

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

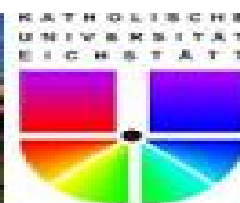
Инновации в диагностике и терапии болезни Паркинсона

Wolfgang Fischer

Доктор Вольфганг Фишер



Oberarzt Neurologie der KBG



Univ.-Doz. Sozialmedizin
Kath. Universität Eichstätt

16.05.2011

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Definition

- **klinisch:** neurodegeneratives Syndrom mit chronisch-progredientem Verlauf (hypokinetisch-hyperton/Tremor-dominant)
- **pathogenetisch:** Degeneration nigrostriataler Dopamin-Neurone
- **ätiologisch:** idiopathisch vs. symptomatische Formen

„ Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action even when supported; with a propensity to bend the trunk forward [...], the senses and the intellects being uninjured.“

James Parkinson (1817)

Определение

- **По клинике:** нейро-дегенеративный синдром с хронически-прогрессирующим течением (гипокинетически-гипертензивно-тremордоминантный)
- **По патогенезу:** Дегенерация дофаминовых нейронов в области черной субстанции (Subst. nigra)
- **По этиологии:** Идиопатические & симптоматические формы

„ непроизвольные дрожательные движения, ослабление мышечной силы, ограничение активности движений, туловище больного наклонено вперед, ходьба переходит в бег, при этом чувствительность и интеллект больного остаются сохраненными.“

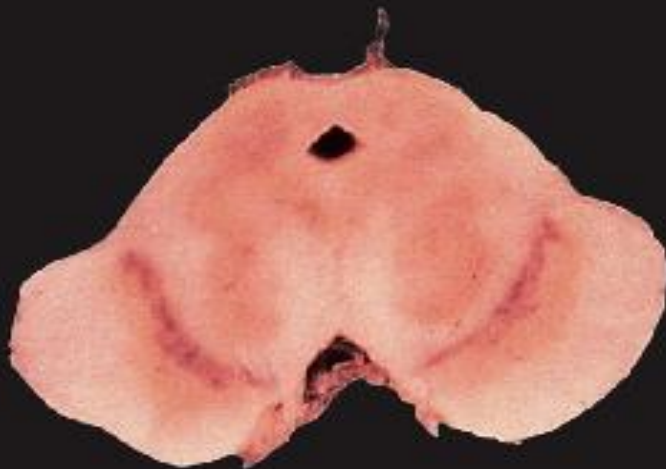
Джеймс Паркинсон (1817)

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

По патогенезу: Дегенерация дофаминовых нейронов в области черной субстанции (Subst. nigra)

Neuropathologische Veränderungen bei Parkinson - Patienten

Makroskopischer Befund mit depigmentierter Substantia nigra



здоров



Синдром Паркинсона

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Иновации в диагностике и терапии болезни Паркинсона

James Parkinson,
1817:

„An Essay on the
Shaking Palsy“



Leonardo da Vinci,
um 1500:

„..... wenn Du sie, die
Gefährlichen / rucron/den
und Angepresnnten ihre
zitternden Glieder
bewegen siehst, Kopf und
Hände, ohne Erlaubnis
ihrer Seele, die mit all ihrer
Kraft den Gliedern nicht zu
verbielen vermag, zu
zittern.“

Джеймс
Паркинсон, 1817:

„ Эссе о
дрожательном
параличе“



Леонардо да Винчи,

15 век:

.....когда ты видишь , как
их, парализованные,
скованные и
напряженные конечности
двигаются, и им ни мозг
ни руки всеми усилиями
не в состоянии запретить
трястись.“

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Meilensteine der Parkinson -Forschung

- **1817:** **J. Parkinson** - „Essay on the Shaking Palsy“
- **1873:** **Charecot** - Beschreibung des Krankheitsbildes & erste Therapieansätze
- **1919:** **Trétiakoff** - Entdeckung der Zelldegeneration in der Substantia nigra als anatomisches Substrat
- **1957:** **Carlsson** - Entdeckung des Dopaminmangels im Striatum als biochemisches Substrat (Nobel Preis 2000)
- **1979:** **Davis** - Erforschung des Pathomechanismus anhand des MPTP-Modells
- **aktuell:** Erforschung genetischer und neuroprotektiver Faktoren

Historie

История и основы развития болезни Паркинсона

- **1817:** **Д. Паркинсон** - „Эссе о дрожательном параличе“
- **1873:** **Жан-Мартин Шарко** – Описание картины болезни & первые введения в терапию
- **1919:** **Третьяков** – Открытие клеточной дегенерации в субстанции nigra как анатомический субстрат
- **1957:** **Арвид Карлссон** – Открытие сниженной концентрации допамина в базальных ганглиях головного мозга (нобелевская премия 2000)
- **1979:** **Дэвис** – Исследование патомеханизма на основе МФТП модели (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)
- **Акту-ально:** Исследования генетических и нервнопротективных факторов

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapeutische Meilensteine – Medikamentöse Therapie

- 1946:** erste synthetische Anticholinergika
- 1961:** **Birkmayer & Hornykiewicz** - klinischer Einsatz von L-Dopa
- 1969:** **Schwab** - Entdeckung der Antiparkinson- Wirkung von Amantadin
- 1963:** **Birkmayer** - klinischer Einsatz von L-Dopa + Decarboxylasehemmer
- 1974:** **Calne** - Einführung der Dopamin-Agonisten
- 1975:** **Birkmayer** - Einsatz von MAO-B Hemmer
- 1997:** klinische Einführung der COMT-Hemmer


