

PRESSE-INFORMATION – Hintergrundinformation Morbus Parkinson *Wird Parkinson heilbar sein?*

11. April 2023: Weltparkinson-Tag

Der Geburtstag von James Parkinson, dem Erstbeschreiber der Erkrankung, ist seit vielen Jahren Weltparkinson-Tag.

Symptomatische Therapien sind bei der Parkinson-Krankheit über viele Jahre sehr gut wirksam. Sie können aber das Fortschreiten des Nervenzellverlusts nicht aufhalten und Spätkomplikationen der Erkrankung wie Stürze, Schluckprobleme oder Halluzinationen nicht verhindern. Kausal wirksame bzw. neuroprotektive Therapien sollten den weiteren Verlust von Nervenzellen aufhalten oder bremsen. Zahlreiche Substanzen weisen im Tierversuch eine schützende Wirkung auf Dopamin-Nervenzellen auf. Die Wirkung dieser Substanzen muss aber erst in aufwendigen und langwierigen klinischen Studien, die große Patient*innenpopulationen einschließen, im Vergleich zu Placebo untersucht werden. Bisher erwies sich leider keine potenziell neuroprotektive Substanz in klinischen Studien als wirksam.

Warum haben bisherige Strategien zur Neuroprotektion versagt?

Grund für das Versagen bisheriger Neuroprotektionsstudien dürfte unser begrenztes Verständnis der Entstehungsmechanismen der Parkinson-Krankheit sein. **Ein massiver Wissenszuwachs in den letzten Jahren könnte nun einen Durchbruch bringen. Besonders die Genetik hat zum Verständnis der Pathogenese der Parkinson-Krankheit beigetragen.** Zwar leidet nur eine Minderheit von 5 bis 10 % der Parkinson-Patient*innen unter einer direkt vererbten, „monogenen“ Parkinson-Krankheit. Es handelt sich dabei aber um wichtige Modellerkrankungen, die auch Einblick in die Pathogenese der sporadischen Parkinson-Krankheit geben und Ansätze für die Entwicklung neuer kausal wirksamer Therapien liefern.

Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen

Wir wissen heute, dass neurodegenerative Erkrankungen wie der Morbus Parkinson sogenannte Proteinopathien sind. Eiweißkörper (Proteine) liegen in der Zelle in unterschiedlichen Formen vor, können im Laufe des Alterns die Form krankhaft verändern, fehlgefaltet werden, akkumulieren und dadurch schädlich für Nervenzellen werden. Ein wichtiger Aspekt scheint dabei zu sein, dass die Fehlfaltung eines einzelnen Proteins „ansteckend“ auf benachbarte gleiche Proteine wirkt. Auch wurde eine Übertragung dieser fehlgefalteten Proteine von Nervenzelle zu Nervenzelle beobachtet. Diese Mechanismen erklären, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen ist und dass sich diese Erkrankungen über Jahre nach einem für jede Erkrankung typischen Muster im Nervensystem ausbreiten.

Was ist Alpha-Synuklein?

Das erste beschriebene Parkinson-Gen war vor rund 25 Jahren das Gen für Alpha-Synuklein. Dieses Protein ist im Bereich von Verbindungsstellen von Nervenzellen (Synapsen) angereichert, erleichtert die Freisetzung von Dopamin, hat aber zahlreiche weitere Funktionen in Nervenzellen. Bald nach

Entdeckung des Gens wurde klar, dass Alpha-Synuklein auch bei nicht-erblichem Parkinson Hauptbestandteil von Proteinverklumpungen in absterbenden Nervenzellen ist, den sogenannten Lewy-Körperchen. Sehr milde Veränderungen im Alpha-Synuklein-Gen und ein erhöhter Gehalt von Alpha-Synuklein im Nervengewebe scheinen das Risiko für die Parkinson-Krankheit auch in der Allgemeinbevölkerung zu erhöhen.

Andere Parkinson-Gene

Andere Parkinson-Gene sind verantwortlich für die Produktion von Proteinen, die den zellulären Energiestoffwechsel und den Abbau geschädigter Proteine, zum Beispiel in Lysosomen, beeinflussen. Gegenwärtig gibt es interessante experimentelle Therapieansätze, die über eine Reduktion von Alpha-Synuklein zur Neuroprotektion bei der Parkinson-Krankheit führen sollen. In Entwicklung sind Impfstoffe gegen Alpha-Synuklein (aktive Immunisierung) und Antikörpertherapien (passive Immunisierung). Eine große, internationale Phase-III-Studie mit Prasinezumab, einem Antikörper gegen Alpha-Synuklein, an der auch drei österreichische Zentren teilnehmen, läuft zurzeit. Dies ist allerdings nur eines von vielen Beispielen innovativer, zielgerichteter Therapien, mit denen man in den Krankheitsprozess einzugreifen versucht.

