

PRESSE-INFORMATION

Parkinson: Neue Erkenntnisse und Medikamente als Game-Changer

Anlässlich des Welparkinson-Tages am 11. April veranstaltet die ÖPG ein internationales Symposium in Wien und launcht eine Parkinson-Podcast-Reihe.

Die Parkinson-Krankheit betrifft weltweit mehr als 10 Millionen Menschen, in Österreich rund 25.000. Sie wird als die am stärksten zunehmende neurologische Erkrankung gesehen. Expert*innen sprechen bereits von einer „Parkinson-Pandemie“. „Je früher die Diagnose der Parkinson-Krankheit gestellt werden kann, desto erfolgreicher kann in den Krankheitsprozess eingegriffen werden“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Präsident der Österreichischen Parkinson Gesellschaft (ÖPG). Parkinson ist derzeit noch nicht heilbar. Die Forschung ist jedoch auf dem besten Weg, geeignete Frühdiagnostik-Instrumente für ein Parkinson-Risiko-Screening, anwendbar für die breite Öffentlichkeit und für präventive Parkinson-Therapie, sowie krankheitsmodifizierende Medikamente zu entwickeln. Der Fokus liegt hier auf „personalisierter“ Medizin mit gezielten Medikamenten für jede*n einzelne*n Betroffene*n. Das von der ÖPG veranstaltete internationale Symposium am 11. April 2023 in den Räumlichkeiten der Gesellschaft der Ärzte in Wien versammelt Expert*innen aus verschiedenen Bereichen der Parkinson-Forschung, beleuchtet den aktuellen Forschungsstand und gewährt einen Blick in die Zukunft.

Infos: www.parkinson.at

Wien, April 2023 – Die Grundlage der Parkinson-Krankheit ist ein schleichender Verlust von Dopaminhaltigen Nervenzellen in der schwarzen Substanz (Substantia nigra) des Mittelhirns. Der Dopaminmangel führt zu den charakteristischen Symptomen Bewegungsarmut (Bradykinese), Muskelsteifheit (Rigor), Sprachstörungen (Hypophonie und Hypoartikulation) sowie Zittern (Tremor). Allerdings ist mittlerweile bekannt, dass viele Jahre, in manchen Fällen 20 Jahre, vor diesen klassischen Parkinson-Symptomen eine Reihe vor allem nicht-motorischer Symptome auftreten können, die auf die zukünftige Entwicklung einer Parkinson-Krankheit hinweisen können. „Umso wichtiger ist der gesamtheitliche Zugang in der Diagnostik und das Ausschließen anderer altersbedingter Erkrankungen, wie beispielsweise eines essenziellen Tremors, das ist ein Zittern beim Hochheben oder Bewegen der Hände“, so Dr. Pirker.

Neues in Frühdiagnose und Therapie

Neueste Studien zeigen, dass vorliegende Geruchsstörungen, chronische Verstopfung, Depressionen, Angstzustände und die Störung des Traumschlafs bereits vor dem Auftreten der klassischen Bewegungsstörungen auf eine Parkinson-Erkrankung hindeuten können. Neue Analysemethoden ermöglichen zudem die Nachweisbarkeit des Proteins Alpha-Synuklein, auch bezeichnet als Parkinson-Gen, im Nervengewebe, das als Ursache für die Erkrankung gilt. Der bei Parkinson entstehende Nervenzellverlust kann durch neue Medikamente aufgehalten werden, die aktuell bzw. in nächster Zukunft in Österreich eingesetzt werden, wie inhalierbares Levodopa und sublinguales (unter der Zunge einnehmbares) Apomorphin.

Neben der tiefen Hirnstimulation gibt es ein neues Verfahren, vor allem wenn Tremor im Vordergrund steht. Dabei wird mittels eines stark gebündelten Ultraschalls unter MRI-Kontrolle gezielt ein kleines Areal des Hirngewebes im Bewegungszentrum ausgeschaltet. Neue Levodopa-Infusionen mit COMT-Hemmer oder Apomorphin-Infusionen können rasch Off-Zustände beenden.

