1. Einleitung

Morbus Parkinson ist nicht nur die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, sie hat auch von allen neurologischen Krankheiten den schnellsten Anstieg der Prävalenz, Tode und Krankheitsbelastung aufgezeigt (Feigin et al., 2017; Poewe et al., 2017). In den 25 Jahren von 1990 bis 2015 stieg die Zahl der Tode, die auf Morbus Parkinson zurückzuführen sind, um 149,8%, die Prävalenz um 117,8% und die DALYs (disability-adjusted-life-years), die als Maß für die Krankheitsbelastung verwendet werden, um 111,2% (Feigin et al., 2017). Die DALYSs wurden dabei berechnet als Summe aus der Lebenszeit, die durchschnittlich durch die Erkrankung verloren gegangen ist, und der Lebenszeit, die durchschnittlich mit der Erkrankung gelebt wurde. Der demografische Wandel spielt für diese Entwicklung eine große Rolle, kann sie jedoch nicht vollständig erklären (Dorsey et al., 2018). Aufgrund der weiterhin steigenden Lebenserwartung und älter werdenden Bevölkerung wird für die Zukunft ein weiterer Anstieg der Prävalenz erwartet, der effektivere Präventionen und Behandlungen dringend notwendig macht (Simon, Tanner & Brundin, 2020). Es wird deutlich, dass weiterführende klinische Forschung von Morbus Parkinson relevant ist, um die Entwicklung und Verbesserung der Behandlung zu ermöglichen.

1.1 Symptome von Morbus Parkinson

Morbus Parkinson wird durch mehrere verschiedene motorische sowie auch nicht-motorische Symptome charakterisiert. Die vier wichtigsten motorischen Symptome sind Bradykinesie, Rigor, Instabilität der Körperhaltung und Tremor (Jankovic, 2008). Es gibt aber auch noch einige weitere motorische Symptome wie beispielsweise die Gangart, die bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson meistens verändert ist, und eine größere Rolle für die Krankheit spielt, als ursprünglich gedacht (Gomez-Esteban et al., 2007).

Bradykinesie ist die Verlangsamte Bewegung der Betroffenen. Das äußert sich beispielweise in schlechteren Reaktionszeiten oder eingeschränkter Feinmotorik (Jankovic, 2008). Bradykinesie ist allerdings abhängig vom emotionalen Zustand, da Patient\*innen mit Morbus Parkinson trotz Verlangsamung schnelle Bewegungen und Reaktionen zeigen können, wenn sie sich in einem Zustand erhöhter Aufregung befinden.

Der Rigor steht für eine erhöhte Bewegungsresistenz, die am besten durch das „Zahnradphänomen“ dargestellt werden kann (Jankovic, 2008). Dieses wird häufig überprüft, indem die Hände von Patient\*innen mit Rigor festgehalten und im Kreis gedreht werden. Statt einer flüssigen kreisförmigen Bewegung ist ein Widerstand fühlbar. Dass diese stockende Bewegung dem Einrasten von Zahnrädern ähnelt, gibt dem Phänomen seinen Namen. In einigen Fällen ist der Rigor zusätzlich mit Schmerz verbunden.

Die Instabilität der Körperhaltung tritt meistens erst in den letzten Stadien von Morbus Parkinson auf (Jankovic, 2008). Diese wird getestet, indem Patient\*innen an ihren Schultern schnell vor und zurück gezogen werden. Wenn sie mehr als zwei Schritte zurückgehen oder gar keine Reaktion in ihrer Haltung zeigen, deutet das auf eine Einschränkung. Dieses Symptom gehört zu den Hauptursachen von Stürzen und ist daher äußerst gefährlich.

Der Ruhetremor ist das häufigste und am leichtesten zu erkennende Symptom von Morbus Parkinson (Jankovic, 2008). Er muss abgegrenzt werden von dem essentiellen Tremor. Der Ruhetremor betrifft in fast allen Fällen die äußeren Extremitäten. Er kann auch das Gesicht, den Kiefer, die Lippen und das Kinn betreffen, aber nicht den Kopf oder die Stimme, die aber vom essentiellen Tremor betroffen sind. Außerdem verschwindet der Ruhetremor bei Aktivität, wohingegen der essentielle Tremor gerade dann auftritt, und sich bei Ruhe verringert. Morbus Parkinson ist des Weiteren verbunden mit einem wiederkehrenden Haltungstremor, der sich von dem Haltungstremor eines essentiellen Tremors unterscheidet, da letzterer erst mit Verzögerung auftritt, nachdem die Patient\*innen eine gestreckte liegende Haltung eingenommen haben. Obwohl der essentielle Tremor und der Parkinson-Tremor unterschiedliche Krankheitsbilder sind, gibt es Hinweise darauf, dass ein bestehender essentieller Tremor ein Risikofaktor für die Erkrankung an Morbus Parkinson ist.

