

Hans-Peter Ludin



# 200 Jahre Parkinsonsyndrom 1817–2017

Unter Mitwirkung von Jörg Rothweiler

Schwabe

1817, am Ende seiner Monographie *An Essay on the Shaking Palsy*, hat James Parkinson die Hoffnung geäußert, dass schon bald eine Behandlung gefunden werde, die zumindest das Fortschreiten der Krankheit aufhalten könne. Er konnte nicht ahnen, dass dieses Ziel auch nach 200 Jahren nicht erreicht sein würde. Es ist allerdings unbestritten, dass das Wissen über die Parkinsonkrankheit in dieser Zeit stark zugenommen hat und dass neue Behandlungen das Leben der Betroffenen erheblich erleichtern. Besonders in den letzten 50 Jahren – angespornt durch den Erfolg mit der Behandlung mit L-Dopa – sind grosse Forschungsanstrengungen unternommen und viele wichtige Erkenntnisse gewonnen worden, die den Patienten zugutekommen. Die Ursache oder die Ursachen der Krankheit sind aber immer noch nicht endgültig entschlüsselt, die Progredienz kann immer noch nicht gestoppt werden und gar eine Heilung ist nicht in Sicht.



Dieses eBook ist seitenidentisch mit der gedruckten Ausgabe und verfügt u.a. über folgende Funktionen: Volltextsuche, klickbares Inhaltsverzeichnis sowie Verlinkungen innerhalb des Buches und zu Internetseiten. Die gedruckte Ausgabe erhalten Sie im Buchhandel sowie über unsere Website [www.schwabeverlag.ch](http://www.schwabeverlag.ch). Dort finden Sie auch unser gesamtes Programm und viele weitere Informationen.

Hans-Peter Ludin

# **200 Jahre Parkinsonsyndrom 1817–2017**

Unter Mitwirkung von Jörg Rothweiler

Schwabe Verlag Basel

Publiziert mit Unterstützung der Schweizerischen Parkinsonvereinigung



© 2017 Schwabe AG, Verlag, Basel

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Das Werk einschliesslich seiner Teile darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in keiner Form reproduziert oder elektronisch verarbeitet, vervielfältigt, zugänglich gemacht oder verbreitet werden.

Lektorat: Regina Langensteiner, Barbara Handwerker Küchenhoff,  
Schwabe Verlag

Gesamtherstellung: Schwabe AG, Druckerei, MuttENZ/Basel, Schweiz

ISBN Print-Ausgabe 978-3-7965-3644-1

ISBN E-Book 978-3-7965-3648-9

[rights@schwabe.ch](mailto:rights@schwabe.ch)

[www.schwabeverlag.ch](http://www.schwabeverlag.ch)

Für Anita



## Inhalt

Vorwort .....	9
Wichtige Abkürzungen .....	12
1. James Parkinson .....	13
Beschreibungen aus der Zeit vor James Parkinson .....	14
Der grosse Verdienst von James Parkinson .....	15
<i>An Essay on the Shaking Palsy</i> unter der Lupe .....	16
Das Leben von James Parkinson (1755–1824) .....	22
2. Jean-Martin Charcot .....	27
Die ersten Jahrzehnte nach Parkinsons Publikation .....	27
Charcots Beiträge .....	30
Das Leben von Jean-Martin Charcot (1825–1893) .....	36
3. Der Durchbruch lässt auf sich warten .....	43
Die erfolgreiche Suche nach einer Pathologie .....	43
Postenzephalitisches Parkinsonsyndrom .....	48
Untersuchungen zum Rigor .....	51
Das lange Warten auf eine wirksame Behandlung .....	51
4. Die Einführung von L-Dopa: ein therapeutischer Durchbruch ....	57
L-Dopa und Dopamin .....	57
Die ersten Therapieversuche am Patienten .....	63
Die Einführung in die Klinik .....	66
L-Dopa plus Dekarboxylasehemmer wird zum Goldstandard ..	70
COMT-Hemmer .....	72
Intestinale (jejunale) Infusion von L-Dopa plus Carbidopa .....	73
5. Andere wichtige Medikamente .....	75
Anticholinergika .....	75
Dopaminagonisten .....	76
Amantadin .....	79
MAO-B-Hemmer .....	80