История развития принципов лечения и медикаментозной терапии

- 1946:** первые синтетические антихолинергические средства
- 1961:** **Биркмайер & Хорникевиц** – клиническое применение медикамента леводопа
- 1969:** **Шваб** – Открытие антипаркинсонного действия амантадина
- 1963:** **Биркмайер** – клиническое применение L-ДОФА+ингибитор разрушения декарбоксилазы
- 1974:** **Калне – Введение** агонистов дофаминовых D2 рецепторов
- 1975:** **Биркмайер** – введение ингибиторов моноаминоксидазы
- 1997:** клиническое введение ингибиторов катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ)


Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapeutische Meilensteine - Operative Verfahren

Historie

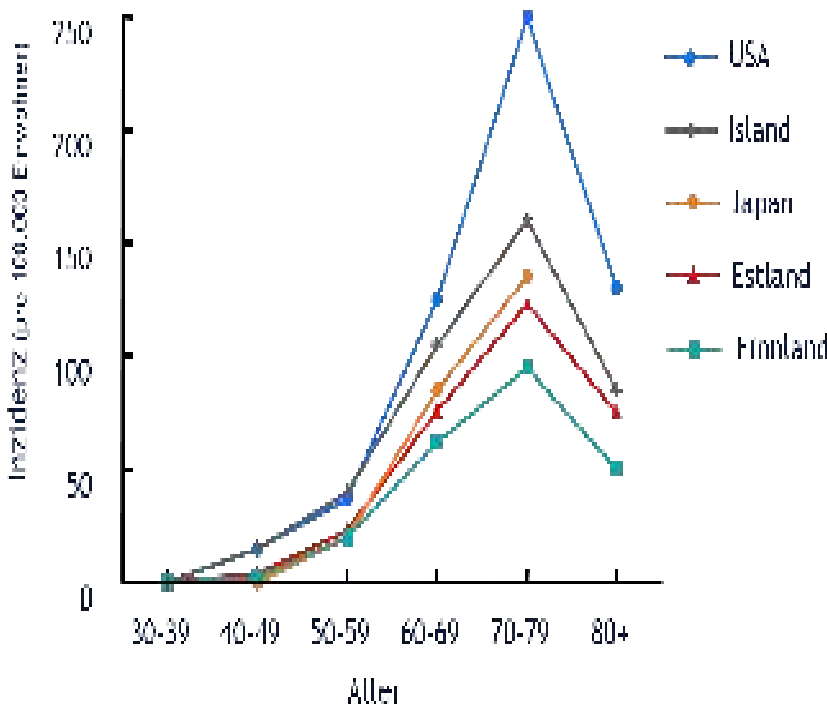
- 
- 1954:** **Hassler & Riechert** - erste stereotaktische Operationen
 - 1988:** **Lindvall/Freed/Spencer** - Transplantation von embryonalem Gewebe
 - 1991:** **Pollack et al.** - Einführung der Tiefenhirnstimulation
 - 1999:** **Svendsen et al.** - Erforschung des therapeutischen Einsatzes von neuronalen Stammzellen
 - 2001:** **Watts et al.** - Implantation von dopaminergen Epithelzellen aus der Retina

История развития методов оперативного лечения

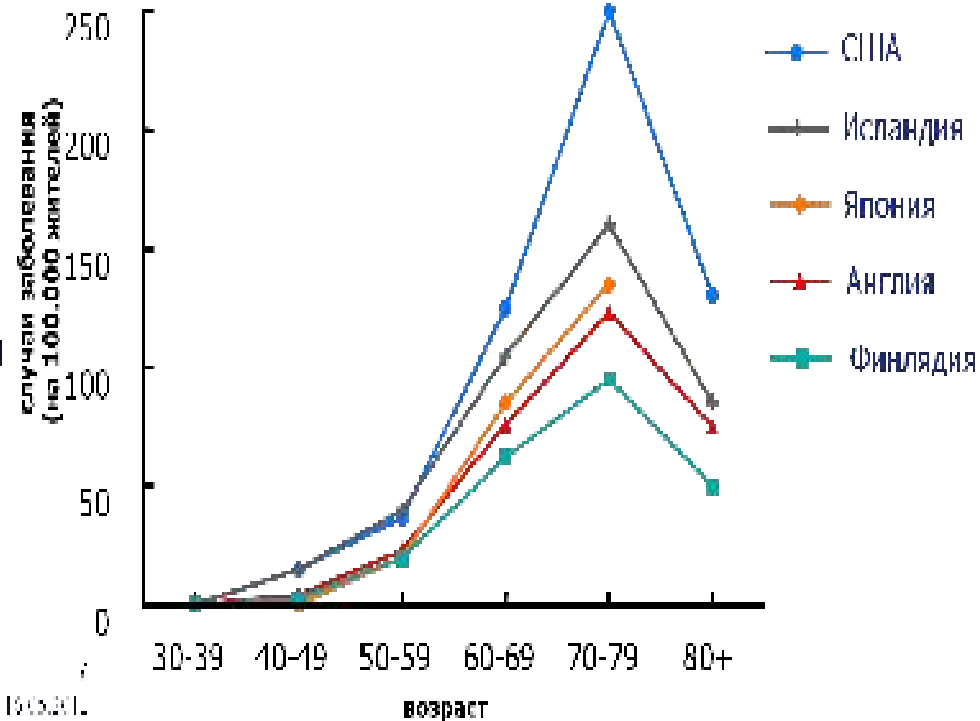
- 
- **1954:** **Хасслер & Рихерт** – первые стереотаксические операции
 - **1988:** **Линдаваль/Фрид/Спенсер** – Пересадка дофаминовых клеток человеческого эмбриона
 - **1991:** **Поллак** – введение глубокой стимуляции мозга
 - **1999:** **Свендсен** – исследование терапевтического применения нервных стволовых клеток
 - **2001:** **Ваттс** Имплантация дофаминсодержащих эпителиальных клеток из сетчатки

