

Pathophysiologie des Morbus Parkinson



C. Kell und S. Baudrexel
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Frankfurt



Mit Dank an Jochen Roeper
Institut für Physiologie II

Parkinson-Syndrome

- Definition/Klinik
- Pathophysiologische Grundlagen
 - a) funktionelle/Netzwerkebene
 - b) molekulare/histopathologische Ebene
- Therapie

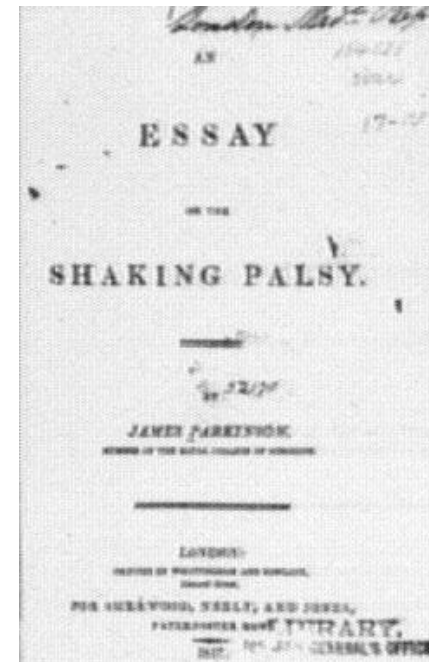


Morbus Parkinson

Erstbeschreibung durch
James Parkinson 1817:

- **Hypo-/Bradykinese**
- **Rigor**
- **Ruhetremor**
- **Posturale Instabilität**

= **4 Kardinalsymptome**



Neuropathologie des M. Parkinson: makroskopischer Befund

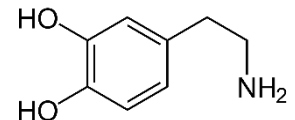


Schneider E. (1991)

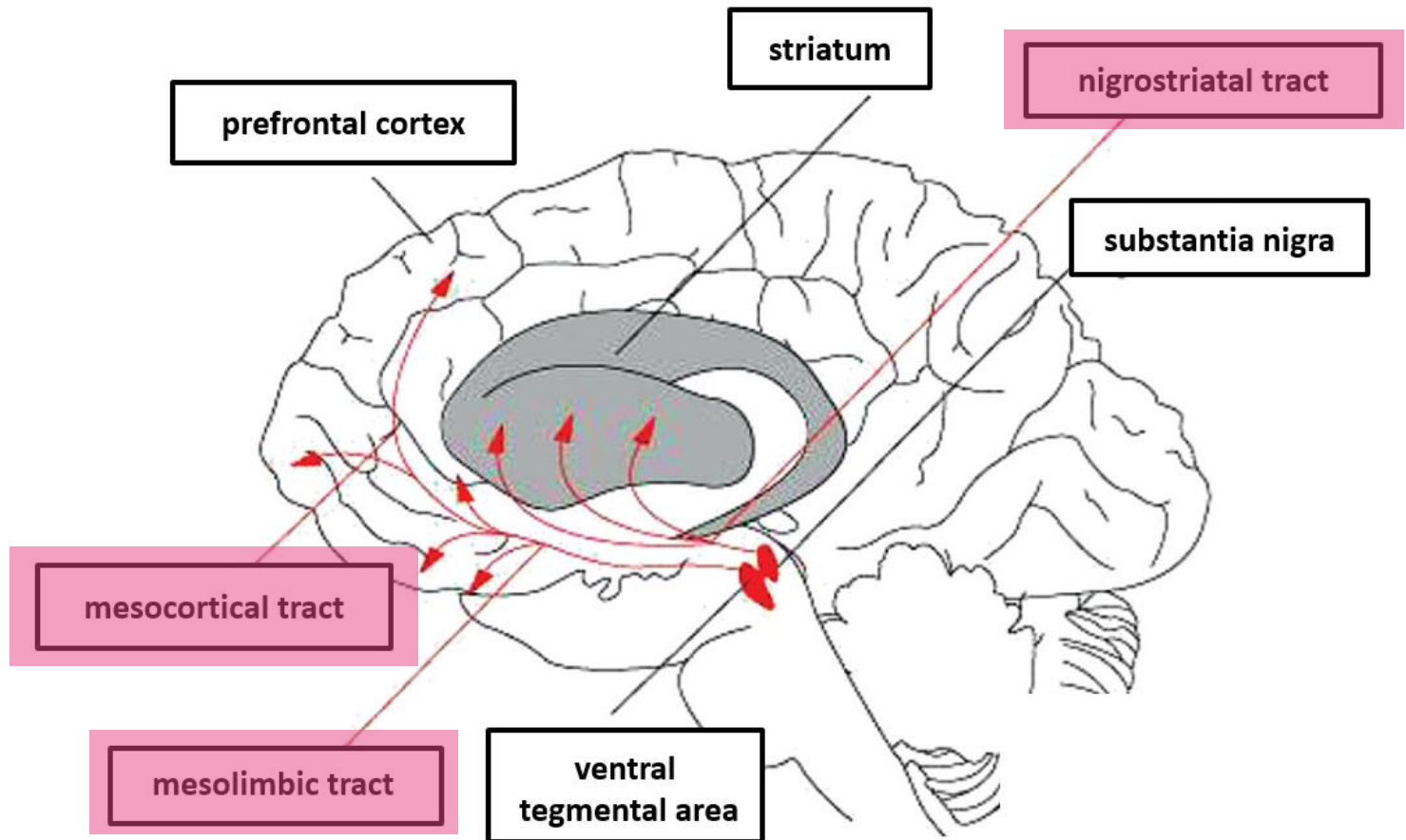
Normal

M. Parkinson

- Degeneration pigmentierter Zellen der Substantia nigra des Mittelhirns
- Diese Zellen produzieren den Neuromodulator Dopamin

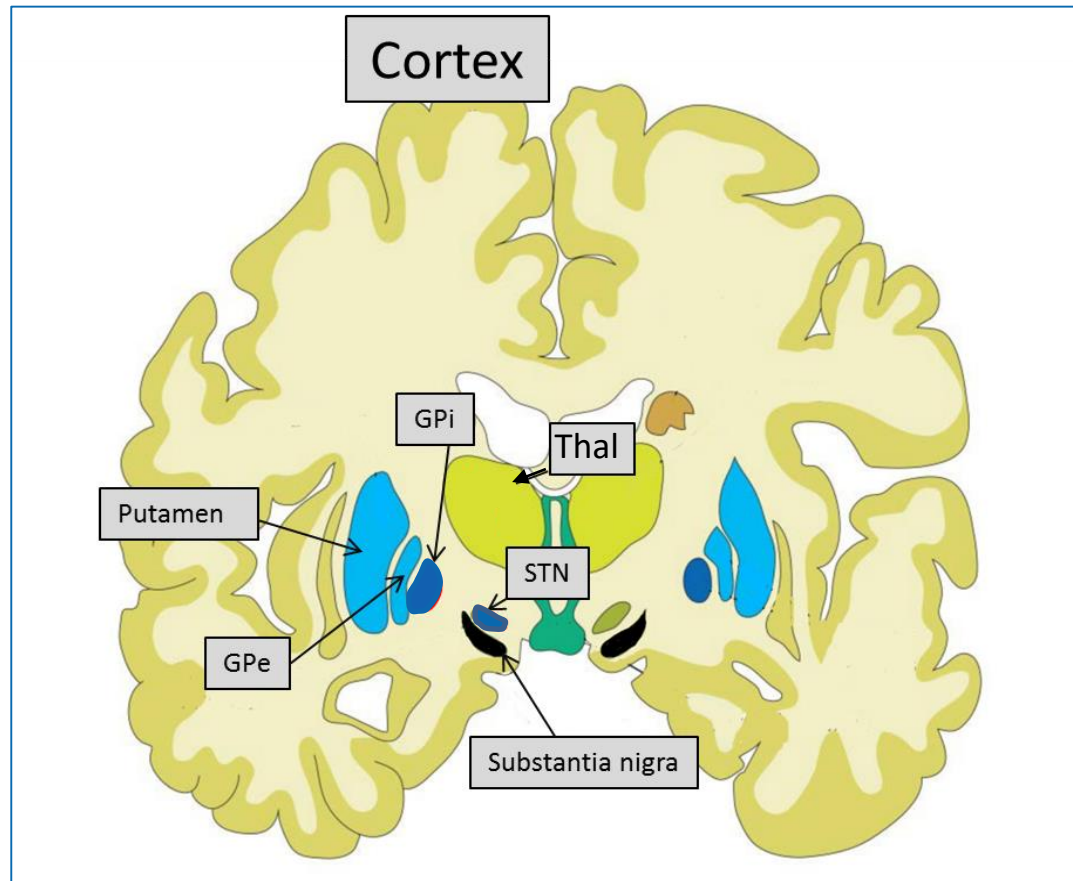


Dopaminerges System



- Dopamin involviert in Kontrolle von Willkürbewegungen, Learning and Memory, Kodierung von Belohnung
- Wichtigste Rezeptorsubtypen D1 (exzitatorische Wirkung) und D2 (inhibitorische Wirkung)

