Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2010)

Heft: 100: 100 : Jubiläums-Ausgabe : 25 Jahre Parkinson Schweiz : Bilanz und Perspektiven

Artikel: Die Behandlung des Parkinsonsyndroms von 1817 bis 2010

Autor: Ludin, Hans-Peter

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815476

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

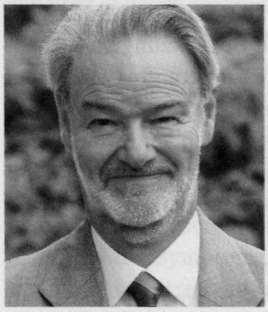
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Die Behandlung des Parkinsonsyndroms von 1817 bis 2010

Allen Forschungsbemühungen der vergangenen fast 200 Jahre zum Trotz sind die Ursachen der Parkinsonkrankheit weiterhin unbekannt. Immerhin aber wurden in dieser Zeit bedeutende therapeutische Verbesserungen erzielt. Dabei kommt der Behandlung mit L-Dopa eine zentrale Rolle zu. Professor Dr. Hans-Peter Ludin* fasst zusammen.



***Prof. Hans-Peter Ludin** ist Gründungsmitglied, Präsident des Fachlichen Beirates sowie Vorsitzender des Forschungsausschusses von Parkinson Schweiz.

Die Geschichte des idiopathischen Parkinsonsyndroms beginnt 1817, als James Parkinson (1755–1824) sein «Essay on the Shaking Palsy» (dt.: «Abhandlung über die Schüttellähmung») in London veröffentlichte. In der darauffolgenden, fast 200-jährigen Geschichte der Krankheit gab es mehrere Meilensteine, die in diesem Artikel diskutiert werden. Der bedeutendste davon ist sicherlich die Einführung von L-Dopa (Levodopa) in die Therapie. Es erscheint daher gerechtfertigt, diesen Rückblick in zwei grosse Abschnitte aufzuteilen: in die Zeit vor und in die Zeit seit Einführung von L-Dopa in die Anti-Parkinson-Therapie.

Die Vor-L-Dopa-Ära

James Parkinson, von dem uns leider kein Bild überliefert wurde, war ein vielseitig begabter Mann, den man als Universalgelehrten bezeichnen kann. Als Nachfolger seines Vaters wirkte er als Arzt und Apotheker im Londoner Distrikt Shoreditch. Besonders in jüngeren Jahren war er überdies politisch aktiv. Als Arzt setzte er sich in populär-wissenschaftlichen Werken für eine Verbesserung der Lebensbedingungen ein. Seinen Zeitgenossen war er durch ein «Chemical Pocket Book» (dt.: «Chemisches Taschenbuch», 1799) und besonders durch sein monumentales, dreibändiges geologisches und paläontologisches Werk «Organic Remains of a Former World» (dt.: «Organische Überreste einer vergangenen Welt», 1808–1811) bekannt.

In seinem medizinisch bedeutsamsten Buch «Essay on the Shaking Palsy» beschreibt Parkinson die Symptome der später nach ihm benannten Krankheit mit den Worten: «Unwillkürliche, zitternde Bewegungen, verbunden mit verminderter Muskelkraft, zeitweise selbst mit Unterstützung völlig unbeweglich; Neigung zu vornübergebeugter Körperhaltung und zum Übergang von einer laufenden in eine vorwärts rennende Bewegung; die Sinne und der Intellekt bleiben unbeeinflusst.»

Mit Ausnahme des Aderlasses macht Parkinson in seinem Essay allerdings keine therapeutischen Empfehlungen. Er hielt eine medikamentöse Behandlung nicht für angezeigt, bevor die Ursache der Krankheit nicht besser bekannt sei.

Der zweite Meilenstein in der Vor-L-Dopa-Ära wurde rund vier Jahrzehnte später durch den grossen Neurologen Jean-Martin Charcot (1825–1893) gesetzt. Der Franzose, der an der Salpêtrière in Paris wirkte, beschrieb gemeinsam mit Alfred Vulpian (1826–1887) erstmals den Rigor, den wir heute zu den Kardinalsymptomen zählen und der von James Parkinson nicht erwähnt wurde. Zudem erwähnte Charcot weitere Symptome wie etwa das Maskengesicht (fehlende Mimik der Betroffenen) und prägte das Eponym «Maladie de Parkinson» (Parkinsonkrankheit).

Im Rahmen seiner Untersuchungen und Studien machte er die Beobachtung, dass es manchen Patienten nach einer Bahn- oder Kutschenfahrt etwas

Bis heute ist nicht geklärt, weshalb die dopaminergen Neuronen bei der Parkinsonkrankheit verkümmern und absterben.

