

«Für die Parkinson-Patienten können wir heute viel tun»

Interview mit Prof. Stephan Bohlhalter, Neurozentrum Kantonsspital Luzern

Morbus Parkinson gehört neben der Alzheimer-Demenz zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Wenn die typischen motorischen Symptome wie Ruhezittern, Muskelsteifigkeit und der gebeugte kleinschrittige Gang auftreten, haben die Patienten schon ein jahrelanges, unbemerkt gebliebenes Nervenzellsterben hinter sich. Mit dem Chefarzt am Neurozentrum des Luzerner Kantonsspitals, Prof. Dr. med. Stephan Bohlhalter, der auch den fachlichen Beirat der Schweizerischen Parkinson-Vereinigung präsidiert, sprachen wir über neuere Erkenntnisse zur Pathogenese, das therapeutische Vorgehen und mögliche innovative Therapieansätze, die zur Bewältigung der Krankheit beitragen könnten.



Zur Person

Prof. Dr. med. Stephan Bohlhalter
Chefarzt am Neurozentrum des Luzerner
Kantonsspitals

Die eigentlich auslösenden Ursachen liegen offenbar immer noch im Dunkeln. Diskutiert werden neben Alterungsprozessen unter anderem auch Umweltfaktoren. Gibt es hier neuere Erkenntnisse?

Bohlhalter: Es gibt genetisch bedingte, familiär gehäuft auftretende Formen, die etwa 5 bis 10 Prozent aller Parkinson-Erkrankungen ausmachen. Allerdings scheint die Genetik auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom eine grosse Rolle zu spielen: In etwa der Hälfte der Fälle könnten auch hier genetische Risikofaktoren beteiligt sein. Diskutiert werden Mutationen in den bekannten Markergenen wie LRRK2 (das für die Serin-Threonin-Kinase kodiert), die per se zwar nicht unbedingt krankheitsauslösend sind, aber in Kombination mit anderen Gendefekten ein erhöhtes Risiko für die Parkinson-Erkrankung darstellen.

ARS MEDICI: Herr Prof. Bohlhalter, wie häufig ist die Parkinson-Erkrankung in der Schweiz? Auf der Homepage der Vereinigung Parkinson Schweiz ist von etwa 15 000 Erkrankungsfällen die Rede. Ist das immer noch aktuell? Und wie werden sich die Zahlen entwickeln?

Prof. Dr. med. Stephan Bohlhalter: Wir haben für die Gesamtschweiz keine harten epidemiologischen Daten zu M. Parkinson, auch keine Krankheitsregister. Es gibt zwar Bestrebungen, solche Register aufzubauen, dafür fehlen jedoch noch die Mittel. Kürzlich wurde allerdings eine Genfer Studie publiziert, in der die Prävalenz, also die Häufigkeit von Parkinson in der kantonalen Bevölkerung, sowie die Zahl der Neuerkrankungen berechnet wurden. Wenn man diese Zahlen auf die Gesamtschweiz hochrechnet, kommt man etwa auf die genannten 15 000 Krankheitsfälle. Und die Inzidenz wird sicher zunehmen, schon allein wegen der demografischen Entwicklung, denn Parkinson ist eine Erkrankung, die mit dem Alter zunimmt. Man geht davon aus, dass in den nächsten 30 Jahren mit einer Verdoppelung der Patientenzahlen gerechnet werden muss – ähnlich wie bei Alzheimer.

Seit etwa 20 Jahren weiss man, dass fehlgefaltete aggregierte Moleküle des Proteins Alpha-Synuclein bei der Parkinson-Erkrankung eine entscheidende Rolle spielen. Die Art und Weise, wie sich diese pathologischen Strukturen im Nervensystem ausbreiten, erinnert an die Pathogenese der Prionenerkrankungen – was fehlt, ist jedoch die Infektiosität. Oder?

Bohlhalter: Das ist richtig – Parkinson ist nach heutigem Kenntnisstand nicht übertragbar. Prionenähnliche Mechanismen könnten bei Parkinson jedoch durchaus eine Rolle spielen. Dafür spricht die Ausbreitung der aggregierten Alpha-Synuclein-Strukturen, deren pathologische oligomere Konformation sich – wie von Prionen bekannt – von Nervenzelle zu Nervenzelle auf gesunde Alpha-Synuclein-Moleküle überträgt. Solche Mechanismen spielen vermutlich auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle.

Inzwischen wurden Alpha-Synuclein-Oligomere auch im Magen-Darm-Trakt nachgewiesen. Könnte die Hypothese stimmen, dass die Krankheit im Verdauungstrakt beginnt und erst von dort über den N. vagus ins Gehirn gelangt?

