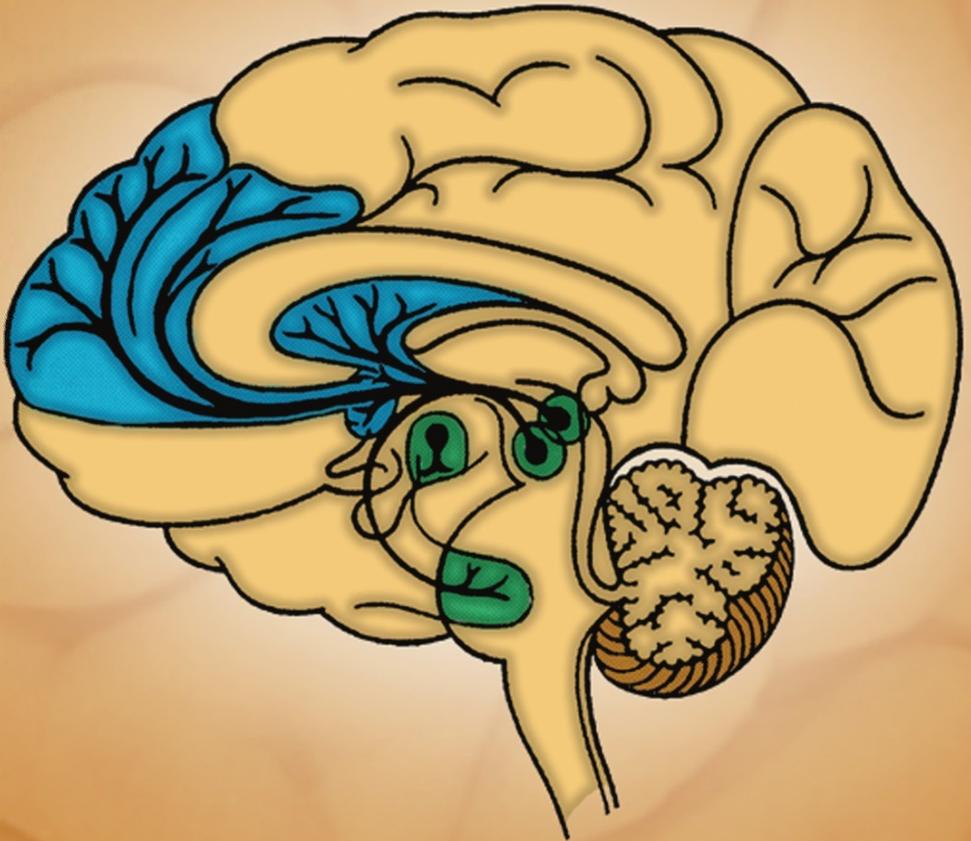


gerlach, reichmann, riederer

die parkinson-krankheit

grundlagen, klinik, therapie

vierte, überarbeitete
und erweiterte auflage



SpringerWienNewYork

 SpringerWienNewYork

Manfred Gerlach
Heinz Reichmann
Peter Riederer

Die Parkinson-Krankheit

Grundlagen, Klinik, Therapie

Vierte, überarbeitete und erweiterte Auflage

unter Mitarbeit von
Otto Dietmaier, Wolfgang Götz,
Gerd Laux und Alexander Storch

SpringerWienNewYork

Prof. Dr. Manfred Gerlach
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Würzburg, Deutschland

Prof. Dr. Heinz Reichmann
Neurologische Universitätsklinik, Dresden, Deutschland

Prof. Dr. Peter Riederer
Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Würzburg, Deutschland

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Otto Dietmaier
Zentrum für Psychiatrie, Klinikum am Weissenhof, Weinsberg, Deutschland

Dr. Wolfgang Götz
Wildesheim, Deutschland

Prof. Dr. Gerd Laux
Inn-Salzach-Klinikum, Wasserburg am Inn – Rosenheim, Deutschland

Prof. Dr. Alexander Storch
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jederman benutzt werden dürfen.

© 2001, 2003, 2007 Springer-Verlag/Wien
Printed in Germany

SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von
Springer Science + Business Media
springer.at

Satz und Druck: Druckerei zu Altenburg, 04600 Altenburg, Deutschland

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier
SPIN 11915225

Mit 76 (teils farbigen) Abbildungen

Biografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-211-48307-7 SpringerWienNewYork
ISBN 3-211-83884-8 3. Aufl. SpringerWienNewYork

*Den
Parkinson-Patienten
gewidmet*

Geleitwort

Parkinsonkrankheiten sind nach wie vor weit verbreitet. Forschung, Diagnostik und Therapie sind daher Bereiche, die eng zusammenarbeiten müssen. Verdienst der neuen Auflage des vorliegenden Standardwerks ist es, hierzu einen wichtigen Beitrag zu liefern.

Seit Einführung der L-Dopa-Medikation können wir im Verlauf der Parkinson-Erkrankungen heute einen späteren Erkrankungs-gipfel verzeichnen. Anspruch des modernen Therapieregimes ist es, die in diesem Buch aktualisiert dargestellt verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu nutzen, Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen und ebenso deren pflegender Angehörigen weiter zu steigern.

Das Behandlungsspektrum kann heute individuell auf die jeweiligen Parkinson-Patientinnen und -patienten angepasst werden und dadurch den zeitlich und symptombedingten Einschränkungen dieser fortschreitenden neurologischen Erkrankung Rechnung tragen. Ziel ist es, dass die sozialen Einschränkungen der Betroffenen möglichst spät auftreten und so geringfügig wie möglich gehalten werden.

Ich danke den Autoren für ihr Engagement, die aktuell überarbeitete 4. Auflage dieses Standardwerkes vorzulegen. Im Besonderen gilt es zu würdigen, wie über die Dar-

stellung neuester medikamentöser Therapieansätze hinaus die Chance eines ganzheitlich orientierten Therapieregimes herausgearbeitet und der Inhalt durch die Sicht der Betroffenen bereichert wird.

Allen Leserinnen und Lesern der neuen Auflage dieses Buches wünsche ich einen hohen Nutzen.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Helma Orosz'. The signature is stylized and fluid.

Helma Orosz
Sächsische Staatsministerin für Soziales

Vorwort

zur vierten, völlig neu bearbeiteten Auflage

Dies ist bereits die 4. Auflage des von der Leserschaft erfreulicherweise mit großem Interesse aufgenommenen Buches zu Grundlagen, Klinik und Therapie der Parkinson-Krankheit. Seit der 1. Auflage vor gut sechs Jahren kennzeichnet dieses Buch die gründliche Erörterung der Klinik, Pathophysiologie und Neuropathologie der Parkinson-Krankheit sowie die ausführliche Behandlung der Wirkungsmechanismen von Anti-Parkinson-Medikamenten, tierexperimentellen Modellen und theoretischer Konzepte zur Neurodegeneration und Neuroprotektion, die dem interessierten, fortgeschrittenen Studenten, Pharmazeuten und in der Forschung tätigen Wissenschaftlern einen aktuellen Überblick über diesen Wissensstand vermitteln. Diese Kenntnisse sind aber auch die rationale Grundlage für die Kapitel zur Therapie der Parkinson-Krankheit und sollen dem um Rationalität seines therapeutischen Handelns und Beratens bemühten Arzt eine Richtschnur sein.

Seit dem Druck der letzten Ausgabe im März 2003 hat sich erneut viel auf dem Sektor der Diagnostik, Ätiopathogenese und Therapie der Parkinson-Krankheit getan. Es wird immer deutlicher, dass wir nicht mehr von einer Parkinson-Krankheit sprechen können, sondern dass es sich um ein weit gefächertes Spektrum an Parkinson-Krankheiten handelt. Diese Erkenntnis wird nicht zuletzt durch die stetig neu entdeckten genetisch determinierten Formen der Parkinson-Krankheit unterlegt. Wir haben deswegen auch in dieser Auflage die genetisch bedingten Parkinson-Syndrome ausführlich gewürdigt. Gerade die Erforschung der molekularen Ursachen der

familiären Formen der Parkinson-Krankheit hat zu einem sprunghaften Erkenntnisgewinn zur Ätiopathogenese des so genannten idiopathischen Parkinson-Syndroms geführt. Durch die Entdeckung des α -Synucleins, aber auch durch altbekannte Proteine wie Tau sind wichtige Diagnose- und Differenzialdiagnose-Möglichkeiten für die Parkinson-Krankheit möglich geworden. Die Differenzialdiagnostik zur Multisystematrophie, progressiven supranukleären Blicklähmung und kortikobasalen Degeneration hat sich weiter verfeinert. Methoden wie Riechanalysen, Parenchymsonographie der Substantia nigra, Szintigraphie des sympathischen Nervensystems am Herzen, nuklearmedizinische PET- und SPECT-Methoden erlauben schon zu Lebzeiten des Patienten immer differenziertere Differenzialdiagnosen, welche dann auch eine bessere Möglichkeit zur Prognosestellung bezüglich der Krankheitsbilder ermöglichen. Bezüglich der bildgebenden Verfahren sind das so genannte Mickey-Mouse- oder das Hot-cross-bun-Zeichen neu hinzugekommen.

Seit der letzten Auflage ist der COMT-Hemmer Tolcapon wieder auf dem europäischen Markt zugelassen worden. Des Weiteren gibt es neben dem Selegilin einen neuen MAO-B-Hemmer, Rasagilin. Dieser Arzneistoff hat nicht nur in präklinischen Modellen neurodegenerativer Erkrankungen einen neuroprotektiven Effekt gezeigt, sondern wohl auch beim Menschen eine krankheitsmodifizierende Wirkung in einer klinischen Studie mit einem neuartigen Design, was wir ausführlich diskutieren. Unser Anliegen ist es, durch frühe Diagnoseoptionen mögliche neu-

roprotektive Therapeutika für die Patienten zur Anwendung zu bringen. Nicht zuletzt haben Arbeiten zum Rasagilin und Selegilin die Therapieempfehlung dahingehend modifiziert, dass allgemein eine frühe Therapie von Parkinson-Patienten dringlich empfohlen wird. Dies steht im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung, dass Parkinson-Patienten dann therapiert werden sollten, sobald sie motorisch nennenswerte Probleme aufweisen. Das Feld der Neuroprotektion ist ein spannendes Thema, da weiterhin offen bleiben muss, ob Wirkstoffe wie Dopamin-Rezeptoragonisten, MAO-B-Hemmer oder auch Amantadin und Budipin neuroprotektive Eigenschaften besitzen. Unsere Überzeugung ist es, dass der frühe Einsatz dieser Wirkstoffe bei früher Diagnose der Parkinson-Krankheit von hohem Nutzen, unter anderem auch im Sinne einer Beeinflussung des Krankheitsverlaufes für die Patienten ist.

Ein weiterer Fortschritt in der Parkinson-Therapie dürfte die neue Pflaster-Galenik für Dopamin-Rezeptoragonisten darstellen. Bei Drucklegung dieses Buches ist Rotigotin in der transdermalen Anwendungsform zugelassen; für Lisurid wird eine Zulassung angestrebt. Durch diese Applikationsweise soll eine längerfristige Freisetzung des Wirkstoffes gewährleistet werden und damit eine kontinuierliche Stimulation zentraler Dopamin-Rezeptoren ermöglicht werden, was zu einer Prophylaxe von Dyskinesien führen sollte. Die Zukunft wird zeigen müssen, ob die Pflasterformulierung, der besonders lang wirksame Dopamin-Rezeptoragonist Cabergolin oder Dopamin-Rezeptoragonisten als Retardformulierung (die kurz vor der Zulassung stehen) Vorteile gegenüber der bisher angewandten oralen Therapie mit Dopamin-Rezeptoragonisten darstellen. In fortgeschrittenen Stadien der Parkinson-Krankheit gibt es neue, zum Teil wiederentdeckte Optionen. Dazu gehören die Apomorphin- und die Duodopa®-Pumpe. Eine besonders überzeugende Therapieform ist mittlerweile die tiefe Hirnstimula-

tion, wenngleich sie auch keine Wunderwaffe darstellt. Sie erlaubt aber, schwer dyskinetischen Patienten eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und Unterdrückung von Dyskinesien zu eröffnen. Somit ist sie von besonders hohem Stellenwert in fortgeschrittenen Parkinson-Stadien.

Noch sind wir weit davon entfernt, die Ursachen und die optimale Therapie für das idiopathische Parkinson-Syndrom im Buch diskutieren zu können. Andererseits ist aber festzuhalten, dass es für keine andere neurodegenerative Erkrankung solch überzeugende und wirksame Therapieoptionen gibt, wie das für das idiopathische Parkinson-Syndrom der Fall ist. Durch eine strategisch weit blickende Therapie kann man Patienten für sehr lange Zeit vor schweren motorischen Komplikationen schützen und wenn sie dann einmal auftreten, gibt es mittlerweile klare Konzepte, wie man die schweren Nebenwirkungen der Medikamente und die fortgeschrittenen Stadien der Parkinson-Krankheit positiv therapeutisch beeinflusst.

Gerade weil wir immer aktuell bleiben möchten und bestrebt sind, dass die neuesten Erkenntnisse aus der Forschung und Arzneimittelentwicklung in die Praxis umgesetzt werden, haben wir auch das Kapitel über zukünftige Strategien zur Verbesserung der Parkinson-Therapie überarbeitet und besprechen ausführlich die Probleme bei der Entwicklung neuroprotektiver Therapien.

Herrn Prof. Dr. G. Laux und Herrn Prof. Dr. O. Dietmaier sind wir für die Aktualisierung der Übersichtstabellen zu Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. A. Storch gilt unser Dank für die Mitarbeit am Kapitel 17. Herrn Dr. W. Götz danken wir nicht nur für die Überarbeitung des Appendix A, das die Parkinson-Erkrankung aus der Sicht eines Betroffenen darstellt, sondern auch für sein Korrekturlesen der Druckfahnen und der Mithilfe bei der Erstellung des Sachregisters. Ein besonderer Dank gilt dem Springer-Verlag Wien und seinen Mitarbeitern Frau Mag. Renate

Eichhorn, Herrn R. Petri-Wieder und Herrn Mag. W. Dollhäubl, die dieses Buch in bewährter Qualität der Ausstattung und dennoch zu einem günstigen Preis herausbrachten.

Wir wünschen unserem Buch weiterhin viele Leserinnen und Leser und freuen uns über jeden Hinweis auf Fehlerquellen und Verbesserungsvorschläge.

Würzburg Dresden, Februar 2007

*Manfred Gerlach
Heinz Reichmann
Peter Riederer*

Vorwort

zur ersten Auflage

Seit der Publikation der Monographie von Birkmayer und Riederer „Die Parkinson-Krankheit“ sind etwa fünfzehn Jahre vergangen. In dieser Zeit sind in den deutschsprachigen Ländern – vor allem aber in Deutschland – mehrere Forschungsinitiativen verwirklicht worden. Diese haben dazu beigetragen, die Zahl der an der Parkinson-Krankheit interessierten Kliniker und Grundlagenforscher anzuheben, Umfang und Qualität der klinischen und grundlagenorientierten Forschung entscheidend zu verbessern und dadurch die therapeutischen Optionen für Parkinson-Kranke weiter zu verbessern. Die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Maßnahmen – der über viele Jahre geförderte Schwerpunkt „Morbus Parkinson und andere Basalganglienerkrankungen“ und das kürzlich initiierte bundesweite „Kompetenznetz Parkinson“ – weisen auf den hohen Stellenwert dieser Krankheit im Bereich der altersassoziierten neurologisch/psychiatrischen Erkrankungen hin.

Seit den 50er und 60er Jahren gilt die Parkinson-Krankheit als „Modellerkrankung“ einer Gehirnerkrankung. Neben der Identifizierung des morphologischen Substrats und der Aufdeckung des zugrunde liegenden neurochemischen Defektes gelang es die logische Schlussfolgerung einer hierauf basierenden klinisch wirksamen Substitutionstherapie zu ziehen. Dieser Anspruch wurde auch in den letzten 15 Jahren voll erfüllt. Die Durchführung molekularbiologischer und -genetischer Studien zur Ätiopathogenese der Erkrankung und weiterführende neurochemisch-pharmakologische Untersuchungen zur Funktion von

Synapsen, die Vernetzung biochemisch orientierter Ätiopathogenese-Konzepte mit solchen der Genetik, Experimente zu Zelltodmechanismen, neuroregenerativen und -protektiven Strategien, Erkenntnisse zur Funktion des motorischen Regelkreises und daraus abgeleitete verbesserte stereotaktische Therapiestrategien, und vieles mehr haben zur berechtigten Hoffnung geführt, dass die Ursachen dieser behindernden Erkrankung aufgeklärt werden können.

Organisationen mit zunächst unterschiedlichen Interessen und Zielen haben sich zusammengefunden, um diese neuen Erkenntnisse rasch und effizient für den Patienten nutzbar zu machen. Die Deutsche-Parkinson-Gesellschaft (DPG) als Vertreterin der die Krankheit behandelnden Ärzte und erforschenden Wissenschaftler und die Deutsche Parkinson-Vereinigung (dPV) als Vertreterin der Interessen der betroffenen Patienten und deren Angehörigen entwickeln gemeinsame Forschungsaktivitäten, tauschen Erfahrungen aus und bilden gemeinsam Ärzte und Laien fort. Das Anliegen der von uns initiierten Initiative „PANTHER“ (**P**arkinson und **n**europrotektive **T**herapien) ist, auf Alternativen zur L-DOPA-Therapie und neuroprotektive Therapieprinzipien aufmerksam zu machen: Wissenschaftler, Kliniker und die pharmazeutische Industrie arbeiten gemeinsam an Konzepten, die Parkinson-Krankheit ursächlich zu behandeln, da es nur dadurch möglich sein wird, den natürlichen Krankheitsverlauf aufzuhalten.

Auch in Österreich und der Schweiz ist diese Art der vernetzten Bestrebung, die Parkinson-Krankheit, möglichst rasch und effi-

zient besser verstehen und therapieren zu können, verwirklicht worden.

Dieser Hintergrund war für uns Anreiz genug, den aktuellen Stand von Grundlagenwissen, Klinik und Therapiestrategien der Parkinson-Krankheit zu beschreiben. Dabei war es nicht unser Bestreben, eine allgemein akzeptierte und daher auf Kompromissen aufgebaute Meinung zu bestätigen. Es ist unsere Meinung, die sich hier, basierend auf hochkarätiger präklinischer und klinischer Wissenschaft, präsentiert, und natürlich hoffen wir, dass sich möglichst viele Leser des Buches mit dessen Inhalt identifizieren können. Sollte dies nicht der Fall sein, sind wir zur Diskussion bereit, denn nur die Aussprache wird zu weiterführenden Erkenntnissen und Forschungsstrategien führen beziehungsweise beitragen. Manches ist daher auch provokant formuliert. Der Inhalt dieses Buch erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit; seine Nuancierung fördert den interdisziplinären Dialog zum Wohle des Patienten.