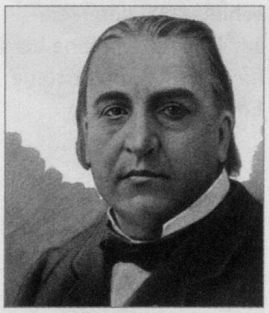
besser ging. Weil er diese Beobachtung auf das Schütteln der Kutschen zurückführte, liess er einen Rüttelstuhl entwickeln. Und weil er die Ursache der Krankheit richtigerweise im Gehirn vermutete, entwickelten seine Schüler auch einen Rüttelhelm. Diese Therapieversuche gerieten aber bald wieder in Vergessenheit.

Nachhaltiger war indes die in der Schule von Jean-Martin Charcot gemachte Entdeckung, dass sich das Belladonna-Alkaloid Hyoscin günstig auf die Symptomatik der Patienten auswirkt. Damit verfügte der französische Neurologe erstmals über ein Medikament, mit dem er die Symptome der Betroffenen etwas lindern konnte.

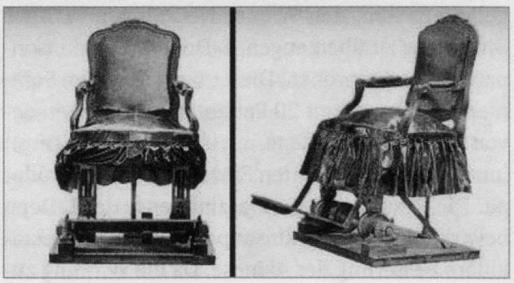
Was er nicht ahnen konnte: Anticholinergisch wirkende Substanzen blieben während weiterer fast 100 Jahre die einzigen Anti-Parkinson-Medikamente mit klinisch relevantem Effekt. Auch heute noch werden Anticholinergika eingesetzt, besonders für die Tremorbehandlung. Wegen ihrer inzwischen bekannt gewordenen psychischen Nebenwirkungen und der Möglichkeit, andere wirksame Medikamente zu verschreiben, werden sie allerdings viel zurückhaltender verwendet.

Natürlich wurden in der Zeit nach Charcot auch weitere Arzneien empfohlen. Trotzdem waren die medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei Parkinson selbst Mitte des 20. Jahrhunderts noch stark eingeschränkt. Dies belegen beispielhaft die ziemlich differenzierten Therapieempfehlungen, die Robert Bing, erster Schweizer Ordinarius für Neurologie, anno 1945 publizierte (siehe Tab. 1, S. 35).

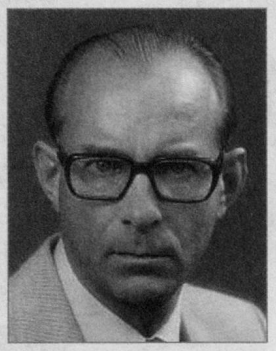
Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden neben der medikamentösen Therapie auch chirurgische Behandlungsversuche gemacht, die zumeist auf eine Durchtrennung der kortikospinalen Bahnen zur Unterdrückung des Tremors hinzielten. Es dauerte aber bis in die 1950er-Jahre, bis Rolf Hassler (1914–1984) und Traugott Riechert (1905–1983) über ausgezeichnete Resultate durch stereotaktische Läsionen im ventrolateralen Thalamuskern (sog. Thalamotomie) berichteten. Diese Methode wurde in der Folge von den meisten Neurochirurgen übernommen. Entsprechende Eingriffe erlaubten es, auf der Gegenseite den Tremor zu unterdrücken und den Rigor etwas zu vermindern. Auf die Akinese hatten die Operationen aber keine Auswirkung. Bis zur Einführung von L-Dopa wurden weltweit sehr viele dieser Eingriffe durchgeführt, danach sanken die Zahlen der Operationen sehr stark. →



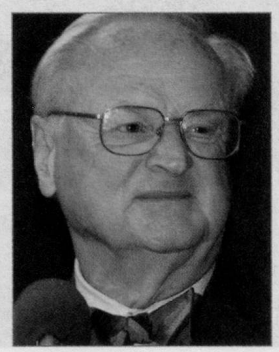
Jean-Martin Charcot
Der grosse französische Neurologe (1825–1893) prägte das Eponym der «Parkinsonkrankheit».