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson-Syndroms

Alterspezifische Häufigkeit – Parkinson als typische neurodegenerative Alterskrankung



Возрастная частота заболевания – синдром Паркинсона как типичное неврологическое возрастное заболевание



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Klinische Ausprägungstypen: 1. Tremordominant

Differentialdiagnose: Essentieller Tremor !!

Ярко выраженные клинические типы:
1. Тремор доминантный



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Klinische Ausprägungstypen: 2. Hypokinetisch – rigider Typ

Ярко выраженные клинические типы:
2. гипокинетически-ригидный тип



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Klinische Ausprägungstypen: 3. Äquivalenztyp

**Ярко выраженные клинические типы:
3. эквивалентный тип**



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Herausforderungen bei der opt. Patientenbetreuung

• Frühstadium:

- diagnostische Probleme
- Auswahl der optimalen Therapie
- neuroprotektive Ansätze?

• mittleres Stadium:

- Nachlassen der L-Dopa Wirkung
- zunehmende Einengung des therapeutischen Fensters durch fortschreitende Neurodegeneration

• Spätstadium:

- allgemeine Verschlechterung
- L-Dopa Spätsyndrom und weitere Nebenwirkungen

Сложности при выборе оптимального лечения

Ранняя стадия:

- ❑ Постановка правильного диагноза
- ❑ Выбор оптимального лечения / терапии
- ❑ Нейропротективные аспекты

Средняя стадия:

- ❑ Снижение действия леводопы
- ❑ Ограничение терапевтических возможностей из-за прогрессирующей дегенерации нервной системы

Поздняя стадия:

- ❑ Ухудшение общего состояния
- ❑ Пик дозы Л-леводопы и побочные эффекты

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

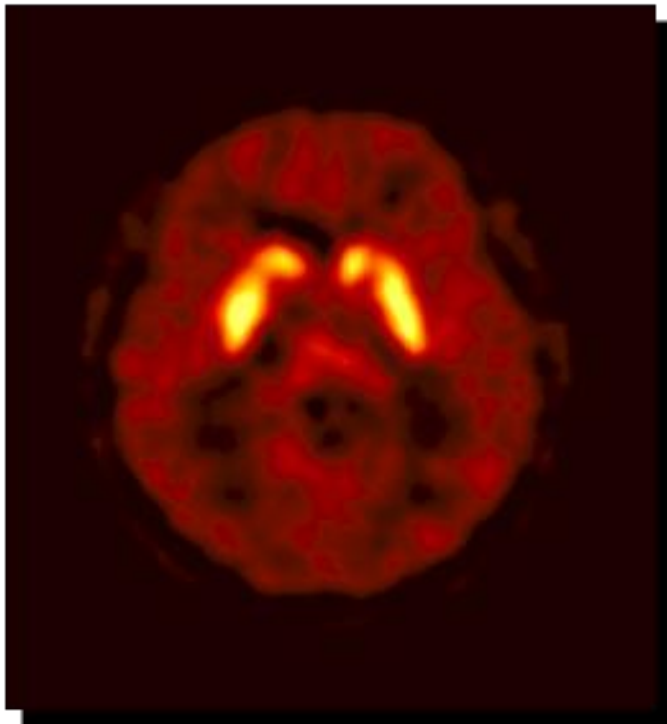
Was gibt es Neues
in Diagnostik und Therapie?

**Что есть нового
в диагностике
и лечении?**

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

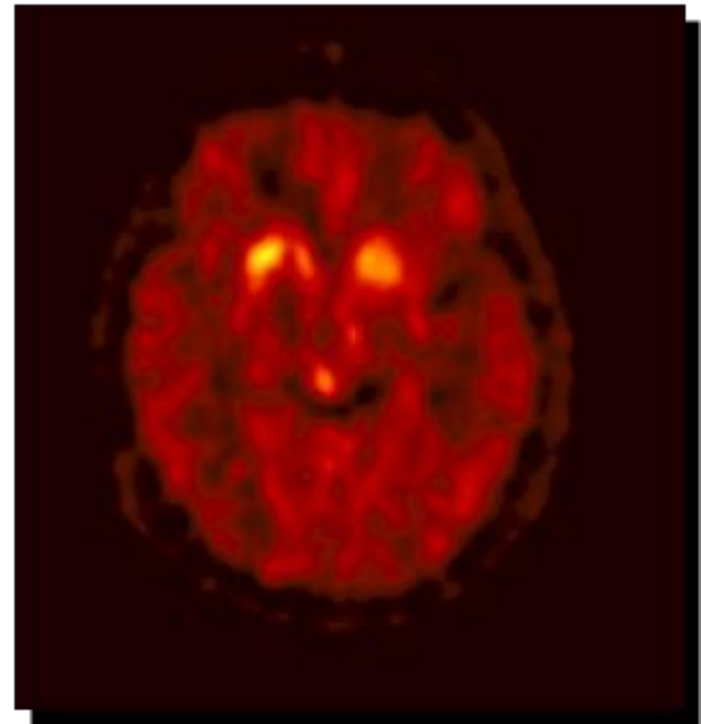
Diagnostik, Beispiel PET :