Basalganglien

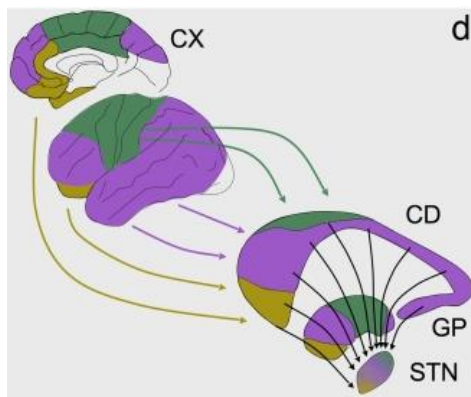


Netter, Atlas of Neuroscience

Basalganglienfunktion

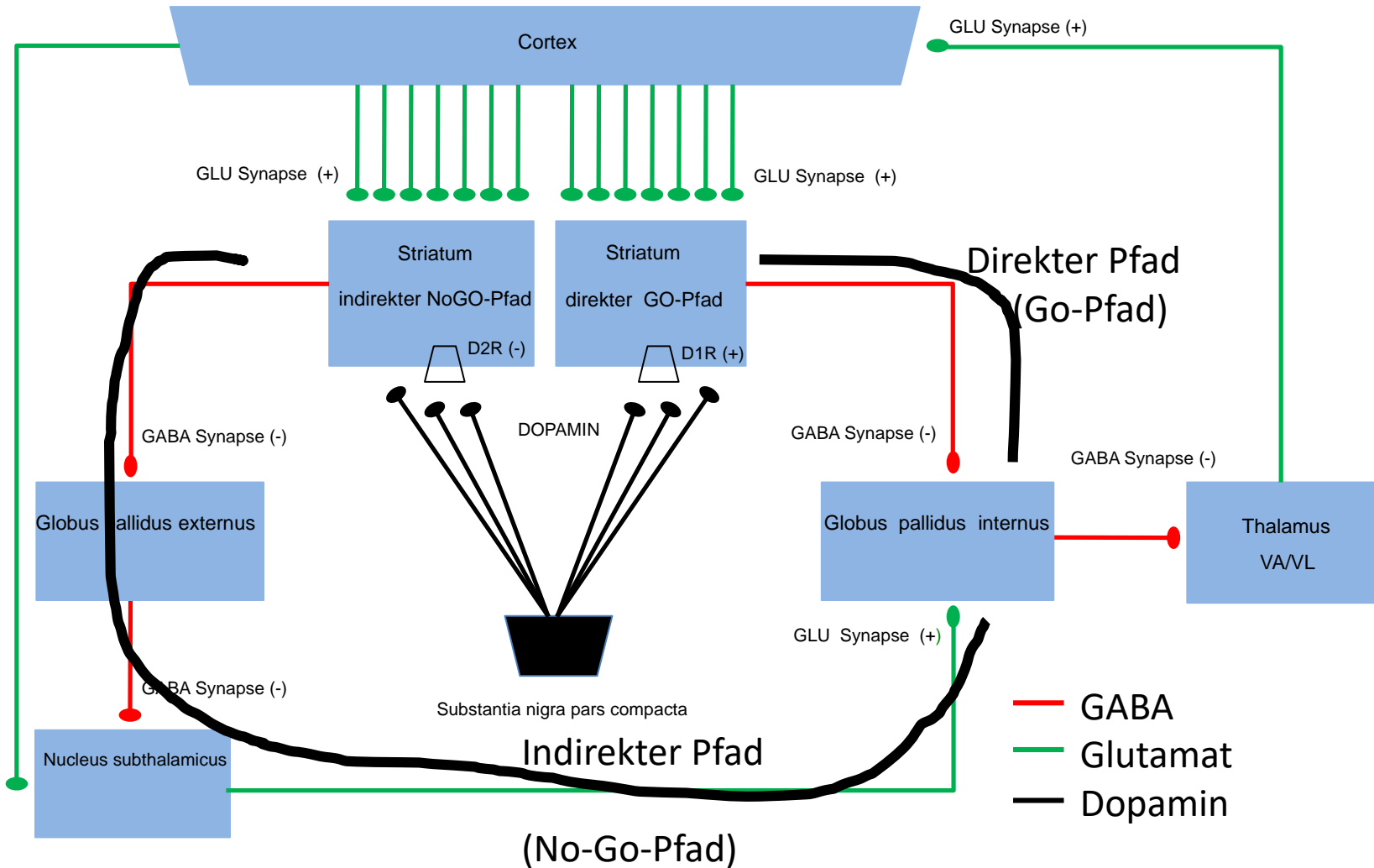
- BG sind **Komponenten größerer funktioneller Schleifen**
- **4 parallele**, segregierte **Schleifen**
 - Motorisch
 - Okulomotorisch
 - Assoziativ (Verarbeitung kognitiver Inhalte)
 - Limbisch (Verarbeitung emotionaler Inhalte)
- **BG-Ausgänge** sind Gpi+ SNr/Thalamus und Hirnstamm

Motorische BG-Schleife ist wichtig für **Planung, Ausführung und Koordination** von Bewegungen

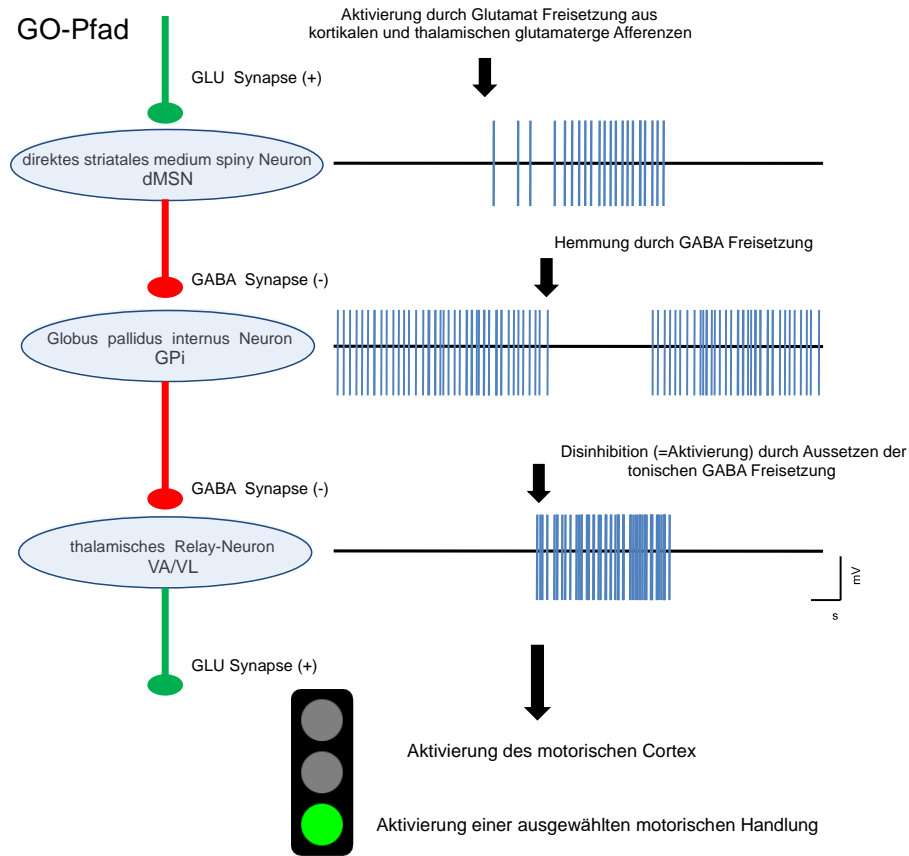


- Motorisch
- Assoziativ
- Limbisch

Kortikobasale Schleifen im Dienste der Motorik



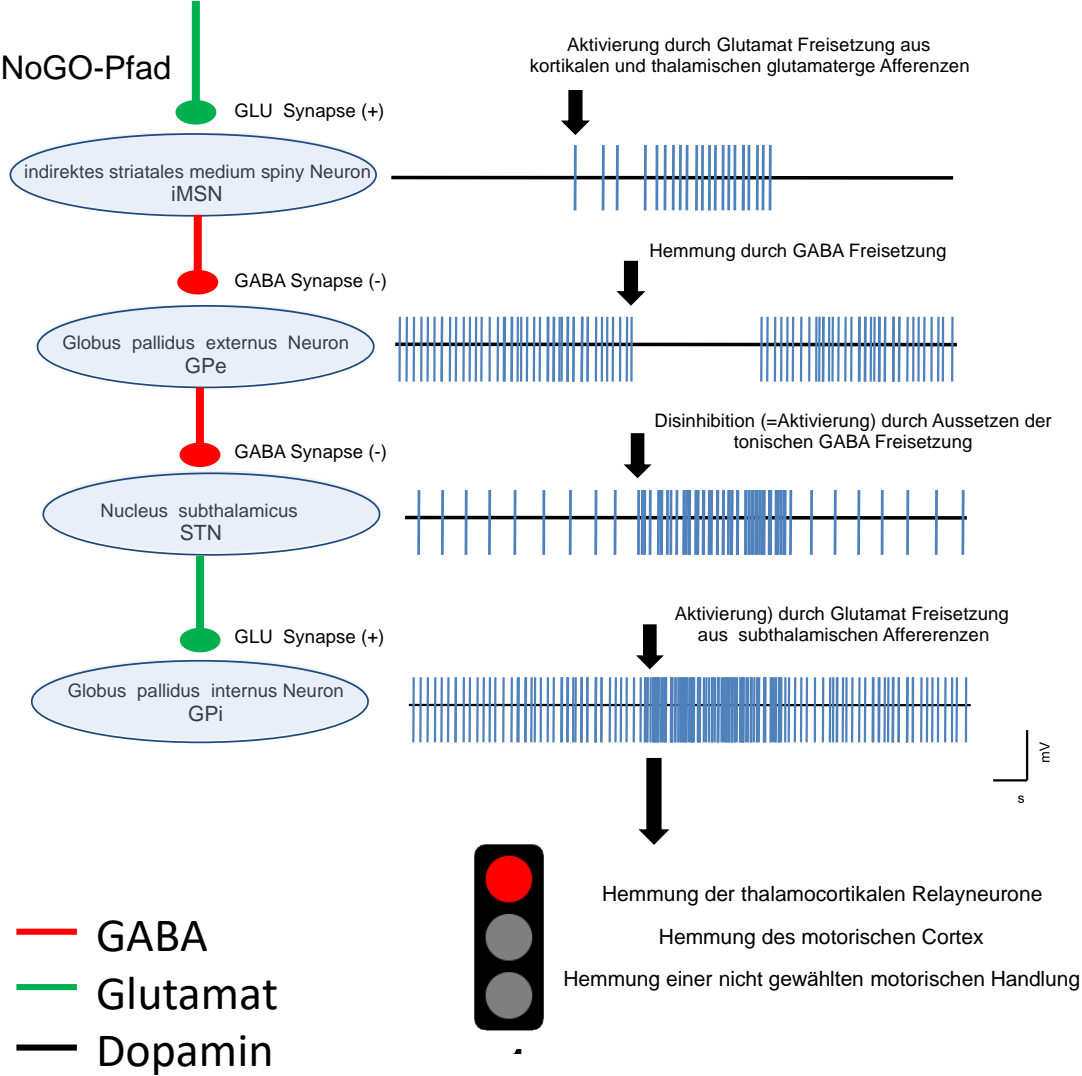
GO-Pfad über D1R-dMSN (direkter Pfad)



Aktivierung des Go Pfades über D1-Rezeptoren

- GABA
- Glutamat
- Dopamin

NoGO-Pfad über D2R-dMSN (indirekter Pfad)



Modulation des No-Go Pfades über D2-Rezeptoren



Neunauge

Quelle:Wikipedia

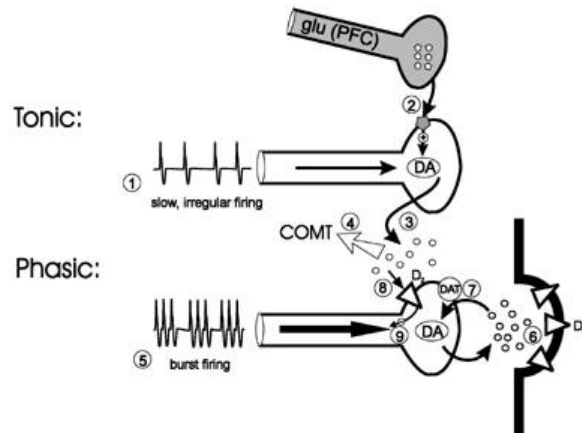
BG sind evolutionär hochkonserviert

Rolle von Dopamin

2 Aktivitäts-Modi von dopaminergen Neuronen



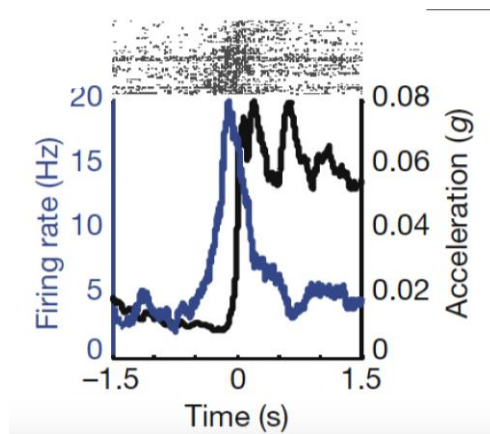
Tonic/Phasic DA Transmission - nucleus accumbens:



Das relevante striatale Signal scheint der phasische Dopaminburst zu sein, der durch raschen Reuptake durch präsynaptische Dopamintransporter beendet und durch niedrige Konzentration tonisch sezernierten Dopamins gefördert wird.