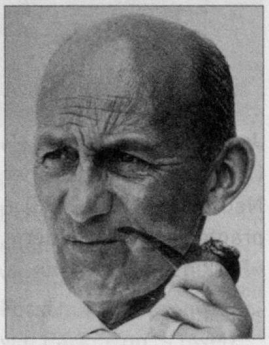
Rüttelstuhl
Von Jean-Martin Charcot für die Parkinsontherapie entwickeltes «Hilfsmittel».



Oleh Hornykiewicz
Der Wiener Pharmakologe initiierte die ersten Therapieversuche mit L-Dopa beim Menschen.



Arvid Carlsson
erhielt 2000 den Medizin-Nobelpreis. Eine bis heute heftig umstrittene Entscheidung.



Walther Birkmayer
Der Österreicher behandelte 1961 die ersten Patienten mit intravenös verabreichtem L-Dopa.

Die L-Dopa-Ära

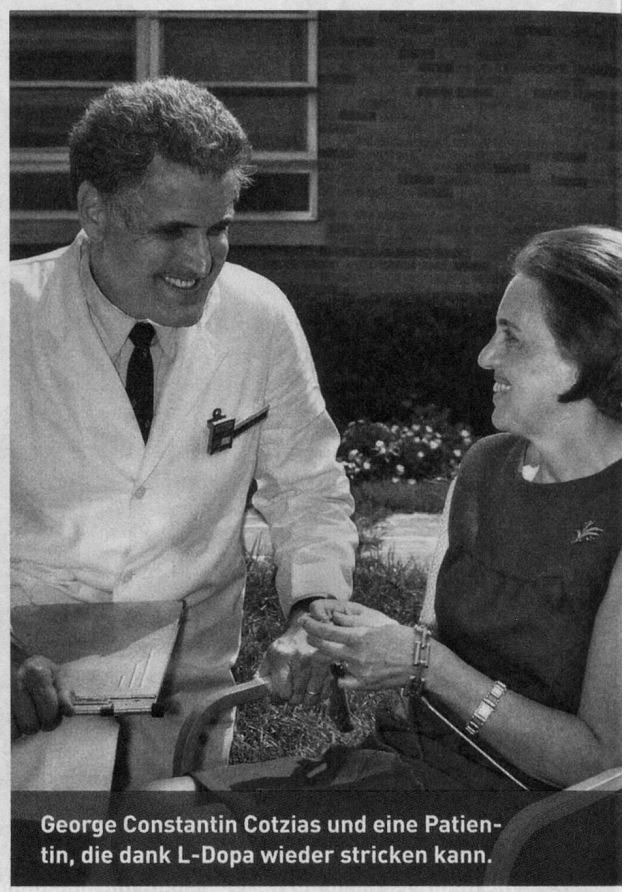
Die bisher wichtigste und erfolgreichste Neuerung in der Geschichte der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms wurde durch den Wiener Pharmakologen Oleh Hornykiewicz initiiert. Zusammen mit seinem Mitarbeiter H. Ehringer publizierte der gebürtige Ukrainer 1960 den Befund, dass in bestimmten Teilen der Gehirne (Nuclus caudatus und Putamen) verstorbener Parkinsonpatienten ein stark verminderter Dopamingehalt vorliegt. Diese Entdeckung erklärt auch die Forschungsresultate des schwedischen Pharmakologen Arvid Carlsson. Er berichtete 1958, dass ein durch den Blutdrucksenker Reserpin künstlich ausgelöster Dopaminmangel im Striatum bei Kaninchen und Mäusen Parkinsonsymptome auslösen kann, die bei Gabe von Dopamin wieder verschwinden. Fast zeitgleich konnten A. Bertler und seine Mitarbeiter im Hirnstamm und in den Basalganglien des Hundes hohe Mengen von Dopamin nachweisen.

In jenen Jahren wurde auch klar, dass Dopamin eine eigenständige Überträgersubstanz im Nervensystem darstellt. Dies war ein wichtiger Befund, ging doch die Forschung bis dahin von der Hypothese aus, Dopamin sei nicht mehr als ein chemischer Vorläufer von Noradrenalin und Adrenalin. Zudem wurde damals erkannt, dass Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann.

Pikant: Arvid Carlsson erhielt 2000 für seine Forschungen an Kaninchen den Nobelpreis für Medizin, Hornykiewicz ging leer aus. Eine fragwürdige Entscheidung, wenn man bedenkt, dass Hornykiewicz auch derjenige war, der die ersten Therapieversuche mit L-Dopa bei Parkinsonpatienten initiierte!