Wir wollen in diesem Lehrbuch kompetent, fächerübergreifend und komprimiert das aktuelle Wissen über die Parkinson-Krankheit darstellen. Es ist im deutschsprachigen Raum das erste und einzige Buch, das umfassend die pathologischen und -physiologischen Grundlagen als auch die Klinik und Therapie der Parkinson-Krankheit beschreibt. Darüber

hinaus werden auch dem interessierten Patienten und Laien wichtige Informationen dargeboten. Besonderen Wert gelegt haben wir auf eine klare Darstellung hoch-komplexer Sachverhalte, auf eine anschauliche Bebilderung und die Verwendung zahlreicher Übersichtstabellen. Wichtig war uns auch einen historischen Bezug herzustellen, der den Studenten, aber auch an diesem Gebiet interessierten Wissenschaftlern und Medizinern die fundamentalen Beiträge früherer Forschergenerationen vor Augen führt.

Wir haben uns sehr darüber gefreut, dass die dPV, vertreten durch ihren 1. Vorsitzenden, unsere Einladung sofort angenommen hat, ein Kapitel aus der Sicht des Betroffenen zu verfassen. Prof. Dr. G. Laux und Prof. Dr. O. Dietmaier danken wir für die Zustimmung, die Übersichtstabellen aus dem Band V des Buches „Neuro-Psychopharmaka“, 2. Auflage, zu übernehmen. Besonders verpflichtet sind wir Prof. Dr. Lutz Lachenmayer für seine wertvollen Anregungen und die Mühe und Zeit, die er mit dem kritischen Lesen des Buchmanuskriptes verbracht hat. Ein herzlicher Dank gilt unseren Frauen und Familien, die unsere Arbeit immer wohlwollend unterstützen. Anmerken wollen wir auch das Engagement des Springer-Verlages, dem wir für die gute Ausstattung des Buches und die Wegbegleitung danken.

Würzburg Dresden, September 2000

*Manfred Gerlach
Heinz Reichmann
Peter Riederer*

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die Unterstützung der „Center of Excellence Research Laboratories“ der National Parkinson Foundation Inc. (NPF), Miami, USA, an der Klinik und

Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitäts-Nervenlinik, Klinische Neurochemie (PR), mit ermöglicht.

Inhaltsverzeichnis

1 Klinik	1
1.1 James Parkinson	1
1.2 Klassifikation und Subtypen der Parkinson-Syndrome	2
1.3 Ätiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms	8
1.3.1 Wann beginnt der krankheitsverursachende Prozess? Probleme bei der Stellung einer Frühdiagnose	9
1.3.2 Hypothesen zur Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms	15
1.4 Klinisches Bild des idiopathischen Parkinson-Syndroms	24
1.5 Diagnose und Differenzialdiagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms	31
2 Neurobiologie der Parkinson-Krankheit	39
2.1 Allgemeine Prinzipien der Neurotransmission mit besonderer Berücksichtigung des dopaminergen Systems	39
2.1.1 Synaptische Übertragungsmechanismen	39
2.1.2 Rezeptoren als Bindungs- und Wirkorte von Neurotransmittern und Arzneistoffen	48
2.2 Pathologische Befunde der Parkinson-Krankheit	57
2.2.1 Neuropathologie	57
2.2.2 Neurochemische und bildgebende Befunde	59
2.3 Konzepte zur Funktion und Dysfunktion der Basalganglien bei der Parkinson-Erkrankung	72
3 Präklinische und klinische Pharmakologie und Wirkungsmechanismen von Anti-Parkinson-Medikamenten	81
4 Tiermodelle der Parkinson-Krankheit	105
4.1 Pharmakologisch-induzierte funktionelle Störungen der dopaminergen Neurotransmission	106
4.2 Experimentell-induzierte Degeneration von nigro-striatalen dopaminergen Neuronen	108
4.2.1 6-OHDA	108
4.2.2 Methamphetamin	117
4.2.3 MPTP	119
4.2.4 MPTP-ähnliche Verbindungen	128
4.2.5 Eisen	131
4.2.6 Weitere dopaminerge Neurotoxine	132
4.3 Transgene Tiermodelle der Parkinson-Krankheit	134
5 Hypothesen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Parkinson-Krankheit	137
5.1 Oxidativer Stress	137
5.2 Exzitotoxizität	146
5.3 Störung der Ca ²⁺ -Homöostase	149
5.4 Apoptose	151
5.5 Entzündliche Reaktionen	154

5.6	Protein-Aggregation	156
5.7	Interagierende molekulare und zelluläre Pathomechanismen	162
6	Präklinische und klinische Befunde zur Neuroprotektion	165
6.1	Präklinische Untersuchungen	168
6.2	Klinische Studien, die mit dem Ziel durchgeführt wurden, Neuroprotektion nachzuweisen	179
7	Die Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms	197
7.1	Anticholinergika	197
7.1.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	197
7.1.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	198
7.1.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	198
7.2	L-DOPA	198
7.2.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	198
7.2.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	199
7.2.2.1	Normal und schnell freisetzende L-DOPA-Präparate	199
7.2.2.2	L-DOPA-Retardpräparate	201
7.2.2.3	Systemische Applikation von L-DOPA	205
7.2.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	207
7.3	COMT-Hemmer	210
7.3.1	Entacapon	210
7.3.1.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	210
7.3.1.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	210
7.3.1.2.1	Entacapon in Kombination mit L-DOPA-Formulierungen	210
7.3.1.2.2	Kombinationspräparat aus L-DOPA/Carbidopa/Entacapon	213
7.3.1.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	214
7.3.2	Tolcapon	215
7.3.2.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	215
7.3.2.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	216
7.3.2.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	217
7.4	Dopamin-Rezeptoragonisten	217
7.4.1	α -Dihydroergocryptin	221
7.4.1.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	221
7.4.1.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	221
7.4.1.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	222
7.4.2	Apomorphin	223
7.4.2.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	223
7.4.2.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	223
7.4.2.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	225
7.4.3	Bromocriptin	225
7.4.3.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	225
7.4.3.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	226
7.4.3.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	227
7.4.4	Cabergolin	227
7.4.4.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	227
7.4.4.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	227
7.4.4.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	229
7.4.5	Lisurid	229
7.4.5.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	229
7.4.5.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	229
7.4.5.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	231

7.4.6	Pergolid	231
7.4.6.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	231
7.4.6.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	231
7.4.6.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	234
7.4.7	Pramipexol	234
7.4.7.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	234
7.4.7.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	234
7.4.7.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	237
7.4.8	Ropinirol	239
7.4.8.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	239
7.4.8.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	239
7.4.8.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	245
7.4.9	Rotigotin	245
7.4.9.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	245
7.4.9.2	Applikation des Pflasters	246
7.4.9.3	Indikationen und klinische Pharmakologie	246
7.4.9.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	249
7.5	MAO-B-Hemmer	249
7.5.1	Selegilin	249
7.5.1.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	249
7.5.1.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	250
7.5.1.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	254
7.5.2	Rasagilin	255
7.5.2.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	255
7.5.2.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	255
7.5.2.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	258
7.6	NMDA-Rezeptorantagonisten	258
7.6.1	Amantadin	258
7.6.1.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	258
7.6.1.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	259
7.6.1.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	260
7.6.2	Budipin	260
7.6.2.1	Einleitung und experimentelle Pharmakologie	260
7.6.2.2	Indikationen und klinische Pharmakologie	261
7.6.2.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	261
8	Stereotaktische operative Verfahren	263
8.1	Thermokoagulation	263
8.2	Neurostimulation	264
8.2.1	Durchführung der tiefen Hirnstimulation	264
8.2.2	Nachsorge bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation	267
9	Reflexionen zu möglichen neurotoxischen Nebenwirkungen von L-DOPA	271
10	Wann sollte mit der Parkinson-Therapie begonnen werden?	281
11	Therapie der Frühphase der Parkinson-Krankheit	283
11.1	Therapiestrategien bei Patienten unter 70 Jahren	283
11.2	Therapiestrategien bei Patienten über 70 Jahren	286
12	Therapie der Spätphase der Parkinson-Krankheit	287

13 Therapie von L-DOPA-assoziierten motorischen Komplikationen der Parkinson-Krankheit	289
13.1 Suboptimale Peak-Response von L-DOPA	291
13.2 Optimale Peak-Response von L-DOPA, aber unvorhergesehenes Off	292
13.3 Optimale Peak-Response unter L-DOPA mit Wearing-off	292
13.4 Die L-DOPA-Antwort bleibt aus	293
13.5 Peak-dose-Dys-/Hyperkinesien	293
13.6 Dystone Dyskinesie	294
13.7 Biphasische Dyskinesien	295
13.8 Freezing	295
14 Therapie von autonomen Störungen	297
14.1 Blasenentleerungsstörungen	297
14.2 Sexuelle Probleme	298
14.3 Störungen der Verdauung	299
14.4 Orthostatische Hypotension	300
14.5 Schmerzen und Paraesthesien	301
14.6 Seborrhö	301
14.7 Vermehrtes Schwitzen	302
15 Therapie von Schlafstörungen	303
16 Therapie neuropsychiatrischer Symptome	305
17 Zukünftige und nicht zugelassene Therapien der Parkinson-Krankheit	311
17.1 Therapeutische Entwicklungen für die Parkinson-Krankheit	312
17.1.1 Entwicklungen zur Verbesserung der symptomatischen Therapie	313
17.1.2 Antidyskinetische Therapieentwicklungen	322
17.1.3 Entwicklungen zur kausalen Therapie der Parkinson-Krankheit	324
17.2 Nicht zugelassene Therapien der Parkinson-Krankheit	328
Appendix A: Der Patient und sein Umfeld (W. Götz)	333
A.1 Von den ersten Symptomen bis zur Diagnose	333
A.1.1 Die ersten Symptome	333
A.1.1.1 Bedeutung von Aktionen zur Früherkennung	335
A.1.1.2 Wege und Irrwege bei der Odyssee vor der Diagnose	335
A.1.2 Die Diagnose	338
A.2 Mit dem Morbus Parkinson/IPS leben	338
A.2.1 Diagnose und Akzeptanz	338
A.2.2 Das Verhältnis zwischen Betroffenen und ihrem Umfeld	339
A.2.2.1 Die Bedeutung psychischer Probleme für die Beziehung zwischen Betroffenen und Bezugspersonen	339
A.2.2.1.1 Die Situation der pflegenden Bezugspersonen	340
A.2.2.1.2 Sexualität und Partnerschaft	341
A.2.3 Ergänzende Therapien	344
A.2.3.1 Musiktherapie	345
A.2.3.2 Physiotherapie	346
A.2.3.2.1 Nordic Walking	346
A.2.3.3 Entspannungstechniken	347
A.2.3.3.1 Entspannungstraining nach Jacobson	347
A.2.3.3.2 Atemtherapie	348
A.2.3.3.3 Reiki, Johrei und QiGong	348

A.3	Hilfe zur Selbsthilfe bei Parkinson-Patienten in Deutschland	349
A.3.1	Die „deutsche Parkinson Vereinigung“ (dPV)	349
A.3.2	Der „Club U 40“	354
A.3.3	TIP, MSA, PSP	354
A.4	Fachkliniken, Pflege und Begleitkrankheiten	355
A.4.1	Pflege	355
A.4.2	Begleiterkrankungen, hier Osteoporose	357
Appendix B: Übersichtstabellen	(O. Dietmaier und G. Laux)	361
Literatur	385
Verwendete Abkürzungen.	433
Sachverzeichnis	435

1

Klinik

1.1 James Parkinson

James Parkinson wurde am 11.4.1755 in Hoxton, zu dieser Zeit ein Vorort von London, als Sohn des praktischen Arztes John Parkinson geboren. Als er seinen berühmten „**An Essay on the Shaking Palsy**“ 1817 verfasste, konnte er bereits auf eine lange erfolgreiche Tätigkeit als Arzt in Hoxton zurückblicken. Er hatte damals seine Praxis bereits zum größten Teil seinem Sohn übergeben und damit begonnen, wissenschaftliche und gesellschaftspolitische Schriften zu verfassen. Nach seiner Heirat 1781 mit Mary Dale hatte das Paar sechs Kinder, von denen vier die Kindheit überlebten. Hoxton liegt im Nordosten Londons und war zu Zeiten von James Parkinson zunächst ein vornehmer Vorort, was sich im Laufe der industriellen Revolution wandelte, da sich immer mehr Arbeiter und Arme in Hoxton ansiedelten. So hatte Hoxton bald 50000 Einwohner erreicht. James Parkinson schrieb in dieser Zeit mehrere praktische Anleitungen zur Hygiene für seine Mitbürger und Patienten, er gründete die Sonntagsschule und verfasste Schriften zur Unterbringung psychiatrisch Erkrankter. Die soziale Lage in Hoxton verschlechterte sich um die Jahrhundertwende zunehmend, was James Parkinson auch öffentlich anprangerte, ein Unterfangen, das damals nicht ungefährlich war. Sein ansonsten untadeliger Ruf bewahrte ihn aber vor Verfolgung. Neben der Medizin und der Politik galt seine ganze Liebe der Geologie und Paläontologie. Am 21.12.1824 starb James Parkinson, hochge-

achtet von seiner Gemeinde und seinen Patienten.

In seiner Schrift „An Essay on the Shaking Palsy“ beschreibt James Parkinson sechs Patienten, von denen er nur einen bis zu dessen Tod ärztlich betreute. Zwei der sechs Patienten waren ihm aufgrund ihres langsamen und nach vorne gebückten Ganges in den Straßen von London aufgefallen und er hatte sie angesprochen. Einen weiteren Patienten konnte er nur drei Wochen lang studieren, als sich dieser bei ihm wegen eines Abszesses behandeln ließ. Besonders interessant ist ein von ihm beschriebener Patient, der nach einem Schlaganfall seinen Ruhetremor verlor. Nach Besserung der Schlaganfallsfolgen kehrte dieser Tremor zurück. Diese Beobachtung kann als pathophysiologische Basis für die heute verwandten stereotaktischen Behandlungskonzepte gelten (siehe Kap. 8).

Überhaupt ist der Essay von James Parkinson eine wahre Fundgrube für viele auch heute noch geltende Regeln der Parkinson-Krankheit. Nach den Beobachtungen von James Parkinson begänne die Krankheit mit einem einseitigen Tremor, der innerhalb eines Jahres auch gegenseitig aufträte. Kurz darauf träte ein vornübergebeugter Gang auf, und es käme zu einer generalisierten Verlangsamung. Innerhalb von drei bis fünf Jahren werde das Gangbild kleinschrittig. Es käme im weiteren Verlauf zur Fallneigung. Letztendlich werde der Patient bettlägerig, komplett hilflos, sein Kopf sei zum Sternum geneigt. Final käme es zu

Dekubitus, Fieber und Delir. Die kognitiven Funktionen seien allerdings bis zum Tode erhalten. Es ist hier sicherlich nicht der Ort, dieser beeindruckenden Schilderung aus heutiger Sicht Ergänzungen hinzuzufügen, wie die Tatsache, dass leider ein nicht unerheblicher Teil von Patienten mit Morbus Parkinson kognitive Einbußen aufweist. Ganz im Gegenteil sollten wir mit großem Respekt diese wunderbare Schrift lesen, die aufgrund der Beobachtung und Untersuchung weniger Patienten die Charakteristika der Krankheit wie Tremor und Bradykinese schon so hervorragend beschreibt.

Im zweiten Teil seines Essays diskutierte Parkinson die mögliche Lokalisation der Schüttellähmung, wobei er das obere Halsmark als den wahrscheinlichsten Entstehungsort nennt. Auch hier kann man nur mit höchster Achtung den Überlegungen eines Arztes folgen, der keine Hirnschnitte kannte, über ein noch eingeschränktes anatomisches und insbesondere pathophysiologisches Wissen verfügte und sich doch deduktiv zu einer Annahme vorarbeitete, die heute zumindest

in der Diskussion der Tremor-Genese und -Unterhaltung wieder interessant wird.

Parkinson scheint ein weiteres Kardinalsymptom der Erkrankung, nämlich den Rigor nicht erlebt zu haben, zumindest hat er ihn nicht erwähnt. Dies blieb dem großen französischen Arzt **Charcot** vorbehalten, der neben dem Muskelrigor auch erstmals die typische Haltung der Hände und Füße und insbesondere die Mikrographie beschrieb.

Schon bald nach James Parkinson hat **Wilhelm von Humboldt**, der selbst an der Parkinson-Krankheit litt, die Erkrankung in deutscher Sprache an Hand von Briefen und Aufzeichnungen umfassend in allen Stadien beschrieben. Von etwa 1825 bis 1834 hat er die zunehmenden Beschwerden detailliert aufgezeichnet. Bemerkenswert ist seine Meinung, dass es sich wohl um einen Prozess des Alterns handeln müsse! Eine pathologische Ursache hat er nicht angenommen. Für den interessierten Leser möchten wir auf die ausführliche Publikation zur Parkinson-Krankheit von Wilhelm von Humboldt von Horowski et al. (2000) hinweisen.

1.2 Klassifikation und Subtypen der Parkinson-Syndrome

Die Parkinson-Krankheit im engeren Sinne wird heute meist nicht mehr als Morbus Parkinson, sondern eher als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) oder primäre Parkinson-Krankheit bezeichnet. Der Anlass für diese Nomenklatur ist die Tatsache, dass es einige Parkinson-Syndrome gibt, deren Genese man gut kennt und die man als sekundäre oder symptomatische Parkinson-Erkrankungen bezeichnen könnte, wohingegen beim IPS die eigentliche Ursache der Erkrankung weiter im Dunkeln liegt. Bis auf weiteres werden wir aus historischen Gründen die genetisch bedingten Parkinson-Syndrome zu den primären (idiopathischen) Formen und nicht zu den sekundären zählen. Es ist anzunehmen, dass

sich dies in Bälde ändern wird, sobald sich die monogenetisch determinierten Parkinson-Formen noch besser definieren lassen. Unserer Meinung nach spricht viel dafür, dass es sehr wohl sein könnte, dass auch das so genannte IPS polygenetisch determiniert ist und durch eine zusätzliche endogene oder exogene Noxe dann klinisch manifest wird.

