlsame und ungewöhnliche Weise berichtet sie über das veränderte Eltern-Kind-Verhältnis, die plötzliche Verantwortung für den demenzkranken Vater und ein völlig neues Erleben der bekannt geglaubten Person, ihrer Ängste und Freuden.

Viele glückliche, traurige, besinnliche, komische, wertvolle und beängstigende Momente sind es für die Autorin geworden. Manche Momente schildert sie aus der Sicht des erkrankten Vaters, andere aus der Perspektive der Tochter.

Mit ihren Aufzeichnungen ist ein einfühlsames und in seiner Form unübliches Buch entstanden, mit abrupt abgebrochenen Zeilen. Ein Buch, welches Momentaufnahmen beschreibt, die der Krankheit ein wenig den Schrecken nehmen. Und einmal mehr bestätigt, dass es sich lohnt, mehr hinzuhören und »hinzufühlen«, als viel zu sprechen.



Denise Broer

Mr A

Alzheimer des Vaters

Zytglogge Verlag 2012

Klappenbr., 180 S.

€ 28,-; ISBN 978-3-7296-0843-6