

# Update: Parkinson – Diagnose und Therapie



Professor Dr. Jürgen Winkler

*Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS, Synonym Morbus Parkinson) ist die häufigste Bewegungserkrankung in Deutschland, die im Rahmen der derzeitigen Altersentwicklung mehr und mehr an Bedeutung gewinnt.*

Die Kardinalsymptome Hypokinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität charakterisieren das IPS. Für die motorischen Symptome ist der Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra (SN) und ein Ungleichgewicht verschiedener Neurotransmitter verantwortlich. Bei der initialen Diagnostik und Therapie ist von entscheidender Bedeutung, dass

1. beim Auftreten erster motorischer Symptome bereits mehr als 50 Prozent dopaminerger Neurone in der SN degeneriert und
2. neben dem dopaminergen striato-nigralen System multiple andere Neurotransmitter wie das cholinerge, serotonerge und noradrenerge System ebenfalls betroffen sind.

Die für das IPS initialen pathognomonischen Veränderungen bestehen in der Akkumulation von Proteinaggregaten ( $\alpha$ -Synuclein Aggregate: intrazytoplasmatische Lewy Körperchen sowie Lewy Neuriten) in Hirnnervenkerngebieten des Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus sowie im Riechkolben (Bulbus olfactorius). Erst in einem viel späteren Stadium der Erkrankung lassen sich diese Aggregate in den anderen Hirnstammkerngebieten (Locus coeruleus, Raphe Kerne) und in der SN nachweisen. Diese neuropathologischen Befunde im Frühstadium des IPS haben dazu geführt, sich klinisch sehr viel mehr als dies in der Vergangenheit der Fall war, mit den zahlreichen, nicht-motorischen Symptomen des IPS wie Riechstörungen, depressiven Symptomen, Schlafstörungen, kognitiven Defiziten sowie multiplen autonomen Störungen auseinander zu setzen. Viele dieser Beschwerden treten einzeln oder kombiniert

häufig schon lange vor dem ersten Auftreten motorischer Symptome beim IPS auf. Aus diagnostischen sowie therapeutischen Gesichtspunkten resultiert daraus die Herausforderung, dieses nicht-motorische Stadium des IPS klinisch und funktionell besser zu erfassen.

## Riechstörung: ein frühes nicht-motorisches Symptom beim IPS

Olfaktorische Defizite stellen ein wichtiges und charakteristisches Frühsymptom des IPS dar, das schon weit vor dem Auftreten motorischer Symptome vorhanden ist. 70 bis 90 Prozent der IPS-Patienten leiden an Störungen der Geruchswahrnehmung, wobei dieses Phänomen vom Schweregrad der Erkrankung und der aktuellen Medikation unabhängig ist. Auch bei Verwandten von Parkinsonpatienten korre-

lierte das olfaktorische Defizit mit subklinisch relevanter striataler dopaminerger Dysfunktion. Die Häufigkeit dieser Störung, gerade in einem frühen Stadium der Erkrankung, macht die Riechstörung zu einem wichtigen klinischen Symptom für das IPS. Interessanterweise korreliert das Defizit bei der Geruchsidentifikation besser mit der Dichte der Dopamintransporter im Striatum als dies der motorische Test des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) vermag. Bei der Untersuchung mittels diffusion tensor imaging (DTI) in der Magnetresonanztomographie (MRT) unterschieden sich IPS-Patienten in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung in einem einzigen System im Gehirn von den Kontrollen, den Trakti olfaktorii. In einem weiteren diagnostischen Schritt werden strukturelle Veränderungen des Bulbus olfactorius (Größe und Form) derzeit mittels MRT-Untersuchungen bei Parkinsonpatienten eingehend analysiert (siehe

