

## Neue Erkenntnisse in der Therapie des Morbus Parkinson mit Ribonukleinsäuren

F. Fornadi

Im Hintergrund des Parkinson-Syndroms steht die fortlaufende Degeneration der Substantia nigra, die Tretiakoff aufgrund der Depigmentierung der schwarzen Substanz am Anfang des Jahrhunderts feststellte.

Aufgrund des Zellschwundes und Störung der Tyrosinhydroxylase kommt es zu einem Mangel an Dopamin im nigrostrialen System. Diese Verarmung an Dopamin ist heute mit der Positronen-Emissions-Tomographie gut darstellbar.

Wie wir heute wissen, sind auch andere Neurotransmitter bei der Erkrankung betroffen, insbesondere das cholinerge, gabaerge und glutamaterge System. In der Parkinson-Forschung hat eine unglückliche Vergiftungsserie bei Drogenabhängigen mit MPTP (Methyltetradichlorperidin) einen wichtigen Durchbruch gebracht. MPTP bzw. dessen Abbauprodukt MPP<sup>+</sup> kann die Substantia nigra selektiv zerstören. Aufgrund von Untersuchungen mit MPTP bei Affen läßt sich die plausible Entstehungstheorie der Erkrankung aufstellen.

Die auch bei dem normalen Stoffwechsel entstehenden Peroxidradikale sowie wahrscheinlich Umweltgifte können infolge einer gestörten Entgiftung bei den Parkinson-Patienten die selektive Zerstörung der Substantia nigra hervorrufen. In der letzten Zeit ist auch die Bedeutung von Glutamat in der Zerstörung der Lipidmembranen der Nervenzellen diskutiert worden.

Als aktuelle bzw. zukünftige Therapiemöglichkeiten stehen uns folgende zur Verfügung:

1. Bekämpfung der Transmitter-Störungen oder, in erster Linie Substitution des Dopamins. Gabe von Dopaminagonisten bzw. Anticholinergika, sowie von transmitterähnlichen Substanzen aus dem gabaergen und glutamatergen System
2. Neuroprotektive Therapie zur Verlangsamung der Progredienz, z.B. Monoaminoxidase-B-Hemmer
3. Neurorestaurative Therapie in erster Linie mit Wachstumsfaktoren
4. Transplantation von dopaminproduzierenden Zellen ins Gehirn

Eine invasive Therapieform stellt die Transplantation von homologem Nebennierenmark ins zentrale Nervensystem dar. Hierdurch wird die Dopaminsynthese verbessert und die Parkinson-Symptomatik abgemildert. Leider waren die Erfolge bisher von befristeter Dauer.

Ribonukleinsäuren (RNA) sind praktisch die Brücke zwischen medikamentösen und invasiven Therapieformen. Hierbei werden heterologe RNA aus verschiedenen Bereichen des ZNS intramuskulär verabreicht mit dem Ziel der Verbesserung der Synthese von Neurotransmittern und deren Verwertung in diesen Bereichen. Für eine Pilotstudie beim M. Parkinson haben wir folgende Zusammenstellung von RNA (Regeneresen) gewählt:

5 Amp. Zwischenhirn  
je 4 Amp. Mittelhirn, Stammganglien  
je 3 Amp. Hypophyse anterior, Kleinhirn, Medulla oblongata

Dieses Schema kann bei de novo-Patienten zu einer befristeten Remission der Symptomatik und zu einer Verzögerung des Einsatzes von L-Dopa führen. Bei Fällen mit langjähriger Erkrankung wird unter dieser Therapie die Ansprechbarkeit auf L-Dopa verbessert. Die Pilotstudie führten wir an der Paracelsus Nordseeklinik Helgoland durch. Es handelt sich hierbei um das ehemalige DRK Krankenhaus auf Helgoland, welches nach einem großzügigen Umbau eine eigene Parkinson-Abteilung hat.

Wegen der Insellage konnten wir die Studie nicht bei de novo-Fällen

durchführen, welche meistens ambulant betreut werden. Daher wurde das Studiendesign auf fortgeschrittene Fälle zugeschnitten, welche etwa 4-5 Wochen an der Klinik verweilen. Wir wählten für diese Patienten folgende Einschlusskriterien:

- diagnostisch gesicherter Morbus Parkinson idiopathischer oder postenzephalitischer Genese
- stabiles Krankheitsbild, das eine konstante Weiterbehandlung des M. Parkinson mit L-Dopa/Deprenyl/Bromocriptin Lisurid/ Anticholinergica erwarten lässt
- vorgesehene Dauer des Klinikaufenthaltes 5 Wochen, so daß die Durchführung der Prüfung nicht in Frage gestellt wird
- Einwilligungserklärung