Nicht-motorische Faktoren als frühe Indizien

Das aktive Ausleben von Träumen (die sogenannte REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder RBD) bedeutet ein 60- bis 80%iges Lebenszeit-Risiko für eine Parkinson-Krankheit. Auch eine chronische Verstopfung bedeutet ein 2- bis 3-fach höheres Risiko. In großen bevölkerungsbasierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei sonst gesunden Personen das Vorliegen einer Geruchssinnstörung das Risiko, an Parkinson zu erkranken, um das 3- bis 4-Fache erhöht. Eine österreichweite Umfrage-Studie, bei der an die neurologisch nicht erkrankten über 60-jährigen Studien-Teilnehmer*innen ein Geruchstest postalisch verschickt wird, läuft derzeit unter dem Titel „Gesund altern“ an der Innsbrucker Klinik für Neurologie. Die Studie ist Teil des europäischen Projektes „Healthy Brain Ageing“, das in Großbritannien schon vor mehreren Jahren und in den USA 2021 startete.

Daneben sind zahlreiche weitere, das Parkinson-Risiko modulierende Faktoren identifiziert worden: zum Beispiel eine Risiko-Erhöhung bei Vorkommen von Parkinson unter erstgradig Verwandten oder statistische Risikominderungen bei Rauchern oder bei regelmäßigem Kaffeingenuss. Auch Stuhlverstopfung, Stimmungsveränderung mit Tendenz zu Ängstlichkeit oder Depression können bereits auf eine Parkinson-Erkrankung hinweisen. Ein Teil der Betroffenen leidet zudem in der Frühphase der Erkrankung unter uncharakteristischen Frühsymptomen, zum Beispiel Schulter-Arm- oder Kreuzschmerzen oder unter Muskelkrämpfen nach dem Sport.

Erste wissenschaftliche Studien in Bevölkerungsgruppen über 60 Jahre haben einen positiven Vorhersagewert solcher Kriterien für die Entwicklung einer definitiven Parkinson-Krankheit in den folgenden zehn Jahren von 78 % ergeben (Mahlknecht et al., 2018).

Neue Testmethoden für Früherkennung und Prävention

Prinzipiell wird die Diagnose der Parkinson-Krankheit durch die Neurologin bzw. den Neurologen gestellt, wenn typische motorische Symptome (Bradykinese, Rigor, Tremor) auftreten. Um andere Ursachen für diese Symptome als eine Parkinson-Krankheit ausschließen zu können, wird in jedem Fall eine Computertomografie oder Magnetresonanz-Untersuchung des Kopfes durchgeführt. Im Frühstadium einer Parkinson-Krankheit ergeben diese Untersuchungen keine Veränderungen. Der nächste Schritt ist die Einstellung auf eine Dopamin-Ersatztherapie, zum Beispiel mit L-Dopa. Wenn der Betroffene auf die medikamentöse Therapie anspricht, das heißt, wenn sich die Beweglichkeit bessert, ist die Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt.

Die Rolle von Alpha-Synuklein

Ein hochinteressanter aktueller Forschungsaspekt ist die Entwicklung von Blut- und Gewebemarkern für die Parkinson-Krankheit. Das Eiweiß Alpha-Synuklein ist Hauptbestandteil der Ablagerungen, die im Gehirn von Parkinson-Patient*innen gefunden werden und die wahrscheinlich von zentraler Bedeutung für die Entstehung der Krankheit sind. Bisherige Versuche, Alpha-Synuklein in Blut, Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) und Geweben wie der Nasenschleimhaut zu messen, waren nur mäßig erfolgreich, da die Trennschärfe zwischen betroffenen und gesunden Personen nicht ausreichend hoch war. Mit **neuen Analysemethoden (protein misfolding cyclic amplification, PMCA und RT-Quick)** ist pathologisch verklumptes Alpha-Synuklein mit extrem hoher Empfindlichkeit nachweisbar. Gleichzeitig sind **nuklearmedizinische Methoden (Positronenemissionstomografie)** in Entwicklung, mit denen pathologisches Alpha-Synuklein im Gehirn von Patient*innen dargestellt werden kann. Diese neuen Methoden könnten in Zukunft zu einer Erhöhung der Treffsicherheit der Diagnose im Alltag führen. In Entwicklung sind zudem Impfstoffe gegen Alpha-Synuklein (aktive Immunisierung) und Antikörpertherapien (passive Immunisierung). Studien dazu laufen derzeit auch an österreichischen Zentren.