Bohlhalter: H. Braak et al. hat diese interessanten Beobachtungen in seinen Publikationen beschrieben. Passend dazu wurde 2012 eine andere Arbeit publiziert, in der gezeigt wurde, dass bereits geringe Dosen des intragastral applizierten Pflanzenschutzmittels Rotenon ausreichen, um im enterischen Nervensystem der Mäuse die typische Aggregationsbildung der Alpha-Synuclein-Moleküle auszulösen. Die Forscher konnten nachweisen, dass diese oligomeren Aggregate offenbar über den N. vagus das zentrale Nervensystem und den unteren Hirnstamm erreichen und sich von dort weiter im Gehirn ausbreiten. Bewiesen wurde der retrograde Transport dadurch, dass sich die Oligomere – nach einseitiger Durchtrennung des N. vagus – auch nur auf der intakten Seite des dorsalen Vaguskerne finden liessen. Vagusdurchtrennungen wurden früher auch am Menschen zur Behandlung von Magengeschwüren durchgeführt. Eine dänische Studie von 2015, die auf der Auswertung eines Patientenregisters beruht, ging der Frage nach, ob diese Patienten weniger an Parkinson erkranken. Anhand der Patientendaten wurde das Parkinson-Risiko vagotomierter Patienten mit demjenigen nicht vagotomierter verglichen und über 20 Jahre nachverfolgt. Die Auswertung hat tatsächlich ergeben, dass vagotomierte Patienten ein um rund die Hälfte geringeres Parkinson-Risiko haben als nicht vagotomierte. Ich bin davon überzeugt, dass diese Hypothese weiterverfolgt werden sollte.

Jedoch wurde nachgewiesen, dass Alpha-Synuclein-Oligomere auch über das Geruchsorgan ins Gehirn gelangen können.

Bohlhalter: Richtig! Eine weitere Eintrittspforte für die Auslösung der Alpha-Synuclein-Aggregation ist das olfaktorische Organ, das ja bereits in sehr frühen Stadien der Erkrankung betroffen ist.

Sie haben das Insektizid Rotenon erwähnt, das im enterischen Nervengeflecht der Mäuse zur Aggregation von Alpha-Synuclein geführt hat. Das spricht doch dafür, dass Umweltgifte auch beim Menschen als Auslöser der Parkinson-Erkrankung infrage kommen könnten.

Bohlhalter: Man hat schon vor etwa 20 Jahren die Beobachtung gemacht, dass Parkinson in ländlichen Gegenden häufiger auftritt, und dieser Eindruck erhärtet sich: Es gibt neue französische Studien, die zeigen, dass die Parkinson-Erkrankung vor allem in Weingegenden, also bei Winzern, zugenommen hat. Man vermutet, dass dies mit dem Einsatz von Insektiziden zu tun hat. Meines Wissens wird Parkinson bei den französischen Winzern inzwischen sogar als Berufskrankheit anerkannt. Ich glaube schon, dass Umweltgifte in der Pathogenese des Morbus Parkinson eine Rolle spielen, wobei vor allem die häufige Exposition beziehungsweise das Einatmen der Gifte auslösende Effekte hat.

Welche Erstsymptome sind typische Anzeichen für eine beginnende Parkinson-Erkrankung?

Bohlhalter: Frühsymptome sind häufig nicht motorischer Natur und meistens unspezifisch, wie zum Beispiel Obstipation, Depression oder Antriebsmangel. Unspezifische Erstmanifestationen können beispielsweise auch Schulterschmerzen sein, die durch die Muskelsteifigkeit entstehen und zuerst vom Rheumatologen gesehen werden. Typisch sind auch REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, die allerdings ebenso wenig Par-

kinson-spezifisch sind und auch bei anderen Synucleinopathien wie der Lewy-Body-Demenz oder der Multisystem-Atrophie auftreten. Meistens lassen sich solche Frühsymptome erst retrospektiv der Erkrankung zuordnen, wenn sich die Diagnose durch motorische Symptome wie ein einseitiges Ruhezittern oder den charakteristischen gebeugten, kurzschrittigen Gang klinisch stellen lässt. Entsprechend dieser Entwicklung breiten sich die toxischen Effekte der Alpha-Synuclein-Aggregation in den unteren Hirnstammregionen, wo das vegetative Zentrum sitzt, zuerst aus. Erst im Verlauf sind motorische Kerne (Substantia nigra) im oberen Hirnstamm mitbetroffen.

Worunter leiden Ihre Patienten denn am meisten?