**Tabelle 1: Demographie**

Nr.:	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	Berufstätig	
1	männlich	*45	176	79	nein	
2	männlich	73	172	74	berentet	
3	männlich	52	181	82	berentet	
4	männlich	*36	177	98	berentet	
5	weiblich	68	164	67	berentet	
6	weiblich	54	165	60	ja	
7	weiblich	52	176	79	ja	
8	männlich	63	170	84	berentet	
9	weiblich	75	150	50	berentet	
10	männlich	59	173	77	nein	
11a	männlich	59	168	75	ja	
11b	weiblich	61	150	54	nein	
12	männlich	*39	174	67	ja	
Gesamt	männlich	8	min. *36	150	50	ja: 4
	weiblich	5	max. 75	181	98	nein: 3
		MW	57	169	73	berentet: 6

\* Ausschlusskriterium

Auf dieser Basis wurden die in Tabelle 1 aufgelisteten 13 Patienten in die Studie aufgenommen. Da die Pilotstudie durchgeführt wurde, um die Aussagefähigkeit des Studienmodells zu testen, wurden alle Patienten mit Verum behandelt.

Zur Bewertung des Krankheitsbildes wurden Krankheitsdauer, Parkinson-Typ, gegenwärtige Therapie und Symptomatik (siehe Tabelle 2) sowie der Allgemeinzustand, die Vigilanz und der Psychostatus herangezogen. Zur quantitativen Auswertung haben wir die ZUNG-Depressionsskala und die Mini-Mental State Examination verwendet. Die Parkinson-spezifische Symptomatik wurde mit der Columbia University Rating Scale (CURS) erfaßt.

**Tabelle 2: Anamnese und Status praesens**

Nr.:	Zeit	TB	Präp.	Dos.	Stad.	Typ	PG
1	4	3	Mad	400	II	Äq	3
2	-	9	Mad	300	III	ar	3
3	8	8	Mad	600	III	ar	4
4	5	6	Mad	400	III	ar	3
5	14	14	Nac	450	III	Äq	3
6	*3	3	Mad	100	I	ar	2
7	2	2	Mad	500	I	Äq	4
8	5	5	Nac	300	II	Äq	2
9	6	6	Nac	350	III	Äq	2
10	2	1	Nac	150	II	ar	2
11a	10	10	Nac	300	III	Äq	5
11b	9	8	Mad	450	IV	Äq	4
12	3	1	Mad	400	III	Äq	3
Gesamt	min. 2	1		100			2
	max. 14	14		600			5
	MW 5,9	5,8		360			3

Zeit= Diagnosestellung vor x Jahren; TB= Beginn der Behandlung mit L-DOPA vor x Jahren; Präp = derzeitiges L-DOPA-Präparat; Dos = Tagesdosis von L-DOPA  
 Typ = T = Tremor; ar = akinetisch-rigider-Typ; Äq = Äquivalenz-Typ  
 PG = Gesamtzahl der Parkinson-Medikamente bei Studienbeginn  
 Stad = Parkinson-Stadium nach Hoehn-Yahr; \* = postencephalisch, alle anderen idiopathisch

Die Regeneresen wurden in den ersten 12 Tagen des Klinikaufenthaltes gespritzt (2 Ampullen täglich). Bei unveränderter medikamentöser Behandlung erhielten die Patienten die klinikübliche Begleittherapie. Dem zu erwartenden zeitlichen Wirkprofil entsprechend wurden Kontrolluntersuchungen an den Tagen 0, 12, 21, 28-35 durchgeführt. Die Werte der ZUNG-Skala entwickelten sich dabei gemäß Tabelle 3 und die CURS-Werte gemäß Tabelle 4. Für die ersten 10 Patienten wurden die Ergebnisse der CURS-Werte statistisch ausgewertet. Der Rückgang des Summenscores von 16,9 auf 11,4 ist mit  $p < 0,001$  signifikant. Es wurden dann 3 Patienten nachgereicht und die Werte deskriptiv-numerisch dargestellt, wobei sich im Durchschnitt aller 13 Patienten ein Rückgang von 19,3 auf 11,4 ergab. Alle anderen Parameter wie beispielsweise die ZUNG-Skala blieben weitgehend unverändert. Die Verträglichkeit der Regeneresen wurde von Arzt und Patienten durchweg als sehr gut beurteilt.

**Tabelle 3: Therapieverläufe ZUNG-Skala und Änderungen der Parkinson-Medikamente**

Nr.:	Tag	Zung-Skala				PG	
		0	12	21	28-35	Anfang	Ende
1		28	27	43	37	3	3
2		36	35	36	36	3	3
3		31	27	29	29	4	4
4		29	28	28	29	3	3↓
5		39	39	39	39	3	3
6		29	29	30	30	2	3
7		33	36	36	36	4	4
8		30	32	29	29	2	2
9		39	40	40	40	2	2
10		33	31	31	34	2	4
11a		32	29	29	28	5	5
11b		33	36	36	36	4	4↑
12		36	29	24	25	3	3↑

PG = Gesamtzahl aller Parkinson-Medikamente bei Studienbeginn und -ende. Die Änderung der Parkinson-Therapie erfolgt erst nach der Schlußuntersuchung (Entlassungsdosis).