Rolle von subkortikalem Dopamin

Bewegung



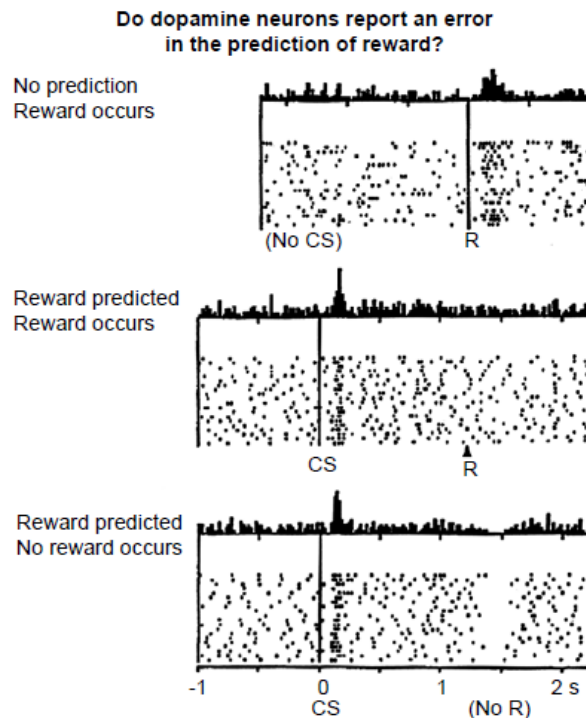
Da Costa et al., Nature 2018

Nigrostriatale Zellen feuern phasisch vor Einleitung einer Bewegung, relevanter Rezeptor: D1 im direkten Pfad

- Phasischer Dopaminburst codiert Bewegungsinitiierung

Unterschiedliche Rollen von subkortikalem Dopamin

Lernen



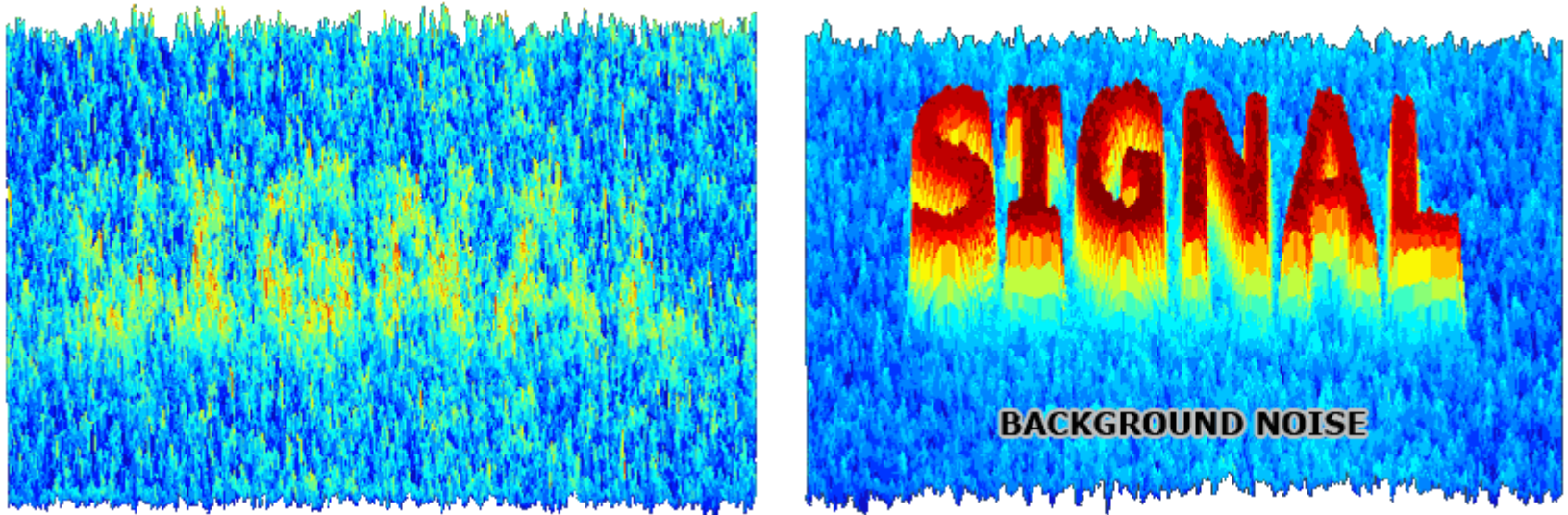
CS = conditioned reward-predicting stimulus
R = reward

Schultz et al., 1998

- Dopaminerge Neurone kodieren Vorhersagefehler in Bezug auf Belohnungsreize
 - Ermöglicht/verbessert zielgerichtetes Lernen
- Dopaminerges Signal somit an der Steuerung von Verhalten (Bewegung) beteiligt welches den Nutzen für das Individuum maximieren und das Überleben sichern soll

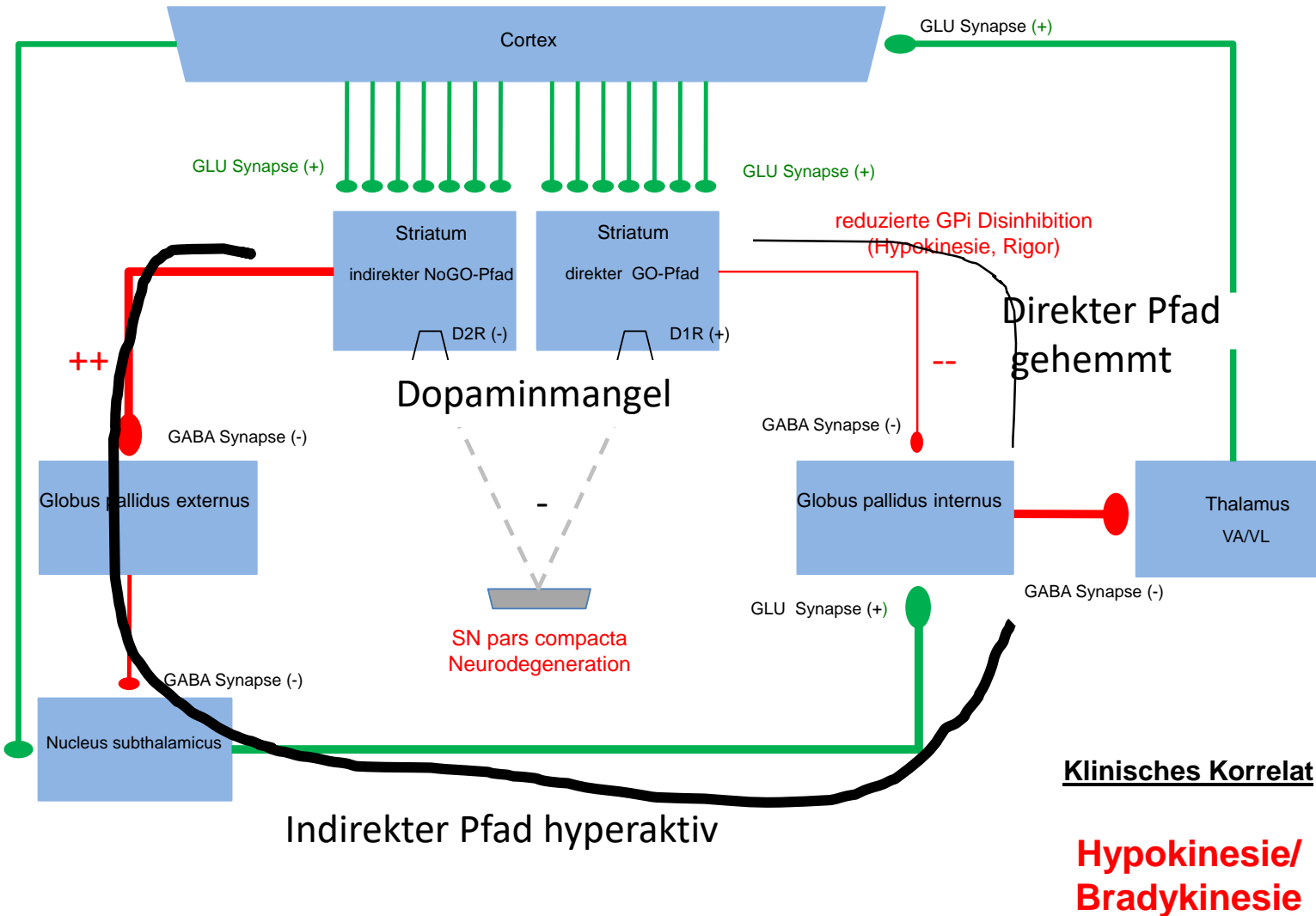
Unterschiedliche Rollen von Dopamin

Modulation des Signal-zu-Rausch Verhältnis



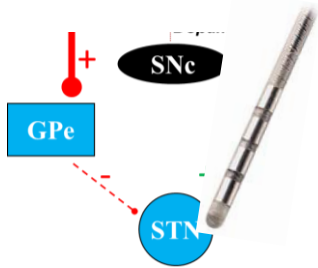
- Kortikales Acetylcholin verstärkt die Signalqualität und verbessert so die SNR
- Subkortikales GABA reduziert Rauschen und verbessert so die SNR, Dopamin moduliert

Dopaminmangel und Dominanz des NoGo-Pfades bei Morbus Parkinson

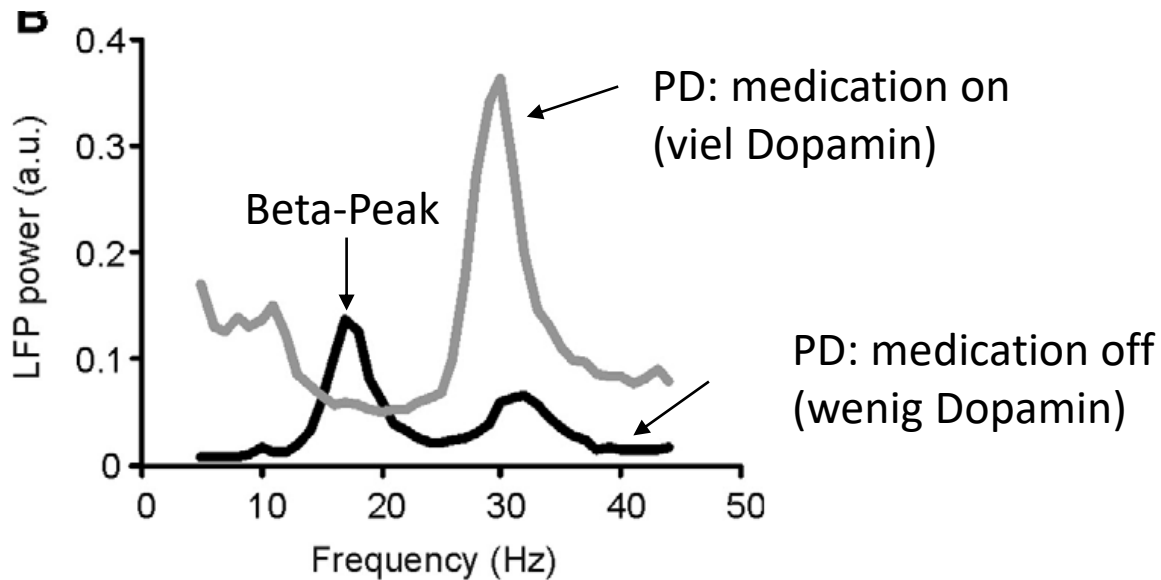


- Dopaminmangel führt zu einer **Netzwerkstörung** in der motorischen Basalganglienschleife:
 - direkter, bewegungsaktivierender Pfad gehemmt
 - indirekter, bewegungshemmender Pfad überaktiv
- Modell erklärt Hypo-, Brady- und Akinese gut

