

Die Prodromalphase des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Dem idiopathischen Parkinson-Syndrom geht ein jahrelanger spezifischer neurodegenerativer Prozess voraus, welcher eine Vielzahl von Symptomen und Krankheiten umfassen kann. Diese Symptome, wie beispielsweise Depression oder Störung der Geruchswahrnehmung, können möglicherweise helfen, die Diagnose früher zu stellen. Das ist in dieser Prodromalphase wichtig, um den Betroffenen wenig hilfreiche Arztbesuche zu ersparen oder ihnen zukünftig möglicherweise effektive neuroprotektive Medikamente zur Verfügung stellen zu können.

Walter Maetzler



Walter Maetzler

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist die häufigste neurodegenerativ bedingte Bewegungsstörung. Sie betrifft etwa 1 bis 2 Prozent der über 60-Jährigen (1) und gewinnt aufgrund der demografischen Entwicklung immer mehr an individueller, sozialer, gesellschaftlicher und ökonomischer Bedeutung. Die Diagnosestellung erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten (seitenbetonte Akinese und mindestens eines der folgenden Symptome: Rigidität, Tremor). Dem Moment der Diagnosestellung geht jedoch ein jahre- oder sogar jahrzehntelanger neurodegenerativer Prozess voraus. Die Phase zwischen dem Beginn der Parkinson-assoziierten Neurodegeneration und der klinischen Diagnose der Erkrankung wird als Prodromal- oder prädiagnostische Phase bezeichnet. Diese Phase fällt somit meist in das 4. bis 6. Lebensjahrzehnt (*Abbildung*). Der Begriff «prämotorisch» ist irreführend, da vor der klinischen Diagnose der Erkrankung sehr wohl motorische Symptome bestehen können, diese aber zu wenig ausgeprägt sind, als dass man die Diagnose stellen könnte.

Neuropathologische Aspekte des IPS

Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose des IPS sind bereits 60 Prozent der dopaminergen Neurone der Substantia nigra degeneriert (2). Die Substantia nigra galt lange als *die* Hirnregion, die beim idiopathischen Parkinson-Syndrom geschädigt ist. Dieses Modell lässt sich heute in der Form nicht mehr aufrechterhalten. Neben der Substantia nigra – die Schädigung dieser Region erklärt tatsächlich einen Teil der motorischen Symptome, wie sie beim IPS bestehen – sind weitere Regionen von der Neurodegeneration und der Bildung von Lewykörpern betroffen. Lewykörper gelten als krankheitstypisch und sind intraneuronale kugelförmige Einschlüsse, welche eine Vielzahl vorrangig fehlgefalteter Proteine enthalten. Das meistuntersuchte dieser Proteine ist Alpha-Synuklein.

Es handelt sich beim IPS (inklusive Prodromalphase) wahrscheinlich um einen über Jahre – sogar Jahrzehnte – aufsteigenden Prozess, welcher in tiefen Hirnstammregionen beginnt und über den Verlauf der Erkrankung in immer höhere Hirnregionen aufsteigt (3). Nach der Braak-Hypothese ist die Substantia nigra erst in Stadium 3 betroffen (Stadium 6 ist das höchste Stadium mit der schwersten neuropathologischen Ausprägung), und erst in diesem Stadium 3 treten auch motorische Symptome auf (3). Letztlich ist nicht ausgeschlossen, dass die Parkinson-assoziierte Pathologie noch früher – oder gleichzeitig mit den ersten Veränderungen im tiefen Hirnstamm – im Meissner- und Auerbach-Plexus des Gastrointestinaltrakts beginnt, da schon in den frühesten Stadien des IPS, in denen Veränderungen im Gehirn nachweisbar sind, Lewykörper auch in diesen Neuronen des Gastrointestinaltrakts vorkommen (4). Sehr früh lassen sich diese typischen Veränderungen auch im Rückenmark belegen (5).

