

Presseinformation

Welt-Parkinson-Tag am 11. April: Bewusstsein erhöhen und Forschung fördern!

03.04.19 – Der Welt-Parkinson-Tag soll ein stärkeres Bewusstsein in der Bevölkerung für die Parkinson-Krankheit schaffen, deren Verständnis fördern und somit zur früheren Diagnosestellung und besseren Therapiemöglichkeiten beitragen. Morbus Parkinson ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, bei der es zur Neurodegeneration kommt. Die Prävalenz ist in den vergangenen Jahren rasant gestiegen, der Leidensdruck der Betroffenen immens und obwohl sich in der Therapie bereits viel getan hat, sind neue Behandlungsoptionen dringend notwendig.

In Deutschland gibt es, Frühstadien eingeschlossen, 400.000 Menschen, die von Parkinson betroffen sind. Damit ist die Parkinson-Krankheit bereits jetzt die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Besonders besorgniserregend ist jedoch die in den letzten Dekaden rasant gestiegene Prävalenz: Im Jahr 2016 gab es laut einer systematischen Analyse der weltweiten Krankheitslast [1] 6,1 Millionen Betroffene, während es 1990 „nur“ 2,5 Millionen waren. Dieser immense Anstieg kann nicht allein durch den demographischen Wandel erklärt werden, wie die Autoren der Analyse betonen, sie berechneten einen altersunabhängigen Anstieg der Erkrankung von 21,7% in den letzten 25 Jahren. Neben dem Alter werden daher auch andere Ursachen (immunologisch, metabolisch oder umweltbedingt) als Krankheitsauslöser vermutet.

Die Parkinson-Krankheit ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, bei der unter anderem Nervenzellen (Neurone) einer bestimmten Hirnregion, der sogenannten schwarzen Substanz (Substantia nigra), absterben. Diese Zellen produzieren normalerweise den Botenstoff Dopamin. Ein Dopamin-Mangel aufgrund des Zellunterganges führt letztendlich zu einer Unteraktivierung der Hirnrinde, die die Motorik steuert. Daher treten im Verlauf die typischen motorischen Symptome auf wie ein kleinschrittiger Gang, Verlangsamung von Bewegungen, Sprachstörungen, reduzierte Mimik, Zittern, Muskelsteifigkeit in Armen und Beinen sowie zunehmende Bewegungslosigkeit und plötzliches Einfrieren („Freezing“) von Bewegungen. Vor diesen motorischen Symptomen kommt es meistens zu vegetativen und psychisch-kognitiven Störungen, auch zu Beeinträchtigungen der Sinnesorgane wie z.B. einem gestörten Geruchssinn, Depressionen, Sehstörungen, Konzentrationsstörungen, Problemen bei der Ausführung alltäglicher Arbeiten und Erledigungen sowie Störungen des REM-Schlafes.

All diese Symptome beeinträchtigen das Leben der Patienten massiv. Der Welt-Parkinson-Tag soll diese Probleme bekannter machen – in Umfragen der „European Parkinson's Disease Association“ (EPDA) [2] wussten fast die Hälfte der Befragten nicht, wie weit Parkinson verbreitet ist und mit welchen gravierenden Symptomen und Einschränkungen die Erkrankung einhergeht.

Als Frühwarnzeichen gelten Bewegungseinschränkungen, Zittern, Verminderung des Riechsinn, Schlafstörungen, verkleinerte Handschrift, leise Stimme, Verstopfung, reduzierte Mimik („Maskengesicht“) und gebeugte Körperhaltung.

Als Ursache oder Begleiterscheinung des „Neuronen-Untergangs“ wird die Ablagerung des Proteins Alpha-Synuclein (SNCA) in den Nervenzellen diskutiert. Grund der Ablagerungen ist ein Fehler in der Molekülstruktur des Alpha-Synuclein, eine sogenannte Protein-Fehlfaltung. Es bilden sich in den Nervenzellen sogenannte Lewy-Körperchen, die vor allem aus Alpha-Synuclein-Aggregaten bestehen und zum Absterben von Gehirnzellen führen. Die bisherige medikamentöse Therapie mit herkömmlichen Parkinson-Medikamenten ist rein symptomatisch und besteht im Ausgleich des Dopaminmangels. Dazu wird Dopamin bzw. seine Vorstufe Levo(L)-Dopa oral verabreicht. Außerdem kann durch sogenannte MAO-B-Hemmer zusätzlich der Abbau von Dopamin verlangsamt werden. Darüber hinaus gibt es weitere Substanzen wie z. B. die Dopamin-Agonisten (direkte Dopamin-Rezeptor-Agonisten), die die Wirkung von Dopamin nachahmen. „Alle bisherigen Therapien können lediglich die Symptome von Parkinson verlangsamen, nicht jedoch die Ursache der Krankheit bekämpfen. Angesichts der steigenden Parkinson-Prävalenz suchen wir dringend nach Medikamenten, die den Krankheitsfortschritt verzögern oder gar stoppen können“, betont Prof. Dr. Günter Höglinger, München, Erster Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e.V. (DPG). „Derzeit werden weltweit zahlreiche innovative Therapieformen in klinischen Studien getestet,“ so Höglinger weiter.