Beta-Oszillationen



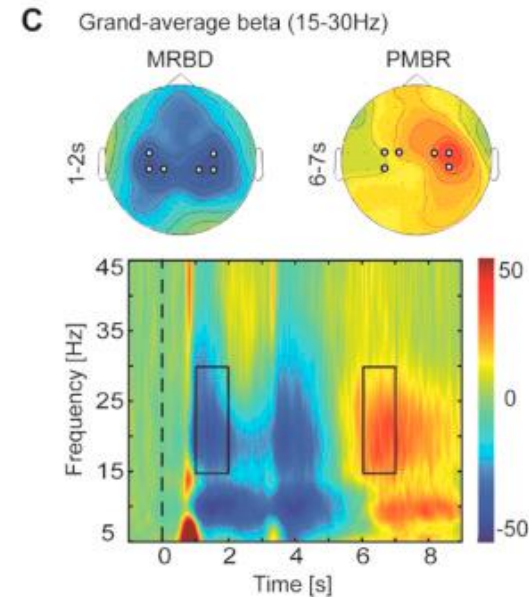
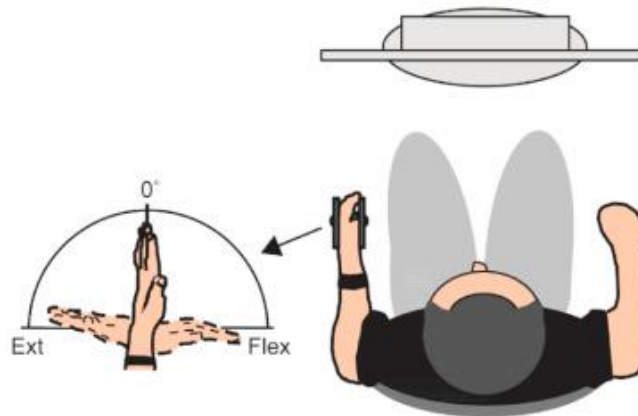
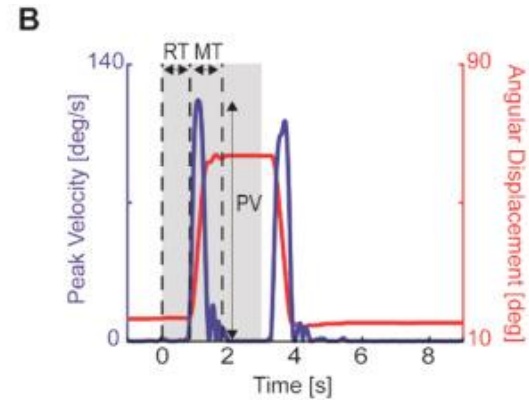
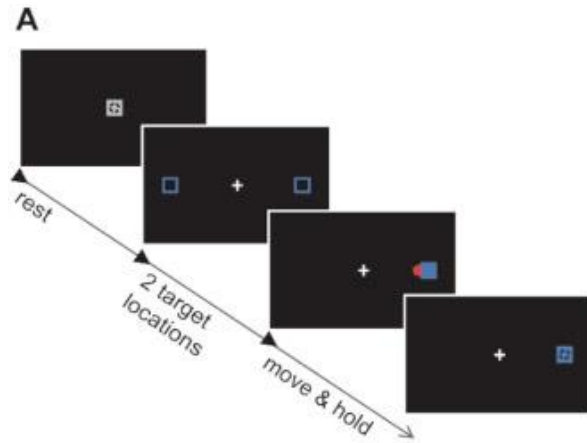
Elektrodenableitung aus STN (local field potentials)



Kühn, ..., Brown 2009

- Hypersynchronisation im Beta-Frequenzband korreliert mit Hypokinese und Rigor

Beta-Oszillationen



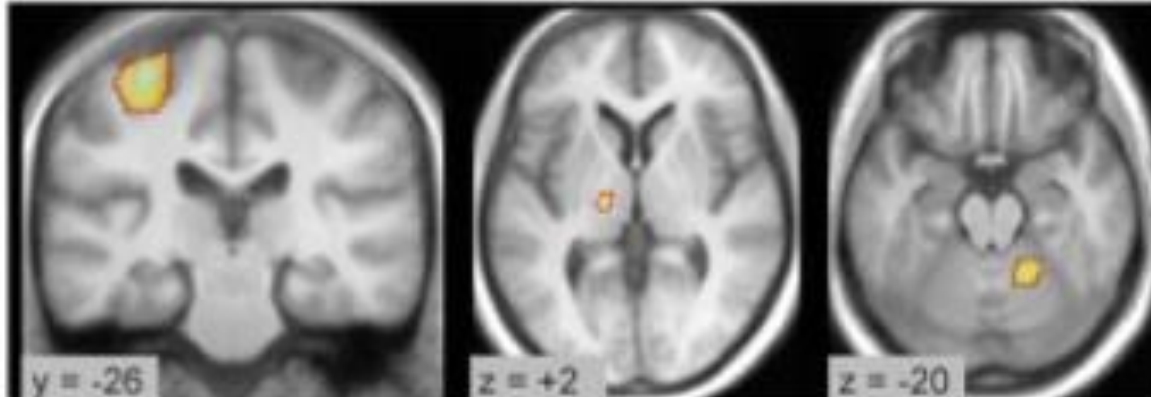
Betaaktivität in der gesamten kortikobasalen Schleife ist während Bewegung supprimiert und beim Halten einer Position erhöht = Betasynchronisierung

Tremor = Zittern

***Tremor** ist eine unwillkürliche, rhythmische, oszillierende (annähernd amplitudengleiche) Bewegung in mindestens einer funktionellen Region*

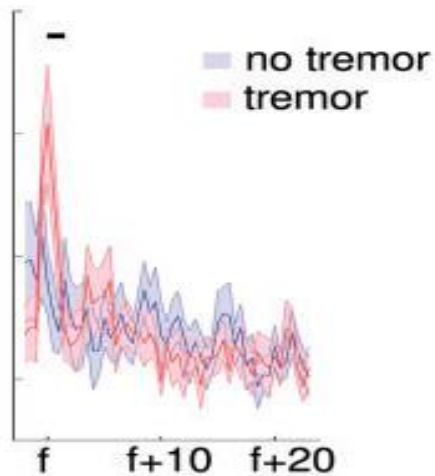
- Das Nervensystem ist in multiplen Regelkreisen organisiert, Bestandteile (Neurone) haben oszillierende Eigenschaften
- **Oszillationen** sind Folge eines nicht ausreichend gedämpften Regelkreises (z.B. Rückkopplung)

Tremornetzwerk



Helmich et al. Ann Neurol 2011

Kohärenz zw. STN-LFP und EMG



Hirschmann et al., 2013

- LFP-Frequenzpeaks im Bereich der Tremorfrequenz und der doppelten Tremorfrequenz

Fazit

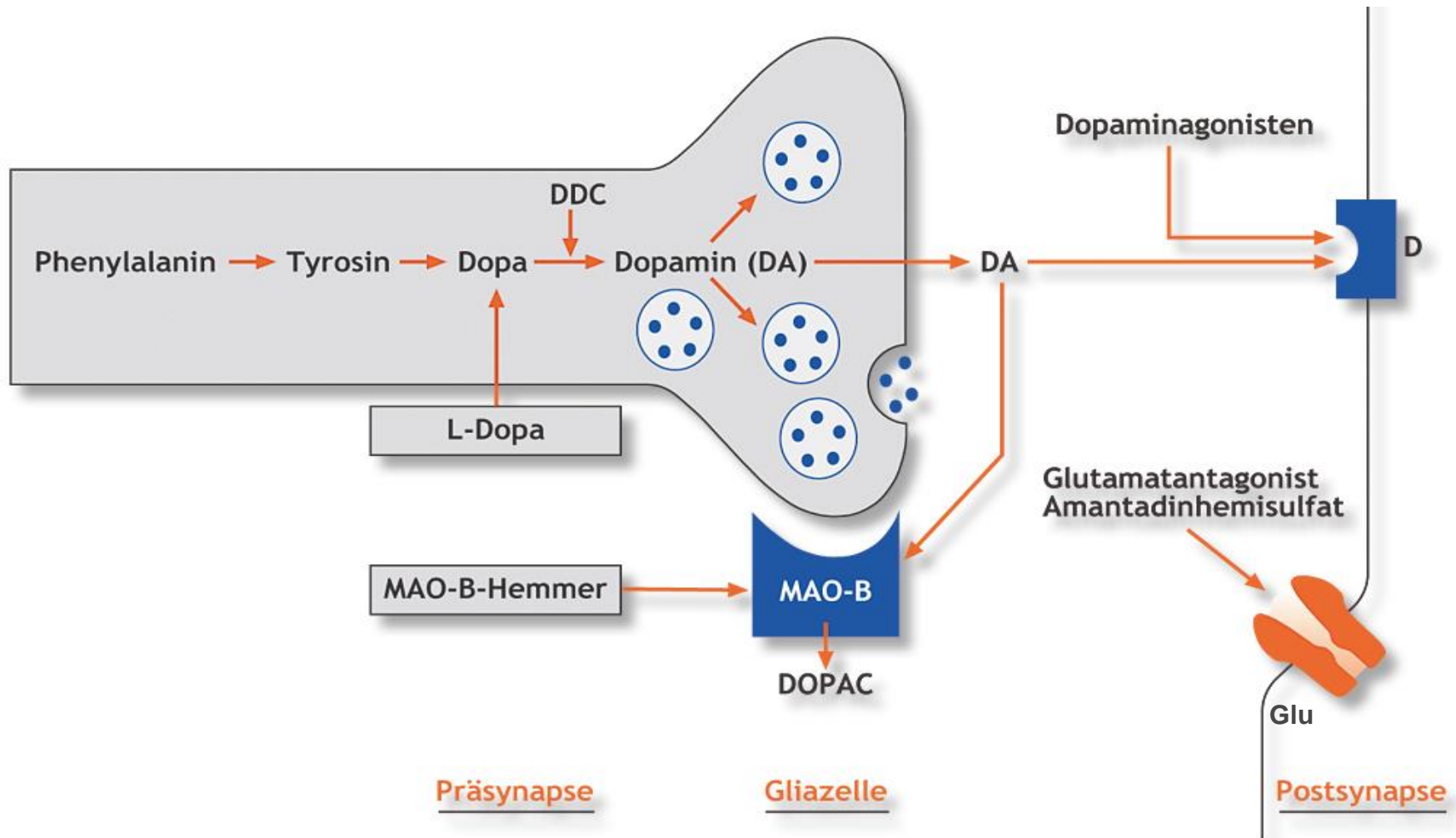
- Dopaminmangel führt zu einer Netzwerkstörung der motorischen Basalganglienschleife:
 - direkter, bewegungsaktivierender Pfad gehemmt
 - indirekter, bewegungshemmender Pfad überaktiv
- Basalgangliennetzwerk: pathologisch gesteigerte oscillatorische Aktivität im β -Frequenzband (13-30 Hz) (**Brown et al., 2003, Kühn et al. 2009**)
 - Beta Power korreliert mit Hypokinese und Rigor
- Tremor: neuronale Oszillationen in der Tremorfrequenz (**Hua et al. 2004, Hirschmann, et al. 2013**)

