

Meilensteine und neue Hoffnungsträger

Vor 40 Jahren wurde mit Levodopa das erste wirksame Anti-Parkinson-Medikament entdeckt. Es gilt bis heute als der Goldstandard in der medikamentösen Therapie. Doch kamen seither auch weitere Arzneistoffe sowie operative Therapiemethoden hinzu. Zudem hat die Forschung zahlreiche wichtige Erkenntnisse über die Parkinsonkrankheit zutage gefördert.

Ein Überblick über die bisherigen Errungenschaften und mögliche künftige Therapieoptionen.

In den knapp 200 Jahren seit der erstmaligen Beschreibung der Symptome der Parkinsonkrankheit durch James Parkinson (Box S. 16) gelang der Forschung zwar noch nicht der entscheidende Durchbruch zur Heilung. Doch hat sie (mit zunehmender Geschwindigkeit) bedeutende Fortschritte im Verständnis der Krankheit erzielt. Wir wissen, dass es nicht nur eine einzige Parkinsonkrankheit, sondern mehrere Parkinsonsyndrome gibt, die bei ähnlichen Leitsymptomen ganz verschiedene Ursachen haben und daher spezifisch behandelt werden müssen. Auch ist bekannt, dass bei der häufigsten Form, dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS), der Dopaminmangel im Gehirn, ausgelöst durch das Absterben von Neuronen in der Substantia nigra (schwarze Substanz), das zentralste Problem darstellt – aber bei Weitem nicht das einzige. Denn Parkinson ist, auch das hat die Forschung herausgefunden, eine schrittweise Erkrankung des ganzen Gehirns.

So geht die Wissenschaft aktuell davon aus, dass die Krankheit wohl im Magen-Darm-Trakt beginnt und sich von dort, ähnlich einer Infektion, entlang den Bahnen des zentralen Nervensystems ausbreitet. Dabei spielt das Protein alpha-Synuklein eine wichtige Rolle: Es erleidet aufgrund eines bisher ungeklärten Mechanismus eine Veränderung seiner dreidimensionalen Struktur (Fehlfaltung). Diese führt zur Bildung von Verklumpungen (Lewykörperchen), welche stark neurotoxisch wirken (wie ein Nervengift) und die betroffenen Nervenzellen abtöten. Da sich die alpha-Synuklein-Verklumpungen kontinuierlich ausbreiten, können sie mit der Zeit ganze neuronale Netzwerke befallen und diese irreversibel schädigen. Dieser Mechanismus ist von Krankheiten wie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder BSE bereits bekannt. Und erst kürzlich konnten Forscher um Gabor G. Kovacs von der Med-Uni Wien konkrete Hinweise dafür finden, dass sich auch fehlgefaltetes alpha-Synuklein von Zelle zu Zelle ausbreiten kann (siehe PARKINSON 116).

Erst das Verständnis für die Mechanismen ermöglicht die Suche nach neuen Arzneien

Diese Erkenntnisse sind die Basis, auf der mögliche künftige Therapien fussen. Denn einzig das Wissen um die grundlegenden Mechanismen einer Erkrankung ebnet den Weg für die Suche nach wirksamen Therapien, also Arzneien, Impfstoffen, Stammzelltransplantationen oder chirurgischen Eingriffen.

Ein Blick zurück in die Geschichte der Anti-Parkinson-Therapie zeigt, welche Mechanismen dabei spielen. So gab es für die Therapie des IPS bis Anfang der 1950er-Jahre keinerlei wirksame Arzneien. Erst 1958 entdeckte der schwedische Pharmakologe Arvid Carlsson, dass ein durch den Blutdrucksenker Reserpin künstlich ausgelöster Dopaminmangel im Hirn von Kaninchen und Mäusen Bewegungsstörungen auslöst – und dass diese bei Gabe von Dopamin wieder verschwinden. Zur selben Zeit zeigten andere Forscher, dass Dopamin ein eigenständiger Botenstoff ist, der die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Und die Wiener Forscher Oleh Hornykiewicz und Herbert Ehringer entdeckten, dass in bestimmten Hirnregionen verstorbener Parkinsonpatienten ein Dopaminmangel herrschte.