Die nicht-motorischen Symptome von Morbus Parkinson treten häufig auf, haben allerdings in der Vergangenheit häufig zu wenig Beachtung bekommen, da sie im Vergleich zu den motorischen Symptomen nicht so offensichtlich erkennbar sind (Jankovic, 2008). Es können autonome Funktionsstörungen vorliegen wie orthostatische Hypothonie oder Funktionsstörungen des Schwitzens, des Schließmuskels und der Erektionsfähigkeit. Studien zeigten aber auch, dass bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson die kognitive Funktion mit der Zeit deutlich abnimmt und das Risiko für eine Demenz um das sechsfache erhöht ist. Eine solche Demenz, die durch Morbus Parkinson entstanden ist, ist auch stark assoziiert mit weiteren neuropsychologischen Komorbiditäten wie Depression, Apathie, Angststörungen und Halluzinationen. Depressionen sind aber auch eine generell häufige Komorbidität von Morbus Parkinson, die oft nicht berücksichtigt wurde. Ungefähr ein Drittel aller Patient\*innen mit Morbus Parkinson haben eine REM-Schlafverhaltensstörung, bei der die Betroffenen vermehrt gewalttätige Inhalte träumen oder im Schlaf reden, schreien, fluchen, schlagen, treten, springen oder andere motorische Verhaltensweisen zeigen. Mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit Morbus Parkinson leiden auch an Insomnie. Teilweise im Zusammenhang mit den Schlafstörungen, aber auch unabhängig von ihnen, tritt eine Fatigue häufig auf. Zu den sensorischen Anomalien, die bei Morbus Parkinson auftreten, gehören Schmerzen, manchmal am Genital- oder Mundbereich, Parästhesien, Akathisie und olfaktorische Funktionsstörungen. Es wird oft nicht erkannt, dass diese Symptome durch Morbus Parkinson bedingt sind.

Da sie lange zu wenig Beachtung bekommen haben, ist in der aktuellen Forschung überwiegend Literatur zu den nicht-motorischen Symptomen zu finden. Früher lag der Fokus auf der Dokumentation der motorischen Symptome, die zum Beispiel durch die United Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) eingeschätzt werden können (Rahman, Griffin, Quinn & Jahanshahi, 2008). Eine lange Zeit wurden mit ihr nur motorische Aspekte von Morbus Parkinson erfasst, um klinische Veränderungen der Symptomatik messbar und vergleichbar zu machen (Gomez-Esteban et al., 2007). Obwohl inzwischen nicht-motorische Aspekte deutlich mehr berücksichtigt werden, machen die motorischen Symptome immer noch einen großen Teil der eingeschränkten Lebensqualität von Patient\*innen mit Morbus Parkinson aus (Rahman et al., 2008). Das liegt vor Allem an der eingeschränkten Mobilität, der Schwierigkeit, sich eigenständig anzuziehen, und der erhöhten Gefahr hinzufallen. Ein Ruhetremor hingegen scheint einen eher niedrigeren Einfluss auf die Lebensqualität zu haben (Gomez-Esteban et al., 2007). Die Verringerung der motorischen Symptome ist daher weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Morbus Parkinson und sollte in der klinischen Forschung tiefgründiger untersucht werden, um Verbesserungen der Methoden zu ermöglichen.

1.2 Pathophysiologie von Morbus Parkinson

Bereits seit 1919 ist es bekannt, dass ein Abbau von Zellen in der Substantia Nigra für die Entstehung von Morbus Parkinson verantwortlich ist (Jankovic, 2008). 1957 wurde erkannt, dass der Neurotransmitter Dopamin dabei eine entscheidende Rolle spielt. Heutzutage gilt der Verlust von pigmentierten dopaminergen Neuronen in bestimmten Bereichen der Substantia Nigra als wichtiger Hinweis auf Morbus Parkinson (Poewe et al., 2017). Tritt dies zusammen mit einer weitverbreiteten intrazellulären Ansammlung des Proteins α-Synuklein in den Neuronen auf, kann eine definitive Diagnose für Morbus Parkinson gestellt werden.