Bildgebende Verfahren für Diagnosen

Wenn die Frühsymptome der Parkinson-Krankheit untypisch sind (wenn zum Beispiel Schmerzen, Verkrampfungen oder eine depressive Verstimmung im Vordergrund stehen), kann die Diagnose durch eine nuklearmedizinische Untersuchung der Nervenendigungen der Dopamin-Nervenzellen (eine **Dopamintransporter-SPECT**) unterstützt werden. Diese Untersuchung zeigt zum Teil bereits bei Patient*innen in Vorstadien der Erkrankung, zum Beispiel bei Menschen mit isolierter REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Parkinson-typische Veränderungen, kann also für die Frühdiagnose verwendet werden. Im Fall eines grenzwertigen Befundes kann diese Untersuchung nach ein bis zwei Jahren wiederholt werden, um einen Dopamin-Nervenzellverlust nachzuweisen oder auszuschließen. Die Dopamintransporter-SPECT kann auch einen wichtigen Beitrag zur Unterscheidung der Parkinson-Krankheit von anderen Bewegungsstörungen, zum Beispiel dem essenziellen Tremor, leisten.

Eine weitere Methode, die auf ein erhöhtes Parkinson-Risiko hinweisen kann, ist der **transkranielle Ultraschall**, der bei 5 bis 10 % aller Erwachsenen eine erhöhte Schalldichte in der Substantia nigra des Mittelhirns zeigt. Die Hyperechogenität des Mittelhirns gemeinsam mit einem eingeschränkten Riechvermögen sind Indikatoren für die zukünftige Entwicklung einer Parkinson-Krankheit. Beide Untersuchungen werden von großem Wert sein, sobald eine krankheitsmodifizierende Therapie für die Krankheit verfügbar sein wird.

Neue Medikamententherapien als Game-Changer

Der medikamentöse Dopaminersatz führt meist zu einer oft erheblichen Besserung der Beweglichkeit und auch des Zitterns. Substanzen, die hier – nach individueller Einstellung – eingesetzt werden, sind: Levodopa, Dopaminagonisten, Monoaminoxidase (MAO-B)-Hemmer und Amantadin. Dopaminagonisten können bei jungen Betroffenen sinnvoll sein, haben jedoch eine hohe Rate an Nebenwirkungen (Müdigkeit, vor allem aber Impulskontrollstörungen wie impulsives Essen und Geldausgeben, Hypersexualität und Spielsucht). Die unregelmäßige Rezeptorstimulation durch kurz wirksame Substanzen wie Levodopa trägt – neben dem Nervenzellverlust an sich – zur Entstehung motorischer Komplikationen bei: Gemeint sind Wirkschwankungen, also kürzeres Ansprechen auf Einzeldosen („Off“-Phasen), und Überbewegungen (Dyskinesien) während der besten Medikamentenwirkung („On“). Off-Zustände gehen oft mit nicht-motorischen Symptomen wie Angst, Schmerzen und langsamem Denken einher. Die Therapie zielt auf möglichst gleichmäßige Dopaminspiegel ab.

„Unter den neurodegenerativen Krankheiten ist Parkinson die bei Weitem am besten behandelbar, weil der vielen Symptomen zugrundeliegende Mangel am Neurotransmitter Dopamin durch medikamentöse Zufuhr zum Großteil ersetzt werden kann“, erklärt Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Regina Katzenschlager, Vizepräsidentin der ÖPG und Vorstand der Abteilung für Neurologie, Klinik Donaustadt, Wien.

Während des gesamten Krankheitsverlaufs sind laut Dr.ⁱⁿ Katzenschlager individuelle Anpassungen der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien erforderlich, womit sich viele Symptome gut beherrschen lassen und die Lebensqualität von Betroffenen erhöht werden kann.