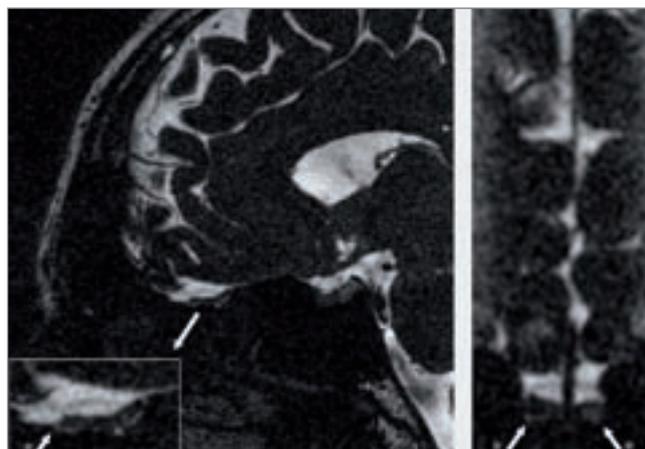


Abbildung: MRT-Darstellung des Bulbus olfactorius, gekennzeichnet mit \*; sagittale und koronare Rekonstruktion aus CISS-Datensatz und einer Auflösung von 0,4 x 0,4 x 0,4 cm.



## Leben Sie Ihren Traum.

apoBank Bau- und Immobilienfinanzierung.

Bauen, kaufen, modernisieren – Ihre Immobilienwünsche sollten Sie sich erfüllen, solange die Zinsen noch vergleichsweise niedrig sind. Als kompetenter Finanzpartner der Heilberufsangehörigen bieten wir Ihnen die Finanzierung, die genau zu Ihnen passt.

Dabei stehen Ihre persönlichen Ziele im Fokus. Ob für Vermögensbildung, Eigennutzung oder Altersvorsorge. Mit uns wird Ihr Traum von der eigenen Immobilie wahr.

Über die Möglichkeiten informieren wir Sie gerne in einem persönlichen Gespräch.

## Ihr Traumhaus braucht Sicherheit

Profitieren Sie von 34 Jahren Erfahrung und einer unabhängigen Beratung für Ihre Immobilienfinanzierung.

**10 Jahre fest, 4,85% nom., 4,96 % eff. Zins**  
**15 Jahre fest, 5,00 % nom., 5,12 % eff. Zins**  
**20 Jahre fest, 5,25 % nom., 5,38 % eff. Zins**

Konditionen sind tagesaktuell

Denken Sie auch an bereits laufende Finanzierungen!

Jetzt Anschlußfinanzierung sichern:

Forward-Darlehen bis zu 36 Monate ohne Aufschlag.

### MLP Finanzdienstleistungen AG Geschäftsstellen:

Aschaffenburg, Tel. 06021/58386-24, Hr. Reuhl

Augsburg, Tel. 0821/90656-0, Heilberufe-Team

Kempten, Tel. 0831/52043-55, Hr. Füssel

Regensburg, Tel. 0941/46316-21, Hr. Tischer

Rosenheim, Tel. 08031/80679-15, Hr. Aschauer

Würzburg, Tel. 0931/79603-16, Hr. Dr. Winkelmann



Anzeige

Abbildung). Somit weisen diese klinischen und bildgebenden Befunde darauf hin, dass gerade dem Riechkolben (Bulbus olfaktorius) und der Riechfunktion ein wichtiger Schlüssel bei der Früherkennung des IPS zukommt. Die für das IPS pathognomonische Akkumulation von  $\alpha$ -Synuklein Aggregaten wird – wie bereits erwähnt – insbesondere im Bulbus olfaktorius im Frühstadium der Erkrankung (Braak Stadium I) beobachtet.

## Dopaminerge Therapie des IPS

Eine effektive und langfristige medikamentöse Intervention beim IPS sollte vier Ziele verfolgen:

- Eine effektive und lang anhaltende Wirkung auf wesentliche Symptome.
- Eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität und der Alltagskompetenz.
- Eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes.
- Ein auf Grund der über Jahrzehnte notwendigen Therapie vertretbares Nebenwirkungsprofil.