Diese Entdeckung war der Durchbruch! Hornykiewicz erinnerte sich, dass der Schweizer Markus Guggenheim, Forschungsleiter bei F. Hoffmann-La Roche, eine Synthesemethode für Levodopa (L-Dopa), die biologische Vorstufe von Dopamin, entwickelt hatte. Hornykiewicz überzeugte daraufhin den Wiener Neurologen Walther Birkmayer, Parkinsonpatienten mit L-Dopa-Injektionen zu behandeln – mit spektakulären Erfolgen, die der New Yorker Neurologe George Constantin Cotzias 1967 mit oral verabreichtem L-Dopa sogar noch toppte.

Seither zählt L-Dopa in Kombination mit Decarboxylasehemmern (verhindern den Abbau von Levodopa auf dem Weg durchs Blut bis ins Gehirn) als Goldstandard der Anti-Parkinson-Therapie.



Die erste, bahnbrechende Idee stiess Ende der 1960er-Jahre die Tür zu weiteren Erfolgen auf

Die Erkenntnis, dass das Neurotransmittergleichgewicht im Gehirn bei Bewegungsstörungen wie Parkinson beeinträchtigt ist und dass es medikamentös beeinflusst werden kann, öffnete die Tür zu weiteren Forschungsarbeiten. Beispielsweise für die Entwicklung von Psychopharmaka, aber auch weiterer Anti-Parkinson-Medikamente.

So lieferten Franz Gerstenbrand und Peter Riederer aus Wien-Lainz bereits 1967 eine Publikation über den Einsatz von MAO-B-Hemmern bei Parkinson – als Monotherapie oder in Kombination mit L-Dopa. In den 1970er- und 1980er-Jahren kamen weitere Wirkstoffe hinzu, insbesondere die COMT-Hemmer (hemmen den peripheren Abbau von L-Dopa und verlängern so die Wirkung jeder Dosis), die Dopaminagonisten (stimulieren im Gehirn dieselben Rezeptoren wie Dopamin) sowie das Amantadin und das Apomorphin.

Heute verfügt die Medizin über eine Vielzahl von Substanzen, die einzeln oder kombiniert eingesetzt werden und meist oral, selten als Injektion (Apomorphin) oder über die Haut (Neupro®-Pflaster) verabreicht werden. Mit entsprechend geschickt gewählten Kombinationen der Wirkstoffe kann die Symptomatik der Erkrankung meist über viele Jahre gut kontrolliert werden – doch das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten oder stoppen kann keiner der aktuell verfügbaren Wirkstoffe.

Parallel zu den Entwicklungen in der medikamentösen Therapie machten auch die pathologische und die klinische Forschung Fortschritte. So fiel bald auf, dass Physiotherapie und Ergotherapie wichtig sind, um die Patienten fit für den Alltag zu halten, und dass aufgrund der nicht seltenen Sprech- und Schluckstörungen auch die Logopädie einen wichtigen Pfeiler der Therapie darstellt.

Zudem zeigte sich, dass sich bei den Patienten – die dank der Medikamente viel länger lebten – mit

den Jahren gewisse Nebenwirkungen der Behandlung manifestieren: überschüssige Bewegungen (Dyskinesien), Fluktuationen (Wirkungsschwankungen, On-off-Phänomene) und teils auch kognitive und psychische Störungen. In der Folge wurden auch diese Phänomene erforscht und mögliche Lösungen angedacht. Eines der wichtigsten Resultate dieser Forschungen ist die Entwicklung von Levodopa in Gelform (Duodopa®), welches kontinuierlich über eine direkt in den Dünndarm gelegte Sonde verabreicht wird. Dieses stellt neben der subkutanen (unter die Haut) Apomorphin-Infusion die aktuell wirkungsvollste medikamentöse Therapie in späten Krankheitsstadien dar.