здоров
GESUND



Пример диагностики PET :

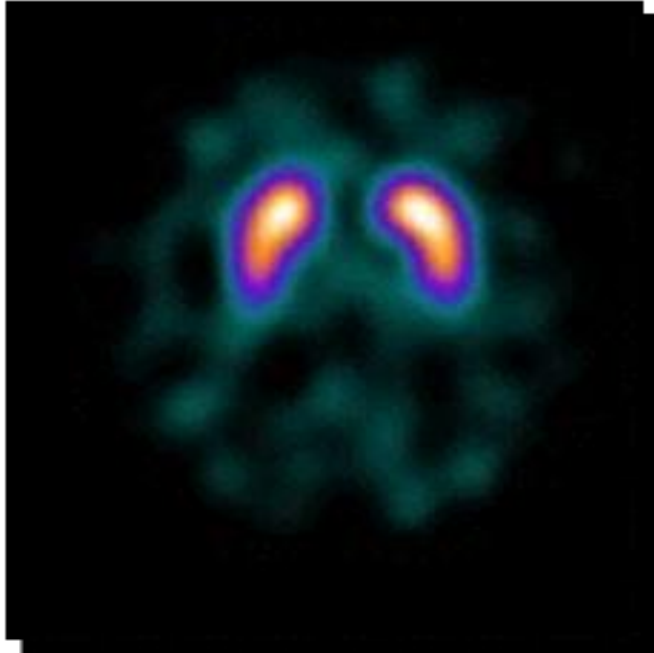
Синдром Паркинсона
M. PARKINSON



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

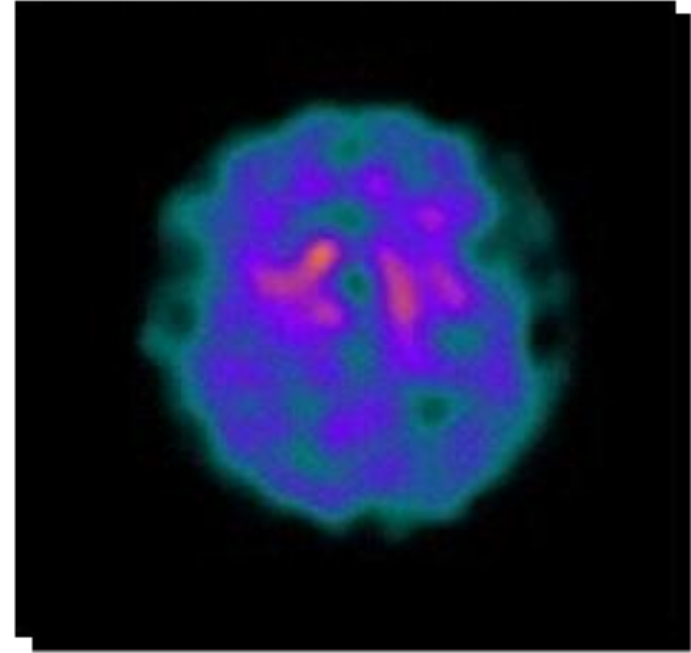
Diagnostik, Beispiel: SPECT (I123 beta-CIT)

здоров
GESUND



Пример диагностики : SPECT (I123 beta-CIT)