Die im klinischen Alltag zur Verfügung stehende Therapie des IPS beruht derzeit darauf, die Fehlfunktion des dopaminergen Systems zu verbessern. Levodopa ist immer noch „Goldstandard“ der dopaminergen Therapie, an dem sich in Bezug auf motorische Besserung alle anderen Substanzen messen lassen müssen. Levodopa ist allen anderen dopaminergen Medikamenten wie den Dopaminagonisten in sei-

ner symptomatischen Wirkung überlegen. Der frühe Wirkungsverlust sowie Wirkungsfluktuationen unter Levodopa limitieren jedoch seinen Einsatz in einem erheblichen Maß, sodass es trotz der besseren Effektivität beim jüngeren Patienten mit IPS nicht als Monotherapie geeignet ist. Durch Levodopa werden kurze Spitzenkonzentrationen erzeugt, die zu einer intermittierenden Aktivierung von Dopaminrezeptoren (pulsatile Stimulation) führen. Die kontinuierliche Stimulation kommt jedoch dem physiologischen Aktivitätsmuster im Striatum am nächsten und führt folgerichtig zu geringeren Wirkungsfluktuationen. Dopaminagonisten erfüllen dieses Profil (motorische Effektivität mit geringer Wirkungsfluktuation) durch ihren direkten Angriff am postsynaptischen Dopaminrezeptor sehr viel besser, wobei sie dadurch den endogenen Dopaminsatz vermindern. Dopaminagonisten sind somit in der Mono- und Kombinationstherapie Mittel der ersten Wahl im frühen Stadium des IPS. Levodopa sollte hingegen als Monotherapie nur beim älteren Parkinsonpatienten zum Einsatz kommen, hat aber seinen herausragenden Stellenwert als add on Therapie im weiteren Verlauf der Erkrankung keinesfalls verloren.

## Nebenwirkungsprofil von Dopaminagonisten

Auf Grund des langen klinischen Verlaufes des IPS rückt ein vertretbares Nebenwirkungsprofil immer mehr in den Mittelpunkt der aktuellen Diskussion. Die häufigsten Nebenwirkungen

aller Dopaminagonisten sind Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Schwindel, orthostatische Hypotension, Ödeme, psychotische Episoden und Halluzinosen. Mehrere Multizenterstudien haben Herzklappenfibrosen bei Ergot-Dopaminagonisten nachgewiesen, was zu einer geänderten Bewertung der Dopaminagonistenklassen (Ergot – versus Non-Ergot Dopaminagonisten) führte. Pleurafibrosen, Perikardergüsse und retroperitoneale Fibrosen werden allgemein bei Mutterkornalkaloiden nachgewiesen, wobei dieser Effekt mittels einer Aktivierung des 5-Hydroxytryptamin<sub>2B</sub>-Rezeptors zustande kommt. Das Prävalenzrisiko von Herzklappenfibrosen unter Ergot-Dopaminagonisten ist deutlich erhöht (Pergolid: 23,4 Prozent; Cabergolin: 28,6 Prozent) und mit der Folge, dass die Ergot-Dopaminagonisten Pergolid und Cabergolin seit Anfang 2007 nur noch Mittel der zweiten Wahl bei der primären Therapie des IPS sind. Langfristig, regelmäßige echokardiografische Kontrolluntersuchungen werden zwingend gefordert. Die Kombination aus langfristiger, klinischer Wirksamkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil (= pharmakologische Sicherheit ohne spezielles Monitoring) wird die zukünftige Nutzen-Risiko-Bewertung für die unterschiedlichen Dopaminagonisten bei der langfristigen Parkinson-Therapie entscheidend beeinflussen. Somit ist eine sorgsame, regelmäßige, kritisch evaluierende Beobachtung und Betreuung von Parkinsonpatienten vonnöten, um für die nächsten Jahrzehnte das weitere Wirkungs- und Nebenwirkungspektrum der eingesetzten Substanzen verantwortungsvoll beurteilen und abschätzen zu können. Die neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für die Diagnostik und Therapie des IPS ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)) werden dieser Entwicklung Rechnung tragen.

*Professor Dr. Jürgen Winkler, Privatdozentin Dr. Beate Winner, Professor Dr. Ulrich Bogdahn, alle Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum*

*Professor Dr. Gerhard Schuierer, Institut für Neuroradiologie, Bezirksklinikum Regensburg*

**Kontaktadresse:**

*Professor Dr. Jürgen Winkler, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, Telefon 0941 941-3341, Fax 0941 941-3005, E-Mail: [juergen.winkler@klinik.uni-regensburg.de](mailto:juergen.winkler@klinik.uni-regensburg.de)*