Das Ergebnis dieser Studien ist offen und es ist nicht klar, welche Strategie letztlich zum Ziel einer Neuroprotektion führen wird. Offen ist, wie früh und wie lang diese Substanzen eingesetzt werden müssen, um einen Effekt zu zeigen. Die Hoffnung für einen Durchbruch ist jedoch höher als je zuvor.

Parkin und PINK1 sind Parkinson-Gene, die für Proteine kodieren, die Bedeutung für die Mitochondrien-Funktion und damit für die Zellatmung und den zellulären Energiestoffwechsel haben. Zwei weitere wichtige Parkinson-Gene sind LRRK2 und die Glucocerebrosidase B. LRRK2 wirkt innerhalb und außerhalb des Gehirns als Kinase, überträgt also Phosphatreste auf Proteine. Zielstrukturen der LRRK2-Kinase sind Rab-Proteine, die für den intrazellulären Verkehr von Vesikeln, unter anderem in die Lysosomen, verantwortlich sind. Glucocerebrosidase B ist ein lysosomales Enzym, das für den Abbau bestimmter Glykolipide verantwortlich ist. Experimentelle Untersuchungen zeigen Interaktionen von Alpha-Synuklein sowohl mit Parkin als auch mit LRRK2 und der Glucocerebrosidase B. Die Akkumulation von Alpha-Synuklein in der Zelle scheint Abbauprozesse von Alpha-Synuklein und anderen fehlgefalteten Proteinen zu stören – ein Teufelskreis, der die Pathologie verstärken könnte (1).

Darm als möglicher Ursprungsort

Dabei muss der degenerative Prozess nicht notwendigerweise im Zentralnervensystem beginnen. In den letzten zwei Jahrzehnten gibt es zunehmende Hinweise dafür, dass der Ort der ersten Proteinablagerungen beim Parkinson der Darm und das enterische Nervensystem sein könnten und dass die Pathologie vom Darm über den Nervus vagus in tief gelegene Teile des Gehirns (Hirnstamm) aufsteigen könnte. Als Folge leiden Betroffene bereits 10 bis 20 Jahre vor Auftreten motorischer Symptome gehäuft unter Stuhlverstopfung. Parkinson-Betroffene haben eine veränderte Darmflora. Auf der anderen Seite gibt es Studien, die ein reduziertes Parkinson-Risiko bei Menschen nach Blinddarmoperation (Appendektomie) oder Durchtrennung des Nervus vagus (Vagotomie) zeigen konnten. Eine Akkumulation von Alpha-Synuklein in der Darmschleimhaut könnte neueren Befunden nach Teil der normalen Immunreaktion auf bakterielle oder virale Infekte bzw. Entzündungsprozesse sein, die Trigger für die spätere Entwicklung einer Parkinson-Krankheit sein könnten (2). LRRK2 ist in Immunzellen stärker exprimiert als im Gehirn und könnte an der Regulation von Entzündungsprozessen im Darm beteiligt sein.

Parkinson-Impfung

Gegenwärtig gibt es sehr interessante experimentelle Therapieansätze, die über eine Reduktion von Alpha-Synuklein, eine Erhöhung der Glucocerebrosidase B-Aktivität bzw. eine Hemmung der LRRK2-Kinase-Aktivität zur Neuroprotektion bei der Parkinson-Krankheit führen sollen. Eine Möglichkeit, Alpha-Synuklein in Nervenzellen zu reduzieren, wäre eine Impfung (3). In Entwicklung sind Impfstoffe

gegen Alpha-Synuklein (aktive Immunisierung) und Antikörpertherapien (passive Immunisierung). Erste Sicherheitsstudien (Phase I-Studien) mit aktiven Alpha-Synuklein-Impfstoffen wurden erfolgreich abgeschlossen. Die Verträglichkeit der Impfung war gut. Die Grundimmunisierung und spätere Auffrischungsimpfungen führten zur Bildung von Antikörpern gegen Alpha-Synuklein. Nach Impfung nahm zudem die Konzentration von pathologischen Alpha-Synuklein-Formen in der Rückenmarksflüssigkeit ab (4). Dies lässt darauf schließen, dass die Antikörper tatsächlich ihr Ziel im Körper, nämlich pathologisches Alpha-Synuklein, erreicht haben. Ob dies wie geplant zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs führt, muss aber erst durch große Placebo-kontrollierte klinische Studien nachgewiesen werden.