Dies, weil er wusste, dass der junge Schweizer Chemiker Markus Guggenheim, langjähriger Forschungsleiter der Firma F. Hoffmann-La Roche in Basel, L-Dopa bereits anno 1913 in der Natur (Vicia faba, Puffbohne, siehe Box) nachgewiesen und sogar ein Syntheseverfahren für die Substanz entwickelt hatte, das sogar patentiert wurde. Da Guggenheim jedoch trotz intensiver Forschung keine klinische Anwendung für L-Dopa finden konnte, geriet das Patent in Vergessenheit und verstaubte während fast 50 Jahren in einer Schublade.

Hornykiewicz aber erinnerte sich an Guggenheims Arbeiten und hatte die Idee, Parkinsonpatienten mit L-Dopa, der Vorläufersubstanz des Dopamins, zu behandeln, in der Hoffnung, L-Dopa könne im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Nicht ohne Schwierigkeiten gelang es ihm, den Wiener Neurologen Walther Birkmayer zu überzeugen, L-Dopa bei Parkinsonpatienten zu erproben. Dieser behandelte im Sommer 1961 insgesamt 20 Patienten, die meisten davon Parkinsonbetroffene, mit kleinen (50–150 mg), intravenös verabreichten Einzeldosen von Levodopa. Die Resultate waren faszinierend, das L-Dopa bewirkte bei den Parkinsonpatienten eine spektakuläre Besserung der Akinese. Da die Wirkung zudem über mehrere Stunden anhielt, konnte Birkmayer die positiven Auswirkungen der L-Dopa-Injektionen in Filmen dokumentieren. In der Folge wurde Birkmayer zu einem unermüdlichen Verfechter der L-Dopa-Behandlung. Und nachdem er und Hornykiewicz ihre Erkenntnisse publiziert hatten, führten auch andere Forscher, allen voran André Barbeau in Montreal, Behandlungsversuche mit L-Dopa durch – mit ebenfalls positiven Ergebnissen.



George Constantin Cotzias und eine Patientin, die dank L-Dopa wieder stricken kann.

Doch die Fachwelt reagierte skeptisch, ja bisweilen ablehnend. Nicht wenige Experten gewannen den Eindruck, es könnte sich um Placebo-Effekte oder gar um wissenschaftlichen Betrug handeln. Und weil damals noch keine sogenannten Doppelblindversuche durchgeführt wurden, konnten weder Birkmayer noch Barbeau die Zweifel eindeutig zerstreuen.

Der effektive wissenschaftliche Durchbruch gelang erst um 1967, als George Constantin Cotzias in New York seine Patienten mit viel höheren, oral verabreichten L-Dopa-Dosen in der Grössenordnung von 10 und mehr Gramm täglich behandelte.

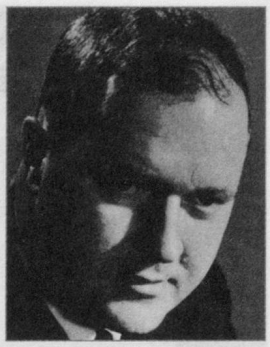
In der Schweiz verfügten auch wir in der Folge über L-Dopa. Es kam 1970 als Larodopa® auf den Markt. Unsere Parkinsonpatienten erhielten in jener Zeit grosse Mengen davon, teilweise bis zu acht Gramm L-Dopa täglich. Und obwohl die meisten Patienten wegen dieser hohen Dosen an mehr oder weniger ständiger Übelkeit und Erbrechen litten, stellte die Einführung von L-Dopa in die Therapie doch einen riesigen Fortschritt dar, dessen Bedeu-

tung wir heute fast nicht mehr ermessen können. Besonders eindrücklich schilderte der englisch-amerikanische Neurologe Oliver Sacks die damals in Kliniken auf der ganzen Welt gemachten Erfahrungen in dem 1973 veröffentlichten Buch «Awakenings», das später mit Robert de Niro verfilmt wurde. Sacks berichtet, wie die zuvor nur noch vegetierenden Patienten dank L-Dopa wieder zu einem richtigen Leben erwachen. Es war für uns alle eine wirklich euphorische Zeit – wobei aber auch nicht verschwiegen werden soll, dass wir damals durchaus übertriebene Erwartungen in diese Behandlung setzten. So hofften wir unter anderem, dass durch die Behandlung mit L-Dopa das Fortschreiten der Krankheit gestoppt wird oder dass es sogar zur Heilung kommen könne.