Chirurgische Methoden: Ein stetes Auf und Ab

Neben den Pharmazeuten forschen natürlich auch Chirurgen seit vielen Jahren an Methoden, um Parkinson besser therapieren zu können. Schon Ende des 19. Jahrhunderts wurden operative Methoden erprobt, die meist auf die Durchtrennung der kortikospinalen Nervenbahnen zur Unterdrückung des Tremors abzielten. Doch diese Operationen waren angesichts der damaligen Möglichkeiten sehr riskant und wurden nur selten angewendet. So dauerte es bis in die 1950er-Jahre, ehe sich auf dem Gebiet der chirurgischen Parkinsontherapie wieder etwas bewegte. Damals erzielten Rolf Hassler und Traugott Riechert gute Erfolge durch stereotaktische Läsionen im ventrolateralen Thalamuskern (Thalamotomien). Diese Eingriffe erlaubten es, auf der Gegenseite den Tremor zu unterdrücken und den Rigor (Steifigkeit) zumindest zu lindern. Doch auf die Akinese (Unbeweglichkeit) hatte der Eingriff keine positive Wirkung.

Nach der Entdeckung der pharmakologischen Wirkung von L-Dopa gerieten die operativen Techniken rasch ins Hintertreffen. Sie flammten aber auch ebenso rasch wieder auf, als klar wurde, dass bei vielen Patienten nach Jahren der oralen →

Die Forschung macht stetig Fortschritte.

Zwar ist der entscheidende Durchbruch zur Heilung von Parkinson noch nicht gelungen. Doch das Verständnis über die Parkinsonkrankheit und die ihr zugrunde liegenden Mechanismen wächst. Dieser Fortschritt der physiologischen und klinischen Forschung öffnet auch neue Türen bei der Suche nach noch wirkungsvolleren Medikamenten und besseren chirurgischen Methoden.



Neue Formulierungen von L-Dopa, wie etwa das von Impax Pharma entwickelte Rytary™, das in den USA derzeit auf den Markt kommt, sollen eine kontinuierlichere Wirkstofffreisetzung erlauben. Die Kapseln von Rytary™ enthalten eine Mischung schnell und retardiert wirksamer Formulierung der Kombination von L-Dopa mit Carbidopa.

medikamentösen Therapie durch diese alleine keine befriedigende Symptomkontrolle mehr möglich ist. Aufgrund der Fortschritte in der Hirnforschung wurden aber nun auch andere Zielpunkte gewählt, vor allem im Pallidum sowie am Nucleus subthalamicus. Denn so konnten neben dem Tremor auch weitere Symptome und bis zu einem gewissen Grad sogar Dyskinesien gelindert werden.

Den bisherigen Meilenstein in der Anti-Parkinson-Chirurgie markiert aber die (wiederum aus der Grundlagenforschung stammende) Erkenntnis, dass man die für eine Bewegungsstörung verantwortlichen, kranken Nervenzellen nicht zerstören muss, sondern deren «Störfeuer» auch durch gezielte elektrische Stimulation abschalten kann. So versuchten ab den 1980er-Jahren Forscher weltweit, allen voran der Zürcher Neurochirurg Jean Siegfried sowie Wissenschaftler und Ärzte um Alim-Louis Benabid und Pierre Pollak in Grenoble, ob es gelingt, alleine mittels elektrischer Stimulation auch bei Parkinson vergleichbar gute oder gar bessere Effekte zu erzielen als mit den bis anhin gebräuchlichen Pallidotomien.

Die Forscher hatten – das wissen wir heute – Erfolg und in den vergangenen rund 30 Jahren hat sich die Tiefe Hirnstimulation (THS) als Therapie bei Parkinson etabliert. Anstatt Nervenbahnen zu zerstören, werden feine Elektroden tief ins Hirn eingeführt. Diese sind mit einem elektrischen Impulsgeber verbunden, der im Oberkörper unter die Haut

implantiert wird und die Strom- und Spannungsimpulse der Elektroden so steuert, dass eine möglichst optimale Symptomkontrolle möglich wird.