Verschaltungen zwischen den Basalganglien, dem Thalamus und dem motorischen Kortex haben wichtige Funktionen bei der Kontrolle von Handlungen und zielgerichtetem Verhalten (Poewe et al., 2017). Es wurde beschrieben, dass der Verlust von Zellen in der Substantia nigra pars compacta bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson zu einer verringerten Ausschüttung von Dopamin im motorischen Bereich des Striatum führt. Bei einer direkten Verbindung zum Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata wird dadurch der hemmende Einfluss des Striatum auf diese beiden Bereiche verringert. Das resultiert in einer verstärkten Hemmung von motorischen Bereichen des Mittelhirns und des Thalamus, der wiederum durch eine Verbindung mit dem motorischen Kortex für die Steuerung von Bewegungen zuständig ist. Die verstärkte Hemmung von motorischen Bereichen durch den Globus pallidus internus und die Substantia nigra pars reticula wird des Weiteren auch durch einen indirekten Weg erreicht. Der Verlust von Zellen in der Substantia nigra pars compacta sorgt auch dafür, dass der Striatum eine verstärkte Hemmung des Globus pallidus externus bewirkt. Dieser hat dadurch eine verringerte hemmende Wirkung auf den Subthalamischen Kern (STN), der dann wiederum eine verstärkende Wirkung auf den Globus pallidus internus und die Substantia nigra pars reticulata hat. Es wurde außerdem eine weitere monosynaptische Verbindung zwischen dem STN und dem motorischen Kortex gefunden, die die Relevanz des STN innerhalb dieser Verschaltung verstärkt hat. All diese Erkenntnisse haben einen wichtigen Beitrag für den Fortschritt in der klinischen Forschung von Parkinson geleistet und dafür gesorgt, dass einige effektive Behandlungsformen bereits seit einiger Zeit angewendet werden.

1.3 Behandlung von Morbus Parkinson

Auch wenn es bis heute nicht endgültig geheilt werden kann, haben die Fortschritte in der Forschung Morbus Parkinson zu der ersten neurodegenerativen Krankheit gemacht, mit der auf eine Weise umgegangen werden kann, bei der die Symptome kontrolliert und die Lebensqualität aufrecht erhalten werden können (Poewe et al., 2017). Der Ursprung der motorischen Symptome liegt in dem Verlust der dopaminergen Neuronen in der Substantia Nigra pars compacta und der daraus resultierenden Verminderung von Dopamin im Striatum. Diese Verminderung wird durch die medikamentöse Zugabe von Levodopa, der Vorstufe von Dopamin, ausgeglichen und kontrolliert. Diese Behandlungsform, die vor über 50 Jahren bahnbrechend war, ist immer noch Teil des Goldstandards zur Behandlung von Morbus Parkinson, sodass nahezu jede erkrankte Person im Laufe der Zeit damit behandelt wird (Poewe et al., zitiert nach). Allerdings löst die Behandlung mit Levodopa langfristig neue Bewegungsstörungen und Dyskinesien aus (Poewe et al., 2017). Die Gründe dafür sind immer noch nicht vollständig aufgeklärt. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Komplikationen von dopaminergen Medikamenten von allen Faktoren den drittgrößten Einfluss auf die Verringerung der Lebensqualität haben (Gomez-Esteban et al., 2007). Auch die Anzahl der Jahre, in denen Levodopa genommen wurde, hatte einen negativen Zusammenhang mit der Lebensqualität, allerdings einen geringeren.

Im Jahr 1993 kam die Tiefe Hirnstimulation (THS) als alternative Behandlungsmöglichkeit zum Vorschein, nachdem der subthalamische Kern (STK) als sinnvolles Ziel der THS festgestellt wurde (Poewe et al., 2017 zitiert nach).

5. Literatur

Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A. et al. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 939-953.

Feigin, V. L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F. et al. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, *16*(11), 877-897.

Gomez-Esteban, J. C., Zarranz, J. J., Lezcano, E., Tijero, B., Luna, A. & Velasco, F. et al. (2007). Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson’s disease. *European Neurology*, *57*(3), 161-165.

Jankovic, J. (2008). Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, *79*(4), 368-376.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J. et al. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, *3*(1), 1-21.

Rahman, S., Griffin, H. J., Quinn, N. P. & Jahanshahi, M. (2008). Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(10), 1428-1434.

Simon, D. K., Tanner, C. M. & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, *36*(1), 1-12.