„Die wissenschaftliche Evidenz wird immer eindeutiger, dass der Einsatz von **Levodopa** nicht hinausgezögert werden soll, wenn es benötigt wird, und dass Dopaminagonisten nur mit Vorsicht und nach genauer Aufklärung über Impulskontrollstörungen verschrieben werden sollen. Neu ist der Hinweis einer großen Studie darauf, dass **Amantadin** das Auftreten von Dyskinesien verzögern könnte“, erklärt Dr.ⁱⁿ Katzenschlager. „Amantadin ist die einzige orale Substanz, die direkt Überbewegungen vermindern kann. Neu ist der Nachweis, dass es auch Wirkschwankungen verbessert.“

Neben **Entacapon** ist laut Dr.ⁱⁿ Katzenschlager mit **Opicapon** jetzt ein länger wirksamer COMT-Hemmer in der EU zugelassen und seit Kurzem auch in Österreich verfügbar. Opicapon ist nur einmal täglich einzunehmen und weist sehr gute Verträglichkeitsdaten auf.

Mehrere neue, schnell wirkende Substanzen sind in letzter Zeit entwickelt worden, um bei Bedarf rasch Off-Zustände zu beenden: In Österreich noch nicht verschreibbar sind **inhalierbares Levodopa** und sublinguales **Apomorphin**. Apomorphin ist ein Dopaminagonist und als einzige andere Substanz gleich

stark wirksam wie Levodopa. Es wird mittels Injektion (Pen) ins Unterhautgewebe verabreicht, was Off-Zustände nach durchschnittlich sieben bis acht Minuten beenden kann, somit schneller als alle anderen Medikamente.

Gerätegestützte Therapieformen

Bei einem Teil der Betroffenen bleiben trotz aller oralen Anpassungsversuche Wirkungsschwankungen bestehen, zum Teil bedingt durch die immer unzuverlässigere Aufnahme aus dem Magen-Darmtrakt. Gerätegestützte Therapien können das Fortschreiten der Krankheit zwar nicht aufhalten, aber oft die Motorik erheblich verbessern und die Medikamentendosis verringern.

Tiefe Hirnstimulation kann für jüngere, kognitiv intakte Patient*innen sehr hilfreich sein. Mit der kontinuierlichen Stimulation lässt sich über den größten Teil des Tages der patiententypische beste „On-Zustand“ erreichen. Risiken der tiefen Hirnstimulation sind Blutungen, geräteassoziierte Komplikationen wie Infektionen und durch die Stimulation selbst bedingte Symptome, wie undeutliches Sprechen oder Gleichgewichtsstörung. Wirkung und Sicherheit sind umso günstiger, je kognitiv besser und jünger jemand ist, was in der Praxis zu einer Altersgrenze für die tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus von rund 70 Jahren geführt hat.

Neue Sonden erlauben eine **gezieltere Stimulation des Hirngewebes**, die individuellere Einstellungen und Vermeiden von lokalen Nebenwirkungen ermöglicht.

In Entwicklung ist die **bedarfsorientierte Stimulation** je nach elektrischer Aktivität der Nervenzellkerne. Hier wird untersucht, wie eine noch individuellere Anpassung vorgenommen und eine längere Lebensdauer der implantierten Neurostimulatoren erzielt werden kann.

Eine weitere Neuigkeit: In Österreich wird bald eine weitere Methode verfügbar werden, bei der mit **fokussiertem Ultraschall ohne Eröffnung der Schädeldecke** während einer MRT-Untersuchung gezielt Gewebe im Bewegungszentrum einer Seite ausgeschaltet werden kann.

Bestehende und künftige Infusionstherapie

Kontinuierlich kann **Apomorphin als Infusionstherapie** mittels einer extern getragenen Pumpe verabreicht werden. Mögliche Nebenwirkungen sind Hautveränderungen wie Knötchenbildung in der Haut, Müdigkeit, Übelkeit oder neuropsychiatrische Symptome. Der Wirknachweis aus einer randomisierten, doppelblinden Studie erfolgte unter österreichischer Beteiligung. Die Differenz in der Verkürzung der täglichen Off-Dauer und in der Verlängerung der On-Zeit ohne störende Überbewegungen im Vergleich zu Placebo betrug etwa zwei Stunden.

Bei der **Levodopa-Infusionstherapie** wird die Substanz mittels extern getragener Pumpe und einer Sonde durch die Bauchwand in den Dünndarm verabreicht, wo sie absorbiert wird. Die Wirksamkeit ist deutlich höher als mit oralen Medikamenten. Auch Überbewegungen können verbessert werden. Nebenwirkungen umfassen lokale Reaktionen, Infekte und mechanische Komplikationen.