Einen weiteren Meilenstein in der L-Dopa-Ära bedeutete die Einführung der Decarboxylasehemmer Benserazid und Carbidopa, deren Geschichte von einem Paradoxon geprägt ist. Wie erwähnt stiess die L-Dopa-Behandlung lange Jahre auf Skepsis. Um Klarheit zu erlangen, ob es sich bei den unter L-Dopa beobachteten Effekten tatsächlich um die Wirkung des L-Dopa oder um Placebowirkungen handelt, sollte versucht werden, was geschieht, wenn man L-Dopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer verabreicht. Die Idee der Forscher: Der Decarboxylasehemmer verhindert, dass L-Dopa zu Dopamin umgewandelt wird. Also müsste er die Wirkung des L-Dopa verhindern oder zumindest markant abschwächen. Doch genau das Gegenteil trat ein! Mit Decarboxylasehemmer wirkte L-Dopa nochmals deutlich stärker!

Weitere Forschungen machten plausibel, was zunächst paradox anmutete: Im Gegensatz zu L-Dopa können die Decarboxylasehemmer die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. So verhindern sie, dass das oral verabreichte L-Dopa bereits in der Peripherie, also auf seinem Weg durchs Blut ins Gehirn, vorzeitig zu Dopamin abgebaut wird. So gelangt mehr wirksames L-Dopa ins Gehirn und die Wirkung ist bei gleicher L-Dopa-Dosis stärker.

Diese Erkenntnis hatte eine markante Therapieverbesserung zur Folge. Durch die gleichzeitige Gabe von Decarboxylasehemmern konnte man die verabreichten L-Dopa-Dosen um bis zu 90 Prozent reduzieren – und damit auch die belastenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Herzrhythmusstörungen und orthostatische Blutdruckabfälle drastisch verringern. So kam bereits 1973 in der Schweiz das Kombinationspräparat Madopar® (Benserazid-L-Dopa-Mischung im Verhältnis 4:1) auf den Markt. Parallel wurde der in den USA entwickelte Decarboxylasehemmer Carbidopa als 10:1-Kombination mit L-Dopa als Sinemet® eingeführt. ➔



André Barbeau
führte Anfang der 1960er-Jahre in Montreal erste Therapieversuche mit L-Dopa durch.

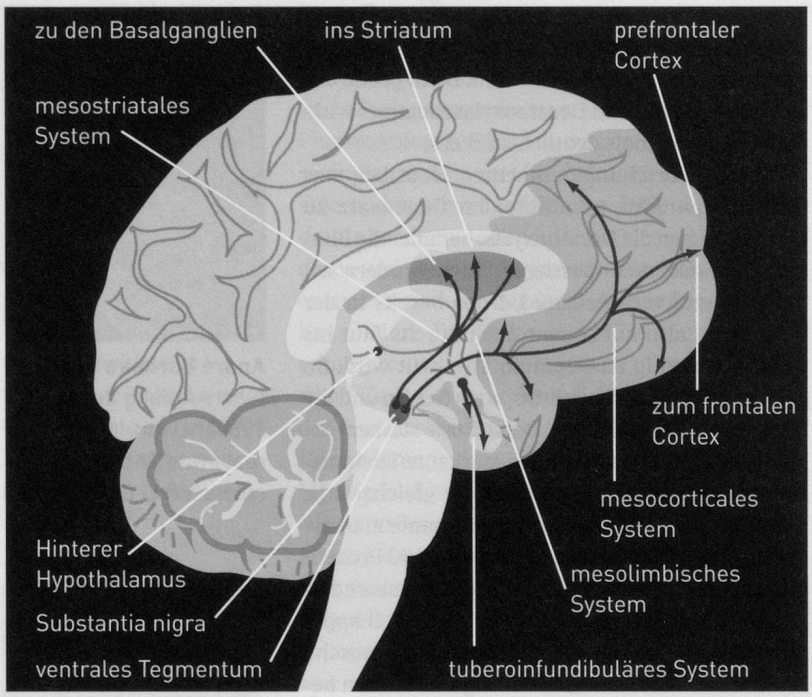
Levodopa – pharmakologisches Waisenkind ohne erkennbare Indikation

Die Geschichte von Madopar, also der bis heute in der Parkinsontherapie eingesetzten Mischung aus Levodopa und dem Decarboxylasehemmer Benserazid, ist aus chemischer Sicht ein wahrer Krimi.