Синдром Паркинсона
M. PARKINSON



Patientenaufnahmen Prof. H. Reichmann, Universitätsklinikum Dresden

Обследование пациентов, проф. Х. Райхманн, Университетская клиника Дрездена

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

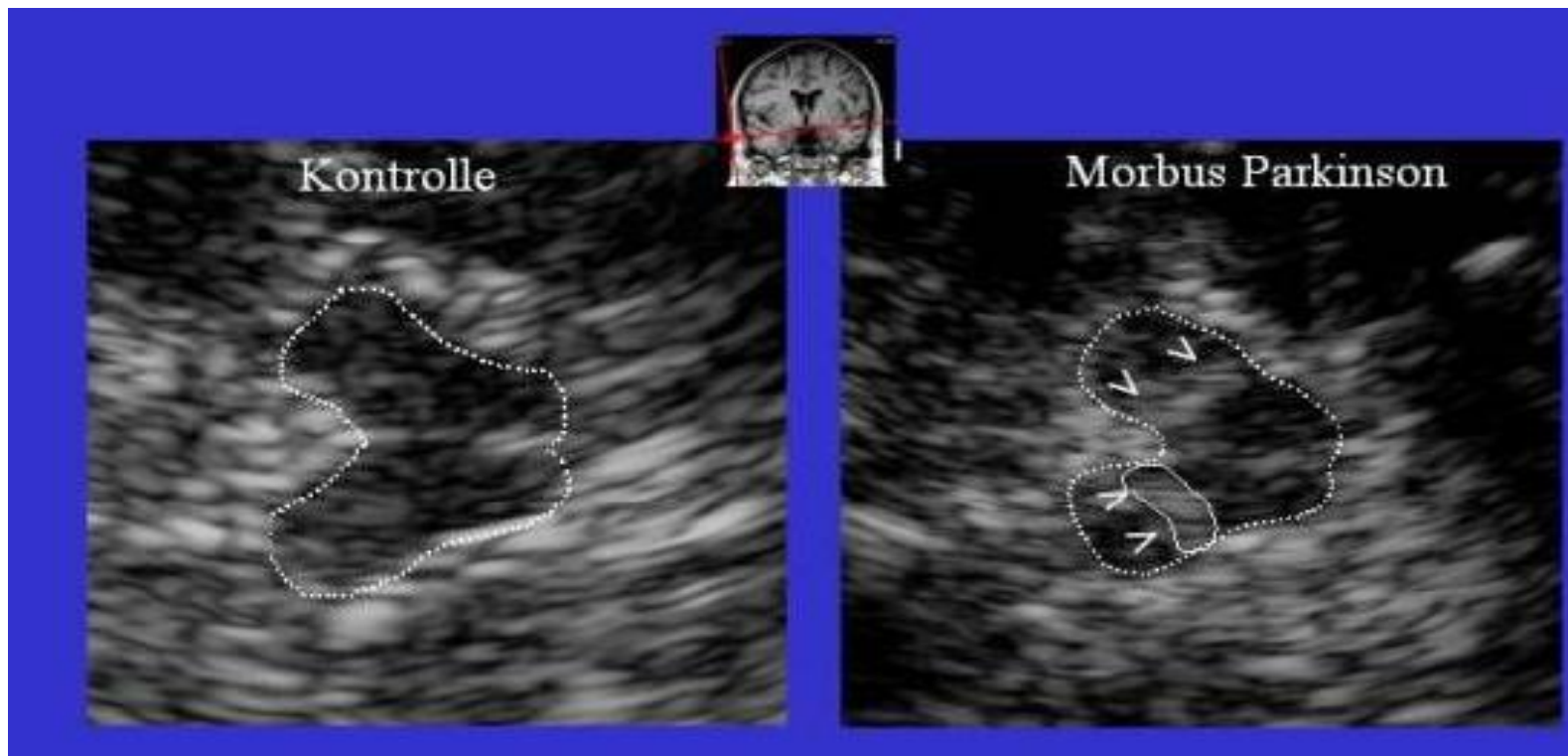
Diagnostik,
Beispiel:Hirnsongrafie

Пример диагностики:

мозгя Сонография

здоров

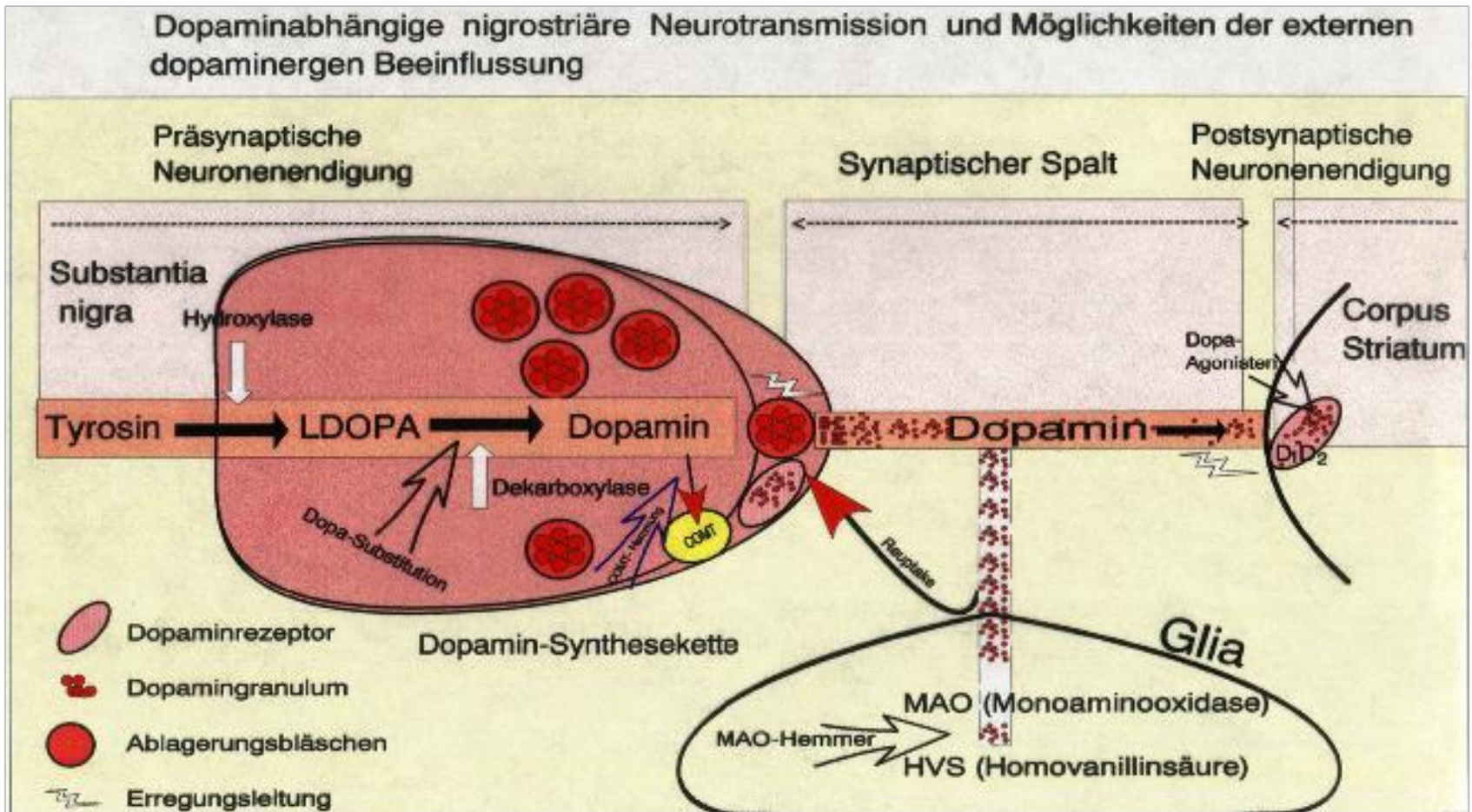
Синдром Паркинсона



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson-Syndroms

Neurophysiologisch basierte Therapiemöglichkeiten:

Методы лечения на невро-физиологической основе:



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie:

1. Medikamentös

- a L – DOPA – Substitution (Duodopa-Pumpe)
- b Dopaminagonisten - Applikation
 - APOMORFIN (Apomorphin)
 - Neupro Pflaster (Rotigotin = nicht ergot- Agonist)

2. Chirurgisch

Selektive Tiefenhirnstimulation

Лечение:

1. Медикаментозное

- Л-Дофа – Замещение (Дуадopa-пумпа)
- Агонист допаминовых рецепторов - Допамин
- Апоморфин
- Neupro® Ротиготин

2. Нейрохирургическое

- Селективная глубокая стимуляция мозга

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie: Beispiel L-Dopa intraduodenal:

**Пример медикаментозного лечения:
внутридуоденальное введение Л-Допы:**



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie, Beispiel

Dopaminagonistenapplikation

- APO- Go (Apomorphin):

1. Als Bolus (Pen)
2. Als Infusion (s.c.)

Пример медикаментозного лечения:
применение агонистов допаминовых рецепторов:

- APO- Go (Апоморфин):

- инъекция (Pen)
- как внутривенное капельное введение (подкожно)

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie, Beispiel

Dopaminagonistenapplikation

- Neupro- Pflaster

(Rotigotin = nicht-ergot.-Agonist)

= tonische Stimulation vorwiegend der D3 / D2 /
D1- Rezeptoren

Пример медикаментозного лечения: Neupro®-пластырь

Нейпро-пластырь

(Ротиготин = non-ergot.-Agonist)

= преимущественно стимуляция рецепторов: **D3/D2/D1**

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie, Beispiel: „Parkinsonpflaster“

Пример медикаментозного лечения:
Neupro®-пластырь

 Neupro®

Внешний вид



Aussehen

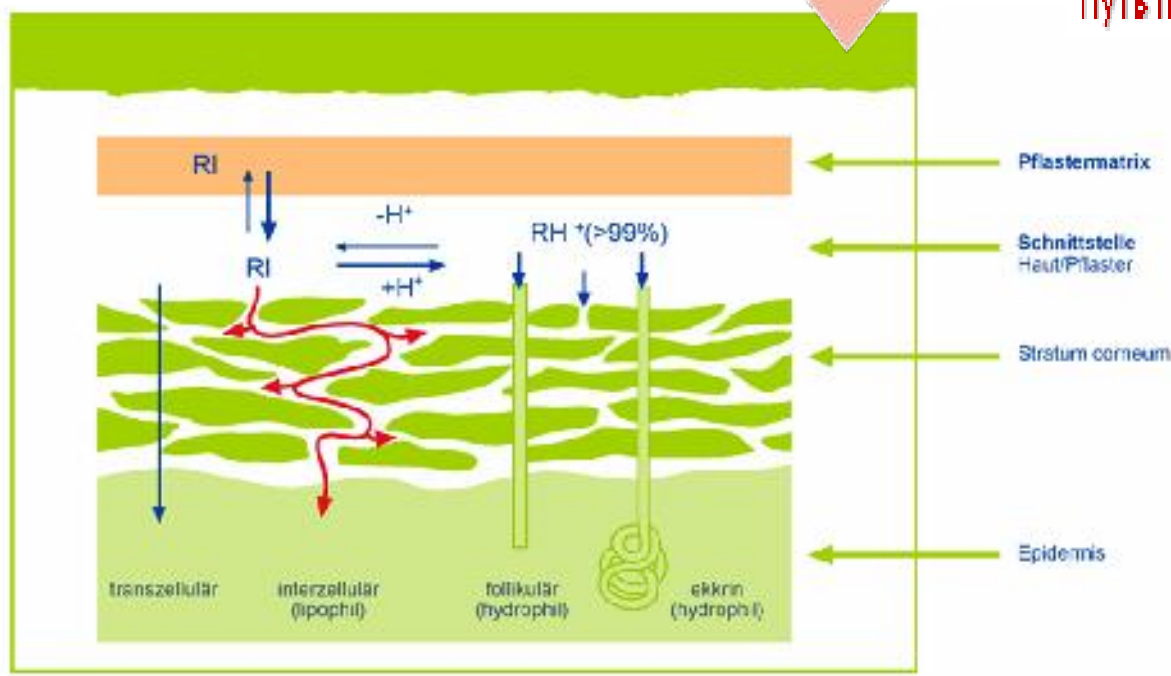
Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie, Beispiel: „Parkinsonpflaster“