Die Genese sekundärer Parkinson-Syndrome ist bekannt

Bei den symptomatischen Formen (Tabelle 1.1) kommt dem **medikamenteninduzierten Parkinsonismus** eine besondere Rolle zu. Als auslösende Medikamente müssen insbeson-

Tabelle 1.1. Klassifikation der Parkinson-Syndrome

-
1. *Idiopathisches Parkinson-Syndrom*
 - weitaus die häufigste primäre Form der Erkrankung, inklusive genetisch determinierte Formen
 2. *Idiopathische Parkinson-Plus-Syndrome*
 - Multisystem-Atrophie
 - progressive supranukleäre Blick-Lähmung (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
 - kortikobasale Degeneration
 - Lewy-Körperchen-Demenz
 3. *Sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome (Pseudoparkinsonismus)*
 - medikamentös bedingtes Parkinson-Syndrom (z. B. Neuroleptika, Flunarizin, α -Methyl-DOPA, Lovastatin und andere)
 - traumatisches Parkinson-Syndrom (selten, z. B. bei Boxern)
 - postenzephalitisches Parkinson-Syndrom
 - Encephalitis lethargica, heute sehr selten
 - Parkinson-Syndrom bei Raumforderung (selten, z. B. bei Lymphom beschrieben)
 - toxisches Parkinson-Syndrom (Blei, Mangan, Kohlenmonoxid, MPTP, TaClo)
 - arteriosklerotisches Parkinson-Syndrom (umstritten)
-

dere die Neuroleptika (Phenothiazine und Butyrophenone) genannt werden. Diese Substanzen wirken als Dopamin-Rezeptorblocker (Dopamin-Rezeptorantagonisten, siehe Kap. 2.1.2). Sie induzieren Frühdyskinesien oder auch tardive Syndrome, zu denen man das Parkinson-Syndrom zählen kann. Sie sind therapeutisch zum Teil sehr schwer korrigierbar, sodass man den langjährigen Einsatz von Neuroleptika sehr genau abwägen muss, die Patienten immer wieder zur neurologischen Kontrolle einbestellen muss und gegebenenfalls atypische Neuroleptika wie Clozapin oder Olanzapin bei der Behandlung von Psychosen einsetzen sollte, da deren Parkinson-induzierende Potenz sehr niedrig ist. Weiter können Substanzen wie Metoclopramid, ein Antiemetikum mit Serotonin-5-HT₄-Rezeptoragonistischen und zusätzlich Dopamin-Rezeptor antagonistischen Eigenschaften, das in bis zu vier Prozent zum Parkinson-Syndrom führen kann (Ganzini et al., 1993), Reserpin, Tetrabenazin und α -Methyl-DOPA, Substanzen, die als Dopamin-Speicherentleerer wirken, Ursache eines Parkinson-Syndroms sein.

Aus neurologischer Sicht ist besonders zu erwähnen, dass auch Flunarizin und Cinnarizin zum Parkinsonismus führen können. Ins-

besondere Flunarizin, das bei jungen Frauen zur Migräne-Prophylaxe angewandt wurde, hat wiederholt zu Parkinsonismus geführt. Glücklicherweise waren diese Symptome aber meist nach Absetzung des Flunarizins komplett reversibel, wobei die Arbeitsgruppe um Micheli (1989) beschrieb, dass die Rückbildung der Symptome bis zu 18 Monate dauern konnte. Neben der geringfügigen Hemmung der Dopamin-D2-Rezeptorfamilie (siehe Kap. 2.1.2) weisen diese Substanzen einen Ca²⁺-Antagonismus auf, sodass eine Beobachtung von Hefner und Fischer (1989) interessant ist, die auch unter dem Ca²⁺-Antagonisten Nifedipin Patienten sahen, die ein Parkinson-Syndrom entwickelt hatten.

Zu den Medikamenten, die ein Parkinson-Syndrom auslösen beziehungsweise eine Parkinson-Krankheit demaskieren können zählt auch Lovastatin, das das Schlüsselenzym der Cholesterol-Biosynthese, die Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase, hemmt und zur Behandlung erhöhter Cholesterol-Blutspiegel verwendet wird. Müller und Kollegen (1995), die von zwei Fällen berichteten, vermuteten, dass durch die Hemmung der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase unter anderem erhöhte Mengen an Acetyl-CoA entstehen, die

zur vermehrten Bildung von Acetylcholin (ACh) führen. Von Tacrin, einem ACh-Esterase-Hemmer, ist bekannt, dass es durch die erhöhte zentrale ACh-Aktivität eine Parkinson-Symptomatik verschlechtert (Ott und Lannon, 1992).

In der heutigen Zeit kaum relevant sind die postenzephalitischen Formen. Am bekanntesten in diesem Zusammenhang ist die epidemische Form der **von-Economo-Enzephalitis** (neuere Bezeichnung Encephalitis lethargica), die um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert (insbesondere in den Jahren um 1916–1920) in Europa, den USA, aber auch in Südamerika und Indien viele Menschen zu chronischen Parkinson-Patienten machte. Von Economo publizierte seine Beobachtungen 1917, die auf Untersuchungen von Patienten an der Psychiatrischen Klinik in Wien basierten. Schon in der Jugend entwickelten die Patienten zunächst aus unerklärlichen Gründen einen Tremor und Rigor der Arme und Hände. Manche Patienten entwickelten das Parkinson-Syndrom aber auch bis zu 25 Jahre nach der Pandemie, sodass natürlich der kausale Zusammenhang diskutiert werden muss. Ähnliche Verhältnisse gelten für die Japan-B-Enzephalitis. Bis heute hat man das verantwortliche Virus für die von-Economo-Enzephalitis nicht gefunden, es könnte sich aber um ein Grippevirus gehandelt haben, da die Krankheit im Rahmen der Grippe-Pandemie zur Zeit des Ersten Weltkrieges auftrat. Eine virusinduzierte Enzephalitis kann jedenfalls zu einer Schädigung des nigro-striatalen Systems führen, was z.B. durch eine Reduktion des ^{18}F -DOPA-Signals im PET (Positronenemissions-Tomographie) nachgewiesen wurde (Clane, persönliche Mitteilung).

Oliver Sacks, der berühmte Neurologe aus New York, hat in einem seiner Bücher (Zeit des Erwachens) eindrucksvoll die Symptome der Encephalitis lethargica beschrieben, und der darauf basierende Film mit Robert DeNiro und Robin Williams ist in der Darstellungskunst von Parkinsonismus kaum zu

überbieten und zeigt höchst eindrücklich, was Birkmayer und Cotzias erlebt haben müssen, als die ersten Patienten auf L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, Synonym Levodopa) ansprachen. Für uns Europäer ist auch nicht mehr sehr relevant, dass die Syphilis häufig zu Parkinsonismus führte. Die in einigen Gebieten Deutschlands häufiger auftretende Borreliose unterscheidet sich davon, da ich (HR) auch bei unbehandelten Patienten in späten Stadien der Erkrankung nie ein Parkinson-Syndrom sah. **Metabolische Störungen** wie z. B. bei einer hepatozerebralen Degeneration, nach Hypoxie oder Störungen der Parathyreoidea können ebenfalls extrapyramidal-motorische Symptome bewirken, die aber meist gut von einem primären Parkinson-Syndrom zu unterscheiden sind.

Besonderes Augenmerk fanden die **Neurotoxine**, und hier insbesondere das 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), das ein Parkinson-Syndrom beim Menschen auslösen kann, weil sie die Möglichkeit eröffneten, im Tierexperiment das Krankheitsbild zu imitieren und die pathogenetische Forschung stimulierten. Auf die verschiedenen Neurotoxine wie unter anderem auch das MPTP und auf das von uns entdeckte TaClo (1-Trichlormethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin) wird im Kap. 4 eingegangen werden. Besonders erwähnen möchten wir hier die Kohlenmonoxid-Vergiftung, die seit der Einführung von Erdgas und Abschaffung der Kohleheizung deutlich seltener wurde und heute meist nur noch bei Applikation von Kohlenmonoxid in suicidalen Absicht beobachtet und häufig nicht überlebt wird. Nach einer Untersuchung von Choi (2002) an 242 Patienten mit einer Kohlenmonoxid-Vergiftung entwickelten 9,5 Prozent innerhalb eines Monats ein Parkinson-Syndrom. Dieses konnte nicht mit L-DOPA und Anticholinergika therapiert werden; bei 81,3 Prozent der Fälle trat eine spontane Besserung innerhalb von sechs Monaten ein. In Chile wurden Grubenarbeiter beobachtet, die ungeschützt in

Mangan-Gruben arbeiteten und ebenfalls Parkinson-Symptome entwickelten. Weitere Parkinsonismus auslösende Toxine sind Kohlendisulfid und Zyanid.

Umstritten ist die Frage, ob vaskuläre oder tumoröse Erkrankungen zum Parkinson-Syndrom führen. Sicherlich lassen sich Patienten finden, die nach einem Schlaganfall ein Parkinson-Syndrom entwickeln. Berücksichtigt man aber, wie häufig Ischämien die Basalganglien betreffen, ist es erstaunlich, wie selten Parkinson-Symptome auftreten. Anders ist die Situation aber bei Patienten mit einer Mikroangiopathie (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie), die sehr häufig einen Pseudo-Parkinsonismus aufweisen und mit einem kleinschrittigen und breitbasigen Gangbild (Dysbasie) auffallen. Ähnliches gilt für Patienten mit einem Normaldruckhydrozephalus, die zusätzlich noch eine Harninkontinenz und eine Demenz aufweisen können. Erwähnenswert sind Fallberichte, in denen Patienten mit einem IPS beschrieben werden, die nach einem Schlaganfall, der auch den Nucleus subthalamicus einschloss, den Ruhetremor und Rigor verloren und nach Restitution wieder Parkinson-krank waren. Solche Beobachtungen lassen sich durch die motorischen Schleifen, wie sie weiter unten ausführlich dargestellt werden (siehe Kap. 2.3), unschwer erklären.

Trotz der persönlichen Erfahrung mit vielen Hirntumorpatienten kann ich mich (HR) an keinen Patienten mit einem Parkinsonismus darunter erinnern. Erst jüngst wurde allerdings über einen 75-jährigen Patienten berichtet, der ein zerebrales Lymphom hatte, mit dem ein rein akinetisches Parkinson-Syndrom verknüpft war (Pramstaller et al., 1999).

Tragisch ist das Beispiel von Boxern, die im Rahmen vieler Kopftreffer ein **traumatisches Parkinson-Syndrom** entwickeln können. Es ist bekannt, dass Boxer durch die schweren Kopftreffer intrazerebrale Mikrohämatome entwickeln, die nicht selten in den Basalgan-

Tabelle 1.2. Genetische Ursachen für ein Parkinson-Syndrom (nach Gwinn-Hardy, 2002; Hardy et al., 2006)

Genetische Variante	Klinik	Vererbung	Betroffene Population	Demenz	Asym-metrie	Ruhe-tremor	Ansprechbarkeit auf Dopaminergika	Charakteristische klinische Zeichen	Neuro-pathologie
α -Synuclein-Mutation A53T (PARK 1)	PK, LBD	AD	italienischer, griechischer Abstammung	++	+++	+++	+++	Beginn typischerweise 1 < 45 Jahre	PK; LBD (siehe Duda et al., 2002)
α -Synuclein-Mutation A30P (PARK 1)	PK	AD	deutscher Abstammung	±	+++	+++	+++	eher typischer Beginn als bei A53T-Mutation	PK
Parkin-Deletionen oder „compound point mutation“ (PARK 2)	OD, dystoner Parkinsonismus	größtenteils AD	wahrscheinlich global	-	±	±	+++	Fuß-Dystonie, Besserung im Schlaf, schleichender Verlauf	Verlust pigmentierter Neuronen, keine LK, außer 1 Fall

Tabelle 1.2. (Fortsetzung)

Genetische Variante	Klinik	Vererbung	Betroffene Population	Demenz	Asymmetrie	Ruhe-tremor	Ansprechbarkeit auf Dopaminergika	Charakteristische klinische Zeichen	Neuropathologie
Ch 2p13-Kopplung (PARK 3)	PK	AD, verminderte Penetranz	nord-europäische Abstammung	±	+++	+++	+++	könnte typischer Parkinson-Krankheit ähneln	Lewy-Körperchen vorhanden
α-Synuclein-Locus-Tripplikation (PARK 4)	PK, Aktions-tremor, LBD	AD, verminderte Penetranz	lowa-Abstammung (irisch, englisch, andere?)	++, vor allem später im Verlauf	+++	+++	+++	könnte eine LBD sein; PK oder mit Aktions-/essentiellen Tremor Erkrankungsbeginn 3.–6. Dekade	LBD
Ch 1p-Kopplung (PARK 6, PINK1)	PK	AR	italienische Abstammung	–	+++	+++	+++	früher Beginn, Tremor-dominant	nicht verfügbar
Ch 1p-Kopplung (PARK 7, DJ-1)	PK	AR	holländische Abstammung	–	+++	+++	+++	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten	nicht verfügbar
Ch 1p-Kopplung (PARK 8)	PK	AD	isländische Abstammung	–	+++	+++	+++	ähneln typischer Parkinson-Krankheit, Tremor-dominant	nicht verfügbar
Ubiquitin-C-Hydrolase-Mutation (Exon 4)	PK	nicht bekannt, wahrscheinlich AD	deutsche Abstammung	–	+++	+++	+++	später Beginn	nicht verfügbar
Tau-kodierend, Spleiß-mutation	Frontalhirn-Demenz, Parkinsonismus (FTDP = 17)	AD	global	+++	–	–	–	Dis-Inhibition, insbesondere am Anfang, später Abulie	neurofibrilläre Tangles

multiple Mutationen in Kupfertransportierender ATPase	Morbus Wilson	AR	global, insbesondere im Mittelern Osten, Japan, Sardinien	±	±	±	±	Kayser-Fleischer-Ringe unter der Spaltlampe, verschiedene Bewegungen, psychiatrische Auffälligkeiten	Kupfer-Ablagerung im lentikularen Kern
Xp11.22-Xq21.3-Kopplung	PK, Parkinsonismus, Dystonie (Lubag, XLP)	X-Chromosomal-gekoppelt, rezessiv	Panay-Insel, Philippinen	-	±	±	±	hervorragend Dystonie, einschließlich des Gesichtes (Blepharospasmus)	nur wenige Daten vorhanden, mosaikförmige Astrozyten im Putamen, Zellverluste
Ataxin-2-poly-CAG-Expansion (> 34 Repeats)	SCA2-Araxie	AD	global	-	±	±	±	periphere Neuropathie, sakkadische Augenbewegungen, Ataxie	Polyglutamins-Einschlüsse
Ataxin-3-poly-CAG-Expansion (>56 Repeats)	SCA3/MJD	AD	global	-	±	±	++	Ataxie	Polyglutamins-Einschlüsse

AD, autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv; LBD, Demenz mit Lewy-Körperchen (entsprechend den Kriterien von McKeith et al., 1996); FTDP = 17, fronto-temporale Demenz und Parkinsonismus, der mit dem Chromosom 17 verknüpft ist; LK, Lewy-Körperchen; MJD, Machado-Joseph-Krankheit (SCA3); PK, es müssen mindestens zwei der vier Hauptsymptome der Parkinson-Krankheit und die Ansprechbarkeit auf Dopaminergika vorhanden sein; Parkinsonismus; das Vorhandensein von mindestens zwei der vier Hauptsymptome der Parkinson-Krankheit kann die typische Parkinson-Krankheit umfassen oder andere Symptome wie Augenbewegungsstörungen, Dysautonomia, kognitive Beeinträchtigungen, psychologische Störungen und Nicht-Ansprechen auf Dopaminergika; SCA, spinocerebelläre Ataxie; XLP, X-Chromosom-verknüpfter Parkinsonismus; +++, dieses Merkmal ist typisch oder klassisch; ++, häufig, aber nicht typisch, -, wurde nicht beschrieben; ±, wurde beschrieben, wurde aber nicht klar bei der Krankheit klinisch gesehen.

glen lokalisiert sind und dann Parkinsonkrank machen.

Neben diesen symptomatischen Parkinson-Syndromen setzt sich immer mehr die Meinung durch, dass auch das IPS in Wirklichkeit einen Sammeltopf für verschiedene Krankheiten darstellt. Als überzeugendstes Beispiel seien die **genetisch determinierten Formen** genannt, die sich zum Teil (PARK 2) neuropathologisch von der üblichen Parkinson-Krankheit klar abheben (Tabelle 1.2).

Klinische Einteilung in Subtypen ist klinisch hilfreich

Man kann die Parkinson-Krankheit aber auch klinisch in Subtypen einteilen. Allgemein akzeptiert werden dabei die Begriffe Parkinson-Syndrom vom Äquivalenz-Typ (wobei Patienten gemeint sind, die sämtliche Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit aufweisen), vom Rigor-Akinese-Typ, vom Tremor-Dominanz-Typ und, was seltener benutzt wird, vom marantischen Typ, womit Patienten bezeichnet werden, die aufgrund von Schluckstörungen und Immobilität einen hochgradigen Muskelabbau aufweisen. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten, die früher als dem marantischen Typ zugehörig geführt wurden, Patienten mit Multisystematrophie (MSA) waren. Wichtig ist auch die Abgrenzung von IPS-Patienten, die vor dem 40. Lebensjahr erkranken, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit eine L-DOPA-induzierte Dys-/Hyperkinesie entwickeln können. Patienten unter 30 Jahren sollten genetisch untersucht werden, da die Wahrscheinlichkeit für eine PARK-2- oder

Tabelle 1.3. Vereinfachte Darstellung der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (1967)

Stadium I	einseitiger Befall
Stadium II	beidseitiger Befall
Stadium III	zusätzlich posturale Instabilität
Stadium IV	Patient benötigt Hilfe bei Verrichtungen des täglichen Lebens
Stadium V	pflegebedürftig, häufig rollstuhlpflichtig, Vorliegen einer MSA (?)