Sie beginnt 1913, als der Chemiker Torquato Torquati aus der grünen Puffbohne (Vicia faba) eine stickstoffhaltige Substanz isoliert, die er nicht genauer beschreiben kann. Der junge Schweizer Chemiker Markus Guggenheim (1885–1970), Laborleiter der Firma F. Hoffmann-La Roche in Basel, deren Gründer Fritz Hoffmann-La Roche für sein Leben gerne Puffbohnen isst, repliziert Torquatis Arbeiten, identifiziert die isolierte Substanz als L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) und entwickelt eine Synthesemethode für die neue Aminosäure. Diese unterzieht er sodann umfangreichen pharmakologischen Tests. Doch alle Versuche an Tieren und isolierten Organen sowie Tests auf eine antibakterielle Wirkung von L-Dopa verlaufen ergebnislos. Schliesslich wagt Guggenheim sogar einen Selbstversuch und schluckt selbst 2,5 Gramm L-Dopa – woraufhin ihm sterbensübel wird und er sich erbrechen muss. Eine andere Wirkung auf seinen Körper kann er nicht erkennen. Drei Jahre später erblindet Markus Guggenheim bei einem Laborunfall fast vollständig. Dennoch nimmt er 1918 seine Arbeit wieder auf und arbeitet bis zur Pensionierung 1948 weiter als Forschungsdirektor bei F. Hoffmann-La Roche. Gemeinsam mit seiner Sekretärin, Frl. Schramm, publiziert er 1920 das 376 Seiten umfassende Werk «Die biogenen Amine», in dem er L-Dopa mit gerade einmal zwei Sätzen erwähnt. Und selbst in der vierten Ausgabe des von ihm bis 1951 regelmässig ergänzten Buches, das am Ende 650 Seiten hat, beschreibt er Levodopa noch immer als «Waisenkind ohne erkennbare Indikation». Erst in den 1960er-Jahren, als klar wird, dass L-Dopa der lange vermisste Schlüssel für eine pharmakologische Parkinsontherapie ist, beginnt man bei F. Hoffmann-La Roche mit der Produktion grösserer Mengen L-Dopa und bringt die Substanz schliesslich 1970 als Larodopa® in der Schweiz auf den Markt. Im Juli 1973 wird dieses durch Madopar, also die 4:1-Mischung von Levodopa und Benserazid, abgelöst.

Puffbohne (Vicia faba)
Die grüne Bohne enthält natürliches L-Dopa.

Markus Guggenheim
Fand eine Methode für die L-Dopa-Synthese.



Dopamin im Zentralen Nervensystem (ZNS)
Im ZNS gibt es im Wesentlichen vier dopaminerge Pfade: Von der Substantia nigra in die Basalganglien (mesostriatales System), das mesolimbische System, das mesocorticale System (vom ventralen Tegmentum zum frontalen Cortex) und das tuberoinfundibuläre System (vom Nucleus arcuatus zum Hypophysenvorderlappen).

Mit diesen beiden Präparaten stand uns erstmals in der Geschichte eine wirklich wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die von den Patienten auch gut vertragen wurde. Zwar wurden wir schon bald mit den Problemen der Langzeittherapie wie den unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien), den Fluktuationen und den psychischen Nebenwirkungen sowie der oft komplexen Dosierung mit vielen täglichen Einnahmen als Folge der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa konfrontiert. Auch wurde eine Wirkungsabnahme der Therapie im Verlaufe der Zeit offensichtlich. Dennoch, und obwohl zwischenzeitlich auch andere Behandlungsmethoden entwickelt wurden, die in der Folge noch diskutiert werden, ist die Kombination von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer bis heute der Gold-Standard der Parkinsontherapie.

Wie wird Levodopa hergestellt?

Roche war nach dem Zweiten Weltkrieg eine der wenigen Firmen weltweit, die Levodopa herstellen konnte. Die Ausgangsmaterialien waren schwer zu beschaffen und teuer, die Synthese komplex und zeitaufwendig. Ausgehend von Vanillin und Hippursäure, dauerte die Roche-Synthese mehr als eine Woche bei einer Ausbeute von unter 40 Prozent. Eine wichtige Verbesserung gelang dem Chemiker William Standish Knowles von der US-amerikanischen Firma Monsanto, bei der Roche das Vanillin für die L-Dopa-Synthese einkaufte. Knowles, der dort ein Forschungsprogramm zur katalytischen Synthese von Aminosäuren leitete, gelang es, einen Katalysator zu entwickeln, der die Herstellung von praktisch reinem L-Dopa ermöglichte. Die Reaktion wurde als «katalytisch asymmetrische Synthese» oder «Monsanto-Prozess» weltbekannt. Roche übernahm die Methode in Lizenz und produziert damit seit 1975 L-Dopa. William Standish Knowles erhielt im Jahr 2001 gemeinsam mit Ryoji Noyori und K. Barry Sharpless den Nobelpreis für Chemie.