Stammzellen, Gentherapie und sogar eine Impfung: Mehr als Zukunftsmusik?

Während die medikamentöse Therapie und auch die THS zwar eine Kontrolle der Symptome ermöglichen, Parkinson aber weder verzögern noch heilen können, setzen die Stammzell- und die Genforschung darauf, die erkrankten Zellen im Gehirn durch neue zu ersetzen oder die für deren Entstehung verantwortlichen Gendefekte direkt zu beheben. Die Ideen klingen gut – doch bisher gab es auf keinem Gebiet den entscheidenden Durchbruch.

Wesentlich weiter ist indes die noch relativ junge Disziplin der Proteinforschung. Sie setzt direkt am fehlgefalteten alpha-Synuklein an – und ist teils schon weit gekommen. So wird die von der österreichischen Firma Affiris entwickelte «Anti-Parkinson-Impfung» seit Anfang 2012 bereits an Patienten erprobt. Die Idee dabei: Der Impfstoff PD01A soll den Körper zur Bildung spezifischer Antikörper anregen, die fehlgefaltetes alpha-Synuklein abbauen. So könnte man direkt in die Kausalkette der Entstehung von Parkinson eingreifen und das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten.

Die erste Studie, die kürzlich abgeschlossen wurde, zeigte, dass der Wirkstoff sicher ist und gut vertragen wird. Zudem konnten bei 50 % der geimpf-

Wer war eigentlich James Parkinson?

Zum 30-Jahre-Jubiläum blickt unser Gründungsvater Professor Hans-Peter Ludin zurück und würdigt in einer Serie jene Mediziner, die Grosses bei der Erforschung von Parkinson geleistet haben. Teil 1: James Parkinson.

Im Jahr 1817, vor fast 200 Jahren, beschrieb James Parkinson das Krankheitsbild, das heute seinen Namen trägt, in seinem Buch «An Essay on the Shaking Palsy». Man kann sich fragen, warum über die Krankheit, die in unbehandeltem Zustand doch recht augenfällig ist, nicht schon früher berichtet wurde. Oder gab es sie vorher gar nicht?

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Krankheit, die vorwiegend ältere Menschen betrifft, vor 200 Jahren seltener war als heute. Denn damals betrug die durchschnittliche Lebenserwartung nur etwa 40 Jahre. Es gibt aber verschiedene ältere Berichte, die entweder Zittern (Tremor) oder Bewegungsstörungen (Akinese), insbesondere typische Gangstörungen, beschreiben. Es ist das Verdienst von James Parkinson, als Erster realisiert zu haben, dass Zittern und Bewegungsstörungen zu ein und demselben Krankheitsbild gehören.

Wir unterscheiden heute vier (motorische) Kardinalsymptome: Tremor (Zittern), Rigor (Muskelversteifung), Akinese (Bewegungseinschränkung und -verlangsamung) und posturale Instabilität (gehäufte Stürze). Von diesen Symptomen hat Parkinson den Rigor nicht beschrieben. Die Erklärung ist einfach: Eine standardisierte neurologische Untersuchung, wie sie heute üblich ist, war Anfang des 19. Jahrhunderts noch nicht bekannt. James Parkinson hat die Patienten wohl gar nicht körperlich untersucht. Doch nur so hätte er den Rigor überhaupt erst entdecken können.

In seiner Monografie «An Essay on the Shaking Palsy», die übrigens auch heute noch lesenswert ist, hat James Parkinson seine Beobachtungen bei sechs Patienten zusammengefasst. Zwei dieser Patienten hatte er auf der Strasse getroffen, einen dritten kannte er nur aus der Distanz. Von

den Patienten, die er zum Teil über Jahre kannte, berichtet er über den unmerklichen Beginn der Symptome der Krankheit – und über deren langsames Fortschreiten.