Therapie

Es ergeben sich verschiedene therapeutische Ansätze:

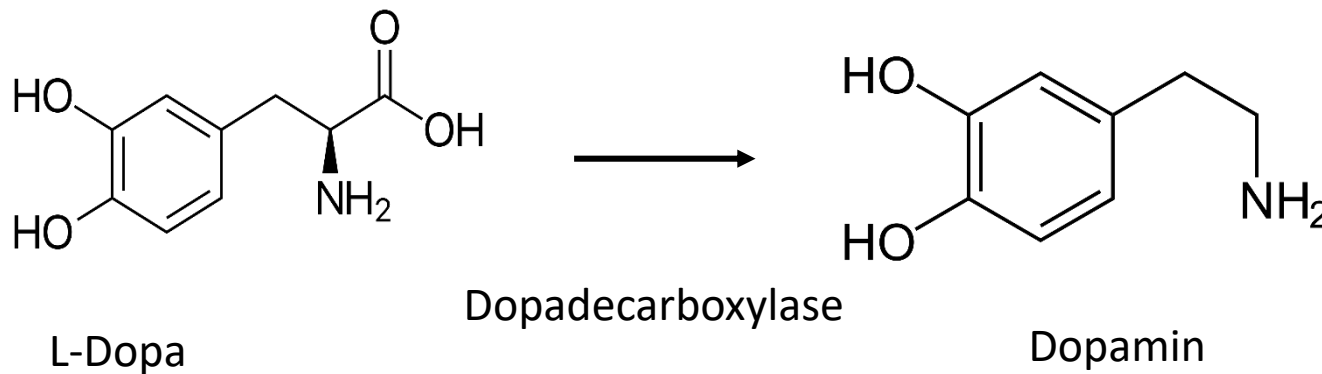
- 1) medikamentös (Dopaminsubstitution)
- 2) elektrische Manipulation, um pathologischen Oszillationen zu unterbrechen (Tiefe Hirnstimulation)
- 3) Präventiv: Verhinderung der Neurodegeneration

Ansatzpunkte medikamentöser Therapien



L-DOPA

- L-DOPA = L-Dihydroxyphenylalanin
- BHS-gängig, dort Umwandlung zu Dopamin
- peripherer DOPA-Decarboxylasehemmer verhindert systemische Umwandlung
- Beste Wirkung auf motorische Symptome



Dopaminagonisten

- simulieren Dopamin-Wirkung im Striatum
- Stimulation hauptsächlich von D2 Rezeptoren
- kontinuierliche Stimulation (physiologischer als pulsatil L-DOPA)
- geringere Antiparkinsonwirkung im Vergleich zu L-DOPA
- mehr Nebenwirkungen (z.B. Halluzinationen)

Tiefe Hirnstimulation

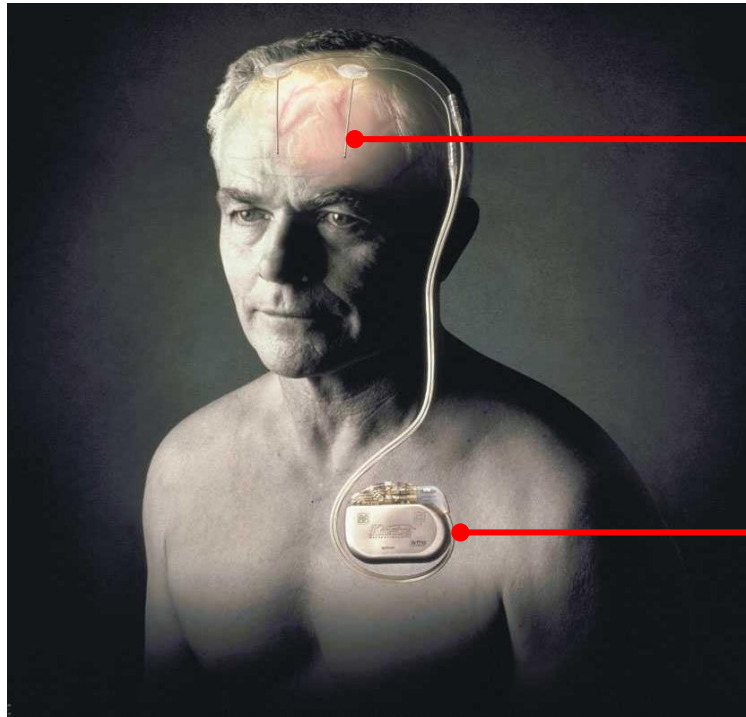
Proceedings of the Meeting of the American Society
for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Montreal 1987
Appl. Neurophysiol. 50: 344-346 (1987)

Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease

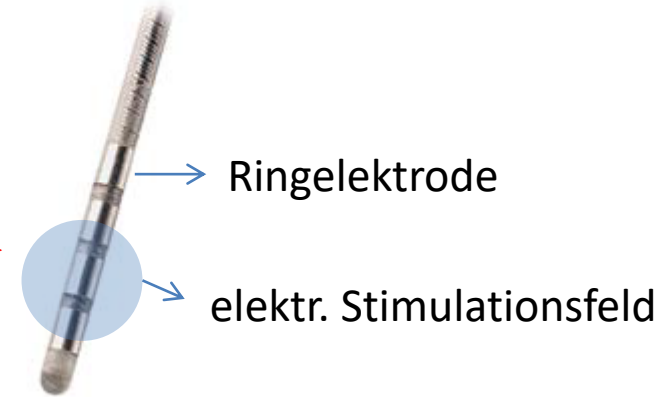
*A.L. Benabid^a, P. Pollak^b, A. Louveau^a, S. Henry^a,
J. de Rougemont^b*

Departments of ^a Neurosurgery and ^b Neurology, Grenoble University,
La Tronche, France