6.	Probleme der Langzeitbehandlung .....	83
	Motorische Komplikationen .....	83
	Psychische Komplikationen .....	86
7.	Neurotoxizität und Neuroprotektion .....	89
	Neurotoxine .....	89
	Ist L-Dopa neurotoxisch? .....	92
	Neuroprotektion .....	93
	Hat die dopaminerge Behandlung die Lebenserwartung der Patienten verändert? .....	94
8.	Renaissance der chirurgischen Behandlung .....	97
	Tiefe Hirnstimulation (THS) .....	97
	Zelltherapien .....	100
9.	Neue Einsichten in das Krankheitsbild .....	105
	Die Definitionen der Symptomatik ändern sich .....	105
	Atypische Parkinsonsyndrome .....	108
10.	Steht ein weiterer Durchbruch bevor? .....	111
	Die Rolle von $\alpha$ -Synuklein .....	111
	Die Braak-Stadien .....	112
	Entsteht das Krankheitsgeschehen im Magen-Darmtrakt? .....	114
11.	Glossar .....	117
12.	Literatur .....	133
13.	Schlagwort- und Namenverzeichnis .....	142
14.	Quellennachweis .....	148

## Vorwort

«Pigmei Gigantum humeris impositi plusquam ipsi Gigantes vident» («Zwerge, die auf den Schultern von Riesen stehen, sehen weiter als die Riesen selber»). Dieses Gleichnis wird – in dieser oder ähnlicher Form – oftmals Isaac Newton (1643–1727) zugeschrieben. Es ist jedoch mit Bestimmtheit wesentlich älter. Belegt wird dies unter anderem durch ein Kapitell der ehemals cluniazensischen Klosterkirche in Payerne im Kanton Waadt, welches aus dem 11. Jahrhundert stammt (Merton 1983) (Abb. 0.1). In dessen unterster Reihe sind die Riesen zu sehen. Darüber versinnbildlicht ein Ornament das Rad der Zeit, welches über die Riesen hinweggerollt ist. Und zuoberst sind die Köpfe der Zwerge zu sehen, die weiter sehen als die Riesen unter ihnen.

Jede Generation von Wissenschaftlern stützt sich auf das ab, was ihre Vorgänger geleistet haben. Die Erkenntnisse jeder Generation sind somit eine wichtige Stütze für die Nachfolgenden, welche dank der Errungenschaften ihrer Vorgänger über ein weiteres Gesichtsfeld verfügen als jene – auch wenn sie selbst vielleicht nur wenig Neues beizusteuern haben. Entsprechend verdient vieles

von dem, was heute als Selbstverständlichkeit gilt, unseren Respekt. Denn alles musste irgendwann zum ersten Mal gedacht, beobachtet und beschrieben werden – wie lange es auch her sein mag.

Für die Darstellung einer 200 Jahre dauernden Geschichte drängt sich zunächst eine chronologische Schilderung auf. Eine solche ist für die ersten rund 150 Jahre seit der erstmaligen Beschreibung der sichtbaren Symptome der Parkinsonkrankheit durch James Parkinson auch problemlos möglich. Die Darstellung der letzten 50 Jahre aller-



Abb. 0.1: Kapitell aus der ehemaligen Klosterkirche in Payerne.

dings ist wesentlich komplexer. Denn seit der Entdeckung der Wirkung von L-Dopa (Levodopa) auf die Parkinsonsymptomatik und dessen Einführung in die Klinik wurde die Forschung auf diesem Gebiet sehr stark intensiviert. Dies führt dazu, dass angesichts der verschiedenen Forschungsstränge eine rein chronologische Darstellung sehr verwirrend und unübersichtlich wäre.

Die Autoren haben sich daher entschlossen, die Entwicklung der einzelnen Wissensgebiete über den Zeitraum der letzten rund 50 Jahre hinweg einzeln zu beschreiben. Die Verbindungen zwischen den einzelnen Gebieten werden anhand zahlreicher Querverweise aufgezeigt, sodass im Ganzen ein einheitliches Bild entstehen kann. Eine medizinhistorische Schilderung sollte überdies auch für Nichtmediziner verständlich sein. Dennoch können Fachausdrücke nicht vermieden werden. Zugunsten einer möglichst einfachen Lesbarkeit des Textes werden diese nicht im laufenden Text, sondern in einem ausführlichen Anhang erläutert.