Bohlhalter: Es sind vielfältige Symptome. Sehr unangenehm für die Patienten sind die im Krankheitsverlauf zunehmenden und zum Teil unvorhersehbaren Wirkungsschwankungen der Medikamente. Das kann zu Bewegungsblockaden führen und ein Gefühl des Ausgeliefertseins erzeugen. Aber auch innere Unruhe, Stimmungsabfall und unangenehme Missempfindungen bis hin zu Schmerzen können auftreten, wenn die Wirkung der letzten Dosis bereits nach wenigen Stunden nachlässt. Das ist für die Patienten belastend, selbst wenn sie wissen, dass sich eine halbe Stunde nach der Tabletteneinnahme wieder alles lockert und auflöst. Wenn jedoch mit der Zeit Einzeldosen nicht mehr so zuverlässig oder nur verzögert wirken, erschwert dies das Leben der Patienten zusätzlich. Wenn Schwankungen überwiegend nicht motorischer Natur sind, das heisst, der Betroffene dabei relativ gut beweglich ist, ist der Zustand durch Aussenstehende nicht immer einfach einzuschätzen. Wer Parkinson-Patienten betreut, sollte sich also in diese für den Patienten belastenden Situationen einfühlen können.

Könnten eine frühe Diagnose und Behandlung noch vor Eintritt motorischer Symptome für die Verzögerung des Krankheitsverlaufs Vorteile bieten?

Bohlhalter: Die Frühdiagnostik, also vor Eintritt motorischer Symptome, wäre nur dann interessant, wenn es eine wirksame sogenannte neuroprotektive Behandlungsmethode gäbe. Die haben wir heute leider noch nicht. Hinweise, dass beispielsweise der frühzeitige Einsatz von MAO-B-Hemmern wie Rasagilin (Azilect®) einen krankheitsverzögernden Effekt haben könnte, liessen sich in entsprechenden Studien nicht zweifelsfrei belegen. Es gibt also noch keinen Grund, die Behandlung vor dem Auftreten relevanter Beschwerden anzufangen.

Goldstandard der Parkinson-Behandlung ist nach wie vor die dopaminerge Therapie mit Levodopa (+ Decarboxylasehemmern). Darüber hinaus scheint es wenig Neues zu geben.

Bohlhalter: Das ist richtig. Obwohl uns eine Reihe von guten Medikamenten zur Verfügung steht, ist L-Dopa immer noch, auch über 50 Jahre nach seiner Einführung, die wirksamste und verträglichste Behandlungsmöglichkeit. Für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die trotz optimaler Anpassung der dopaminergen Therapie unter Wirkungsschwankungen leiden, ist die tiefe Hirnstimulation eine wichtige Behandlung geworden. Eine gute Alternative dazu ist die Duodopa®-Pumpe, die einen stabileren Wirkstoffspiegel erlaubt. Mit beiden Therapieformen gewinnen die Patienten wieder mehr Lebensqualität.

Derzeit in der Schweiz verfügbare Medikamente zur Therapie des M. Parkinson

L-Dopa-haltige Präparate

Levodopa (L-Dopa) plus Decarboxylasehemmer (+ Benserazid: Mado-par®; + Carbidopa: Sinemet® und Generika)

COMT-(Catechol-O-Methyltransferase-)Hemmer

Tolcapon (Tasmar®)

Entacapon (Comtan®, in CH seit 2017 nicht mehr im Handel; + Levodopa und Carbidopa: Stalevo® und Generika)

Opicapon (Ongentys®)

MAO-(Monoaminoxidase-)B-Hemmer

Selegilin (Jumexal® und Generika)

Rasagilin (Azilect® und Generika)

Safinamid (Xadago®, nur in Kombination mit L-Dopa)

Dopaminagonisten

Apomorphin (APO-go®, Apomorphin HCL Amino®)

Bromocriptin (Parlodel® und Generikum)

Pergolid (Permax®, in CH nicht mehr im Handel)

Pramipexol (Sifrol® und Generika)

Ropinirol (Requip®, Adatrel® und Generika)

Rotigotin (Neupro®)

NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Antagonisten

Amantadin (Symmetrel®, PK-Merz®)

Anticholinergika

Biperiden (Akineton®)

Procyclidin (Kemadrin®)

Wird die tiefe Hirnstimulation häufig eingesetzt?