Tiefe Hirnstimulation



Medtronic



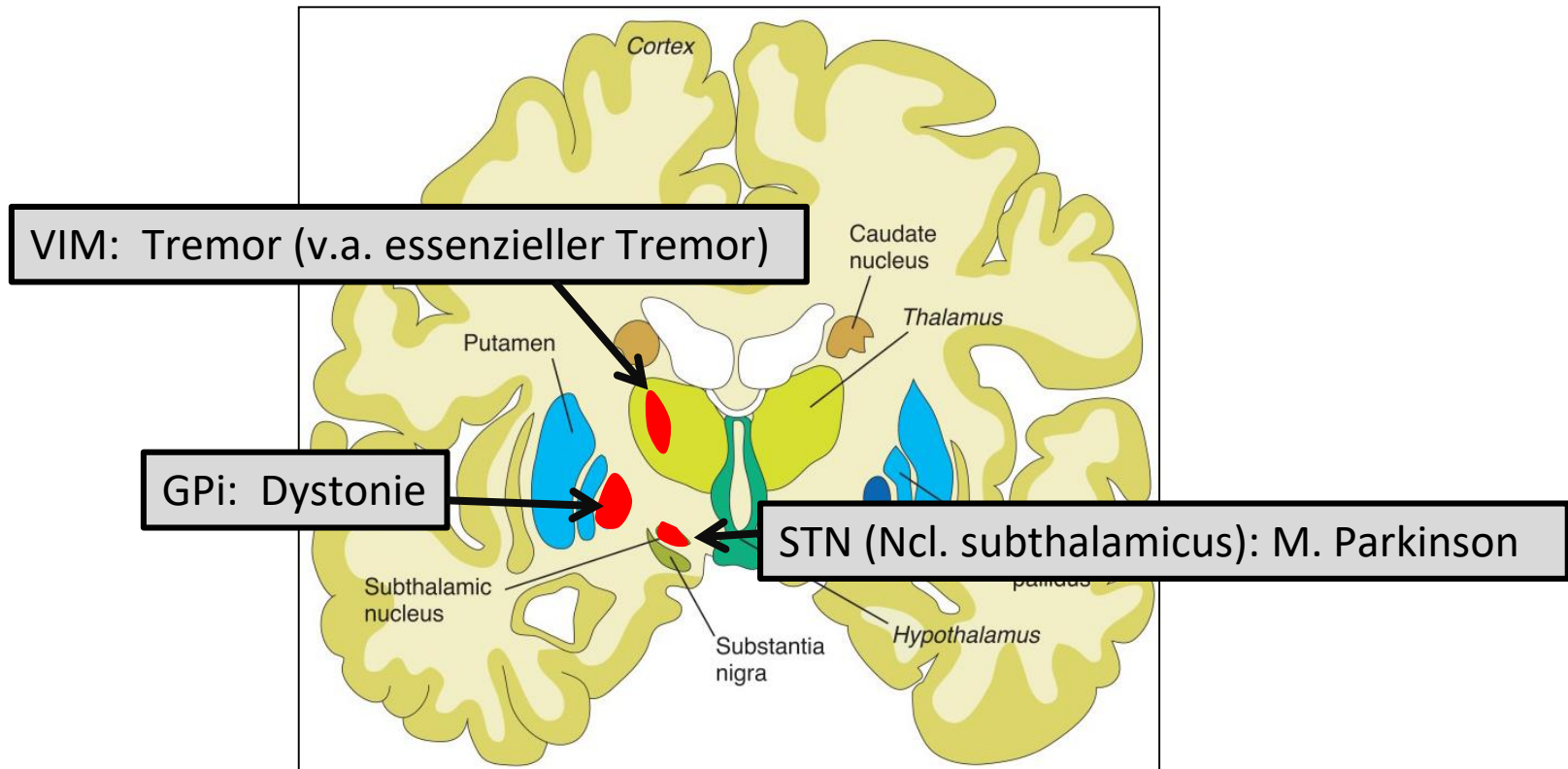
elektr. Impulsgeber



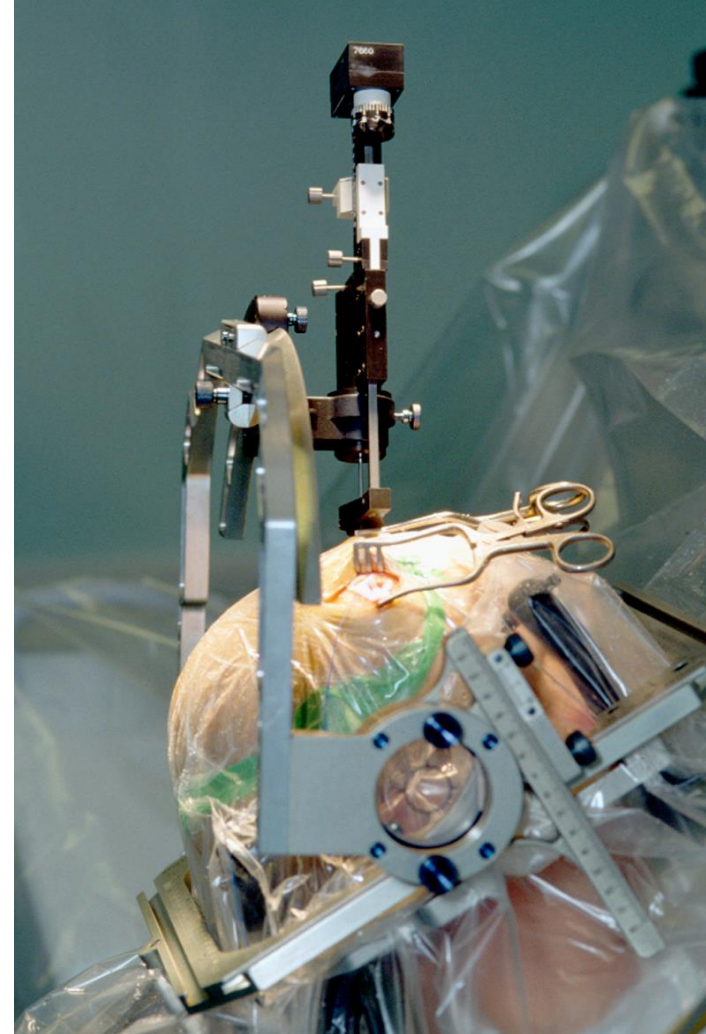
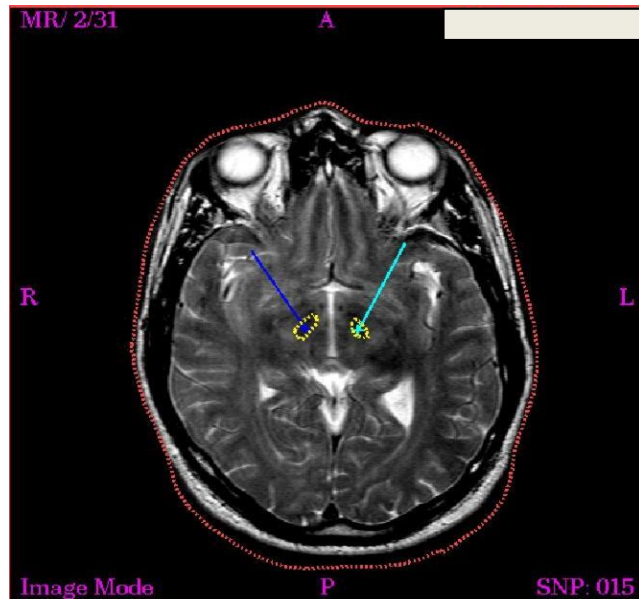
130 Hz, 60 μ s

Ziel: Unterbrechung pathologischer Oszillationen

Zielpunkte

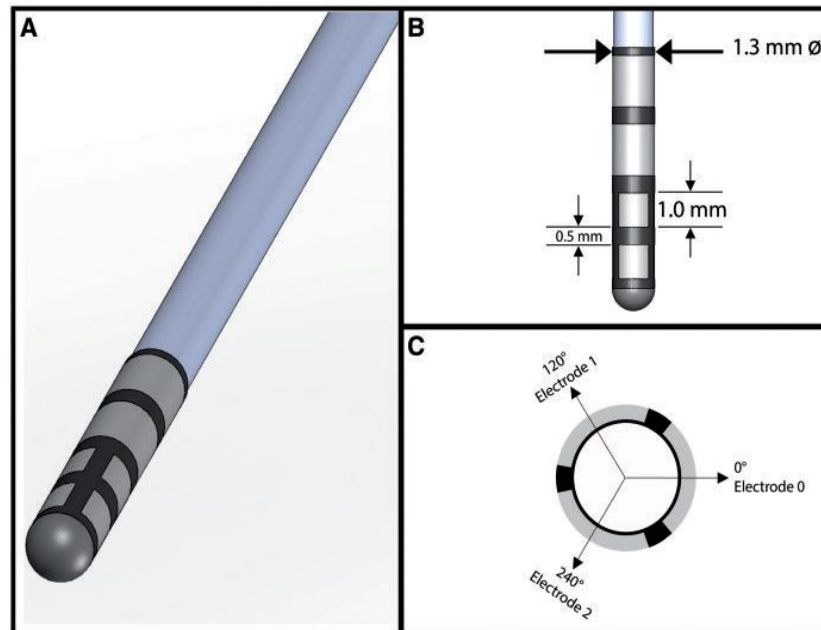


Stereotaxie



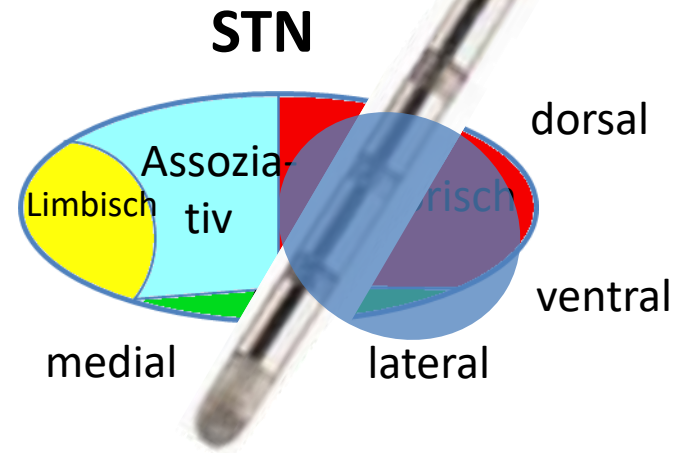
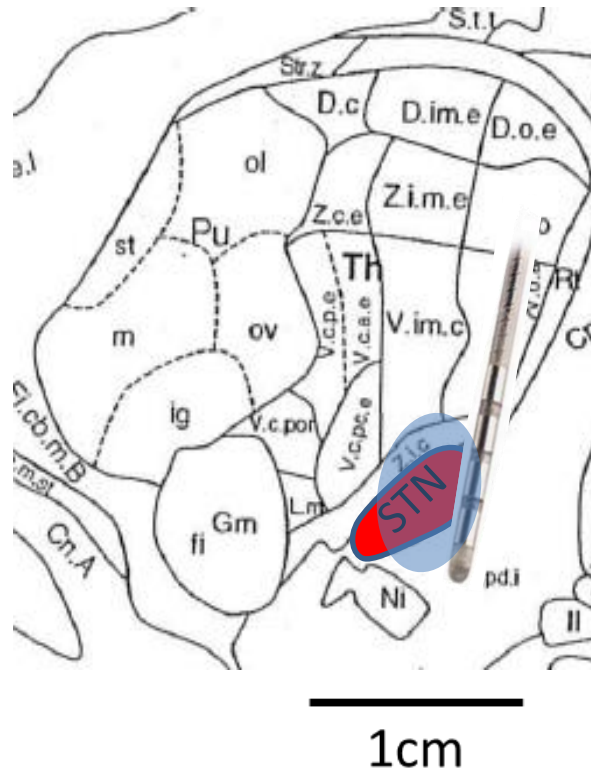
Direktionale Stimulation

Segmentierte Elektroden



Pollo, Brain 2014

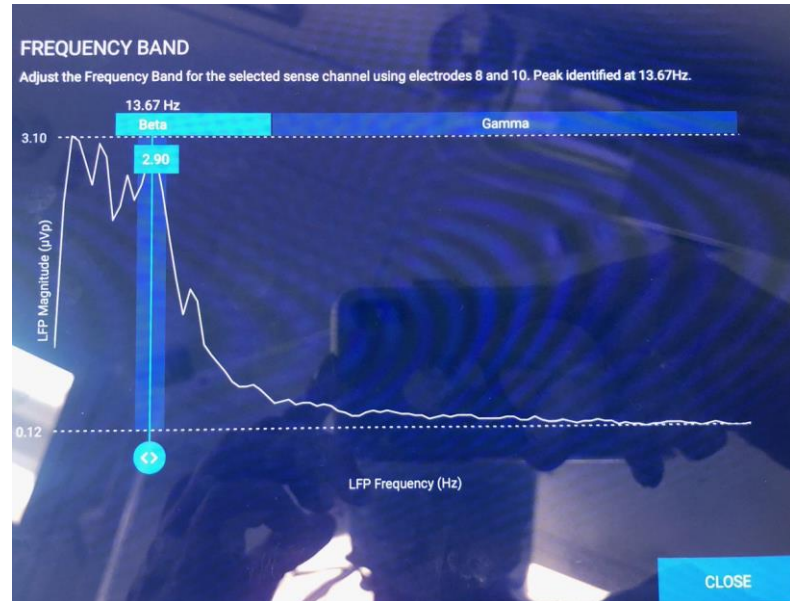
Direktionale Stimulation





BOSTON Scientific Vercise THS System

Adaptive Stimulation



Medtronic Percept

- Aktivierung der Stimulation bei Auftreten der β -Oszillationen

Neuroprotektive Therapien?

Neuropathologie des M. Parkinson: makroskopischer Befund



Schneider E. (1991)

Normal

M. Parkinson

Problem: Motorische Symptome treten erst auf wenn bereits mehr als 50-70% dopaminerger Neurone abgestorben sind

Wie kommt es überhaupt zur Neurodegeneration?

Neuropathologie des M. Parkinson: mikroskopischer Befund



Schneider E. (1991)

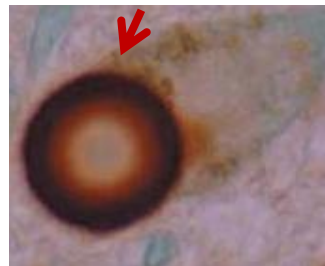
Normal

M. Parkinson

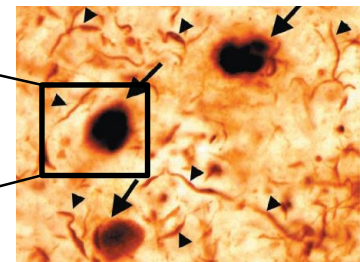


Friedrich Lewy

Entdeckung Anfang 20. Jhdt.