↑ Dosiserhöhung    ↓ Dosisreduktion

Tabelle 4: Therapieverläufe CURS

Nr.:	Subscore Tremor + Rigor				Gesamtscore				
	Tag	0	12	21	28-35	0	12	21	28-35
1		0	0	0	0	10	9	4	3
2		4	4	1	1	34	33	28	27
3		2	1	0	0	26	20	19	16
4		6	3	3	2	22	12	12	10
5		8	8	8	8	26	24	24	24
6		7	6	5	2	9	7	6	3
7		0	0	0	0	7	7	6	6
8		2	2	2	2	6	6	6	5
9		2	2	1	1	12	12	9	9
10		5	4	3	2	18	13	11	5
11a		8	9	6	3	37	37	23	9
11b		10	10	11	9	31	28	30	29
12		3	3	3	0	11	11	9	2
Gesamt	min.	0	0	0	0	6	6	4	2
	max.	10	10	11	9	37	37	30	29
	MW	4,4	4,0	3,3	2,3	19,2	16,8	14,4	11,4

Diese Pilotstudie ist durchgeführt worden, um die Aussagefähigkeit des Versuchsplans für eine Doppelblindstudie zu testen. Nach meinen Erfahrungen ist das gewählte Modell nur bedingt geeignet. Nach bisherigen Erkenntnissen bewirken RNA bei fortgeschrittenen Fällen von Morbus Parkinson erst bei wiederholter Anwendung eine Stabilisierung der spezifischen Symptomatik und der Progredienz. Bei einem einmaligen Klinikaufenthalt ist diese Tendenz nur ansatzweise erkennbar. Daher sind ambulante Patienten für solche Untersuchungen besser geeignet. Bei ihnen sind sowohl eine Wiederholung von Behandlungsserien als auch längerfristige Kontrolluntersuchungen leichter möglich. Damit wäre der Einfluß von RNA auf die Langzeit-Prognose beim Morbus Parkinson eindeutig bewertbar. Daher planen wir in Bad Nauheim eine Doppelblindstudie bei ambulanten Patienten unter der Mitarbeit von niedergelassenen Kollegen.

Die allgemeinen Erfahrungen im Umgang mit RNA haben gezeigt, daß die Relation zwischen Aufwand und Erfolg der Therapie umso günstiger ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird. Daher sollten Regeneresen am besten bereits bei de-novo-Fällen eingesetzt werden. Hierzu muß das Parkinson-Syndrom jedoch rechtzeitig erkannt werden. Daher abschließend einige Hinweise zur Früherkennung.

Sind Bewegungsstörungen bei einem Patienten nicht durch orthopädische Befunde interpretierbar und dominiert vor allem eine reduzierte Mitbewegung der Arme, dann führen Sie mit diesem Patienten zwei einfache Tests durch:

1. Lassen Sie den Patienten in einer Reihe die Ziffern 0 bis 9 schreiben. Beim Parkinson-Patienten sind die letzten Zahlen der Reihe immer kleiner als die ersten.
2. Lassen Sie den Patienten eine großzügige Spirale malen. Sie wird beim Parkinson-Patienten selten großzügig ausfallen. Vielmehr bleiben die Abstände zwischen den Schleifen gering. Die Spirale fällt sehr eng aus.

## Diskussion

**Frage:** Welchen Stellenwert messen Sie den Radikalfängern in der Therapie des Morbus Parkinson bei?

**Antwort:** Radikalfänger wie Vitamin E u.a. sind als Monotherapie in den üblichen Dosen nicht wirksam. Auch hier zeigt sich erneut, daß eine Kombination verschiedener Behandlungsmethoden z. B. die Gabe von Regeneresen und Vitamin- bzw. Mineralstoffpräparaten erfolversprechender ist.

**Frage:** Ist die Therapie mit Regeneresen eine Substitutionsbehandlung im klassischen Sinne?

**Antwort:** Die Therapie mit Regeneresen ist vermutlich als neuroprotektive bzw. neurorestaurative Therapie einzuordnen.

**Frage:** *Welchen Stellenwert haben Mineralstoffe beim Morbus Parkinson?*

**Antwort:** Magnesium als Ca-Antagonist wird häufig beim Parkinson eingesetzt, v.a. zur Behandlung schmerzhafter Muskelkrämpfe.