Behandlungsmethoden über die L-Dopa-Therapie hinaus
Die Erkenntnis, dass man mit den Decarboxylasehemmern den Abbau von L-Dopa zu Dopamin in der Peripherie hemmen kann, führte zur Entwicklung der sogenannten MAO-B-Hemmer (Rasagilin oder Selegilin), in der Annahme, mit diesen den zerebralen Dopaminabbau verlangsamen zu können. Doch dieser Ansatz brachte klinisch nur eine geringe Verbesserung. Zwar konnte die Hypothese einer neuroprotektiven Wirkung der MAO-B-Hemmer bisher nicht widerlegt werden – sie ist aber auch nie zweifelsfrei bewiesen worden.

Dafür wurde mit den COMT-Hemmern Tolcapon und Entacapon eine substanzielle Optimierung der L-Dopa-Therapie erzielt. Mit diesen Substanzen kann der periphere Abbau von L-Dopa zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) minimiert und die Bioverfügbarkeit des L-Dopa verbessert werden, wodurch die Wirkung der einzelnen L-Dopa-Dosen verlängert und verstärkt wird. In der Schweiz kam Tolcapon (Tasmar®) im Jahre 1997 und Entacapon (Comtan®, Entacapon ist ausserdem im Kombinationspräparat Stalevo® enthalten) anno 1999 auf den Markt.

An dieser Stelle müssen wir in der Geschichte noch einmal um 30 Jahre zurückgehen, ins Jahr 1969. Damals entdeckte der Neurologe Robert S. Schwab die antiparkinsonische Wirkung des Grippemittels Amantadin. Dieses wirkt zwar klar schwächer als L-Dopa, doch konnte später gezeigt werden, dass mit Amantadin eine gute Reduktion der Dyskinesien und der Fluktuationen erzielt werden kann.

Eine weitere sehr wichtige Entwicklung begann 1974 mit den klinischen Studien zu «Bromokriptin», dem ersten von mehreren sogenannten Dopaminagonisten, die ab Ende der 1970er-Jahre in die Klinik eingeführt wurden. Diese Substanzen stimulieren im Gehirn dieselben Rezeptoren wie Dopamin, haben also ein ähnliches Wirkungsspektrum wie L-Dopa. Doch als Monotherapie sind sie häufig zu wenig wirksam. Andererseits ist seit längerer Zeit bekannt, dass Patienten, die von Anfang an mit einem Dopaminagonisten (entweder als Monotherapie oder kombiniert mit L-Dopa) therapiert werden, seltener und später Dyskinesien und Fluktuationen entwickeln als Patienten, die von Beginn an nur mit L-Dopa behandelt werden.

Wegen der erwähnten ungenügenden Wirkung setzten sich diese Erkenntnisse jedoch in der Praxis nur sehr zögerlich durch. Dies hat sich aber mit den neueren Dopaminagonisten, die besonders in den frühen Stadien der Krankheit eine gute therapeutische Wirkung zeigen, geändert. Weil heute zudem bekannt ist, dass ergoline Dopaminagonisten (Mutterkorn-Alkaloidderivate wie z. B. Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid und Pergolid) Bindegewebsvermehrungen an den Herzklappen (Herzklappenfibrose) sowie in der Lunge provozieren können, werden nur noch die nicht ergolinen Agonisten Rasagilin (Neupro® – transdermales Pflas-

ter), Ropinirol (Requip®) und Pramipexol (Sifrol®) als erste Wahl eingesetzt.

Parallel zur Entwicklung zusätzlicher Medikamente wurden nach dem Zweiten Weltkrieg auch die operativen Methoden der Anti-Parkinson-Therapie weiter vorangetrieben. Zwar nahm die Zahl der stereotaktischen Thalamotomien nach der Einführung von L-Dopa zunächst markant ab. Doch in den vergangenen rund 20 Jahren setzte eine Renaissance der Methode ein. Einerseits, weil bemerkt wurde, dass manche Patienten, deren Symptome initial sehr gut medikamentös kontrolliert werden konnten, im Laufe der Jahre eine Therapieresistenz entwickelten, sodass chirurgische Massnahmen wieder in Erwägung gezogen werden mussten. Andererseits, weil die Fortschritte in den bildgebenden Verfahren (Computertomografie, Kernspintomografie) die früheren invasiven neuroradiologischen Voruntersuchungen überflüssig machten und viel präzisere Definitionen des Zielpunktes der Operation ermöglichten. Nicht zuletzt versprachen Verbesserungen in der neurochirurgischen Technik eine höhere Erfolgsrate und weniger Risiken als zuvor.

Bedeutsam ist, dass seit rund 20 Jahren die Zielpunkte meist in anderen Teilen des Gehirns gewählt werden als zuvor, namentlich im Pallidum und am Nucleus subthalamicus. Dies, weil diese Punkte nicht nur auf den Tremor, sondern auch auf die restliche Symptomatik und insbesondere auf die Dyskinesien einen günstigen Einfluss haben.