Antikörper-Therapien

Mittlerweile haben mehrere pharmazeutische Unternehmen Antikörper gegen Alpha-Synuklein entwickelt. Diese binden an verschiedene Teile des Alpha-Synuklein-Proteins. Die bisherigen Studien zeigen, dass die Antikörper-Infusionen abgesehen von milden Unverträglichkeitsreaktionen, die bei allen biologischen Arzneimitteln auftreten können, gut vertragen werden. Vorläufige Studien zur Wirksamkeit ergaben bislang kein einheitliches Ergebnis. Die Phase-II-Studie mit dem Antikörper Prasinezumab war zwar insgesamt negativ, ergab aber Hinweise für eine mögliche langsamere Verschlechterung der Motorik in der mit dem Alpha-Synuklein-Antikörper behandelten Gruppe (5). Eine große, internationale Phase-III-Studie mit diesem Antikörper, an der auch drei österreichische Zentren teilnehmen, läuft zurzeit.

Andere innovative Therapiestrategien

Andere Strategien, um Alpha-Synuklein zu erniedrigen, wären eine Reduktion der Bildung des Proteins auf Ebene der Ablesung des DNA- bzw. RNA-Strangs (RNA-Interferenz), der Einsatz von Hemmern der Aggregation von pathologischen Alpha-Synuklein-Formen oder eine Verbesserung des Abbaus von Alpha-Synuklein durch Verstärkung der Lysosomen-Funktion, zum Beispiel mittels Substanzen, welche die Aktivität der Glucocerebrosidase B verstärken (6). Ein weiterer Ansatz, der in nächster Zeit in großen klinischen Studien untersucht werden wird, ist der Einsatz von LRRK2-Kinase-Hemmern. Diese sind ein spezifischer Therapieansatz bei Patient*innen mit Mutationen im LRRK2-Gen, werden aber auch bei sporadischer Parkinson-Krankheit getestet werden.

Medikamentöse Therapie im frühen und stabilen Krankheitsstadium

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).

Was ist ein COMT-Hemmer?

COMT-Hemmer sind Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), eines Enzyms, das gemeinsam mit der Monoaminoxidase (MAO) für den Metabolismus der Katecholamine zuständig ist. Sie wirken hauptsächlich peripher und nicht oder kaum im zentralen Nervensystem. Durch die COMT-Blockade wird die Methylierung des Levodopa verhindert und somit dessen Abbau verzögert, sodass schließlich auch ein größerer Anteil zum Zentralnervensystem gelangen kann. Allein angewendet, haben die COMT-Hemmer keinen therapeutischen Effekt.

Nicht-motorische Symptome

Diese sind zum Teil durch den Krankheitsprozess selbst verursacht (z. B. Depression, Stuhlverstopfung, kognitive Veränderungen), zum Teil durch Medikamente (Halluzinationen, Impulskontrollstörungen). Manche sind behandelbar, wie Schlafstörungen, Psychose, Stuhlverstopfung und Schmerzen.

Es besteht weiterhin hoher Bedarf an der Erforschung besserer Therapien.

Nicht direkt durch Dopaminmangel verursachte motorische Symptome

Diese tragen in späteren Erkrankungsstadien zur Behinderung bei. Dazu gehören Gleichgewichtsprobleme, verwaschenes Sprechen, Schluckstörungen und Fehlhaltungen. Das Ansprechen auf Medikation ist oft eingeschränkt.

Motorische Komplikationen

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.

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17013.
2. Kasen A et al. Upregulation of α -synuclein following immune activation: Possible trigger of Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2022 May;166:105654. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105654. Epub 2022 Feb 7.
3. Vijayakumar D, Jankovic J. Slowing Parkinson's disease progression with vaccination and other immunotherapies. CNS Drugs. 2022 Feb 25. doi: 10.1007/s40263-022-00903-7. Online ahead of print.
4. Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lühns P, Thun-Hohenstein C, Schneeberger A, Galabova G, Majbour N, Vaikath N, El-Agnaf O, Winter D, Mihailovska E, Mairhofer A, Schwenke C, Staffler G, Medori R. Safety and immunogenicity of the alpha-synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. Lancet Neurol 2020 Jul;19:591-600.
5. Pagano G, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2022 Aug 4;387(5):421-432. doi: 10.1056/NEJMoa2202867.
6. Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2021;20: 559–72.

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 & Interview-Vereinbarung:

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