LRRK-2-Krankheit (für Leucine-rich repeat kinase 2) für sie besonders hoch ist. Klinisch sind diese Unterteilungen hilfreich, da sie gewisse Implikationen für die Therapieerfolge und für die Prognose der Krankheit erlauben. Man kann auch heute noch davon ausgehen, dass ein Tremor-Dominanz-Typ die bessere Lebenserwartung hat (Jankovic et al., 1990), meist aber auch nicht so überzeugend und rasch auf Medikamente anspricht wie der Rigor-Akinese- oder der Äquivalenz-Typ. Besonders weit verbreitet ist die Einteilung des IPS nach **Hoehn und Yahr** (Tabelle 1.3). Die Leistung dieser beiden Parkinson-Forscher war, dass sie viele Patienten, wovon einige auch nicht behandelt waren, untersuchten und eine **Stadieneinteilung** entwarfen. Man kann natürlich einwenden, dass diese Skala aufgrund der modernen Therapieformen, der ätiopathogenetischen Forschung und der neuropathologischen Charakterisierung nicht mehr überzeugend ist. Für den Kliniker ist diese Stadieneinteilung aber weiterhin vorteilhaft, da sie dem Kenner sofort erlaubt, sich den entsprechenden Patienten vorzustellen. Ferner dient sie zur Charakterisierung der in Parkinson-Studien eingeschlossenen Patienten.

1.3 Ätiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Die Überschrift dieses Kapitels ist ein Widerspruch in sich. Wüssten wir, welche Faktoren für das Entstehen des IPS ausschlaggebend sind, könnte man nicht länger von IPS spre-

chen, man könnte dann den alten Begriff *Morbus Parkinson* wieder verwenden. Dies wird aber unter Berücksichtigung der genetischen Erkenntnisse nicht mehr zu erwarten

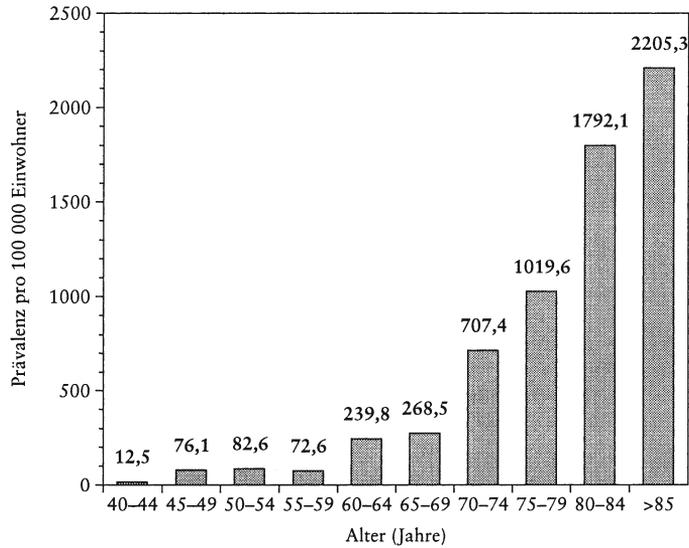


Abb. 1.1. Prävalenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms (nach Mutch et al., 1986)

sein. Leider kennen wir den Auslöser für die überwiegende Zahl der Patienten mit IPS nicht und können daher nicht kausal, sondern nur rein symptomatisch therapieren. Diese Aussage impliziert, dass somit insbesondere der Parkinson-Therapeut daran interessiert sein muss, die Ätiopathogenese der Parkinson-Krankheit zunehmend besser verstehen zu lernen. Erfreulicherweise standen die vergangenen zehn Jahre doch im Zeichen zunehmenden Erkenntnisgewinnes. Es gibt mehrere elegante Erklärungsmodelle für das Absterben von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra (SN) (vgl. Kap. 4 und 5). Mit Ausnahme der genetisch bedingten Parkinson-Krankheit weiß man leider aber immer noch nicht, welche Noxe oder welche endogene Störung die weiter unten diskutierten Schadenskaskaden auslösen.

Nachdem in den westlichen Industrieländern die **Lebenserwartung** ständig steigt und die Parkinson-Krankheit typischerweise im höheren Lebensalter auftritt, kann davon ausgegangen werden, dass man zunehmend Patienten mit IPS erwarten muss. Während Männer 1965 noch eine Lebenserwartung von

68 Jahren hatten, erhöhte sich diese bereits 1995 auf 73 Jahre. Für Frauen galten im entsprechenden Zeitraum 74 beziehungsweise 80 Jahre mittlere Lebenserwartung.

In Deutschland geht man von einer Gesamtzahl von 250 000 bis 400 000 Patienten mit IPS aus. Die Prävalenz für die Parkinson-Krankheit beträgt nach Mutch und Mitarbeitern (1986) zwischen 40 und 44 Jahren 12,5 Patienten pro 100 000 Einwohner, zwischen 60 und 64 Jahren sind es schon 240 Patienten, zwischen 70 und 74 Jahren sind es 707 Patienten, zwischen 80 und 84 Jahren sind es 1792, und über 85 Jahre sind 2205 Patienten bei 100 000 Einwohnern zu erwarten (Abb. 1.1).

1.3.1 Wann beginnt der krankheitsverursachende Prozess? Probleme bei der Stellung einer Frühdiagnose

Es ist seit den Arbeiten von Tretiakoff bewiesen, dass der **neuropathologische Schlüsselbefund** ein Untergang der Neuromelaninhaltigen nigro-striatalen Neuronen ist. Seit

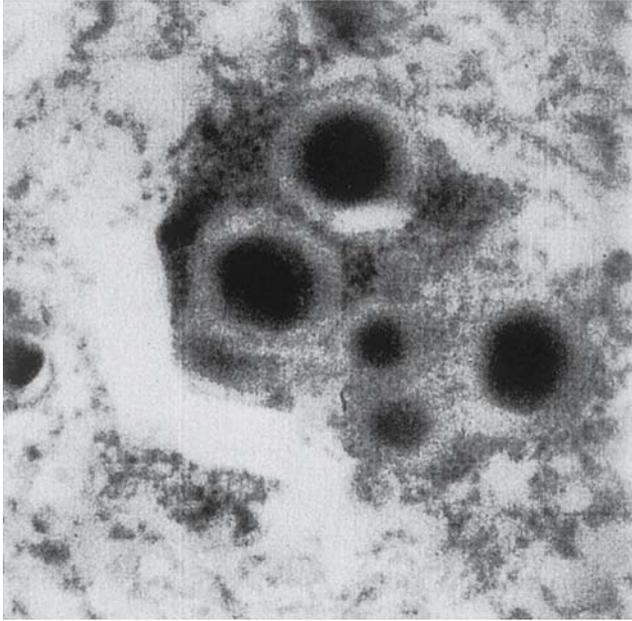


Abb. 1.2. Typisches lichtmikroskopisches Erscheinungsbild von Lewy-Körperchen, deren Nachweis in hoher Zahl in der Substantia nigra pathognomonisch für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom ist. Hematoxylin-Eosin-Färbung, 1100fache Vergrößerung (aus Forno, 1996)

den Arbeiten von Carlsson weiß man ferner, dass Dopamin als Überträgerstoff fungiert (Carlsson et al., 1957). Es sei schon an dieser Stelle betont, dass es falsch wäre, die Parkinson-Krankheit als reine **Dopamin-Mangel-Krankheit** anzusehen (vgl. Kap. 2.2). Ein weiterer wichtiger neuropathologischer Befund wurde durch den Berliner Neuropathologen Lewy erstmals beschrieben; es handelt sich dabei um runde kleine Proteinkonglomerate, die man in dieser Form nahezu ausschließlich in der SN von Patienten mit IPS findet (Abb. 1.2).

Der Nachweis von **Lewy-Körperchen** ist somit eine neuropathologische Voraussetzung für die Diagnose eines IPS. Der Nachweis von Lewy-Körperchen ist insbesondere für die Forscher notwendig, die in Post-mortem-Material versuchen, den Ursachen der Krankheit auf die Spur zu kommen. Nur unter neuropathologischer Begleitdiagnostik lassen sich Verfälschungen von biochemischen Daten

vermeiden, die dann zu erwarten wären, wenn z. B. Patienten mit MSA, progressiver supranukleärer Lähmung (PSP) oder kortikobasaler Degeneration subsumiert würden. Einschränkend sei darauf hingewiesen, dass bei den Patienten mit PARK 2 oder denen, die mit MPTP exponiert waren (Langston et al., 1999), keine Lewy-Körperchen in der SN vorkommen.

Aufgrund von retrospektiven klinisch-neuropathologischen Korrelationsanalysen (Bernheimer et al., 1973; Riederer und Wuketich, 1976) weiß man, dass Patienten mit einem klinisch manifesten IPS bereits ca. 60 Prozent ihrer dopaminergen Neuronen in der SN verloren haben (Abb. 1.3). Daraus kann man den Schluss ziehen, dass man nach Früherkennungsmethoden und noch wichtiger nach Medikamenten suchen muss, um diesen Zelluntergang rechtzeitig zu verhindern und so eine erfolgreiche kausale und neuroprotektive Therapie anbieten zu können.

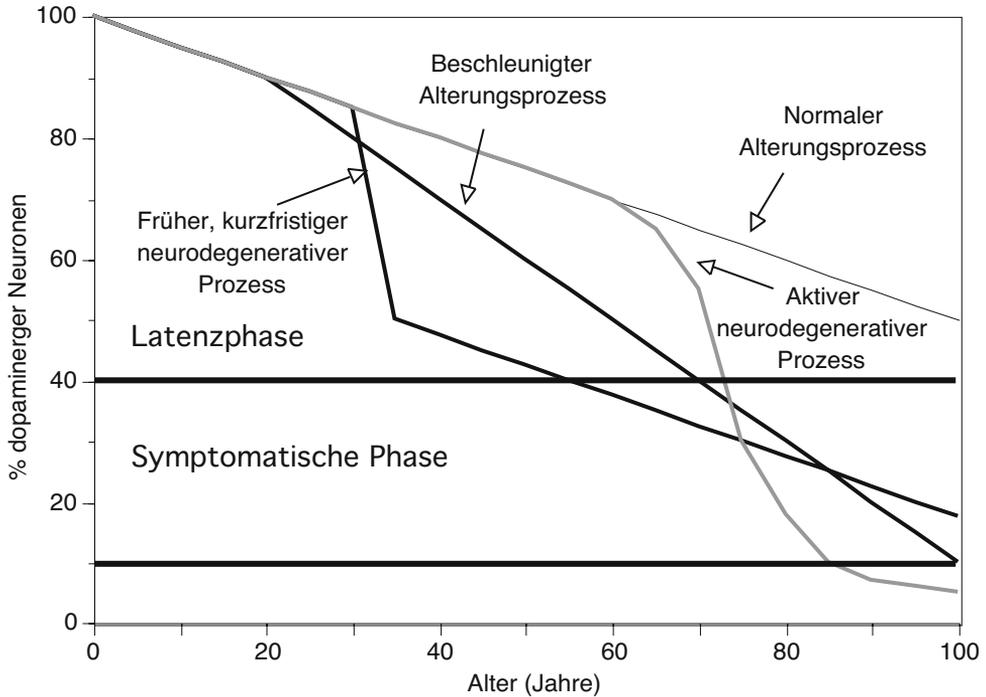


Abb. 1.3. Vorstellungen über zeitliche Verläufe der Degeneration dopaminergener Neuronen der Substantia nigra (nach McGeer et al., 1988 a)

Die frühzeitige Diagnose ist wichtig für eine kausale Therapie

Die nächste wichtige Frage war in diesem Zusammenhang, wann der Zelluntergang startet, d. h., wie lang dauert es, bis 60 Prozent der dopaminergen Zellen untergegangen sind. Hierzu gibt es weiterhin widersprüchliche Meinungen (Abb. 1.3). Je nach dem, welches Modell man zugrunde legt, kann der Zeitraum zwischen fünf und 40 Jahren schwanken. Aufgrund der Extrapolation von PET-Befunden geht man von einer Latenz von ca. fünf Jahren aus (Morrish et al., 1996). Auf etwa acht Jahre kommt eine Hochrechnung aufgrund von Post-mortem-Untersuchungen unter der Annahme eines aktiven Degenerationsprozesses (McGeer et al., 1977). Mit anderen Worten: Unsere Frühdiagnose müsste wesentlich früher als bisher einsetzen. Unseres

Erachtens nach sollte der Vorlauf von fünf Jahren allerdings noch mit Zurückhaltung diskutiert werden, da die PET-Daten, mit denen der Verlauf hochgerechnet wurde, in einem sehr kurzen Untersuchungszeitraum erhoben wurden und ein linearer Zusammenhang zwischen der Degeneration dopaminergener Neuronen und der Abnahme der L-DOPA-Einflusskonstanten angenommen wurde. Dagegen gehen die meisten Neuropathologen und -chemiker davon aus, dass die initiale Absterberate der nigro-striatalen Neuronen anfänglich sehr niedrig ist und später in einen exponentiellen Verlauf einmündet (Abb. 1.3). Klinisch ist es jedoch bisher nicht möglich, eine **Diagnose** vor dem Ausbruch der Krankheitssymptome zu stellen, obwohl man Frühsymptome wie Schulterverspannung und Veränderung der Handschrift kennt. Eine motorische Leistungsprüfung oder eine PET-Rei-

henuntersuchung, die vielleicht zur Frühdiagnose beitragen könnten, sind weder praktikabel noch finanzierbar.

Typischerweise findet man bei Patienten mit einem IPS **Riechstörungen** im Sinne von Problemen der Diskrimination ähnlicher Gerüche oder des Erkennens bestimmter Duftstoffe (bekanntestes Beispiel ist die Unfähigkeit vieler Parkinson-Patienten, den Oregano in Pizzas zu erkennen [Pizza-Test]). Eine Beeinflussung durch Anti-Parkinson-Medikamente besteht dabei nicht. Die olfaktorisch evozierten Potenziale sind verlängert, unabhängig davon, ob die Patienten Medikamente einnehmen oder das nicht tun. Allerdings waren die Latenzen bei Patienten, die Medikamente einnehmen, etwas mehr verlängert als bei den unbehandelten (Barz et al., 1997). In einer an meiner Klinik (HR) durchgeführten großen Untersuchungsreihe konnten wir bestätigen, dass nahezu jeder Patient mit IPS oder MSA eine Riechstörung aufweist, die weit über das mit zunehmendem Alter eingeschränkte Riechvermögen hinausgeht (Müller et al., 2002). Wir konnten ferner zeigen, dass Patienten mit einem IPS im Laufe ihrer Krankheit kaum Verschlechterung des Riechvermögens aufweisen, wohingegen Patienten mit MSA meist initial noch ein intaktes Riechvermögen haben, das sich dann während des Krankheitsprozesses kontinuierlich verschlechtert. Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass die Riechstörung einen prädiktiven Wert bezüglich der Entstehung eines IPS aufweist (Sommer et al., 2004). In einer Kohorte von 20 Patienten, die in unserem Klinikum wegen einer Riechstörung vorstellig wurden, führten wir eine Analyse der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), eine Parenchymsonografie und eine Dopamin-Transporter (DAT)-Scan durch und konnten damit einige Patienten ausfindig machen, die Parkinson-krank sind und initial noch keine neurologische Symptome wie Tremor, Rigor oder Bradykinese hatten. In den letzten Jahren haben sich weitere Patienten klinisch in Rich-

tung IPS entwickelt. Somit sollten Patienten, die in mittleren Jahren eine Einschränkung des Riechvermögens entwickeln, neurologisch kontrolliert werden. Die Spezifität einer Riechstörung ist allerdings nicht sehr hoch, da z. B. auch bei Patienten mit einer Demenz häufig zuerst eine Riechstörung festgestellt wird (Doty, 1991).

Neben der Riechfunktion ist auch die **Farbdiskriminierung** bei Patienten mit IPS typisch **gestört**. Büttner und Kollegen (1995a) konnten nachweisen, dass insbesondere eine Blau-Grün-Schwäche vorliegt, dass dies ein Frühsymptom der Erkrankung ist (Büttner et al., 1995b), dass sowohl chromatische als auch achromatische visuell evozierte Potenziale verlängert sind (Büttner et al., 1996) und dass diese Farbdiskriminations-Schwäche mit dem Schweregrad der Krankheit einhergeht (Müller et al., 1997). Es gibt jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der Farbdiskriminationschwäche und der Degeneration dopaminergen Neuronen in der SN (Müller et al., 1997). Vielmehr kann man diese Diskriminations-Schwäche mit der Degeneration von dopaminergen Neuronen der Retina erklären (siehe Kap. 2.2).