Die ersten Pallidotomien bei Parkinson wurden bereits 1952 durch Lars Leksell in Schweden durchgeführt. Die Methode geriet dann aber wieder weitgehend in Vergessenheit, bis sie von L. Laitinen Anfang der 1990er-Jahre wieder aufgegriffen wurde. Bereits in den Jahren zuvor zeigten Alim Benabid, Grenoble, und der Zürcher Neurochirurg Jean Siegfried, Gründungsmitglied unserer Vereinigung, dass es ausser mit den destruierenden Methoden auch mithilfe elektrischer Stimulation gelingt, den Tremor bei Parkinson zu lindern.

Seither werden statt der zerstörenden und daher irreversiblen Eingriffe zunehmend Stimulationselektroden, die mit einem Neuro-Schrittmacher verbunden sind, eingepflanzt (sog. Hirnschrittmacher oder Tiefe Hirnstimulation).

Die jüngst diskutierte Methode der stereotaktischen Implantation von fötalem Hirngewebe sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Es handelt sich dabei um eine rein experimentelle Methode, deren klinischer Nutzen bis heute und wohl auch auf längere Sicht nicht sicher beurteilt werden kann.

Wo stehen wir heute?

Nachdem in den ersten 150 Jahren seit der erstmaligen Beschreibung des idiopathischen Parkinsonsyndroms durch James Parkinson nur kleine therapeutische Fortschritte erzielt worden sind, erlebten wir seit den 1960er-Jahren eine rasante Entwicklung. In dieser Übersicht konnten nur die Hauptlinien der therapeutischen Forschung und der klinischen Anwendung geschildert werden. Zahlreiche Seitenwege oder Sackgassen bleiben unerwähnt – obwohl es durchaus reizvoll wäre, auch einigen dieser Behandlungsmethoden nachzugehen, die mit viel Überzeugungskraft, teilweise auch unterstützt durch eindrückliche Studien, vorgestellt wurden, dann aber nach einiger Zeit sang- und klanglos wieder von der Bildfläche verschwanden.

Überdies konnten die zahlreichen adjuvanten Behandlungen (Begleittherapien wie Ergo-, Logo- und Physiotherapie etc.), die für die Lebensqualität der Patienten wichtig sein können, nicht berücksichtigt werden. Dasselbe gilt für die Rehabilitation von Parkinsonpatienten, die seit einigen Jahren vermehrt Beachtung findet.

Fazit

Es bleibt die Erkenntnis, dass sich die bereits von James Parkinson in seinem «Essay on the Shaking Palsy» ausgesprochene Hoffnung, es werde sich bald ein Mittel finden, mit dem die Krankheit aufgehalten oder gar geheilt werden könne, bis heute leider nicht erfüllt hat. Alle uns derzeit für die Behandlungen zur Verfügung stehenden Medikamente und Methoden bewirken lediglich eine Linderung der Symptome. Die Ursache(n) der Parkinsonkrankheit aber ist (sind) uns bis heute verborgen geblieben. Daher ist eine kausale Behandlung oder gar eine Heilung noch immer nicht in Sicht.

Es bleibt aber auch die Gewissheit, dass die intensiven Bemühungen, die weltweit unternommen wurden und werden, durchaus Erfolge nach sich ziehen. In dem ausserordentlich komplexen Gebiet der Parkinsonkrankheit wurde bereits vieles erreicht, das hilft, das Los der Betroffenen erheblich zu erleichtern. ■

Therapieempfehlungen für die «Paralysis agitans» nach Bing (1945)

EMPFOHLEN	ZU VERMEIDEN, DA POTENZIELL SCHÄDLICH
Verschiedene Anticholinergika (Scopolamin, Hyoscyamin, Cicutin, Pulvis Daturae stramonii, Bellafolin, Solaneenpräparate u.a.)	Salizylpräparate (strikte zu vermeiden!)
Tinctura Veratri viridis	Präparate mit Nebenschilddrüsensubstanz
Arsenkuren (z.B. Sol. Fowleri, auch Trinkkuren mit Arsenwässern)	
Ephedrin	
Vorsichtige passive Bewegungen	Turnübungen
Lauwarme oder elektrische Bäder	Kaltwasserbehandlung
Leichte Vibrationsmassagen	Stärkere Massagen, Faradisation, Sonnenbäder
Möglichst ruhige Umgebung	Jede Art von aufregenden Besuchen und Vergnügungen
Auswahl einer Pflegeperson von unerschöpflicher Geduld	