Die zunehmende Aufklärung der Parkinson-Genetik und der damit zusammenhängenden komplexen Pathomechanismen hat in den letzten Jahren eine Vielzahl möglicher Angriffspunkte für neue Therapien gebracht. Moderne zielgerichtete Therapien haben v.a. das Protein Alpha-Synuclein und seine biochemischen Stoffwechselwege zum Angriffsziel [3]. Zwei Prinzipien könnten dabei besonders vielversprechend sein: Zum einen die Beseitigung pathologischer Formen des Alpha-Synucleins aus den Zellen, zum anderen die Verringerung seiner Produktion. Zur Beseitigung von Alpha-Synuclein aus den Zellen wird versucht, den körpereigenen, lysosomalen Reinigungs- bzw. Autophagieprozess anzuregen. Zur Verminderung der Alpha-Synuclein-Produktion werden sogenannte Antisense-Oligonukleotide eingesetzt, d. h. man bietet den Zellen sozusagen falsche RNA-Bausteine an, wodurch es zum Abbruch der RNA-Ablesung und zum Synuclein-Produktionsstopp kommt. Auch immunologische Strategien, Impfungen und Antikörper-Therapien gegen Synuclein werden bereits klinisch getestet, um pathologisches extrazelluläres Alpha-Synuclein aus dem Gehirn zu entfernen.

Die andere Gruppe neuer zielgerichteter Therapien [3] sind Gentherapien im engeren Sinne, da hier direkt Gene (DNA-Abschnitte) in den betroffenen Zellen ausgetauscht oder modifiziert (z. B. stummgeschaltet) werden. Dabei werden DNA-Veränderungen über bestimmte harmlose Viren als Transportmittel („virale Vektoren“) in die Zellen eingeschleust. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass spezifisch eine DNA-Mutationsstelle in Gehirnzellen angesteuert wird und „Off-Target“-Effekte vermieden werden (d. h. mögliche Synuclein-abhängige Prozesse in anderen Körpergeweben oder Organen, die noch weitgehend unerforscht sind, bleiben unberührt). Mit einem viral-vermittelten

Transfer des AADC-Gens könnte direkt die Stimulation der körpereigenen Dopamin-Produktion im Gehirn angeregt werden. In der Folge stünden den Zellen mehr AADC zur Verfügung, ein Enzym, das die Umwandlung der Vorstufe L-Dopa in Dopamin bewirkt. Allerdings befindet sich dieser Ansatz erst in der Phase-1-Prüfung und es bedarf noch großer Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit nachzuweisen [4]. Auch der Gentransfer des Enzyms GAD in spezielle Hirnregionen (Basalganglien/Putamen) wird derzeit in klinischen Studien untersucht [5, 6]. GAD ist ebenfalls an der Dopamin-Produktion beteiligt und in den Studien kam es zu signifikanten Verbesserungen der Motorik der Patienten, die auch noch nach 12 Monaten anhielten.

„An den Fortschritten krankheitsmodifizierender und sogar ursächlicher Therapien der Parkinson-Erkrankung zeigt sich erneut, welche Relevanz die Grundlagenforschung in der Neurologie hat. Sie ist notwendig für die Entwicklung einer personalisierten Präzisionsmedizin, die zielgerichtet in die Erkrankungskaskade eingreifen kann und hoffentlich in wenigen Jahren zu einem Durchbruch in der Parkinsontherapie führen wird“, kommentiert Prof. Dr. Christine Klein, Lübeck, Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) abschließend.

Literatur

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Mar 14. pii: S1474-4422(18)30499-X. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. [Epub ahead of print]
- [2] EBDA. The European Parkinson's Disease Standards of Care Consensus Statement. S. 11
<https://www.epda.eu.com/media/1181/epda-consensus-statement-en.pdf>
- [3] Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS et al. Emerging therapies in Parkinson disease - repurposed drugs and new approaches. *Nat Rev Neurol* 2019 Mar 12. doi: 10.1038/s41582-019-0155-7 [Epub ahead of print]
- [4] Christine CW et al. VY- AADC01 in medically refractory Parkinson's disease: safety and efficacy of a phase 1b dose-ranging study 12 months and beyond [abstract]. *Ann Neurol* 2018; 84: S1–S280
- [5] LeWitt PA1, Rezai AR, Leehey MA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10(4): 309-19
- [6] Niethammer M, Tang CC, LeWitt PA et al. Long-term follow-up of a randomized AAV2-GAD gene therapy trial for Parkinson's disease. *JCI Insight* 2017; 2(7): e90133

Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

c/o albersconcept, Jakobstraße 38, 99423 Weimar

Tel.: +49 (0)36 43 77 64 23

Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

E-Mail: presse@dgn.org

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren über 9500 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der

gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. www.dgn.org

Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Past-Präsident: Prof. Dr. Gereon R. Fink

Generalsekretär: Prof. Dr. Peter Berlit

Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531437930, E-Mail: info@dgn.org

Pressestelle der Deutschen Parkinson Gesellschaft

c/o albertZWEI media GmbH

Tel.: 089-46 14 86 22

Fax: 089-46 14 86 25

E-Mail: presse@parkinson-gesellschaft.de

Die Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG) e.V.

fördert die Erforschung der Parkinsonkrankheit und verbessert die Versorgung der Patienten. Organisiert sind in dieser wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaft erfahrene Parkinsonärzte sowie Grundlagenforscher. Die Zusammenarbeit dieser beiden Zweige ist entscheidend für die Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Die Parkinsonmedizin sowie die Parkinsonforschung in Deutschland genießen international einen exzellenten Ruf.

1. Vorsitzender: Prof. Dr. Günter Höglinger

2. Vorsitzende: Prof. Dr. Karla Eggert

3. Vorsitzender: Prof. Dr. Alexander Storch

Schriftführer: Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf

Schatzmeister: Prof. Dr. Dirk Voitalla

Hauptstadtbüro: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin; E-Mail: info@parkinson-gesellschaft.de