Interessant sind auch Überlegungen mit **transkranieller Sonografie** die Echogenität von Hirnstrukturen zu untersuchen. Aufgrund einer Reihe von Untersuchungen der Arbeitsgruppe Becker kann damit ein möglicherweise bedeutsamer Suszeptibilitätsfaktor für die Entwicklung des IPS vor Ausbruch der Erkrankung erkannt werden. Neunzig Prozent aller Parkinson-Patienten weisen in der sonografischen Untersuchung eine deutliche Anhebung der Echogenität der SN auf (Berg et al., 2001a; Abb. 1.4). Untersuchungen bei über 400 gesunden Probanden zeigten, dass ca. acht Prozent das für das IPS typische sonografische Zeichen aufweisen (Berg et al., 1999a). Dieses sonografische Merkmal kann für einige seiner Träger durchaus Bedeutung gewinnen:

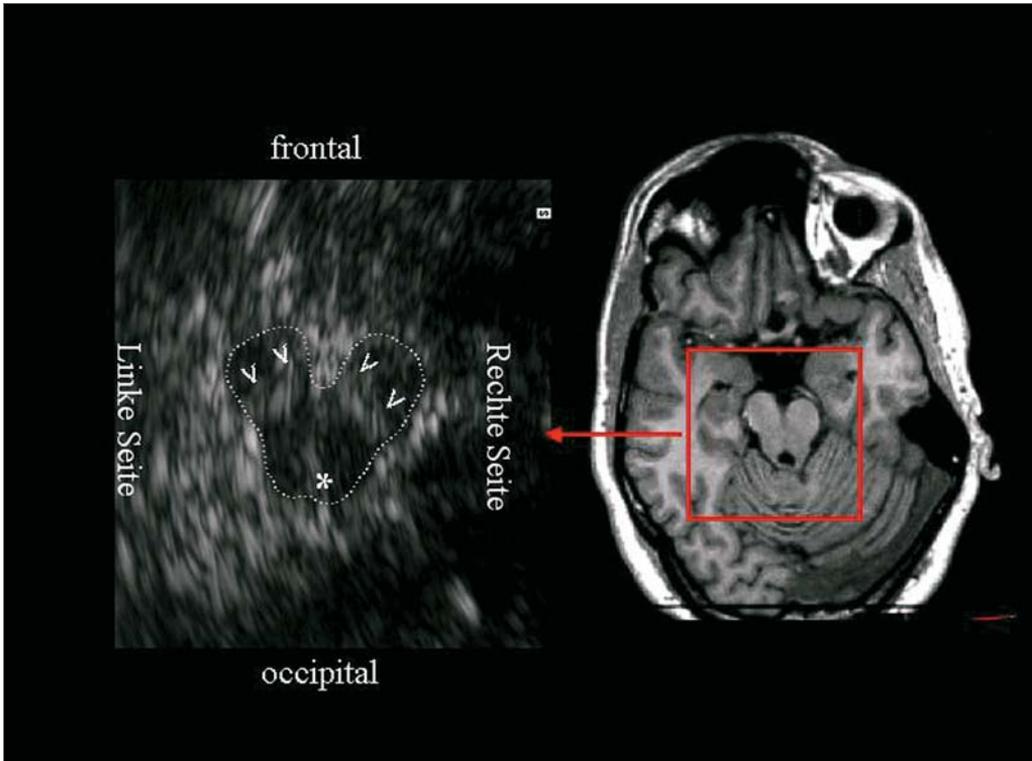


Abb. 1.4. Sonografische Darstellung des mesenzephalen Hirnstammes eines Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Ausschnittsvergrößerung des mesenzephalen Hirnstammes (gepunktete Linie) in der gleichen Orientierung wie in der MRI-Untersuchung dargestellt. Deutliche Anhebung der Echogenität der Substantia nigra (>) beidseits; *Aquädukt (Die Abbildung wurde uns freundlicherweise von Prof. Dr. Georg Becker (†), Neurologische Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, zur Verfügung gestellt)

- (1) 8,6 Prozent der gesunden Probanden mit echogener SN wiesen in einer PET-Untersuchung eine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter deren 90. Perzentile reduzierte ^{18}F -DOPA-Aufnahme im Striatum auf, was für eine subklinische Schädigung der nigro-striatalen Neuronen spricht (Berg et al., 1999 a).
 - (2) Psychiatrische Patienten mit echogener SN entwickeln unter hochpotenter Neuroleptika-Therapie häufiger und ausgeprägter ein akinetisches Syndrom als Patienten, die dieses Merkmal nicht aufweisen. Das heißt, dass Neuroleptika, die Dopamin-Rezeptoren blockieren, bei psychiatrischen Patienten mit echogener SN eine präexistente nigro-striatale Störung eher und stärker demaskieren können als bei Patienten ohne dieses Ultraschallmerkmal (Berg et al., 2001 b).
 - (3) Alte Menschen mit dem Merkmal echogene SN zeigen häufiger und ausgeprägter eine Bewegungsverlangsamung ohne diagnostische Kriterien der Parkinson-Krankheit zu erfüllen als eine Kontrollgruppe ohne dieses Merkmal (Berg et al., 2001 c).
- Diese Untersuchungen legen nahe, dass die Anhebung der Echogenität mit einer verstärk-

ten Neigung für eine Schädigung nigro-striataler Neurone assoziiert ist. Faktoren, die zur Anhebung der SN-Echogenität führen, könnten Vulnerabilitätsfaktoren für die Alteration nigraler Neurone sein, die nicht alleine, aber in Kombination mit andern Faktoren (Endo- oder Exotoxine) zu einer Schädigung führen (siehe Kap. 4 und 5). Tierexperimentelle Studien (Berg et al., 1999b) und Untersuchungen an Post-mortem-Gewebe (Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005) ergeben Hinweise dafür, dass eine erhöhte Eisen-Konzentration für das Merkmal echogene SN verantwortlich ist und ein Auslöser für die Schädigung der dopaminergen SN-Neuronen darstellen könnte (siehe auch Kap. 4.2 und 5). Beispielsweise zeigten die Ergebnisse an Post-mortem-Gewebe eine enge Korrelation des sonografisch ermittelten Ausmaßes echogener Zonen im Bereich der SN mit dem Eisen-Gehalt der SN, nicht aber mit dem Kupfer-, Mangan- oder Zink-Gehalt der SN (Berg et al., 2002). Weiterhin wurde eine positive Korrelation zwischen der SN-Echogenität und dem Eisen- und L-Ferritin-Gehalt (ein Eisen speicherndes Protein) der SN sowie eine negative Korrelation zwischen der SN-Echogenität und der Neuromelanin-Konzentration der SN gefunden (Zecca et al., 2005).

Da aber alle diese Untersuchungen zum Teil nicht billig sind und insbesondere einen hohen apparativen Aufwand benötigen, muss man weiter hoffen, dass in absehbarer Zeit ein messbarer Laborparameter oder eine einfache Untersuchung gefunden wird, um die Frühform des IPS diagnostizieren zu können, da sich unserer Meinung nach medikamentös abzuzeichnen scheint, dass gewisse Therapie-schemata zu einer Verlangsamung der Absterberate der nigro-striatalen Neurone führen können (siehe Kap. 6). Gewisse Erwartungen erweckt ein von uns (MG, PR) mitentwickelter **biochemischer Test**, der die Degeneration dopaminergener Neurone durch eine Blut-Untersuchung nachweisen soll (Double et al., 2002; 2006). Dieser Test basiert auf dem

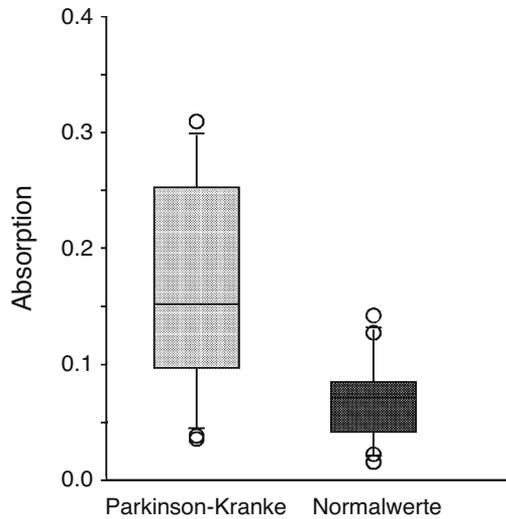


Abb. 1.5. Humorale Immunantwort gegen Neuromelanin im Serum von Parkinson-Patienten und Kontrollen (nach Double et al., 2002)

neuropathologischen Befund (siehe Kap. 2.2), dass stark pigmentierte Neuromelanin-haltige, dopaminerge Neurone bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom degenerieren und dadurch Neuromelanin freigesetzt wird. Der gegen dieses Neuromelanin gerichtete Antikörper wird mithilfe der sogenannten ELISA-Methode (enzyme-linked immunosorbant assay) im Serum von Parkinson-Patienten gemessen. Erste Untersuchungen an einer australischen und deutschen Population zeigten eine hochsignifikante, erhöhte humorale Immunantwort bei den Parkinson-Kranken im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Abb. 1.5; Double et al., 2006). Im Einklang mit der Annahme, dass zu Beginn der Erkrankung vermehrt dopaminerge Neurone degenerieren, fanden wir stärkere Zunahmen in frühen Krankheitsstadien als in späteren (Abb. 1.6). Derzeit sind wir dabei die Spezifität dieses Tests nachzuweisen, indem wir Blutproben von Patienten mit sekundären Parkinson-Syndromen (MSA, PSP) und anderen neurodegenerativen Erkrankungen sammeln (z. B. Chorea Huntington, Alzheimer-Kranke).

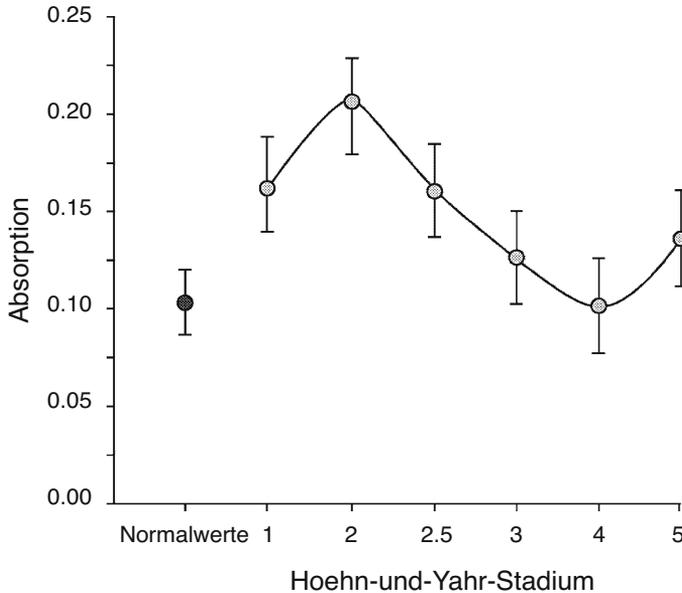


Abb. 1.6. Abhängigkeit der humoralen Immunantwort bei Parkinson-Patienten in Abhängigkeit vom Hoehn-und-Yahr-Stadium (nach Double et al., 2002)

1.3.2 Hypothesen zur Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Wie bereits weiter vorne besprochen, ist die Ursache des IPS unbekannt. Eine große Hoffnung war, mittels **epidemiologischer Analysen** die die Parkinson-Krankheit auslösenden Faktoren zu finden. Viele Hunderte von Patienten mit IPS mussten umfangreiche Fragebögen ausfüllen, in denen nach Ess- und Lebensgewohnheiten, nach dem toxikologischen Umfeld und vieles mehr gefragt wurde. Nach Auswertung der Ergebnisse kam allerdings wenig Neues heraus. Raucher und Kaffeetrinker haben ein geringeres Risiko am IPS zu erkranken als Nichtraucher und -kaffeetrinker, was vermutlich durch einen protektiven Effekt von im Tabakrauch und Kaffee befindlichen Stoffen verursacht wird (Hernan et al., 2002). Die Autoren verweisen aber ausdrücklich darauf, dass vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheit aus gesehen, die Vorteile des Rauchens für die Parkinson-Krankheit

durch dessen nachteilige Auswirkungen auf Krebs-, Herz-, Kreislauf- und Lungenerkrankungen und auf die Gesamt mortalität mehr als ausgeglichen werden. Auf der anderen Seite scheinen Parkinson-Patienten anhedonistisch veranlagt und weniger suchtfährdet zu sein, was durch das ebenfalls gestörte dopaminerge mesolimbische Belohnungssystem (siehe Kap. 2.2) erklärt werden könnte.

Menschen, die im ländlichen Raum leben, erkranken eher an einem IPS als solche, die in der Großstadt leben (Koller et al., 1990). Das erhöhte Risiko auf dem Land an der Parkinson-Krankheit zu erkranken hängt möglicherweise mit der erhöhten Exposition von Pestiziden zusammen (Priyadarshi et al., 2000), die ähnlich wie das 1-Methyl-4-phenylpyridinium-Ion (MPP⁺), der aktive Metabolit von MPTP, den Komplex I der Atmungskette hemmen können (siehe auch Kap. 4.2.4). Aufgrund von Ergebnissen aus tierexperimentellen, neuropathologischen und genetischen Untersuchungen wurde aber eine Reihe von

Tabelle 1.4. Mögliche Ursachen für die Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms

- Alterungsprozesse (?)
- Persönlichkeit (?)
- Apoptose, programmierter Zelltod (?)
- Endogene Energiestoffwechselstörung in der Substantia nigra
- Entzündliche Reaktionen in der Substantia nigra
- Genetische Faktoren, die zu Protein- und Stoffwechselanomalien führen (z. B. α -Synuclein-Mutation, Mutation in mitochondrialer DNS)
- MPTP-ähnliche Endo- oder Exotoxine
- Oxidativer Stress
- Protein-Aggregation

MPTP, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Vorstellungen zur Pathogenese des IPS entwickelt, die in Tabelle 1.4. aufgelistet sind und nachfolgend kurz erörtert werden.

Alterungsprozesse

Man wird nicht widersprechen können, wenn das Alter als höchster Risikofaktor für das IPS genannt wird (Abb. 1.1). Wenn man die Vorgänge in einer Zelle, die zum Altern führen, Revue passieren lässt, wird man auch un schwer auf einige Überschneidungen mit Befunden beim IPS stoßen. Altern wird durch Veränderungen im Ionen-Milieu (z. B. Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration), vermehrtes Auftreten reaktiver Sauerstoff-Spezies (reactive oxygen species; ROS), oxidative Effekte auf das Zytoskelett und die nukleäre Matrix mit Veränderung von Chromatin und der mRNS-Prozessierung sowie durch Veränderungen des Redox-Gleichgewichtes und damit Störung der Gen-Expression mit Veränderung des zellulären Milieus erklärt. Auf den ersten Blick besorgniserregend ist im Zusammenhang mit dem IPS die Tatsache, dass tatsächlich mit zunehmendem Alter immer mehr SN-Neurone verloren gehen. Jedoch entspricht das Muster der Degeneration dopaminergener Nervenzellen beim Altern nicht dem bei der Parkinson-Krankheit, sodass man davon ausgeht, dass unterschiedliche pathogenetische Ursachen für die Entstehung des IPS verantwortlich sind (Fearnley und Lees,

1991). Unabhängig davon muss man davon ausgehen, dass die erhoffte weitere Verbesserung der Lebenserwartung auch eine weitere Zunahme an Parkinson-Patienten bringen wird (siehe Appendix A).

Oxidativer Stress

Das derzeit favorisierte Modell für den dopaminergen Zelluntergang ist mit dem Schlagwort oxidativer Stress verknüpft (vgl. Kap. 5). Nach Sies (1991) versteht man unter oxidativem Stress „a disturbance of the pro-oxidant-antioxidant balance in favour of pro-oxidants, which causes potential damage“. Man hat verschiedene Hinweise dafür, dass ein Circulus vitiosus ineinandergreifender biochemischer Veränderungen die Entstehung von ROS in der SN begünstigt und damit vor allem eine Schädigung dopaminergener SN-Neuronen hervorruft (siehe Kap. 5).

Eine Ursache für die vermehrte Bildung von ROS, zu den neben Wasserstoffperoxid, das Hydroxyl- und das Superoxid-Radikal gehören, kann in der Störung der mitochondrialen Atmungskette liegen. Wir selbst (HR, PR) haben entdeckt, dass selektiv in der SN pars compacta (SNc) ein **Mangel an Komplex-I-Aktivität** vorliegt (Reichmann und Riederer, 1989; Janetzky et al., 1994). Obwohl dieser Defekt nur zu einer ca. 30-prozentigen Aktivitätsminderung führt (Schapira et al., 1990), kann man sich vorstellen, dass

innerhalb von Jahren dies doch zu einer nennenswerten Störung der Zellhomöostase führen wird. Beim Komplex I handelt es sich um den ersten von fünf Komplexen der Atmungskette, der in der inneren Mitochondrienmembran verankert ist. Am Komplex I wird NADH in NAD und Protonen und Elektronen umgewandelt. Durch den Komplex-I-Defekt kommt es zur vermehrten Radikalenbildung, da ja sowohl Sauerstoff als auch Elektronen im Bereich der Atmungskette anzutreffen sind, und zur Auslösung einer Zelltodkaskade (siehe Kap. 5).

Neben der vermehrten Radikalenbildung bedingt der Komplex-I-Mangel auch eine reduzierte ATP-Produktion, sodass der Energiestoffwechsel von SN-Neuronen gestört ist. Weiter ist der Komplex-I-Defekt für **DNS-Schäden** verantwortlich, die sich z. B. in der Bildung von 8-Hydroxy-deoxyguanosin manifestieren. Im Parkinson-Gehirn konnte sowohl in der SN als auch im Nucleus caudatus eine Verdreifachung der 8-Hydroxy-deoxyguanosin-Konzentration nachgewiesen werden (Sanchez-Ramos et al., 1994), die insbesondere auf die Schädigung der mitochondrialen DNS (mtDNS) zurückzuführen ist.

Wie oben schon angedeutet, darf man davon ausgehen, dass **Mitochondrien** im Sinne von Archaeobakterien in die Säugetierzellen symbiontisch eingedrungen sind und nun den Sauerstoff unter Energiegewinnung in Wasser umwandeln. Mitochondrien besitzen ein kleines zirkuläres 16569 Basenpaare großes Genom, das einige Besonderheiten aufweist. Es wird rein maternal vererbt, da das väterliche Spermion die meisten Mitochondrien im Schwanzteil enthält und nur der Kopfteil mit der nukleären Erbsubstanz in die mütterliche Eizelle eindringt, die wiederum Mitochondrien enthält. Zudem wird paternale mtDNS im Ovar sofort abgebaut. Das **mitochondriale Genom** folgt nicht dem universellen Code, es hat kein Reparatursystem und enthält keine schützenden Histone. Somit ist auch verständlich, dass es dem Einfluss von Radikalen viel

schutzloser ausgeliefert ist als das nukleäre Genom, was den höheren 8-Hydroxy-deoxyguanosin-Gehalt im mitochondrialen Genom erklärt. Das mitochondriale Genom kodiert für 13 Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe I, III, IV und V sowie für zwei ribosomale RNSs und 22 Transfer-RNSs. Somit ist das Mitochondrion für die Synthese von 13 Atmungskettenuntereinheiten autark.

Es lag nun nahe, aufgrund des beschriebenen Komplex-I-Defektes und seiner Auswirkungen auf die mtDNS nach Störungen in der mtDNS zu suchen. Wir (HR, PR) waren weltweit die Ersten, die zeigen konnten, dass keine nennenswerten Deletionen der mtDNS in der SN oder anderen Gehirnteilen von Patienten, die mit einem IPS verstorben waren, gefunden werden konnten (Lestienne et al., 1990; 1991). Unter dem Vorbehalt, dass es sich dabei um Post-mortem-Analysen handelte, scheinen keine großen Defekte der mtDNS vorzuliegen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Thrombozyten und Lymphozyten erzielt. Schapiras Arbeitsgruppe hat allerdings unter Verwendung der so genannten Rho-zero-Zelltechnik bei einigen Patienten auch in den peripheren Blutzellen eine reduzierte Komplex-I-Aktivität feststellen können. Ohne ins Detail zu gehen, deuten diese Arbeiten an, dass dafür eine genetische Störung im mitochondrialen Genom verantwortlich ist. Grünewald und Mitarbeiter aus meiner Gruppe (HR) konnten folgerichtig bei einer Familie mit maternal vererbter Parkinson-Krankheit eine Mutation im Bereich der Exone, die für die Untereinheiten des Komplex I kodieren, nachweisen (Grünewald, persönliche Mitteilung). Die Überlappung der Komplex-I-Analysen in Blutplättchen ist leider so stark, dass im Einzelfall keine diagnostischen Rückschlüsse getroffen werden können, wenngleich die Gruppe der Patienten mit IPS bei einigen Arbeitsgruppen (Benecke et al., 1993) eine signifikant erniedrigte Komplex-I-Aktivität aufweisen. Jüngste Analysen aus meiner Arbeitsgruppe (HR) weisen darauf

hin, dass bei manchen Patienten in Thrombozyten Veränderungen der Atmungskette im Sinne eines Komplex-I-Defektes und in Rhozero-Zellen in manchen Klonen genetische Defekte vorhanden sind (Mortiboys et al., in Vorbereitung).