Neu zugelassen und in Österreich verfügbar ist eine Kombination von Levodopa mit einem COMT-Hemmer in derselben Pumpe, was geringeres Volumen und eine kleinere Pumpe ermöglicht.

Neben laufenden technischen Verbesserungen der zugelassenen Infusionen sind weitere Methoden zur **kontinuierlichen Medikamentenzufuhr** zum Teil weit in der klinischen Entwicklung fortgeschritten. Am erfolgversprechendsten sind zwei verschiedene, außerhalb des Körpers getragene kleine Pumpen, die Levodopa ins Unterhautgewebe einbringen. Diese haben sich in kürzlich erschienenen Studien als ausgesprochen wirksam erwiesen. „Es besteht großer Bedarf an wirksameren Therapien für viele nicht-motorische Symptome, aber einige sind bereits jetzt gut behandelbar“, so Dr.ⁱⁿ Katzenschlager. Bei schwer beherrschbaren oder einordbaren Symptomen sollte frühzeitig eine Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum in Erwägung gezogen werden.

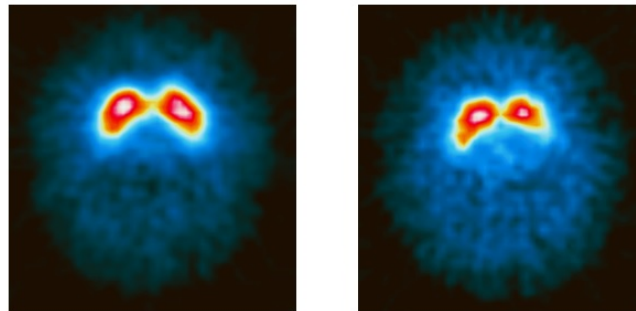
Kann Parkinson verhindert werden?

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die charakteristisch motorischen Symptome gemeinsam mit nicht-motorischen Symptomen, die Familienanamnese (Parkinson-Betroffene im Verwandtenkreis) und die Frage nach dem Lebensstil (insbesondere Rauchen, mangelhafte Ernährung und Bewegungsarmut) wesentliche Faktoren in der Früherkennung und Prävention spielen. Derzeit stehen krankheitsmodifizierende Therapien noch nicht zur Verfügung, aber es lässt sich

wissenschaftlich belegen, dass eine gesunde, mediterrane Diät, Verzicht auf unmäßigen Alkoholkonsum und vor allem intensives körperliches Training die Entstehung einer Parkinson-Krankheit verzögern und einen späteren Krankheitsverlauf günstig beeinflussen können. „Für Sport und Bewegung, dazu gehören auch Physiotherapie und Tanz, gibt es einen immer klareren wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis“, so Dr. Pirker.

Bildanhang:

Dopamintransporter-SPECT, Copyrights: Walter Pirker, Klinik Ottakring



Gesunde Person

Parkinson

Studienreferenz:

Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A, Kiechl S, Stockner H, Willeit P, Willeit J, Rungger G, Poewe W, Seppi K. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study. *Mov Disord.* 2018 Mar;33(3):405-413.

Über die ÖPG

Die Österreichische Parkinson Gesellschaft ist eine medizinische Fachgesellschaft mit dem Ziel, die Diagnostik und Behandlung von Menschen mit Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson) und anderen Bewegungsstörungen zu verbessern. Besondere Anliegen sind die Förderung von Forschung im Bereich Bewegungsstörungen, die kontinuierliche Fortbildung von medizinischem Fachpersonal und die Information von Betroffenen und der Öffentlichkeit über den Morbus Parkinson und verwandte Erkrankungen.

Presse-Rückfragen & Interviewvereinbarung:

com.media – Agentur für Kommunikation

Mag. Dr. Karin Assadian

Tel.: +43 676 33 63 568

karin.assadian@commedia.co.at

www.commedia.co.at

Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker

Neurologische Abteilung

Klinik Ottakring

Montleartstraße 37

A-1160 Wien

Tel +43 1 49150 2001

Fax +43 1 49150 2039

walter.pirker@gesundheitsverbund.at