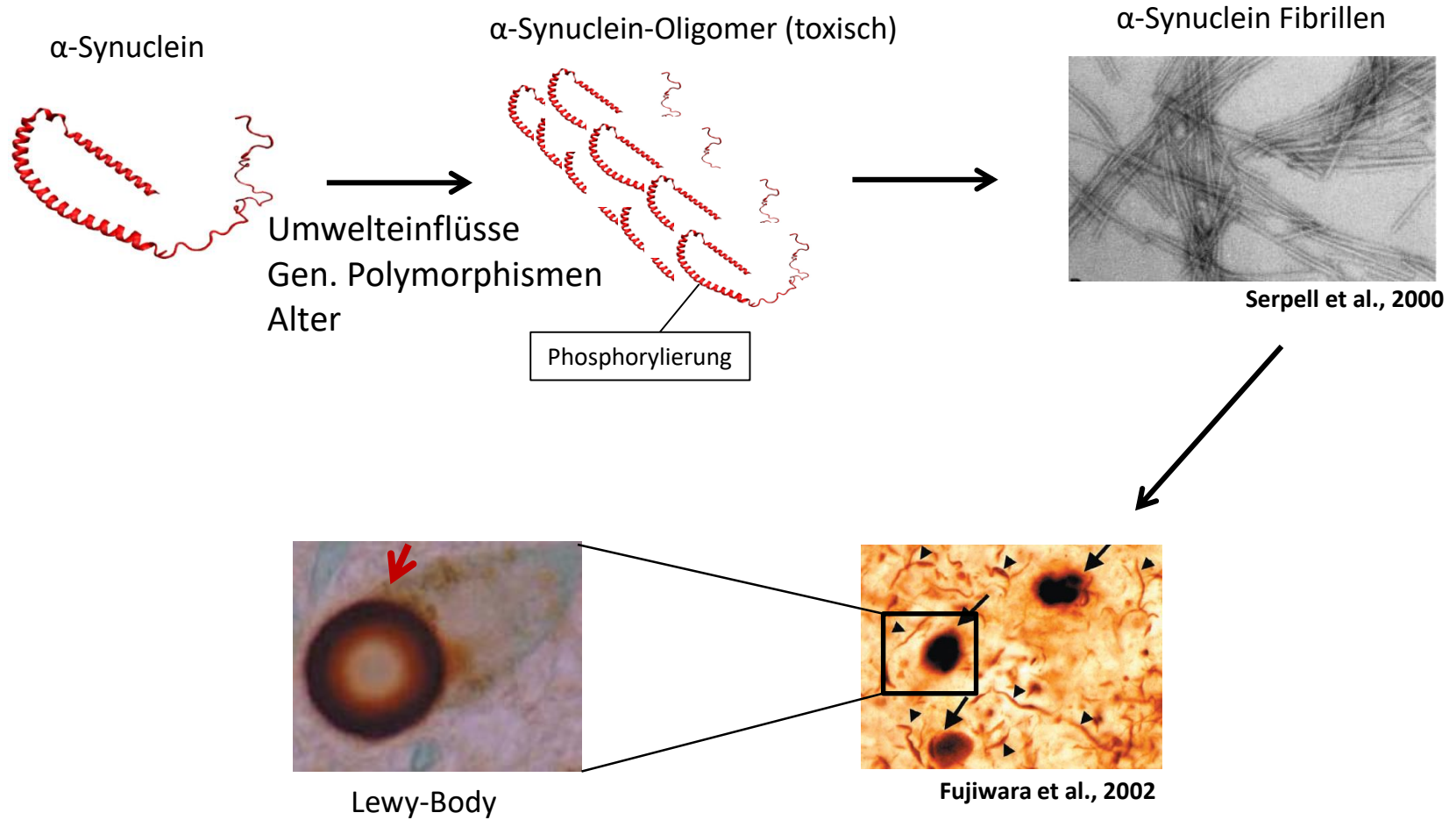


Lewy-Körperchen

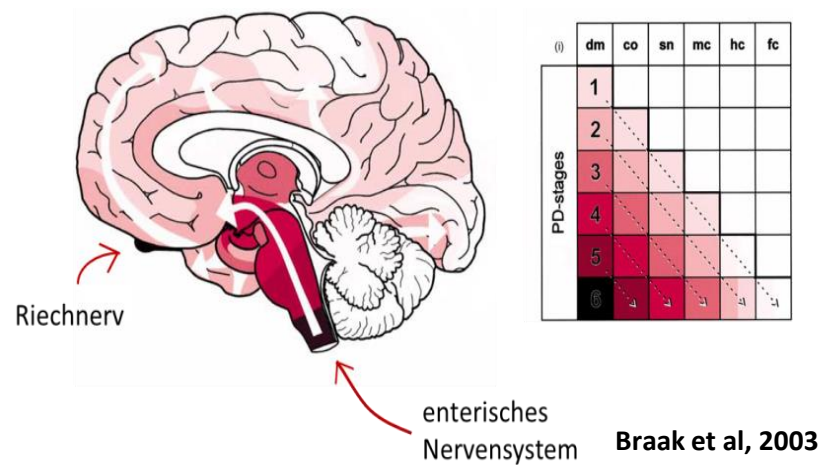


Fujiwara et al., 2002

M. Parkinson, eine Alpha-Synucleinopathie

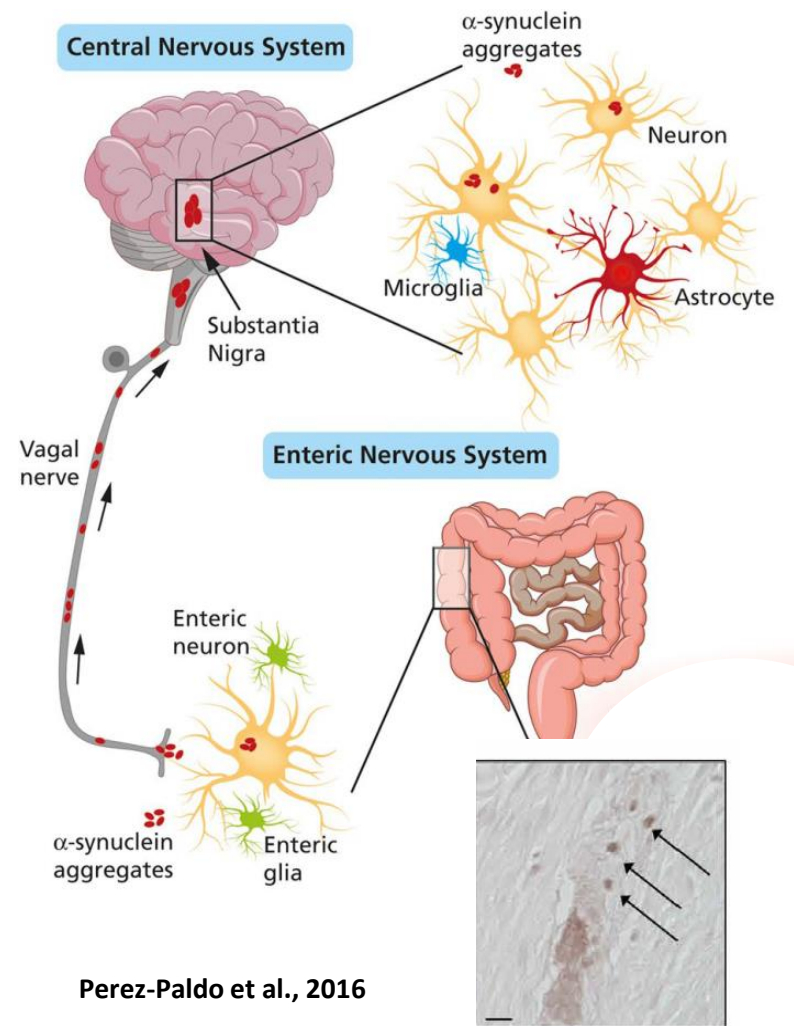


Kaskadenmodell der Neurodegeneration nach Braak

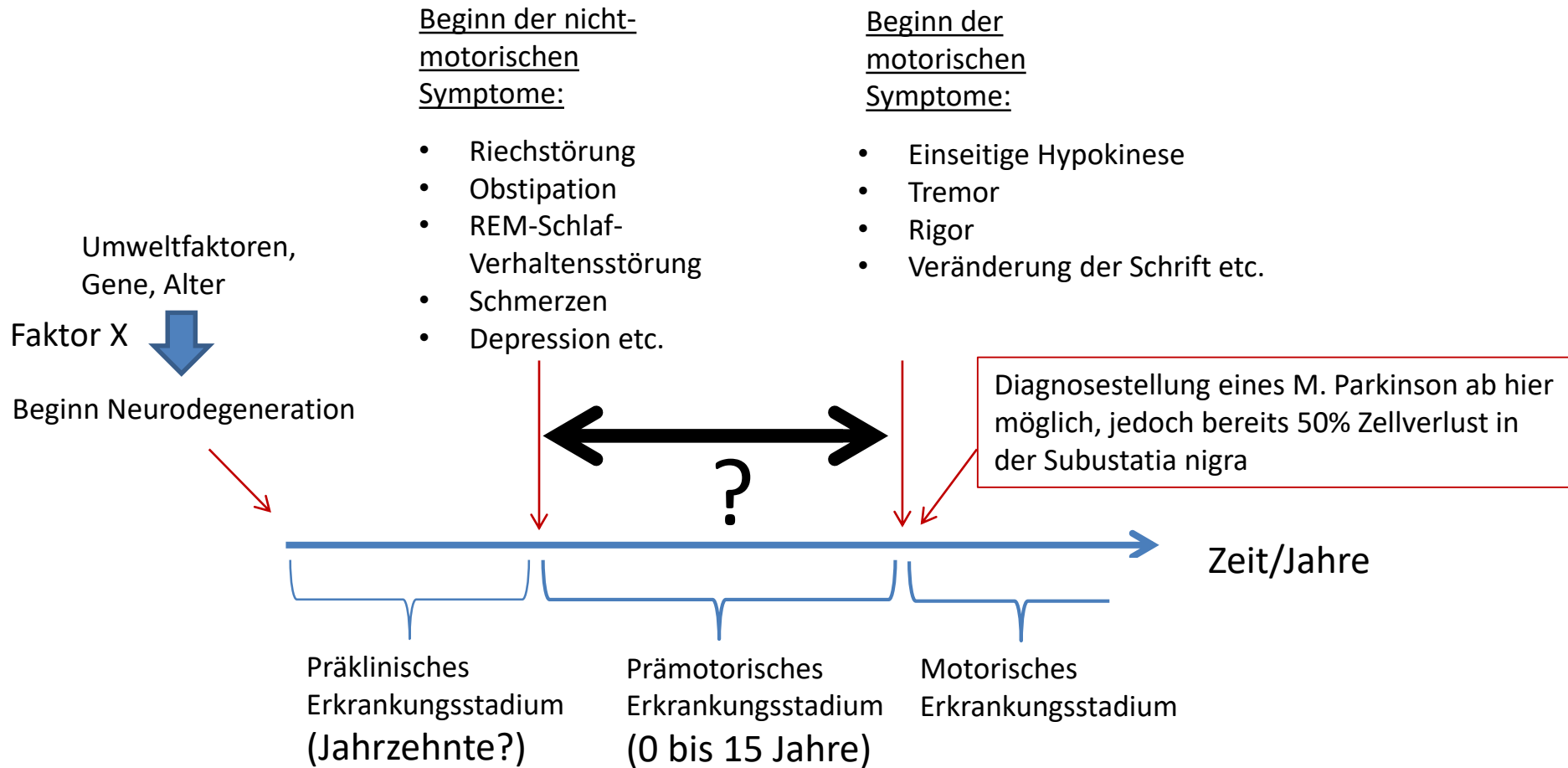


Stadieneinteilung nach Braak

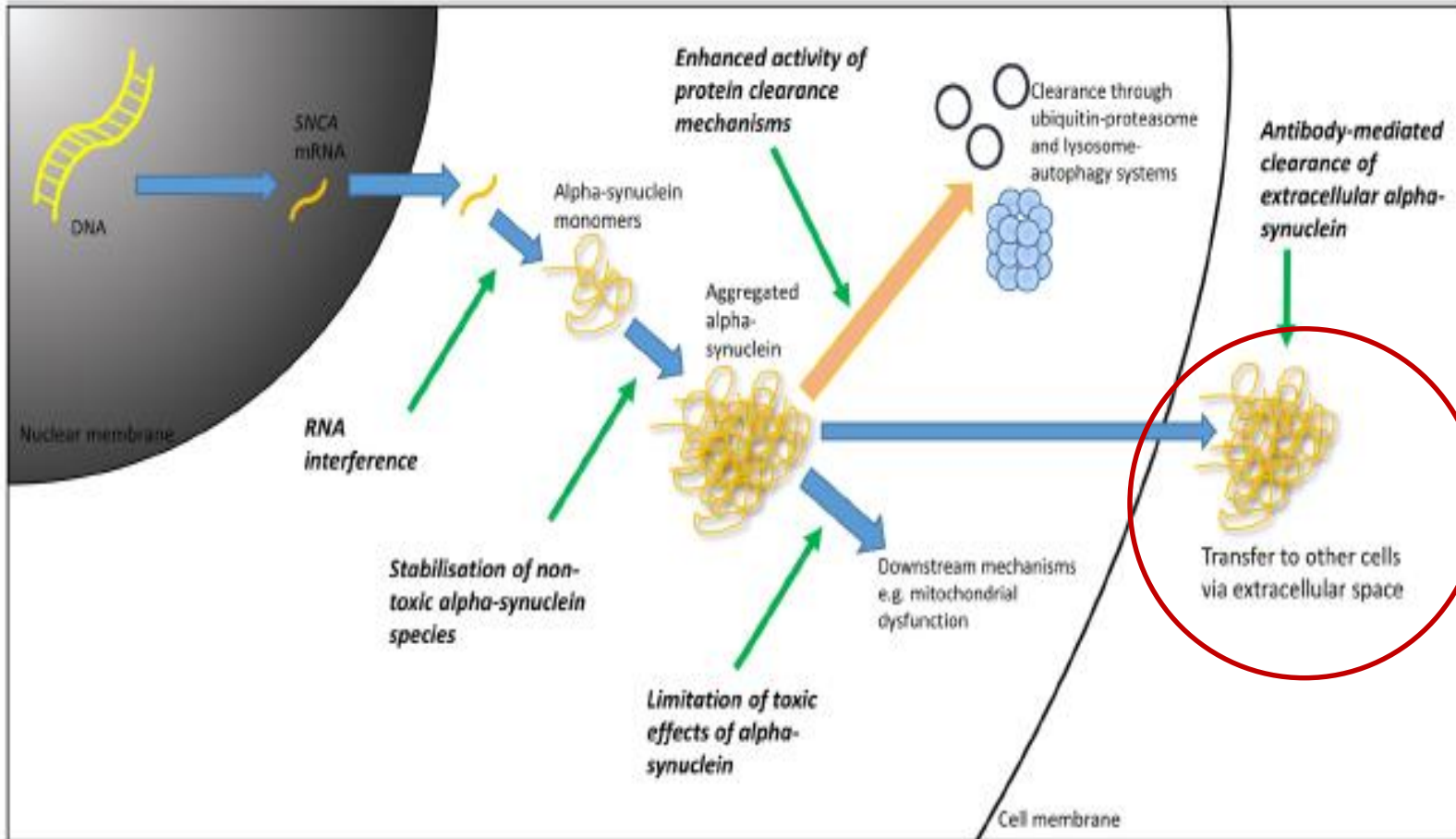
Beginnt Parkinson im Darm?



Verlauf des M. Parkinson



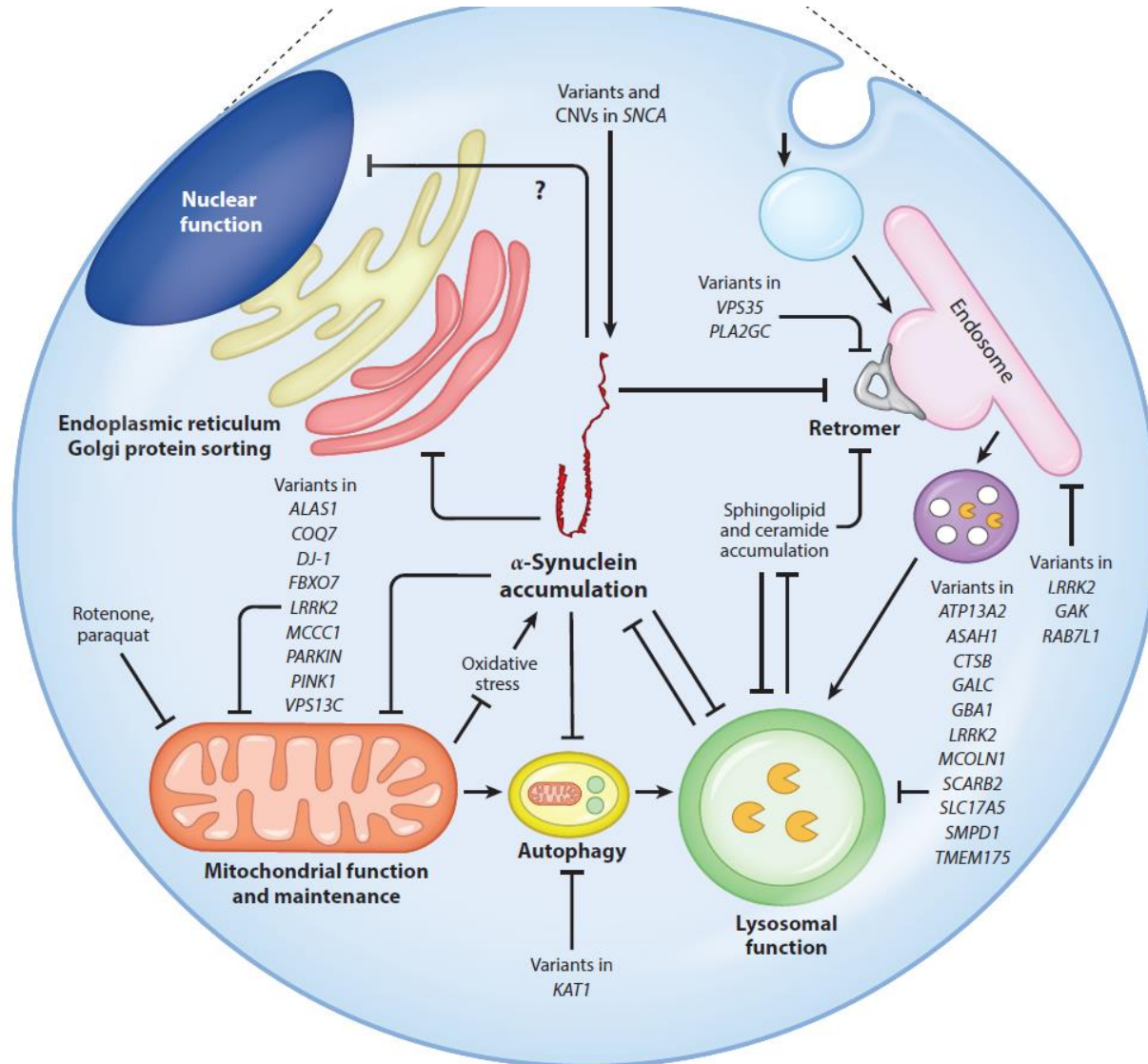
Therapeutische Ansatzpunkte im Alpha-Synuclein-Metabolismus



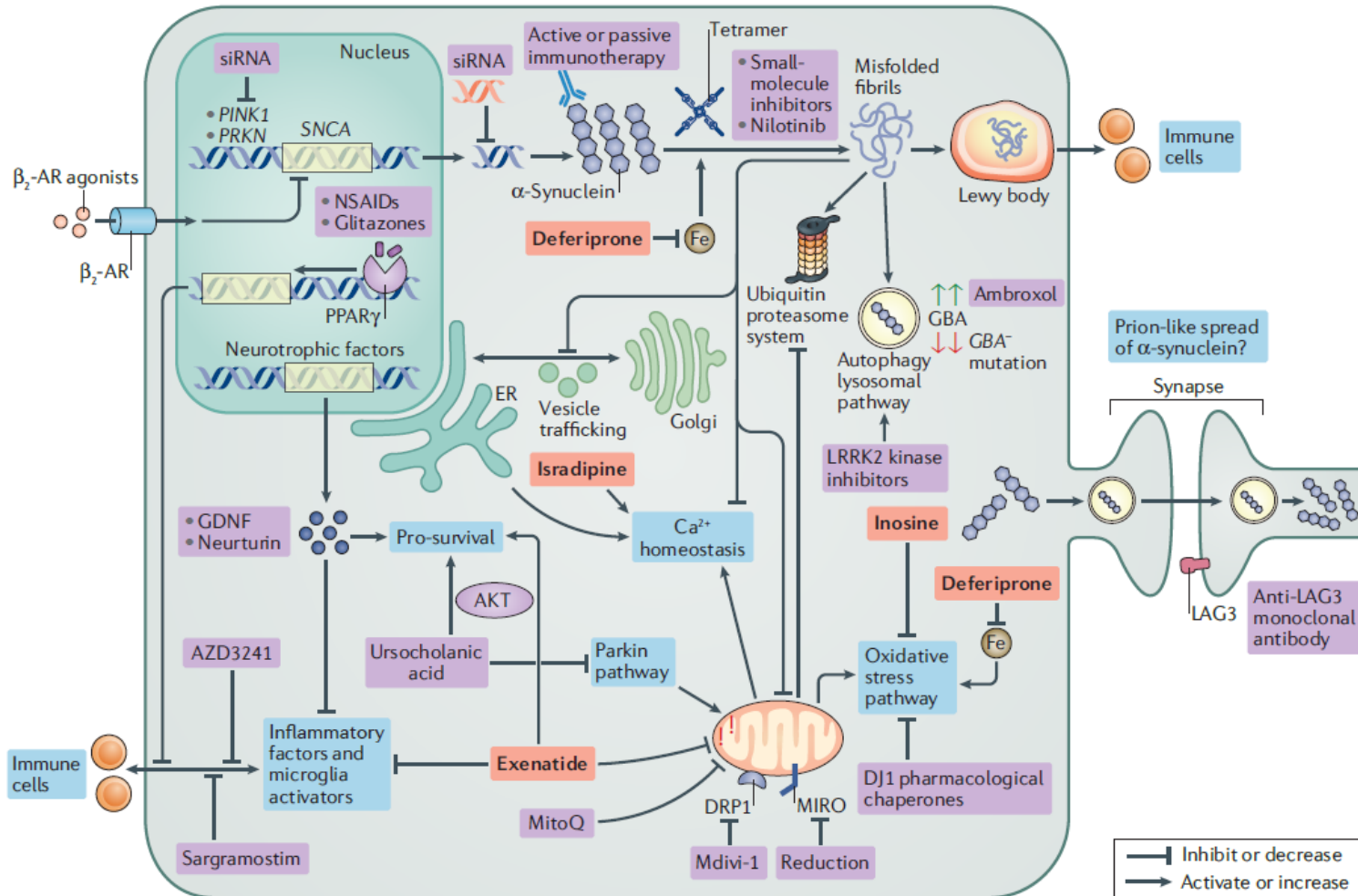
Stoker et al., 2018

In Erprobung Parkinson-Impfung (z.B. Affitope): Ziel Abbau von extrazellulärem, aggregiertem A-Synuclein, um transsynaptische Ausbreitung zu verhindern

Genetik



Viele andere Therapieansätze



Elkouzi et al., Nature Reviews 2018

- Meist Phase I Studien
- Noch keine definitiven Positivaussagen bzgl. klinischer Wirksamkeit mgl.

Key facts

- Geringe Heritabilität (<3% monogenetische Ursachen bekannt, ca. 15% Assoziation mit Polymorphismen)
- Alpha-Synukleinopathie mit Prionen-like Ausbreitung, beginnend im Bulbus olfactorius und enterischen Nervensystem
- Dopaminmangel verschiebt das funktionelle Gleichgewicht in kortikobasalen Schleifen zugunsten des indirekten, bewegungshemmenden Pfades
- Pathologische Oszillationen in diesen Schleifen korrelieren mit Parkinson-Symptomen