Exogene und endogene Toxine als mögliche Auslöser der Parkinson-Krankheit

Als weitere mögliche Ursache für die Entstehung eines IPS wird eine Exposition mit endogenen oder exogenen Toxinen diskutiert. Diese Vorstellung ergab sich aus den Erkenntnissen über die so genannten „**erstarren Süchtigen**“. Im Jahre 1979 kamen in Kalifornien mehrere junge Heroinabhängige als Patienten, die plötzlich fast völlig bewegungsunfähig geworden waren, nachdem sie sich selbst hergestelltes synthetisches Heroin gespritzt hatten, in die Klinik (Davis et al., 1979). Es war, als hätte sich über Nacht eine schwere Parkinson-Krankheit entwickelt. Die Symptome konnten mit L-DOPA und dem damals zur Verfügung stehenden Dopamin-Rezeptoragonisten Bromocriptin behandelt werden. Bei der Analyse des verwendeten Heroins wurde MPTP nachgewiesen, und mit diesem konnte dann am Affen ein Parkinson-Syndrom erzeugt werden (siehe Kap. 4). Seither hat die Untersuchung der Frage, auf welche Weise MPTP dopaminerge Neuronen schädigt, auch das Verständnis des Krankheitsprozesses im Allgemeinen erweitert und zumindest einen Weg aufgedeckt, über den theoretisch irgendein ähnliches häufiges natürliches Toxin die klassische Parkinson-Krankheit auslösen könnte (siehe Kap. 4). Da MPTP ein nicht natürlich vorkommendes Molekül ist, machte man sich auch auf die Suche nach endogenen oder häufig in der Umwelt vorkommenden MPTP-ähnlichen Toxinen, da theoretisch eine MPTP-ähnliche Verbindung über einen derartigen Mechanismus die Parkinson-Krankheit verursachen könnte (siehe Kap. 4). Es sei bereits hier vorweggenommen,

dass alle epidemiologischen, tierexperimentellen und humanen Untersuchungen keine eindeutigen Hinweise dafür ergaben, dass ein bestimmtes Neurotoxin Auslöser der klassischen Parkinson-Krankheit ist. Es gibt lediglich Hinweise dafür, dass bestimmte genetisch vorbelastete Individuen besonders empfindlich auf die toxische Wirkung von MPTP-ähnlichen Verbindungen wie dem Herbizid Paraquat reagieren könnten und damit besonders empfänglich sind, ein IPS zu entwickeln (siehe z. B. Jenner, 2001).

In den letzten Jahren konnten unsere Arbeitsgruppen ein neues Neurotoxin mit einer MPTP-ähnlichen Struktur biochemisch und pharmakologisch charakterisieren, das **TaClo** (Riederer et al., 2002). Meine Arbeitsgruppe (HR) konnte unter anderem zeigen, dass TaClo die Aktivität des Komplex I der Atmungskette noch stärker hemmt als MPTP beziehungsweise sein Metabolit MPP⁺ (Janetzky et al., 1995) und möglicherweise ein Parkinson-Syndrom auslöst (siehe Riederer et al., 2002). Interessant ist, dass TaClo in vitro aber auch in vivo aus Tryptamin und Chloral entstehen kann. Theoretisch könnte somit eine Person, die Chloralhydrat als Schlafmittel verwendet oder am Arbeitsplatz Trichlorethylen („Tri“) ausgesetzt ist, an Parkinson erkranken, da diese Stoffe endogen in Chloral umgewandelt und dann zusammen mit dem endogen vorhandenen biogenen Amin, Tryptamin, zu TaClo umgewandelt werden könnten. Untersuchungen in dieser Richtung laufen in unseren Labors, da es einem unserer Kooperationspartner, Prof. Bringmann, gelang, im menschlichen Organismus auch kleinste TaClo-Spuren nachzuweisen. In diesem Zusammenhang interessant ist ein Fall, der von Guehl et al. (1999) berichtet wurde: Danach entwickelte eine Frau nach beruflicher Exposition mit Trichlorethylen ein akutes Parkinson-Syndrom.

Die Arbeitsgruppe um Przuntek berichtete 1998 von Postbeamten, welche vor Jahren mit bleihaltigen Akkumulatoren beruflich zu tun

hatten und Jahrzehnte später ein Parkinson-Syndrom entwickelten (Kuhn et al., 1998). Solche Ergebnisse regen an, weiter nach einem Neurotoxin zu suchen, das für die Entstehung der Parkinson-Krankheit verantwortlich ist.

Genetische Faktoren

Eine andere wichtige Hypothese ist, dass die Parkinson-Krankheit auf erblichen Faktoren beruhen könnte. Für diese Annahme spricht die Beobachtung, dass Familienangehörige von Parkinson-Patienten ein doppelt so hohes Risiko haben, ebenfalls an Parkinson zu erkranken. In der Normalbevölkerung beträgt die Wahrscheinlichkeit, an einem IPS zu erkranken entsprechend den oben diskutierten epidemiologischen Daten ca. ein Prozent, wenn man die Altersgruppe der über 65-Jährigen betrachtet. Verwandte von Patienten mit IPS haben das doppelt so hohe Risiko, nämlich zwei Prozent. Es ist derzeit davon auszugehen, dass ca. fünf bis allenfalls zehn Prozent der Parkinson-Patienten eine genetisch monogen determinierte Form des IPS haben. Viererge und Kollegen (1999) haben mittels PET-Untersuchungen ein- und zweieiige Zwillingspaare über sieben Jahre untersucht: Dabei fanden sie bei den (eventuell noch) nicht betroffenen **Zwillingen** keine signifikanten Auffälligkeiten, was sie in einer sieben Jahre später erfolgten Kontrolluntersuchung klinisch bestätigt fanden. Andere Arbeitsgruppen gewannen allerdings den Eindruck, dass bei Zwillingspaaren der (noch) nicht betroffene eineiige Zwilling Auffälligkeiten im ^{18}F -DOPA-PET zeigt, d. h., dass schon ein erhöhter Verlust an nigro-striatalen dopaminergen Neuronen (Holthoff et al., 1994) vorliegt.

Die Parkinson-Krankheit wird aber wohl doch in der Mehrzahl der Fälle nicht durch die Deletion oder Punktmutation eines Parkinson-Genes bedingt, sie könnte vielmehr **polygenetisch** determiniert sein und dann durch Anstoßen, z. B. durch ein Neurotoxin, ihren Lauf nehmen.

Trotz der Annahme, dass man nach einer polygenetischen Determination wird suchen müssen, gibt es in jüngster Zeit doch einige sehr interessante Berichte über Familien, die eine monogenetische Vererbung der Parkinson-Krankheit aufweisen (Tabelle 1.2).

Besonders bemerkenswert ist die von Polymeropoulos 1997 beschriebene Familie, da hier nicht nur der defekte Genort, sondern bereits auch das defekte Gen-Produkt gefunden wurden (Polymeropoulos et al., 1997). Das krankheitsverursachende Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 4 (Chromosom 4q21, A53T) und wurde auch als **PARK 1** bezeichnet. Es handelt sich um eine Punktmutation, d. h., nur ein Nukleotid in der DNS-Sequenz dieses Gens ist vertauscht. Dieses Gen ist für die Synthese von **α -Synuclein** zuständig, einem wichtigen Bestandteil der oben schon beschriebenen Lewy-Körperchen, die vermehrt in Neuronen von Patienten mit IPS gefunden werden. α -Synuclein wurde ursprünglich im elektrischen Organ des Zitteraales *Torpedo californica* identifiziert. Es ist mittlerweile gut belegt, dass α -Synuclein und das eng verwandte β -Synuclein ubiquitär in präsynaptischen Nervenendigungen von Vertebraten vorkommen (siehe zur Übersicht Kahle et al., 2002). Die experimentelle Herunterregulation von α -Synuclein in Knockout-Mäusen und in primären Neuronenkulturen lässt vermuten, dass es an der Regulation der synaptischen Neurotransmission beteiligt ist, jedoch ist der zugrunde liegende molekulare Mechanismus noch wenig verstanden. Wenig bekannt ist auch, wie die Expression des veränderten α -Synuclein-Proteins den dopaminergen Zellverlust herbeiführen kann. Nachdem α -Synuclein in allen Neuronen und sogar Gliazellen exprimiert wird, ist die Spezifität des dopaminergen Neuronen-Unterganges allein durch diesen Defekt nur schwer zu erklären. In Kap. 4 und 5 werden mögliche Mechanismen diskutiert. Man sollte in diesem Zusammenhang auch darauf hinweisen, dass die deutsche Arbeitsgruppe um Gasser (Gasser

et al., 1997) bereits diesen Gendefekt als Ursache in anderen Parkinson-Familien und auch in sporadischen Parkinson-Patienten ausgeschlossen hat, sodass **PARK 1** sicherlich eine Seltenheit bleiben wird. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Publikation von Duda et al. (2002). Die Autoren untersuchten nochmals eines der Originalgehirne der **Contursi-Familie**, bei der die A53T-Mutation im α -Synuclein-Gen gefunden wurde, mittels neuer immunhistochemischer Reagenzien (Thioflavin-S-Färbung) und Elektronenmikroskopie. Dabei wurden überraschenderweise eine neuritische α -Synuclein-Pathologie, wenig Lewy-Körperchen, häufig neuritische Tau-Einschlusskörperchen und weniger häufig Einschlusskörperchen im Zellkern von Neuronen nachgewiesen. Die Autoren schlussfolgerten, dass der **neuropathologische Prozess**, der durch die **A53T-Mutation** im α -Synuclein-Gen verursacht wird, nicht identisch ist mit dem, der das IPS hervorruft. Die Patienten sprechen auf L-DOPA an und haben zum Teil erhebliche kognitive Defizite. Golbe et al. (1990) beschrieben die klinischen Eigenschaften dieser Patienten detailliert und hielten fest, dass das mittlere Erkrankungsalter etwa $46,5 \pm 10,8$ Jahre betrug, d. h., es lag niedriger als das von Patienten mit einem IPS. Dies liegt vermutlich daran, dass durch die Akkumulation von α -Synuclein die Neurone früher als beim IPS geschädigt werden. PARK 1 wird autosomal-dominant vererbt.

Die deutsche Arbeitsgruppe um Riess beschrieb 1998 (Krüger et al., 1998) zwei Familien mit PARK 1, wobei die Mutation von der von Polymeropoulos beschriebenen abwich (A39P). Vonseiten des klinischen Bildes waren die Patienten mit Patienten vom Äquivalenz-Typ durchaus vergleichbar, wenngleich sie im Median früher (mit 44 Jahren) erkrankten und einen nach neun Jahren zum Tode führenden Verlauf hatten. Vergleichsweise häufig hatten die Patienten eine Demenz. Es soll bereits hier betont werden, dass α -Synucleinopathien neben der PARK-1-Krankheit auch

die **Lewy-Körperchen-Demenz** (Lewy body dementia, LBD; synonym wird auch der Begriff diffuse Lewy body disease gebraucht) und die MSA einschließen. Singleton und Mitarbeiter beschrieben 2003 Patienten mit einer Triplikation des α -Synuclein-Gens, was zu einer Überexpression von α -Synuclein führt. Diese Patienten wiesen eine Demenz auf und zeigten eine hohe Anzahl über das Gehirn, inklusive Kortex, verteilter Lewy-Körperchen.

PARK 2 wurde in Japan bei sehr jungen Patienten gefunden, die schon in der zweiten oder dritten Lebensdekade an einem IPS erkrankten (Tabelle 1.2). Kitada und Kollegen nannten das auf dem langen Arm von Chromosom 6 (6q25) gelegene Gen „**Parkin**“ (Kitada et al., 1998). Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Form des juvenilen Parkinsonismus. Das Genprodukt ist noch nicht bekannt. Interessant ist, dass es sich dabei um ein L-DOPA-sensitives Parkinson-Syndrom handelt, dass in Japan die Krankheit um das 17. bis 28. Lebensjahr beginnt und dass es über die japanische Bevölkerung hinaus auch Patienten mit PARK 2 gibt (Yamamura et al. 1973; Abbas et al., 1999). Besonders bemerkenswert ist, dass diese Patienten keine Lewy-Körperchen in der SN aufweisen, aber doch eine selektive Degeneration in der SNc vorhanden ist, wie es für das IPS typisch ist. Der Verlauf ist sehr langsam und diese Patienten sind wie „andere“ IPS-Patienten durch einen Äquivalenz-Typ mit posturaler Instabilität und leichter Fußdystonie charakterisiert. Sie weisen alle einen Tremor, Rigor und Bradykinesie auf. Interessant ist, dass viele Patienten von einem kurzen Schlaf profitieren. Im Gegensatz zu PARK-1-Patienten zeigen diese Patienten keine Demenz. Obwohl die Patienten, wie oben schon gesagt, gut auf L-DOPA ansprechen, entwickeln sie andererseits relativ rasch motorische Fluktuationen. Meist treten diese Fluktuationen bereits nach zwei bis drei Jahren auf. Abbas et al. (1999) konnten bei Analyse von 35 europäischen und nordafrika-

nischen Familien zeigen, dass acht Familien die typische Mutation oder Deletion auf 6q25 aufwiesen, wobei ein mittleres Erkrankungsalter von 37 ± 12 Jahren angegeben wurde. Alle Patienten wiesen ein typisches IPS auf. Es wird derzeit vermutet, dass die meisten der ganz jungen Patienten mit IPS einen PARK-2-Gendefekt aufweisen. Aufgrund der jetzt in vielen Labors verfügbaren genetischen Untersuchungen ist andererseits auch bekannt, dass es atypische Verläufe gibt. So beschrieben Lincoln et al. (2003) Patienten mit 72 Jahren bei Krankheitsbeginn.

Das Parkin-Protein ist eine Ubiquitin-Ligase, d. h., es dient dazu, Proteine, die im Proteasom abgebaut werden sollen, mit Ubiquitin zu markieren (Shimura et al., 2000). Es wird somit spekuliert, dass durch die Mutation im Parkin-Gen Proteine, die mittels Parkin ubiquitiniert werden sollten, verklumpen und somit den Zelltod verursachen (siehe Kap. 5). Neueste japanische Arbeiten aus der Gruppe um Mizuno deuten darauf hin, dass Parkin auch antioxidative Eigenschaften aufweist. Trotzdem bleibt der exakte Mechanismus des Parkin assoziierten Zelluntergangs von dopaminergen Neuronen unklar.

Gasser et al. (1998) berichteten von einem weiteren Gendefekt, der **PARK-3-Form**, die auf dem kurzen Arm des Chromosom 2 (2p13) lokalisiert ist und ebenfalls autosomal dominant vererbt wird (Tabelle 1.2). Auch hier ist das Genprodukt noch nicht bekannt. Bemerkenswert bleibt, dass nicht alle Gen-träger an Parkinson erkranken (verminderte Penetranz von ca. 40 Prozent). Dieser genetische Defekt konnte bisher bei drei deutschen und einer dänischen Familie festgestellt werden. Das klinische Bild dieser Patienten ähnelt sehr dem von Patienten mit einem IPS. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 59 Jahre und ähnelt damit dem „typischen“ IPS. Neuropathologisch wiesen diese Patienten einen Neuronenuntergang in der SNc und Lewy-Körperchen auf.

In einer deutschen Familie konnten Win-

termeyer et al. (2000) einen Aminosäuren-Austausch im Gen für die Ubiquitin-Carboxy-terminale Hydrolase (UCH-L1) identifizieren. Beide Geschwister wiesen einen Äquivalenz-Typ auf und sprachen auf L-DOPA an. Grünewald aus meiner Arbeitsgruppe (HR) hat in einer amerikanischen Parkinson-Familie bei maternaler Vererbung eine **Mutation der mtDNS** nachweisen können (Grünewald, persönliche Mitteilung). Man wird nun erneut nach Familien mit maternalem Erbgang suchen und deren mtDNS komplett durchsequenzieren müssen, um so möglicherweise weitere Gendefekte zu finden.

Vor kurzen ist eine Übersicht zur Genetik der Parkinson-Krankheit erschienen (Hardy et al., 2006). Darin sind weitere Genorte, die mit der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht werden, beschrieben; eine Erweiterung bis zu PARK 11 findet sich bei Moore et al. (2005) (Tabelle 1.2). Entsprechend der internationalen Nomenklatur folgt **PARK 4**, das ebenfalls familiär autosomal-dominant vererbt wird. Ursache dieser genetisch determinierten Parkinson-Erkrankung ist eine Triplikation von α -Synuclein (Singleton et al., 2003). Spellmann (1962) und später Muentert et al. (1998) beschrieben eine große Familie, die auch als Iowa-Familie bekannt wurde. Diese Patienten reagieren gut auf L-DOPA und weisen eine Demenz auf, die die Kriterien der LBD erfüllt. Neuropathologisch finden sich nämlich nicht nur in der SN, sondern auch im Kortex deutlich vermehrt Lewy-Körperchen. Wegen der Entdeckung von Singleton und Kollegen (2003) wird heute allgemein angenommen, PARK 4 als Untergruppe von PARK 1 zu sehen.

PARK 5 wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt. Das Krankheits-Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 4. Leroy et al. (1998) beschrieben bisher die einzige Familie mit diesem Gendefekt. Deren Mitglieder wiesen einen Defekt des UCH-L1-Gens auf. UCH-L1 ist für den Abbau von polyubiquitinierten Proteinen zuständig. Es wird spe-

kuliert, dass aufgrund dieses Gendefektes zu wenig gebundenes Ubiquitin freigesetzt wird, wodurch ein Ubiquitin-Mangel entsteht, der wiederum zur Akkumulation von Proteinen führen könnte.