Wie wir heute wissen, treten bei der Parkinsonkrankheit neben den motorischen Kardinalsymptomen auch nicht motorische Symptome auf – deren Bedeutung in jüngster Vergangenheit stark betont wird. James Parkinson hat bereits mehrere dieser Symptome, wie beispielsweise Schlafstörungen, Verstopfung oder Urininkontinenz, beschrieben. Für die bei der Parkinsonkrankheit möglichen kognitiven Einbussen fand er allerdings keine Hinweise.

Vor eingreifenden Behandlungen hat James Parkinson abgeraten, solange die Ursache der Krankheit nicht bekannt sei. Dabei konnte er nicht ahnen, dass diese Frage auch nach 200 Jahren noch nicht beantwortet sein würde.

ten Patienten tatsächlich Antikörper im Blutserum nachgewiesen werden. Seit Herbst 2014 läuft eine zweite Impfstudie mit dem Wirkstoff PD03A. Und die 2012 mit PD01A geimpften Patienten erhielten eine Auffrischimpfung, um weitere klinische und immunologische Effekte zu untersuchen.

Ähnlich weit gediehen sind Arbeiten der Pharmafirma Newron. Sie testet derzeit in einer Phase-II-Studie an 20 Patienten die Sicherheit und die Wirksamkeit von sNN0031. Dieser Wirkstoff soll auf neuronale Stamm- und Vorläuferzellen im Hirn wirken und als Dopamin-Transporter fungieren.

Und Newron hat, zusammen mit Zambon Pharma, noch einen weiteren Pfeil im Köcher: Unter dem Namen Xadago™ soll in Kürze der Wirkstoff Safinamid auf den Markt kommen. Dessen Zulassung wurde Anfang Januar vom Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Kommission empfohlen, teilte Zambon mit. Xadago™ soll als Zusatztherapie zu Levodopa allein oder in Kombination mit Dopaminagonisten, Entacapon, Amantadin und/oder Anticholinergika eingesetzt werden. Aufgrund seines dualen Wirkprinzips – einerseits ist es ein reversibler MAO-B-Hemmer und andererseits wirkt es antiglutamaterg – soll es die Wirkung von Levodopa verlängern und verstärken und zugleich das mit Dopamin konkurrierende Glutamat hemmen. In mehreren Doppelblindstudien zeigte sich, dass mit Safinamid eine deutliche Verlängerung der On-Zeit erzielt werden kann.

Angedacht für den Einsatz bei Parkinsonpatienten im mittleren bis späten Krankheitsstadium, bei denen es trotz Stabilisierung unter der Standardtherapie zu motorischen Fluktuationen kommt, erweitert das neue Medikament also die medikamentösen Therapieoptionen bei fortgeschrittenem Parkinson um einen zusätzlichen Freiheitsgrad.

Neue Applikationsformen von L-Dopa

Intensiv geforscht wird überdies an neuen Formulierungen des bewährten L-Dopa. Dies mit dem Ziel, eine kontinuierlichere Wirkstofffreisetzung zu erreichen. Teils sind die Arbeiten weit gediehen. So hat das Retardpräparat Rytary™ (L-Dopa/Carbidopa) im Januar 2015 die Zulassung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA erhalten. Es wird nun in den USA bereits an Patienten abgegeben. Parallel wird an L-Dopa-Präparaten gearbeitet, die als Inhalationsspray angewendet oder subkutan (unter die Haut) appliziert werden. Und auch an verbesserten COMT-Hemmern wird geforscht. Diese sollen für eine höhere Bioverfügbarkeit von L-Dopa sorgen, indem sie wirkungsvoller als bisher verhindern, dass L-Dopa bereits in der Peripherie (auf dem Weg ins Hirn) abgebaut wird.