Die vorliegende Geschichte ist durch die Sichtweise des Kliniklers geprägt. Die Vorgänge auf zellulärer, subzellulärer oder gar molekularer Ebene werden daher nicht weiter vertieft. Auch tierexperimentelle Untersuchungen werden nur am Rande gestreift. Ein Grundlagenforscher hätte vermutlich andere Schwerpunkte gesetzt. Zur Vertiefung des Gesagten und zur weiterführenden Lektüre werden die in diesem Buch gemachten Aussagen durch Literaturzitate belegt. Laut PubMed, der amerikanischen Meta-Datenbank für Biomedizin, wurden in den letzten fünfzig Jahren auf dem interessierenden Gebiet rund 80000 Publikationen registriert. Angesichts dieser Überfülle wissenschaftlicher Publikationen wird bei den Literaturziten keine Vollständigkeit angestrebt.

Im Mittelpunkt des vorliegenden Werks steht das sporadisch auftretende idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), welches von anderen Formen des Krankheitsbildes, insbesondere den symptomatischen und atypischen Parkinsonsyndromen, abgegrenzt wird. Die Bezeichnungen *Paralysis agitans*, *Schüttellähmung*, *Parkinsonkrankheit* oder *Parkinson'sche Krankheit* sind weniger präzise, da sie von verschiedenen Autoren mit unterschiedlicher Fokussierung gebraucht werden. Den vollends schwammigen Begriff *Parkinsonismus* haben wir so gut als möglich vermieden.

Die Schweizerische Parkinsonvereinigung *Parkinson Schweiz* hat sich in grosszügiger Weise an den Herstellungskosten dieses Buchs beteiligt und sie hat uns für die Illustrationen freien Zugang zum Bildarchiv der Vereinigung gewährt. Besonders danken wir der Geschäftsführerin Frau Carmen Stenico, die unser Projekt von Anfang an mit grossem Wohlwollen und Interesse begleitet und unterstützt hat. Zu Dank verpflichtet für ihre finanzielle Unterstützung sind wir den Firmen AbbVie AG, UCB-Pharma AG und Zambon Schweiz AG.

Dem Schwabe Verlag in Basel danken wir für die Ausstattung des Buchs nach unseren Vorstellungen. Frau Dr. Barbara Handwerker Küchenhoff und Frau lic. phil. Regina Langensteiner haben die Publikation mit Kompetenz, Engagement und Einfühlungsvermögen begleitet. Ihnen gilt ein grosses Dankeschön. Herr Luca Schmid, Bern, hat uns bei der Herstellung von fotografischen Reproduktionen wertvolle und unkomplizierte Hilfe geleistet.

## Wichtige Abkürzungen

COMT	Katechol-O-Methyl-Transferase
DBS	Deep Brain Stimulation (siehe auch THS)
DDS	Dopamin-Dysregulations-Syndrom
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin; Synonym: Levodopa
DH	Dekarboxylasehemmer
HVA	Homovanillinsäure
ICD	Impulsive Compulsive Disorder (Impulskontrollstörung)
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LSVT	Lee Silverman Voice Training
MAO	Monoaminoxidase
MPP <sup>+</sup>	1-Methyl-4-Phenylpyridin
MPPP	1-Methyl-4-Propionoxypiperidin
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MSA	Multisystematrophie
N.	Nervus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nucl.	Nucleus = Kern
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
RBD	REM Sleep Behavior Disorder (REM-Schlaf-Verhaltensstörung)
SPECT	Single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
THS	Tiefe Hirnstimulation (siehe auch DBS)
UPDRS	United Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. James Parkinson

Im Jahre 1817, also 200 Jahre vor dem Erscheinen dieses Buches, hat James Parkinson (1755–1824) das Krankheitsbild, welches heute seinen Namen trägt, in *An Essay on the Shaking Palsy* erstmals beschrieben. Von der Originalausgabe, die bei *Sherwood, Neele and Jones* in London erschienen ist, sind heute nur noch sechs Exemplare erhalten (fünf in britischen Bibliotheken, eines im Privatbesitz in den Vereinigten Staaten) (Abb. 1.1). Es sind aber verschiedene Nachdrucke, zum Teil als Faksimile, erhältlich (z.B. Critchley 1955, Gardner-Thorpe 1988, Morris 1989).