Symptome in der Prodromalphase des IPS

In der Prodromalphase des IPS treten bestimmte Symptome und Krankheiten gehäuft auf. Diese werden als «Frühzeichen» bezeichnet. Es ist an dieser Stelle wichtig festzuhalten, dass alle diese unspezifisch sind und «nur» mit einem (etwa 3- bis 20-fach, je nach Symptom, siehe auch unten) erhöhten Risiko für ein späteres IPS einhergehen. Daher: Bei Auftreten eines der Frühzeichen ist die Wahrscheinlichkeit, *nicht* an einem IPS zu erkranken, immer noch wesentlich höher, als an IPS zu erkranken. Zu den am meisten diskutierten Frühzeichen gehören:

1. Störung der Geruchswahrnehmung

Störungen der Geruchsidentifikation (einfach prüfbar mit den sog. Sniffin' Sticks), der Geruchsschwelle und der Geruchsdiskrimination liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung bei mehr als 80 Prozent der Parkinson-Patienten vor (6). Nach eigener Erfahrung besteht dieses Symptom oft schon Jahre vor klini-

scher Diagnose eines IPS. Direkte Hinweise, dass dieses Symptom bereits vor klinischer Diagnosestellung manifest wird, liefern motorisch (noch) asymptomatische Mutationsträger eines Parkinson-Gens, welche gehäuft Störungen der Geruchswahrnehmung aufweisen. Ein indirekter Hinweis für das frühe Auftreten des Symptoms ist das Fehlen von Progression während des klinisch manifesten IPS (7). Eine Störung der Geruchswahrnehmung erhöht das Risiko für ein späteres IPS um etwa das 5-Fache. Das neuropathologische Korrelat ist der Bulbus olfactorius.

2. Sehstörungen

Einschränkungen beim Sehen sind häufig bei IPS-Patienten und zum Beispiel durch verminderten Lidschlag, Irritationen der Augenoberfläche, Veränderung der Tränenflüssigkeit und Nebenwirkungen von Parkinson-Medikamenten erklärbar (8). Ebenso findet sich eine relevante und progrediente Verschlechterung des



Abbildung: Motorische und nicht-motorische Frühsymptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Farbdiskriminationsvermögens und der Kontrastsensitivität (7). Es gibt allerdings Hinweise, dass zumindest Störungen des Farbsehens früh in der Prodromalphase des IPS vorhanden sind (9). Neuropathologische Korrelate sind am ehesten (und unter anderem) dopaminerge Projektionen in der Retina.

3. Depression und Angstzustände

Etwa 10 bis 20 Prozent der IPS-Patienten berichten über depressive Verstimmung(en) und/oder Angstzustände Jahre vor dem Auftreten erster motorischer Symptome. Die Prävalenz liegt deutlich über jener der Gesamtbevölkerung (etwa 4%). Eine Depression im mittleren Lebensalter erhöht somit das Risiko für ein späteres IPS um etwas das 3-Fache (10). Neuropathologische Korrelate für diese Symptome sind Hirnstammregionen wie die Raphe-Kerne und der Locus coeruleus.

4. REM-Schlafstörung

Normalerweise bewegen sich in der Traumphase unseres Schlafes die Augen schnell hin und her (Rapid Eye Movements = REM), und der Muskeltonus unserer peripheren Muskulatur ist stark herabgesetzt. Bei Vorliegen einer REM-Schlafstörung fällt die Erschlaffung der Muskeln aus, sodass Träume ausagiert, also mittels motorischer Aktivität «ausgelebt» werden. Dies kann zu Verletzungen des Patienten und/oder des Bettnachbarn führen. Eine klinische manifeste REM-Schlafstörung ist bei 20 bis 30 Prozent aller Parkinson-Patienten nachweisbar (11), und die Prävalenz steigt während der klinischen Phase weiter an (7). Dieses Symptom erhöht das Risiko für ein späteres IPS um etwa das 10- bis 20-Fache und kann dem IPS vermutlich bis zu 50 Jahre vorausgehen (12). Neuropathologische Korrelate stellen Kerne des Mittelhirns, der Pons und der Medulla oblongata dar, unter anderem der Nucleus pedunculopontinus, die Raphe-Kerne und das periaquäduktale Höhenrau.

