



Prof. Dr. Daniela Berg

Klinik für Neurologie, UKSH Kiel

Die Prodromalphase als Schlüssel zum Verständnis von Subtypen der Parkinson-Erkrankung

Der Verlauf der Parkinson-Erkrankung ist ausgesprochen heterogen, sowohl was das Erkrankungsalter und die Ursachen wie auch was das Auftreten und die Progredienz motorischer und nicht motorischer Symptome betrifft. Patienten wünschen oft bereits bei Diagnosestellung eine Aussage über den wahrscheinlichen Verlauf ihrer Erkrankung – aber dies ist nur sehr eingeschränkt möglich und u.a. aufgrund der großen Variabilität auch nicht sinnvoll.

Seit vielen Jahren bestehen wissenschaftliche Bestrebungen, Subtypen der Erkrankung zu differenzieren, die nicht nur den individuellen Verlauf besser voraussagen, sondern v.a. auch eine individualisierte Therapie ermöglichen sollen.

Basierend auf diesen Bestrebungen und differenzierten Beobachtungen werden Symptome wie Tremor-Dominanz mit einem langsameren Verlauf, frühe posturale Instabilität, eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) oder frühe kognitive Defizite eher mit einer rascheren Progredienz assoziiert. Eine einheitliche Klassifikation von Subtypen gibt es jedoch trotz andauernder Bestrebungen noch nicht.

Wichtig scheint, dass das Erkrankungsalter eine wesentliche Rolle spielt. So ist, wie post-mortem Studien zeigen, ein jüngeres Erkrankungsalter mit einer langsameren Progredienz und dem späteren Erreichen von einschneidenden Veränderungen wie Stürzen, Rollstuhlpflichtigkeit oder Demenz verbunden. Schlussendlich zeigen aber alle Verläufe post-mortem eine in Ausmaß und Verteilung sehr ähnliche Pathologie [1].

Das Wissen um das Auftreten unterschiedlicher nicht motorischer Symptome als Zeichen einer bereits bestehenden Neurodegeneration Jahre bis Jahrzehnte vor Auftreten der zur Diagnose führenden motorischen Symptome und die Erkenntnis einer Prionen-artigen Ausbreitung des für die Parkinson-Erkrankung typisch fehlgefalteten Proteins Alpha-Synuclein haben zu der Hypothese bestimmter Ausbreitungswege (brainstem-, olfactory-limbic und cortical route) mit den entsprechenden Symptomen geführt [2].

Durch eine Kombination bildgebender Untersuchungen ist es nun gelungen, die Degeneration von Neuronen im Nervensystem darzustellen. So konnte die Gruppe um Per Borghammer aus Aarhus/Dänemark zeigen, dass bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, einem nicht motorischen Symptom welches bei über 80% der Betroffenen Frühzeichen einer im Laufe des Lebens auftretenden Alpha-Synucleinopathie wie Parkinson, Lewy-Körperchen-Demenz oder MSA ist, das autonome Nervensystem des Darms, des Herzens wie auch der untere Hirnstamm betroffen sind, bevor eine Degeneration des nigro-striatalen Systems erkennbar ist [3].

Dies hat zu der Hypothese zweiter Hauptausbreitungswege – body-first versus brain-first geführt [4-5] und zeigt die Bedeutung der Prodromalphase als Schlüssel für das Verständnis der unterschiedlichen Entstehungsorte und Verlaufsformen der Parkinson-Pathologie.

In einem Internet-basierten Risiko-Rechner können das (Nicht-)Vorhandensein von Risiko- und Prodromalmarkern der Parkinson-Erkrankung eingegeben und das individuelle Risiko einer Person sich in der Prodromalphase zu befinden, berechnet werden. Die dieser Berechnung zugrundeliegenden Kriterien sollten derzeit jedoch nur im Rahmen von Studien angewendet werden.

Da Patienten aber zunehmend von sich aus mit der Frage kommen, ob Symptome wie eine Hyposmie oder eine RBD Frühzeichen einer bestehenden Parkinson-Erkrankung sind, muss die Frage des Vorliegens einer prodromalen Phase sehr ernst genommen werden.

Neben der ggfs. nötigen symptomatischen Behandlung von Symptomen wie Depression, RBD, Obstipation, etc. sind Aufklärung und Anbindung der Betroffenen wichtig. Für Früherkennung und Prädiktion gilt dabei, das Recht auf Nicht-Wissen zu berücksichtigen und die Optionen von Lebensstilveränderungen, die einen positiven Effekt auf den Verlauf von Neurodegeneration haben wie körperliche Aktivität und Ernährungsformen (z.B. eher mediterrane und polyphenolhaltige Diät) zu vermitteln.

1. De Pablo-Fernandez, E, et al., *Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease*. JAMA Neurol, 2019.
2. Marras, C, et al., *Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes*, Mov Disord, 2016.
3. Knudsen, K, et al., *In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study*. Lancet Neurol, 2018.
4. Horsager, J, et al., *Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study*. Brain, 2020.
5. Berg, D, et al., *Prodromal Parkinson disease subtypes — key to understanding heterogeneity*. Nature Rev Neurology, accepted.