James Parkinsons 66 Druckseiten umfassendes Werk besticht bis heute durch die Klarheit, die Genauigkeit und die Gradlinigkeit der Darstellung der

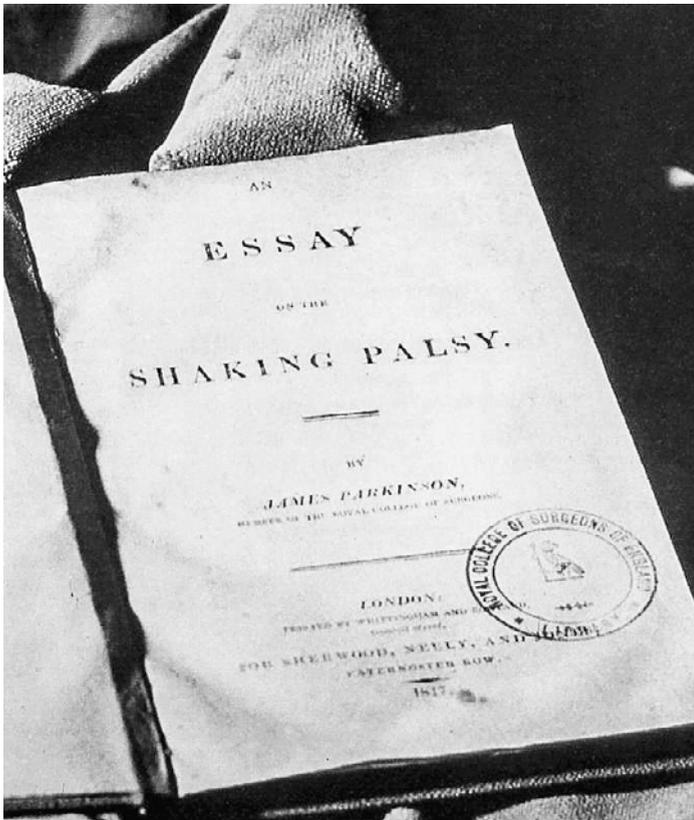


Abb. 1.1:  
Titelseite von  
Parkinsons  
Monographie.

Symptomatik, des Verlaufs aber auch der Beschwerden der Patienten. Thomas Buzzard (1831–1919) (zitiert nach Hurwitz 2014) lobte das Buch anno 1882 mit den Worten «so graphic and admirable a description» und McMenemey (1955) nannte es «an account unsurpassed in the annals of medicine». Zweifellos gehört die Monographie von James Parkinson heute zu den Klassikern der medizinischen Literatur.

### Beschreibungen aus der Zeit vor James Parkinson

Man fragt sich, weshalb über eine Krankheit, die in unbehandeltem Zustand doch recht augenfällig ist, nicht schon deutlich früher berichtet wurde. War James Parkinson wirklich der Erste, der genau hinschaute? Oder gab es die Krankheit vorher vielleicht noch gar nicht?

Beides ist kaum vorstellbar. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Krankheit, die vorwiegend ältere Menschen betrifft, vor zweihundert Jahren deutlich seltener war als heute. Immerhin betrug die durchschnittliche Lebenserwartung während des Altertums gerade einmal 18 Jahre, im Mittelalter kaum mehr als zwanzig Jahre und im 17. und 18. Jahrhundert dauerte ein durchschnittliches Menschenleben nur 25 respektive dreissig Jahre. Zu Lebzeiten von James Parkinson lag die Lebenserwartung im Schnitt bei rund vierzig Jahren.

Mitbedingt wurde die kurze Lebensdauer zu einem beträchtlichen Teil durch die hohe Säuglings- und Kindersterblichkeit. Hatte ein Mensch jedoch erst einmal das zwanzigste Lebensjahr unbeschadet erreicht, hatte er durchaus gute Chancen, fünfzig, sechzig oder mehr Jahre alt zu werden. Doch viele Menschen wurden zu James Parkinsons Zeiten häufiger durch eine Infektionskrankheit, eine Hungersnot oder einen Krieg dahingerafft als heute. Aktuell beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung in den Industrienationen mehr als achtzig Jahre. Entsprechend erreicht auch eine deutlich grössere Anzahl von Menschen ein Alter, in dem das Auftreten des Parkinsonsyndroms überhaupt wahrscheinlich wird. Und mit der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft wird die Zahl der Betroffenen wohl weiter steigen.

Trotz der geringeren Wahrscheinlichkeit, einem Parkinsonpatienten zu begegnen, beschrieben verschiedene Wissenschaftler und Gelehrte in den Jahrhunderten vor James Parkinson Krankheitssymptome, die aus heutiger Sicht zumindest an ein Parkinsonsyndrom denken lassen. So schrieb etwa Erasistratos, der um 300 v. Chr. in Alexandrien wirkte, über eine paradoxe Lähmung: «[...] so dass der Umhergehende plötzlich zum Stehen komme, nicht weiter gehen könne und dann doch wieder gehen könne.» Auch Galen von Pergamon (ca. 130–215) lieferte Beschreibungen für verschiedene Tremorformen, die