5. Autonome Dysfunktionen

Obstipation ist das wohl häufigste prädiagnostische Symptom für ein IPS aus dem autonomen Formenkreis. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berichten 60 bis 80 Prozent der Patienten, darunter zu leiden. In Einzelfällen finden sich in dieser prädiagnostischen Phase auch Blasenstörungen, erektile Dysfunktion und orthostatische Dysregulation. Obstipation und erektile Dysfunktion gehen mit einem etwa 3-fach erhöhten Risiko für ein späteres idiopathisches Parkinson-Syndrom einher (13). Neuropathologische Korrelate sind Hirnstammregionen (z.B. der dorsale Vagus Kern) und peripher lokalisierte Lewykörper (z.B. im Plexus Auerbach und Plexus Meissner im Gastrointestinaltrakt).

6. Motorische Symptome

Fallberichte beschreiben subtile Zeichen motorischer Dysfunktion bei Hochleistungssportlern oder Instrumentvirtuosen, die zu einem späteren Zeitpunkt an einem IPS erkrankten (14), und eigene Praxiserfahrungen. Sie zeigen unter starker motorischer Beanspruchung oder Multitaskingsituationen subtile Zeichen motorischer Dysfunktion. Dies kann die Ausübung des Berufes oder des Sports wesentlich behindern. Ein weiteres häufig beobachtetes – aber in keiner Weise spezifisches – Frühzeichen ist der einseitig verminderte Armschwung. Das frühe Auftreten von motorischen Symptomen im Verlauf der Prodromalphase wird durch die Ergebnisse einer Untersuchung an (noch) nicht erkrankten Mutationsträgern eines Parkinson-Gens (LRRK2, G2019S) bestätigt. Diese Probanden zeigten eine grössere Gangvariabilität (ein weniger «rhythmisches» Gangbild) als die Kontrollgruppe, insbesondere bei schnellem Gehen und bei Gehen unter Dual-task-Bedingungen (Gehen und gleichzeitig in Siebnerschritten subtrahieren) (15). Eine Verschlechterung der feinmotorischen Fähigkeiten (Pegboard-Test, alternierendes Fingertapping) tritt auch bei Personen mit REM-Schlafstörung auf, also einem Symptom, welches sehr oft mit einem späteren Auftreten eines IPS vergesellschaftet ist (11). All diese Zeichen sind am ehesten Ausdruck einer beginnenden Schädigung motorisch relevanter Hirnregionen (z.B. Substantia nigra).

7. Schmerzen

Unspezifische, aber vermutlich häufige Frühzeichen eines IPS sind Schmerzen. Aus eigener Erfahrung klagen viele Parkinson-Patienten Jahre vor «Sichtbarwerden» des IPS über Rücken- (hier vorrangig lumbal), Schulter- oder eher diffuse, fibromyalgiforme Schmerzen, oder über Schmerzen in den (unteren) Extremitäten. Diese Symptome führen nachweislich zu einer deutlich erhöhten Konsultationsrate von Ärzten 3 bis 6 Jahre vor klinischer Manifestation des IPS (16). Neuropathologisches Korrelat ist am ehesten das Hinterhorn des Rückenmarks (5). Alternative Erklärungsmodelle sind eine (beginnende) muskuläre Dysregulation durch subklinische(n) Akinese/Rigor und eine veränderte Schmerz Wahrnehmung durch Veränderung der Stimulation (erhöhte Depressionsrate, siehe [3]).

Zeitlicher Ablauf des Auftretens der Frühsymptome

Durchschnittlich treten nicht-motorische Frühzeichen etwa 10 Jahre und motorische Zeichen etwa 2 bis 3 Jahre vor Diagnosestellung des IPS auf (9). Die am frühesten einsetzenden nicht-motorischen Erstsymptome sind Probleme beim Farbsehen, danach folgen Obstipation, Angstzustände, REM-Schlafstörung und Störung der Geruchswahrnehmung. Bei den motorischen Symptomen ist am häufigsten die Verminderung der Feinmotorik das erste Frühzeichen, vor «allgemeiner Verlangsamung» und einseitig vermindertem Armschwung (9).

Bedeutung der Bildgebung in der prodromalen Phase

DatSCAN ist eine funktionelle Bildgebung des dopaminergen Systems und sehr hilfreich in der Differenzialdiagnose von Parkinson-Erkrankungen. Erste Ergebnisse von Parkinson-Patienten in der Prodromalphase lassen hoffen, dass diese Methode bereits Veränderungen des dopaminergen Systems anzeigt, bevor die klinische Diagnose erfolgen kann (17). Diese Veränderungen sind aber möglicherweise erst kurz vor der klinischen Diagnosestellung nachweisbar.