PARK 6 wird autosomal-rezessiv vererbt und ist eines der wichtigsten neu entdeckten Gene, dessen Mutation ein Parkinson-Syndrom verursachen könnte. Valente et al. (2001) beschrieben, dass PARK 6 auf einen Defekt im so genannten PINK (PTEN-induced kinase 1) zurückzuführen ist. PARK-6-Patienten sind sehr jung Erkrankte. Der Gendefekt liegt auf Chromosom 1 (Valente et al., 2004). Es scheint so, dass PARK 6 nach PARK 2 die zweithäufigste Ursache für eine familiäre Parkinson-Krankheit darstellt. PINK1 ist ein mitochondriales Matrixenzym, das eine Proteinkinase-Aktivität hat. Meine Arbeitsgruppe (HR) und andere versuchen, seine genaue Aufgabe zu entschlüsseln.

PARK 7 wird ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt. Bonifati und Kollegen (2003) beschrieben eine Mutation von DJ-1. Auch diese Patienten ähneln den PARK-2-Patienten, das heißt, sie erkranken in jungen Jahren. Sie sprechen gut auf L-DOPA an, entwickeln aber auch motorische Fluktuationen und Dyskinesien. Dekker et al. (2004) beschrieben, dass etwa 75 Prozent dieser Patienten unter Panikattacken leiden. Mutationen, Deletionen sind für die Fehlfunktion dieses Onkogens verantwortlich. DJ-1 ist eine sehr seltene Ursache familiärer Parkinson-Erkrankungen. Taira et al. (2004) gehen davon aus, dass DJ-1 auch antioxidativ wirken kann und nicht nur im Zytoplasma, sondern auch in Mitochondrien gefunden wird.

Eine noch sehr junge Erkenntnis ist, dass **PARK 8** auf einem Defekt des LRRK/dardarin-Gens beruht. Auch hier wurde die erste Familie in Japan beschrieben (Nukada et al., 1978). Die Patienten erkranken um das 50. Lebensjahr und haben häufig Gangunsicherheit und einen Ruhetremor. Sie reagieren positiv auf L-DOPA, entwickeln zum Teil aber

auch Dyskinesien und motorische Fluktuationen. Die SN dieser Patienten weist Lewy-Körperchen auf. Zimprich et al. (2004) sind die Erstbeschreiber des Gendefektes, wobei LRRK für leucine-rich repeat kinase 2 steht. Dardar bedeutet in der Baskensprache Tremor. Die Funktion der LRRK ist unbekannt, wenngleich vermutet wird, dass es wichtige Proteine in den dopaminergen Neuronen phosphoryliert.

PARK 9 wurde von Hampshire et al. (2001) beschrieben und liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1. Es wird autosomal-rezessiv vererbt. Klinische Zeichen sind ein positives Ansprechen auf L-DOPA, supranukleäre Blicklähmung, Pyramidentraktzeichen und Demenz. Die Krankheit beginnt bereits im 10.–20. Lebensjahr und wird auch Kufor-Rakeb-Syndrom genannt und sicherlich meist nicht erkannt. Es würde sich sicherlich lohnen, Patienten mit einer klinischen MSA auch auf diesen Gendefekt zu untersuchen.

PARK 10 liegt ebenfalls auf dem kurzen Arm von Chromosom 1, dem Chromosom, auf dem eine ganze Reihe von Parkinson-auslösenden Genen beheimatet sind (Hicks et al., 2002). Die meisten Patienten erkranken im typischen Parkinsonalter um die 60 Jahre und gleichen Patienten mit einem IPS. Der Gendefekt ist bisher nicht entdeckt.

PARK 11 wird autosomal-dominant vererbt und liegt auf dem langen Arm des Chromosom 2 (Pankratz et al., 2003). Auch bei diesen Patienten sind die klinischen Zeichen identisch mit denen von Patienten mit einem IPS. Das krankheitsauslösende Gen ist noch nicht entdeckt.

Abschließend muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass aber wohl doch der Großteil der Parkinson-Patienten **keine monogen determinierte Erkrankung**, sondern eher eine **polygen determinierte** besondere Suszeptibilität aufweist, an einem IPS zu erkranken. Zu prüfen bleibt, ob nicht doch wichtige Proteine im Rahmen der Parkinson-Krankheit abnorm sind (Rezeptoren, Trans-

porterproteine, Enzyme) und das aufgrund eines genetischen Defektes.

Apoptose

Eine weitere Hypothese zur Pathogenese der Parkinson-Krankheit geht davon aus, dass die Parkinson-Krankheit durch einen apoptotischen Vorgang, also quasi durch einen programmierten Zelltod („Zellselbstmord“), hervorgerufen wird (siehe auch Kap. 5). Dieser Zelltodmechanismus wird aufgrund morphologischer und biochemischer Kriterien von der Nekrose, d. h. provoziertem Zelltod, unterschieden. Unter programmiertem Zelltod versteht man die Tatsache, dass es Zellen „vorgegeben“ zu sein scheint, wann sie absterben. Dies ist wichtig, da die Apoptose einen physiologischen Kontrollmechanismus während der Embryogenese darstellt, die Zellregeneration unterstützt (z. B. Dünndarmepithel) und auch bei der klonalen Selektion des Immunsystems eine wichtige Rolle spielt. Apoptotische Zellen beginnen „plötzlich“, sich aus dem Zellverband zu lösen, sie schrumpfen und weisen eine Chromatin-Kondensation auf. Die Zellmembranen weisen typische Ausstülpungen auf. DNS wird durch eine Mg^{2+} -/ Ca^{2+} -abhängige Endonuklease in 180 Basenpaare große Bruchstücke fragmentiert. Die Zelle zerfällt in membranumschlossene Apoptose-Körper, sodass keine Proteine dem Immunsystem frei präsentiert werden und so eine Entzündungsreaktion vermieden wird. Die Apoptose-Körper werden durch Makrophagen phagozytiert. Der gesamte Vorgang verläuft relativ rasch. Diese Besonderheit des apoptotischen Zelltodes könnte erklären, warum man bei den Untersuchungen an Post-mortem-Gewebe bisher keine eindeutigen Hinweise für das Vorliegen apoptotischer Prozesse bei der Parkinson-Krankheit fand (siehe Graeber et al., 1999; Wüllner et al., 1999; Jellinger, 2000). Da der die Parkinson-Krankheit auslösende Prozess Jahre vor dem Sichtbarwerden der klinischen Symptome auftritt,

ist zudem die Wahrscheinlichkeit sehr gering in Post-mortem-Gewebe histologisch einen apoptotischen Zelltod nachzuweisen. Unabhängig von den experimentellen Schwierigkeiten, apoptotische Vorgänge zu dokumentieren, gehen wir und viele andere Parkinson-Forscher davon aus, dass die Apoptose nicht als die Parkinson-Krankheit auslösende Ursache in Frage kommt (siehe auch Kap. 5).

Protein-Aggregation

Ein gemeinsames Charakteristikum vieler neurodegenerativer Erkrankungen ist die abnormale Akkumulation von Proteinen (Tabelle 1.5) und das abnormale Verarbeiten von mutanten oder geschädigten intra- und extrazellulären Proteinen (siehe z. B. Chung et al., 2001; Taylor et al., 2002). Man nimmt an, dass durch die Anhäufung dieser falschgefalteten, zur Aggregation neigenden Proteine der Ubiquitin-Proteasom-Weg, der normalerweise geschädigte oder toxische Proteine durch eine Ubiquitin-abhängige Proteolyse abbaut, überfordert und deshalb die Bildung von so genannten Einschluss-Körperchen induziert wird, wodurch es zu einer selektiven Vulnerabilität und Dysfunktion bestimmter Neuronen und schließlich zu deren Untergang kommen kann. Wir möchten aber bereits an dieser Stelle darauf hinweisen, dass nicht bekannt ist, ob die Einschluss-Körperchen zellschädigend oder sogar neuroprotektiv wirken. In Kap. 5 werden wir ausführlich die Befunde erörtern, die die Protein-Aggregation als möglichen Pathomechanismus der Parkinson-Krankheit unterstützen. Da solche α -Synuclein-immunreaktiven Einschluss-Körperchen beziehungsweise Protein-Aggregate bei einer Reihe degenerativer Erkrankungen (Parkinson- und Alzheimer-Demenz, Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ; Chorea Huntington, MSA) nachgewiesen wurden, werden diese von einigen Neuropathologen unter dem Begriff **α -Synucleinopathien** zusammengefasst (Goedert und Spillantini, 1998).

Tabelle 1.5. Merkmale von neurodegenerativen Erkrankungen, die durch Protein-Aggregation und Ablagerung abnormaler Proteine charakterisiert sind (nach Taylor et al., 2002)

Erkrankung	Protein-Ablagerung	Toxisches Protein	Krankheitsverursachendes Gen	Risikofaktor
Alzheimer-Krankheit	extrazelluläre Plaques intrazelluläre Tangles	A β Tau	APP* Presenilin 1 [‡] Presenilin 2 [‡]	ApoE4-Allel
Parkinson-Krankheit	Lewy-Körperchen	α -Synuclein	α -Synuclein* Parkin [‡] UCHL1 [‡]	Tau-Kopplung
Prionen-Erkrankungen	Prionen-Plaques	PrP ^{Sc}	PRNP*	Homozygot am Prion-Codon 129
Polyglutamin-Erkrankungen	nukleäre und zytoplasmatische Einschlüsse	Polyglutamin-enthaltende Proteine	9 verschiedene Gene mit CAG-Repeat-Expansion	
Tauopathien	zytoplasmatische Tangles	Tau	Tau*	Tau-Kopplung
familiäre Amyotrophe Lateralsklerose	Bunina-Körperchen	SOD1	SOD1*	

A β , β -Amyloid-Peptid; APP, Amyloid-Precursor-Protein; SOD, Superoxid-Dismutase; PRNP, das Gen des Prion-Proteins beim Menschen; PrP^{Sc}, modifizierte, krankheitsverursachende Form des Prion-Proteins. * Pathogenetische Mutation ist mit einer toxischen „Gain of function“ assoziiert. [‡] Pathogenetische Mutation ist mit einem Funktionsverlust gekoppelt.

1.4 Klinisches Bild des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Die vier anerkannten Kardinalsymptome des IPS sind:

- Bradykinese
- Rigor
- Tremor und
- posturale Instabilität.

Bradykinese

Unter Bradykinese versteht man die Verlangsamung der Initiation von Willkürbewegungen mit progressiver Abnahme von Geschwindigkeit und Amplitude bei repetitiven Aktionen. Genaugenommen sollte man davon die **Hypokinese**, die auf der Reduktion von Be-

wegungsamplituden und Spontanbewegungen beruht, und die **Akinese**, die ein Sistieren sämtlicher willkürlicher motorischer Entäußerungen impliziert, abtrennen. Meist werden die drei Begriffe vermischt, und es erscheint daher ratsam, Bradykinese als Oberbegriff zu verwenden.

Parkinson-Patienten weisen eine gebeugte Haltung auf, wobei sämtliche großen Gelenke, d.h. Hüft-, Knie-, Sprung-, Kopf-, Schulter-, Ellenbogen- und Handgelenke, in Flexion gehalten werden und dem Patienten die unverwechselbare Haltung geben (Rigor). Meist beginnt die Krankheit im Bereich der Arme, daher die Schulterschmerzen, mit Ad-

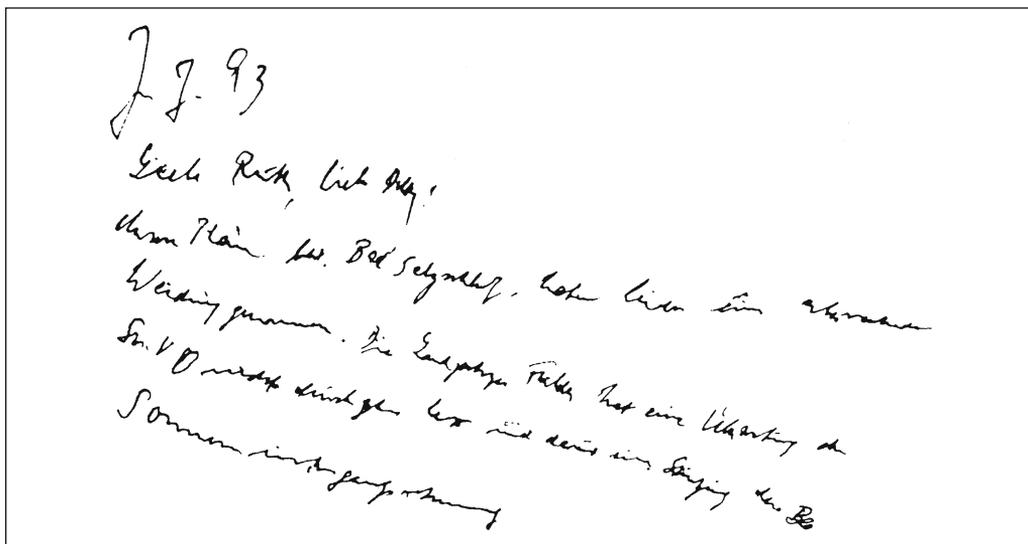


Abb. 1.7. Typisches Beispiel für Mikrografie bei einer 63-jährigen Patientin

duktion des Oberarmes und leichter Flexion im Ellenbogengelenk. Erst ein bis zwei Jahre später kommt ein einseitiges Nachschlurfen oder Hinken eines Beines hinzu. Jetzt wird das Gangbild kleinschrittig, später kommen häufig Starthemmung und die Unfähigkeit, rasch anzuhalten (Festination) hinzu. Die Wendebewegung benötigt viele Zwischenschritte, und häufig kommt eine erhöhte Fallneigung hinzu. Nicht übersehen darf man somit für die Frühdiagnose das mangelnde Mitpendeln zunächst eines Armes, der die Seite anzeigt, auf der die Krankheit begann und auf der sie stärker ausgeprägt ist. Repetitive Bewegungen wie alternierende Supination und Pronation des Unterarmes, rasches Zusammenführen von Daumen und Zeigefinger, rhythmisches Stampfen mit den Füßen sind signifikant verlangsamt und bezüglich der Amplitude reduziert. Freies Aufstehen aus dem Sitzen fällt schwer, sodass Parkinson-Patienten tiefe Sessel vermeiden müssen, da sie sich nicht alleine aufrichten können.

Auch im Gesicht ist die Krankheit im Sinne einer Hypomimie zu erkennen. Die Hypomimie ist zunächst einseitig, was bei genauer

Betrachtung des Patienten festgestellt werden kann. Die Mundwinkel stehen still, und die Lidschlusshäufigkeit nimmt ab. Scheinbar regeungslos verfolgen Parkinson-Patienten auch psychisch aufwühlende Ereignisse, sodass der oberflächliche Betrachter den Eindruck gewinnen kann, dass der Patient teilnahmslos und interessenlos ist. Unter dieser Fehleinschätzung leiden die Patienten besonders, da gerade die Mimik eine wichtige Kommunikationsform für den Menschen darstellt. Wie unten noch einmal erwähnt werden wird, führt ein verringertes Schlucken zur „**Hyper-salivation**“ und nicht etwa eine vermehrte Speichelproduktion. Die Nachfrage, ob das Kopfkissen morgens leicht feucht ist wegen des verringerten Schluckens, wird relativ häufig und früh im Verlauf der Erkrankung bejaht. Besonders unangenehm ist für die Patienten, dass im Verlauf der Erkrankung die Stimme zunehmend leise und monoton wird. Die häufig als typisches Parkinson-Symptom angeführte Seborrhoe ist eher selten anzutreffen. Ein weiteres **Frühsymptom** ist die Verkleinerung der Schrift, wie es z. B. in Abb. 1.7 gezeigt wird. Aber auch Verrichtungen, die

eine flüssige und koordinierte Beweglichkeit und Geschicklichkeit verlangen, fallen zunehmend schwer. Hier wären Zähneputzen, Handarbeiten, Zuknöpfen, Ballspiele, Computer- und Schreibmaschinenarbeit als Beispiele aufzuführen. Im Verlauf der Erkrankung treten dann Probleme beim Gehen durch eine enge Türe auf, oder die Patienten stehen wie festgewurzelt und kommen schwer von der Stelle (Freezing, motorische Blocks). Diese Schwellenangst von Patienten könnte aus meiner Sicht (HR) auf Störungen im räumlichen Sehen und im Farbkontrasterkennen zurückgeführt werden. Das Gefühl, steif und unbeweglich zu sein und einen Körper zu besitzen, auf den der Geist keinen Einfluss hat, ist für die Patienten so einschneidend, dass die therapeutischen Bemühungen insbesondere zur Besserung der Bradykinese führen müssen.

Rigor

Den Rigor sollte man in einer leicht gebeugten Position des zu untersuchenden Gelenkes prüfen und arrhythmische Bewegungen ausführen, um dem Patienten eine Habituation zu verwehren. Dabei wird man eine rigorartige Tonuserhöhung wie z. B. das typische Zahnradphänomen feststellen. Der Rigor ist über die gesamte Bewegungsstrecke vorhanden und lässt nicht plötzlich wie bei der Spastik (Taschenmesser-Phänomen) nach. Ist man sich nicht sicher, ob ein Patient z. B. im Handgelenk, wo man den Rigor am besten und frühesten finden kann, einen Rigor aufweist, kann man den Patienten bitten, den gegenseitigen Arm in 90-Grad-Position hochzuhalten. Weitere Manöver zur Verstärkung des Rigors sind Spiegelbewegungen mit der anderen Extremität (Froment-Manöver, wobei die gegenseitige Hand ständig auf und zu gemacht werden muss) oder das gleichzeitige Bewegen zweier Gelenke wie Hand- und Ellenbogengelenk. Der Rigor spielt sicherlich bei der Unfähigkeit, sich rasch bewegen zu können, oder

bei dem Problem, sich nachts im Bett zu wenden, eine wichtige Rolle. Auch verbietet er dem Patienten Arbeiten, die hohe Anforderungen an die Feinmotorik richten, wie z. B. Bastelarbeiten, Reparaturarbeiten, Schreiben und andere, in der gewohnten Weise zu verrichten.

Neben der verringerten Beweglichkeit nachts, die sich darin äußert, dass die Patienten über Schulter- und Rückenschmerzen klagen und morgens in derselben Position aufwachen, die sie beim Einschlafen eingenommen hatten, ist die Veränderung der Schrift ein Frühsymptom der Parkinson-Krankheit. Das Schriftbild von Patienten verändert sich schon Jahre vor Auftreten der vier Kardinalsymptome in einer charakteristischen Art und Weise. Die Mikrografie besteht meist in einer verkleinerten, krakeligen Schrift, die auch die Zeile nicht mehr hält (Abb. 1.7). Ausdruck des Rigors ist auch, dass beim Gehen der Arm nicht richtig mitschwingt. Subjektiv empfindet der Patient den Rigor als ziehenden Schmerz in der Extremität oder im ganzen Körper oder auch als Steifigkeit.