Bohlhalter: Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass es sinnvoll ist, die tiefe Hirnstimulation oder die Duodopa®-Behandlung früher einzusetzen und nicht zu warten, bis die Patienten bereits invalidisiert sind. Es gab vor einigen Jahren eine grosse Studie zur tiefen Hirnstimulation (Earlystim) mit beeindruckenden Daten, die zeigten, dass sich mit diesem Eingriff selbst bei jüngeren und weniger lang betroffenen Patienten, bei denen die medikamentöse Einstellung noch relativ gut möglich war, Wirkungsschwankungen besser kontrollieren lassen. Und je nach Zielort der Intervention kann die orale dopaminerge Behandlung auch deutlich reduziert werden, sodass weniger Überbewegungen auftreten. Die Lebensqualität bei fortgeschrittenen Parkinson-Stadien lässt sich also durch einen solchen Eingriff gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Behandlung eindeutig verbessern.

Wie lange halten diese Effekte an?

Bohlhalter: Diese Behandlung verliert ihre Wirkung auf die motorischen Symptome auch nach 10 oder 20 Jahren nicht. Der eigentliche Krankheitsprozess, wie die in späteren Stadien häufig auftretenden kognitiven Probleme und/oder die zunehmenden axial-motorischen Störungen, wird durch den Eingriff allerdings nicht aufgehalten.

Inzwischen wird an einer Impfung gegen M. Parkinson gearbeitet – gibt es dazu neue Erkenntnisse?

Bohlhalter: Die Impfung soll aus einem Antikörper bestehen, der gegen das aggregierte toxische Alpha-Synuclein gerichtet

ist. Phase-I-Studien sind dazu bereits im Gange. Über die Wirkung lässt sich derzeit allerdings noch nichts sagen.

Einen weiteren hoffnungsvollen neuen Behandlungsansatz bietet vielleicht auch die Substanz Anle 138b – sehen Sie das auch so?

Bohlhalter: Ein Patient, der gern an einer Studie mit diesem Wirkstoff teilgenommen hätte, hat mich bereits darauf angesprochen. Das ist eine ganz interessante Substanz, die offenbar entdeckt wurde, als man systematisch nach Wirkstoffen suchte, die in der Lage sein könnten, die Alpha-Synuclein-Verklumpungen zu verhindern. Bisher wurden damit zwar erst tierexperimentelle Daten mit Parkinson- und Alzheimer-Mäusen publiziert, es zeigte sich jedoch, dass die Substanz einen Einfluss auf die Fehlfaltung und die Aggregation von Alpha-Synuclein zu haben scheint und bei den behandelten Tieren offenbar auch die motorischen Symptome verhindern kann. Während Anle 138b Nervenzellen schützt, hemmt es gleichzeitig das Wachstum von Melanomzellen. Der Mechanismus beruht wahrscheinlich auf der Hemmung von aggregiertem Alpha-Synuclein, welches für die Wiederverwertung von Zellabbauprodukten, von der die Tumorzellen besonders abhängig sind, verantwortlich ist.

Wie wichtig ist für Sie bei der Betreuung Parkinson-kranker Patienten die Zusammenarbeit mit dem Hausarzt?

Bohlhalter: Wir arbeiten immer eng mit den Hausärzten zusammen, in allen Stadien der Erkrankung – meistens wird der Neurologe schon bei der Diagnosestellung involviert. In den Frühstadien der Erkrankung kann der Hausarzt die Betreuung sehr gut managen; wenn allerdings Wirkungsschwankungen auftreten, sollte der Neurologe meiner Ansicht nach in die Betreuung einbezogen werden.

Was ist für Sie im Hinblick auf die Parkinson-Erkrankung der grösste Forschungserfolg der letzten Jahre, und wo sehen Sie den grössten Entwicklungsbedarf?

Bohlhalter: Der grösste Therapieerfolg ist sicher die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation, denn dieser Eingriff kann bei Patienten in «mittleren» Krankheitsstadien zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führen. Ich bespreche diese Behandlungsmöglichkeit mit meinen Patienten in der Regel spätestens zwei Jahre nach Beginn der Wirkungsschwankungen.

Der grösste Entwicklungsbedarf liegt eindeutig in der Ursachenforschung. Eine ursächliche Behandlung könnte vor allem den Spätstadien der Erkrankung vorbeugen, in denen Demenz und posturale Instabilität mit Stürzen zum Hauptproblem werden. Wenn man den Krankheitsverlauf in drei Stadien einteilt, dann können wir den Patienten in den frühen und mittleren Stadien mit den heute verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten gut helfen. Schwieriger wird es dagegen in den Spätstadien, wenn die degenerative Erkrankung das Gesamthirn erfasst hat. Hier besteht ohne Zweifel der grösste Bedarf. Dennoch bin ich davon überzeugt, dass wir für die Parkinson-Patienten heute viel tun können.

Besten Dank für das Gespräch! ▲

Das Interview führte Claudia Reinke.