Das alles sind gute Nachrichten. Denn jede erfolgreiche klinische Studie bedeutet einen weiteren Schritt auf dem langen steinigen Weg bei der Suche nach jenem Wirkstoff oder jener Methode, mit der Parkinson endlich geheilt werden kann. ■

IN KÜRZE

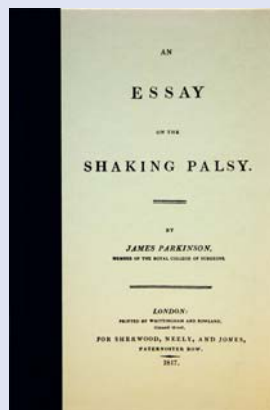
Förderung der Forschung als Auftrag

Eines der wichtigsten Ziele von Parkinson Schweiz lautet: Die Parkinsonkrankheit soll geheilt oder möglichst ganz vermieden werden können! Daher ist die Forschungsförderung auch als Auftrag in den Statuten verankert. Seit mehr als 25 Jahren unterstützt Parkinson Schweiz gezielt Projekte in der Schweiz sowie Arbeiten von Schweizer Forschern im Ausland. Aus einem eigens dafür eingerichteten, zweckgebundenen Fonds werden Fördergelder ausgeschüttet. Finanziert wird der Fonds durch grosszügige Legatgeber und Spender. **Ihnen allen danken wir an dieser Stelle für diese grossartige Unterstützung.** Die Prüfung von Gesuchen und die Vergabe der Fördergelder obliegt dem Forschungsausschuss unter Leitung von Prof. Dr. med. Stephan Bohlhalter. Im Bestreben, Forschende für Arbeiten auf dem Gebiet von Parkinson zu motivieren, verleiht Parkinson Schweiz gemeinsam mit der Annemarie Opprecht Foundation, gegründet von der selbst an Parkinson erkrankten Philanthropin Annemarie Opprecht, seit 1999 in regelmässigen Abständen einen Preis für herausragende Arbeiten auf diesem Gebiet. Die sechste Preisverleihung wird übrigens im Herbst 2015 stattfinden.

JAMES PARKINSON (1755–1824)

Leider ist kein verbürgtes Bild von James Parkinson bekannt. Zwar kursiert im Internet eine sogenannte «Daguerreotypie» eines gewissen Dr. James Parkinson. Doch kann es sich dabei nicht um «unseren» Parkinson handeln, denn dieser verstarb im Jahr 1824, während Louis Daguerre das oben erwähnte Verfahren erst von 1835 bis 1844 entwickelte. James Parkinson wohnte zeitlebens in Shoreditch, damals ein Vorort, heute längst ein Teil Londons. Sein Vater John Parkinson war dort als Arzt tätig, bei ihm erlernte James die Grundlagen für die eigene ärztliche Tätigkeit.

Eine universitäre medizinische Ausbildung war damals noch nicht etabliert. 1776 war er während 6 Monaten am London Hospital tätig, 1784 bestand er die Prüfung und erhielt das Diplom der ärztlichen Vereinigung (Company of Surgeons) von London. 1787 wurde er zum Mitglied der Medical Society of London ge-



Erste Beschreibung der Parkinsonkrankheit:

Das von James Parkinson im Jahre 1817 publizierte «Essay on the Shaking Palsy»

wählt. In diesem Rahmen blieb er bis zu seinem Tod aktiv und lieferte auch immer wieder eigene wissenschaftliche Beiträge. Daneben verfasste er populärmedizinische Schriften, die der Bevölkerung zu einer besseren Gesundheit verhelfen sollten. Im Jahre 1800 hat er in einem «Chemical Text Book» das damalige chemische Wissen zusammengefasst. Zu seinen Lebzeiten war er für seine paläontologischen Beiträge, insbesondere für das dreibändige Werk «Organic Remains of a Former World» und für seine Fossilienammlung, die leider später aufgelöst wurde, berühmt. Die Zeit um 1800 war eine

politisch und sozial unruhige Periode. Man denke nur an die Französische Revolution und an die Aufklärung. Unter dem Pseudonym «Old Hubert» hat James Parkinson mehrere Pamphlete verfasst, welche die damals bestehende Ordnung angegriffen haben.

Prof. Hans-Peter Ludin