Tremor

Das dritte Kardinalsymptom, das auch zum Begriff der „Schüttel“lähmung führte, ist der Tremor. Es handelt sich dabei in der Regel um einen **Ruhetremor**, der meist einseitig beginnt und eine Frequenz von 4–6 Hz aufweist. Der Ruhetremor ist meist kleinamplitudig, es gibt aber auch Patienten, die einen hochamplitudigen Tremor aufweisen, dies meist aber erst nach mehreren Jahren des Krankheitsverlaufes. Bei der Untersuchung ist Wert darauf zu legen, dass der Tremor in einer vollkommen entspannten Extremität gesucht wird. Bei psychischer Belastung, bei Visite oder bei kognitiver Anspannung im Sinne von Rechenaufgaben kann der Tremor deutlicher werden und bezüglich seiner Amplitude zunehmen. Es ist die Regel, dass der Tremor einseitig beginnt und dass auf der gleichen Seite auch der Rigor

und die Bradykinese stärker ausgeprägt sind. Diese **Seitendifferenz** bleibt lebenslang erhalten, sodass der erfahrene Untersucher auch noch nach Jahren vermuten kann, wo die Krankheit begann.

Der Ruhetremor verschwindet bei Bewegung der Extremität. Im Bereich der oberen Extremität kann er als klassischer „Pillendreher-Tremor“ imponieren. Am entspannt liegenden Patienten kann man aber auch mitunter einen Ruhetremor des Fußes beobachten. Neben dem Ruhetremor ist auch **häufig** ein **Haltetremor** zu finden, sodass mitunter die Differenzialdiagnose zum essenziellen Tremor schwerfällt. Hier hilft diagnostisch weiter, dass der essenzielle Tremor beidseitig vorhanden ist, familiär gehäuft auftritt, mitunter positiv auf Alkohol anspricht und vor dem 40. Lebensjahr beginnt. Stimmtremor und Kopftremor (Ja-Ja- oder Nein-Nein-Tremor) sprechen für einen essenziellen Tremor. Nicht ganz selten gibt es auch eine Koinzidenz zwischen Parkinson-Krankheit und essenziellem Tremor, wobei die Experten davon ausgehen, dass es sich um zwei distinkte Krankheiten handelt. Ein zerebellärer Intentions-Tremor gehört dagegen nicht zum Parkinson-Syndrom, sondern spricht für eine primär zerebelläre Erkrankung oder eine MSA. Neuroleptika-induzierte Parkinson-Syndrome werden dann wahrscheinlich, wenn ein Tremor der Zunge und perioralen Muskulatur auftritt. Rajput und Mitarbeiter (1991) stellten fest, dass im Verlauf der Krankheit nahezu jeder Parkinson-Patient einen Tremor entwickeln wird. Sollte somit ein Patient über Jahre frei von Tremor bleiben, sollte die Diagnose „IPS“ noch einmal kritisch geprüft werden. Genauso kritisch sollte man Patienten nachuntersuchen, die über viele Jahre lediglich einen Tremor aufweisen und keine weiteren für die Parkinson-Krankheit typischen Symptome entwickeln. In einer solchen Situation wäre der Einsatz des teuren DAT-Scans zu vertreten und durchaus zu empfehlen, um nicht einen essenziellen Tremor zu einem Parkinson-Tremor zu machen.

Posturale Instabilität

Das vierte Kardinalsymptom, nämlich die posturale Instabilität, sollte **nicht bereits am Anfang** der Erkrankung auftreten, sondern erst in deren späteren Stadien. Die posturale Instabilität lässt sich dadurch nachweisen, dass der aufrecht stehende Patient auf ein Schubsen nach vorne, hinten oder zur Seite unsicher reagiert, nicht auspendeln kann, sondern durch einen Ausfallschritt das Fallen verhindern muss oder sogar zu Fall käme, wenn er vom Untersucher nicht aufgefangen würde (Stoß- und Zugtest).

Patienten, die schon zu Beginn der Krankheit eine Standunsicherheit aufweisen und häufig fallen, haben meist eine MSA oder eine PSP. Patienten mit MSA fallen meist nach vorne und solche mit PSP eher nach hinten. Störungen der posturalen Instabilität äußern sich als Propulsion, Retropulsion oder Lateropulsion. Dazu zu rechnen ist auch die Festination oder Propulsion beim Gehen, wo der Patient immer schneller wird und dann die Beine nicht mehr nach vorne bekommt und zu Fall kommt. Diese Symptome sprechen nicht gut auf Dopaminergika an und es ist noch nicht geklärt, ob sie durch tiefe Hirnstimulation gebessert werden können. Insgesamt bedingen sie eine eher schlechte Prognose (Jankovic et al., 1990).

Unserer Meinung nach sollte man als **fünftes Kardinalsymptom** die **Riechstörung** aufnehmen, da sie bei nahezu allen Parkinson-Patienten auftritt (Doty et al., 1988; Müller et al., 2002; Sommer et al., 2004) und leicht zu diagnostizieren ist.

Vegetative Symptome

Neben diesen fünf Kardinalsymptomen weisen die meisten Parkinson-Patienten auch vegetative Symptome wie z. B. ein so genanntes Salbengesicht (**Seborrhö**) auf. Genauso häufig ist aber eine sehr trockene Haut bei

Parkinson-Patienten (Gemende, persönliche Mitteilung). Die **Sialorrhö** ist ebenfalls ein typisches Parkinson-Symptom, das in den mittleren bis späteren Phasen der Erkrankung auftritt. Es handelt sich dabei nicht um eine Hypersalivation, sondern eher um eine Schluckstörung.

Im Bereich der Hirnnerven sind ebenfalls einige typische Symptome zu nennen, so haben Parkinson-Patienten z. B. eine schlechtere Bildauflösung für nahe beieinander liegende Farbstreifen und für das Blau-Gelb- und Rot-Grün-Sehen eine schlechtere Perzeption, als diese Gleichaltrige aufweisen. Man kann dieses Phänomen darauf zurückführen, dass in der Kaskade der primären Sehbahn Dopamin als Transmitter eingesetzt wird. Gleiches gilt für die Riechbahn, wo gezeigt werden konnte, dass Parkinson-Patienten eine reduzierte Diskrimination für ähnliche Düfte aufweisen und pathologisch verzögerte Olfaktorius-SEPs (somatosensibel-evozierte Potenziale) typischerweise abgeleitet werden können. Untersuchungen in meiner Klinik (HR) haben zudem gezeigt, dass die Riechstörungen zu den Frühsymptomen des IPS gehören und interessanterweise so nicht bei kortikobasaler Degeneration (kortikobasale Degeneration, CBD) und PSP auftreten (Müller et al., 2002). Manche Patienten beklagen eine eingeschränkte Sehschärfe, und auch unabhängig von der PSP kann es zu einer Einschränkung beim Blick nach oben kommen. Manche haben sogar einen Blepharospasmus. Vielleicht kann in diesem Zusammenhang auch der pathologische Glabellareflex eingeordnet werden, wo bei repetitivem Beklopfen der Glabella mit dem Zeigefinger des Untersuchers ein nicht sistierendes Zwinkern nachgewiesen werden kann.

Die Sprache wird zunehmend leise und monoton. Festination der Sprache bedingt, dass der Patient gegen Ende eines Satzes immer schneller wird und dann Wortteile auslässt. Ackermann und Mitarbeiter (1989) beschrieben Patienten, bei denen trotz Besse-

rung der Bradykinese die Sprache schlechter wurde.

Auch sensible Alterationen werden beklagt. So haben viele Patienten bereits zu Beginn der Erkrankung Schmerzen im Rücken, Schultergelenk und in den Beinen sowie Paraesthesien und Dysaesthesien in den Füßen und seltener in den Händen. Andere beklagen Muskelkrämpfe.

In Kap. 14 werden die Störungen des autonomen Nervensystems und deren Therapie erläutert. Sehr viele Parkinson-Patienten leiden unter Störungen der Magen-Darm-Funktion, des Urogenital- und Sexualsystems, der Schweißproduktion, des kardiovaskulären Systems und anderer autonomer Systeme.

Kognitive und neuropsychiatrische Störungen wie Demenz und Depression

Wichtig sind kognitive und neuropsychiatrische Störungen, die James Parkinson selbst noch als nicht typisch für die nach ihm benannte Erkrankung erachtete („the senses and intellect are uninjured“). Parkinson-Patienten beklagen im Verlauf der Erkrankung fast immer eine nachlassende Konzentrations- und Merkfähigkeit. Etwa 40 Prozent der Patienten entwickeln eine den DMS-IV-Kriterien entsprechende **Depression** (Poewe, 1993; Dooneief et al., 1992), die unterschieden werden muss von der bei noch mehr Patienten scheinbar vorliegenden Pseudodepression. Von diesen Patienten erfüllen aber nur vier bis sechs Prozent die Kriterien der major depression. Es gibt keine Altersabhängigkeit und keinen Zusammenhang mit der Dauer des IPS. Die Depression kann der Bradykinese vorausgehen (Shiba et al., 2000), sodass eine sorgfältige neurologische Untersuchung für Depressive unabdingbar ist. Nach Shiba et al. (2000) trat in einer Fall-Kontroll-Studie von 196 Patienten bei vorbestehender Angst mit 2,2-fach höherer Wahrscheinlichkeit ein IPS, bei einer Depression mit 1,9-fach höherer Wahrscheinlichkeit und bei vorbestehender Depression

und Angst mit 2,4-fach höherer Wahrscheinlichkeit später ein IPS auf. Die Latenz zwischen Depression und beginnendem Parkinson-Syndrom betrug in dieser Studie bis zu fünf Jahre. Im Vergleich zur major depression ist die Schwere der Depression geringer und es kommt kaum zu Suiziden oder Wahnvorstellungen. Gefährliche Ausnahme sind die Patienten mit L-DOPA-Langzeitsyndrom, die kurzfristig suizidal werden können. Typische Symptome sind Dysphorie, Gereiztheit, Irritabilität, Traurigkeit, Pessimismus und selten Suizidgedanken (Lemke und Reiff, 2001). Auch heute ist man sich noch nicht einig, wie die Parkinson-Depression am besten erklärt werden kann, obwohl bekannt ist, dass auch die mesolimbischen dopaminergen Bahnen degenerieren, aber eben auch Degenerationen im serotonergen System (Raphe-Kerne) und des noradrenergen Systems (Locus coeruleus) mit der Parkinson-Krankheit vergesellschaftet sind (siehe auch Kap. 2.2). Nach Lemke und Reiff (2001) kommt es, wie schon besprochen, zu einem Untergang neuronaler Strukturen in den Kernen des Hirnstammes und somit zu Veränderungen monoaminerger Mechanismen im Kortex und in den Basalganglien. Das führt zu Störungen von Funktionen im Belohnungssystem und inadäquater Stressantwort und letztendlich zu den oben genannten Symptomen der Parkinson-Depression.

Typischerweise sind Parkinson-Patienten anhedon, d. h., es fehlt ihnen die Freude an Dingen wie gutem Essen, guten Weinen, Sex, guten Filmen und täglichen Dingen, die Gesunde als „Highlights“ wahrnehmen.

In den letzten Jahren wurden wertvolle Erkenntnisse zur **Demenz** bei Parkinson-Patienten gewonnen, die bei mehr als 20 Prozent der Patienten auftreten kann (Biggins et al., 1992, Aarsland et al., 2003). Aarsland und Mitarbeiter (2003) hatten in einer epidemiologischen Untersuchung im norwegischen Rogaland County bei ca. 28 Prozent der Parkinson-Patienten eine Demenz festgestellt (s. u.). Im

Verlauf hat diese Arbeitsgruppe im Laufe von 17 Jahren bei bis zu 78 Prozent der Patienten einen dementiven Abbau festgestellt. Es ist initial gar nicht so leicht, zwischen benignen kognitiven Veränderungen im Alter und einer beginnenden Demenz zu unterscheiden. Altersbedingt treten physiologischerweise Sehverschlechterung, Hörminderung, leichte Gedächtnisstörung, verlangsamte Reaktionszeit, verlangsamte Bearbeitungszeit, geminderte Aufmerksamkeit und Argumentationsfähigkeit auf. Die Angaben über den Prozentsatz von Patienten mit Demenz bei vorbestehendem Parkinson-Syndrom sind recht unterschiedlich. Eine interessante Untersuchung erfolgte von Perry et al. (1991) in einem Altenheim in Newcastle upon Tyne in Nordengland: Die Autoren nahmen bei 89 verstorbenen Patienten eine Autopsie vor und diagnostizierten anhand neuropathologischer Kriterien bei 52 Prozent eine Demenz vom Alzheimer-Typ, bei sieben Prozent eine vaskulär-bedingte Demenz, bei drei Prozent ein IPS mit Demenz, bei sechs Prozent eine Mischform und bei 20 Prozent eine LBD (s. u.).

Während Parkinson 1817 in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ noch wörtlich schrieb „the senses and intellect are uninjured“, geht man heute von einer Demenzrate von 20–40 Prozent aus, wobei Taylor und Saint-Cyr (1985) acht Prozent und Martin et al. (1973) 81 Prozent in ihren Arbeiten als demenzangaben. Diese Prozentangaben sind aber nicht repräsentativ, da sie am Krankengut von Spezialkliniken erhoben wurden. In diesem Zusammenhang ist daher eine Studie von Aarsland et al. (1996) wesentlich aussagekräftiger, da diese Arbeitsgruppe im Rogaland County in Norwegen, in dem ca. 221 000 Menschen leben, 400 Patienten mit möglichem IPS fand, von denen sie bei 245 Patienten ein typisches IPS diagnostizierte und diese Patienten dann mittels Mini-Mental-State-Examination, Gottfries-Brane- und Stehen-Skala sowie der für die Kognition wich-

tigen Unterskala der UPDRS untersuchte. Diese Autoren fanden bei 28 Prozent dieser Patienten eine Demenz, ein Prozentsatz, der auch meinen (HR) Erfahrungen entspricht. Nachdem keine neuropathologische Evaluation möglich war, ist natürlich nicht auszuschließen, dass einige der Patienten eine LBD oder zusätzlich eine Demenz vom Alzheimer-Typ hatten. Interessant ist die Beobachtung, dass Patienten mit IPS im Vergleich zu ihrer Altersgruppe ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko haben, eine Demenz zu entwickeln. **Risikofaktoren** und **Prädiktoren** sind dabei hohes Alter bei Krankheitsbeginn, familiär gehäufte Demenzen, schwere extrapyramidale Symptome, niedriges Bildungsniveau, frühzeitig auftretender beidseitiger Befall mit motorischen Symptomen sowie das frühe Auftreten von Verwirrtheit und Psychosen (Aarsland et al., 1996).

Im Zusammenhang mit der bei IPS üblicherweise auftretenden Demenz muss der Begriff der **subkortikalen Demenz** genannt werden, der 1912 von Wilson geprägt und dann von Albert und Kollegen 1974 wieder aufgenommen wurde. Es handelt sich dabei um ein anatomisches Konzept, wonach die neuropathologischen Veränderungen nicht im Kortex, wie z. B. bei der Alzheimer-Krankheit, sondern eben subkortikal vorkommen. Neben der IPS mit Demenz gilt dieses Konzept auch für den Morbus Wilson oder die Chorea Huntington. Typischerweise zeigen sich die kortikalen Ausfälle bei der Alzheimer-Demenz in Aphasie, Amnesie, Apraxie und Agnosie, während Patienten mit einer subkortikalen Demenz vergesslich und denkverlangsamt sind sowie Veränderungen der Persönlichkeit und der Stimmung aufweisen und bereits vorhandenes Wissen einbüßen. Patienten mit IPS und Demenz zeigen noch ein Defizit im räumlichen Sehen, eine gestörte Initiation kognitiver Abläufe und deren geordnete Abfolge (Poewe und Schelosky, 1994). Neuropathologisch konnte bei diesen Patienten neben dem dopaminergen Defizit auch ein cholinerges

Defizit im Nucleus Basalis Meynert nachgewiesen werden (Nakano und Hirano, 1984).

Die **apparative Zusatzdiagnostik** ist wenig spezifisch in der Differenzialdiagnose zwischen IPS mit konsekutiver Demenz, LBD, IPS mit Alzheimer oder Alzheimer mit Parkinson-Symptomen. Im EEG findet sich eine Verlangsamung des Grundrhythmus im Sinne eines langsamen α -Rhythmus. Die späten akustischen Potenziale (P300) weisen eine Verzögerung auf. Die kraniale Computertomographie (CT) weist eine innere und äußere Hirnatrophie nach, wobei die Weite des dritten Ventrikels gut mit dem Demenzgrad korreliert (Lichter et al., 1988). Patienten mit IPS und konsekutiver Demenz zeigen im ^{18}F -Deoxyglukose-PET einen verminderten Glukosemetabolismus mit fronto-temporo-parietalem Verteilungsmuster, ähnlich demjenigen bei Demenz vom Alzheimer-Typ (Turjanski und Brooks, 1997). Der regionale zerebrale Blutfluss lässt sich mit SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie)-Untersuchungen bestimmen, wobei als Tracer entweder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO oder N-isopropyl- ^{125}I -Iodoamphetamin verwendet wird. Bei Parkinson-Patienten mit Demenz findet man einen verminderten regionalen Blutfluss beidseits im temporo-parietalen Kortex (Jagust et al., 1992). Man unterscheidet eventuell etwas arbiträr die LBD von der Parkinson-Demenz, wobei man von einer LBD dann spricht, wenn innerhalb eines Jahres kognitive Störungen und motorische für Parkinson typische Symptome auftreten. Patienten mit LBD zeigen neben einer Demenz und Parkinson-Symptomen in der Regel szenische visuelle Halluzinationen, Somnolenz und eine sehr starke Sensitivität bezüglich Neuroleptika, die sie in komaartige Zustände bringen.

Bevor es zu so ausgeprägten neuropsychiatrischen Ausfällen kommt, haben viele Patienten Schlafstörungen, vermehrte Angstgefühle und eine Bradyphrenie, womit die reduzierte geistige Beweglichkeit und Spann-