Eine Parkinson-assoziierte Reduktion sympathischer Neurone im Herzen kann mittels MIBG-Szintigrafie (Methyljodbenzylguanidin = MIBG) nachgewiesen werden. Die Untersuchung ist aber eher für die Bestätigung der klinischen Diagnose hilfreich, Studien zum Nutzen der Methode in der Prodromalphase liegen nicht vor.

Eine vergrößerte hyperechogene Fläche im Bereich der Substantia nigra, nachgewiesen mittels Parenchymultraschall, lässt sich bei etwa 90 Prozent der Parkinson-Patienten, aber nur bei etwa 10 Prozent der Gesunden nachweisen (18). Dieses sonografische Zeichen geht nach aktueller Einschätzung mit einem zumindest 18-fach erhöhten Risiko für ein späteres IPS einher (19).

Therapeutische Relevanz einer Diagnosestellung in der prodromalen Phase

Es gibt vermehrt Hinweise, dass eine möglichst früh beginnende Therapie des IPS eine neuroprotektive Wirkung haben könnte (zusammengefasst in [20]). Da Neuroprotektion dann am besten wirkt, wenn noch möglichst viele Neurone vorhanden sind, und in naher Zukunft möglicherweise mehrere neuroprotektiv wir-

kende Substanzen zur klinischen Testung zur Verfügung stehen, erscheint eine möglichst frühe Diagnose der Erkrankung relevanter denn je. Auch kann mit einer möglichst frühen Diagnose der oft lange Leidensweg von Patienten abgekürzt werden, welche wegen der unspezifischen Prodromalsymptome eine Odyssee von Arztbesuchen (z.B. Orthopäde, Hausarzt, Psychiater) auf sich nehmen müssen, bevor die endgültige Diagnose gestellt wird. Es werden daher, unter anderem an unserer Abteilung, Longitudinalstudien mit nicht neurodegenerativ erkrankten Älteren durchgeführt, um letztlich eine Diagnose des IPS in seiner Prodromalphase zu ermöglichen. ●

Korrespondenzadresse:
 PD Dr. med. Walter Maetzler
 Abteilung für Neurologie
 mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen
 Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
 Hoppe-Seyler-Strasse 3
 D-72076 Tübingen
 E-Mail: walter.maetzler@uni-tuebingen.de

Referenzen:

1. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al: Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997; 62 (1): 10–15.
2. Fearnley JM, Lees AJ: Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114 (Pt 5): 2283–2301.
3. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2003; 24(2): 197–211.
4. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K.: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience letters* 2006; 396(1): 67–72.
5. Beach TG, Adler CH, Sue LJ, et al: Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta neuropathologica* 2010; 119(6): 689–702.
6. Berendse HW, Ponsen MM: Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract(t). *J Neural Transm Suppl* 2006(70): 321–325.
7. Maetzler W, Liepelt I, Berg D.: Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurology* 2009; 8(12): 1158–1171.
8. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ.: Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62(2): 177–180.
9. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(4): 653–658.
10. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR.: Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18 (4): 414–418.
11. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY.: Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132(Pt 12): 3298–3307.
12. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF.: REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010; 75(6): 494–499.
13. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y.: Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72(7 Suppl): S12–20.
14. Lees AJ.: When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 1992; 7(2): 110–116.
15. Mirelman A, Gurevich T, Giladi N, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A, Hausdorff JM.: Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Annals of Neurology* 2011; 69(1): 193–197.
16. Goner EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW.: Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12 (6): 871–876.
17. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, et al: Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurology* 2010; 9(11): 1070–1077.
18. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurology* 2008; 7(11): 1044–1055.
19. Berg D, Seppi K, Behnke S, et al: Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease. 37 months three-centre study of 1847 elderly. *Archives of Neurology in press.*
20. Gasser T.: Frühdiagnose von Parkinson-Syndromen: Nicht ganz trivial, aber prognostisch und therapeutisch relevant. *Psychiatrie & Neurologie* 2010; 3: 13–17.