Пример медикаментозного лечения: Neupro®-пластырь

Weg durch
die Haut

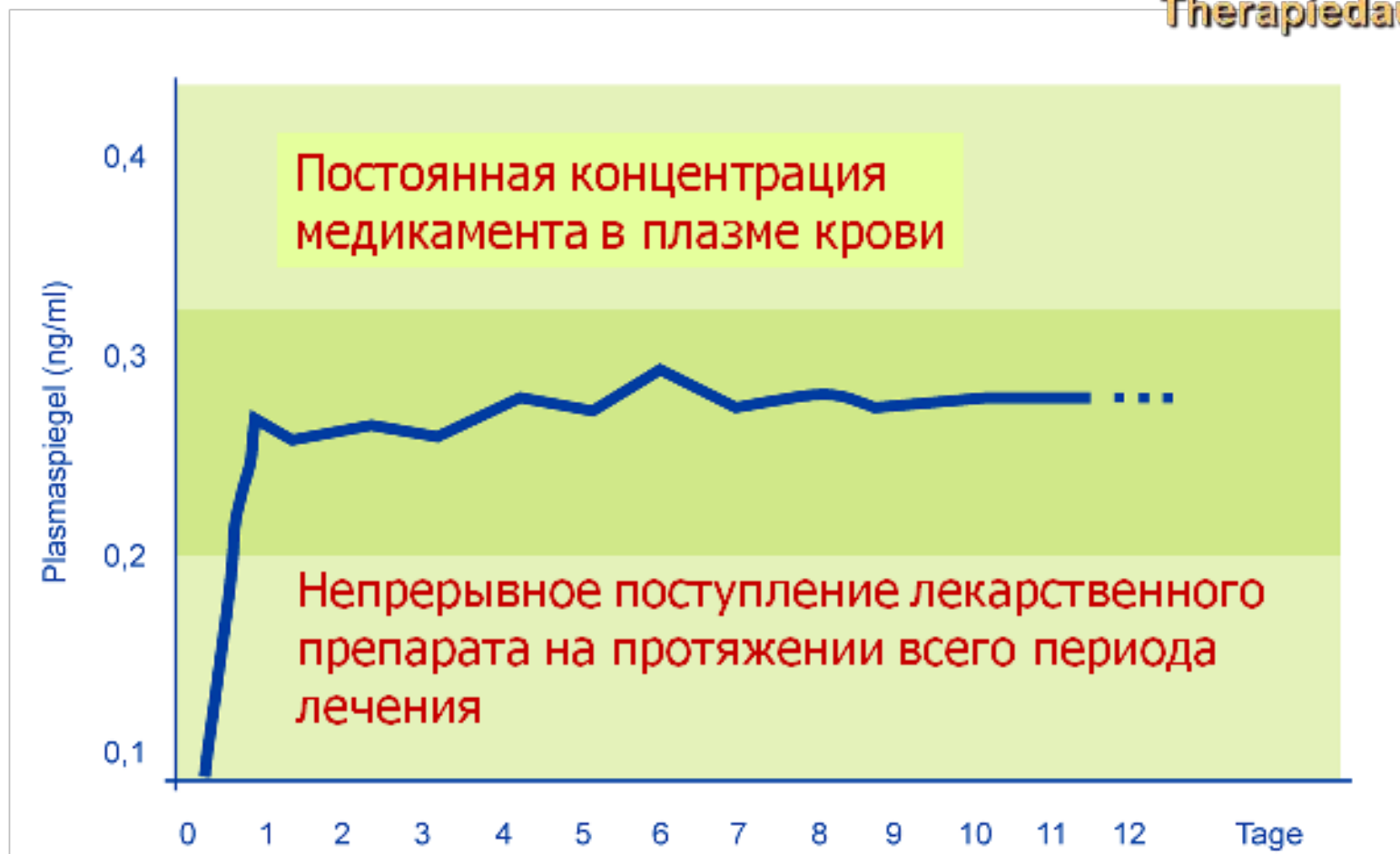
Путь проникновения через кожу



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Пример медикаментозного лечения:
Neupro®-пластырь

Kontinuierliche
Wirkstoff-Zufuhr
über die gesamte
Therapiedauer



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Anwendungsvorteile: 1.: Sehr gute Steuerbarkeit

Terminale
Halbwertszeit
5 - 7 Stunden

Nach Entfernen des Pflasters sofortiger Stopp der Wirkstoff-Zufuhr

Преимущества применения:

1. Удобство

Период
полураспада
5-7 часов

После удаления пластыря проникновение лекарственного препарата немедленно прекращается

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Anwendungsvorteile:

2. Keine Magen-Darm-Passage

- Kein first-pass-Effekt
- Gute Kombinierbarkeit
- In einer Interaktionsstudie mit L-Dopa/Carbidopa keine wechselseitige Beeinflussung der Pharmakokinetik

Преимущества применения:

2. Отсутствие прохождения по желудочно-кишечному тракту

- Отсутствие „эффекта первого прохождения“ (first-pass effect)
- Хорошая возможность комбинирования с другими препаратами
- В интерактивном исследовании с леводофой/карбидофой - отсутствие взаимовлияния фармакокинетики

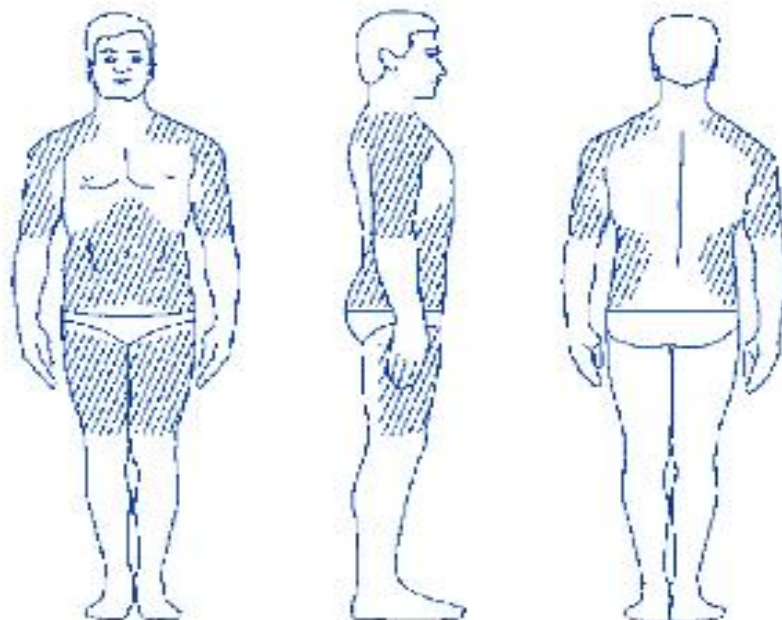
Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie, Beispiel: „Parkinsonpflaster“

Пример медикаментозного лечения:
Neupro®-пластырь

„rollierende Applikation“

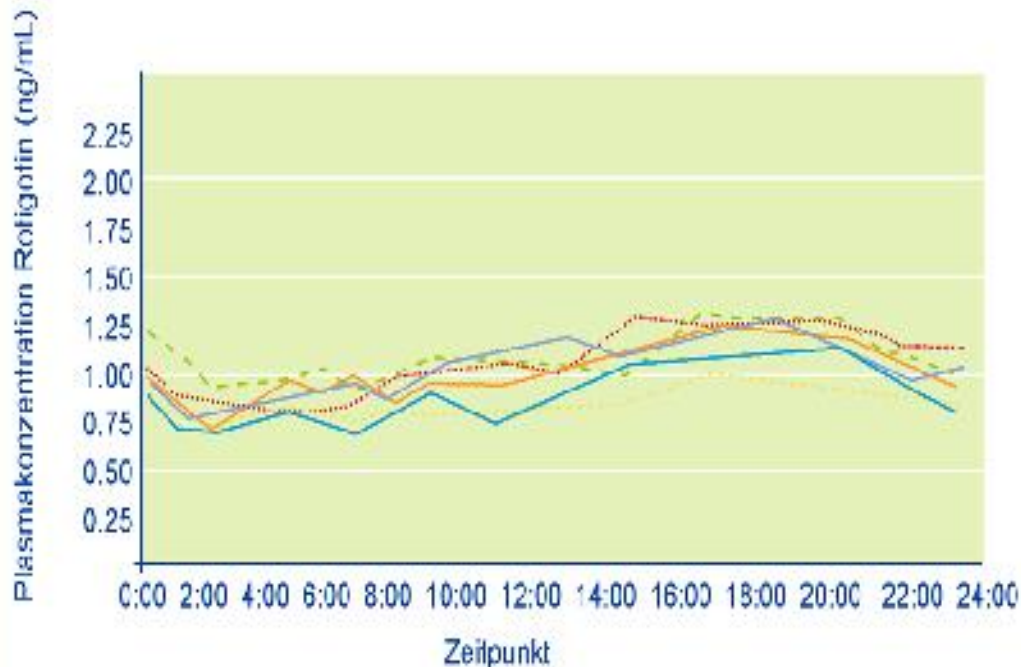
Места аппликации пластыря



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Пример медикаментозного лечения: **Neupro®-пластырь**

Keine Resorptionsunterschiede bei „rollierender Applikation“



Applikations-
stellen

- Flanke
- Oberschenkel
- Schulter
- Oberarm
- Bauch
- Hüfte

n = 63
Dosierung:
8 mg/24 h

Место
апликации
пластыря

- Туловище (бок)
- Нижняя часть бедра
- Плечевой сустав
- Плечо
- Живот
- Верхняя часть
бедр

Gute Hautverträglichkeit

Bei rollierender Applikation führten nur bei 7% der Patienten lokale Hautreaktionen zur vorzeitigen Beendigung der Therapie*

Малая вероятность проявления аллергических реакций на коже
(лишь у 7% пациентов лечение было преждевременно прервано из-за местных аллергических реакций)

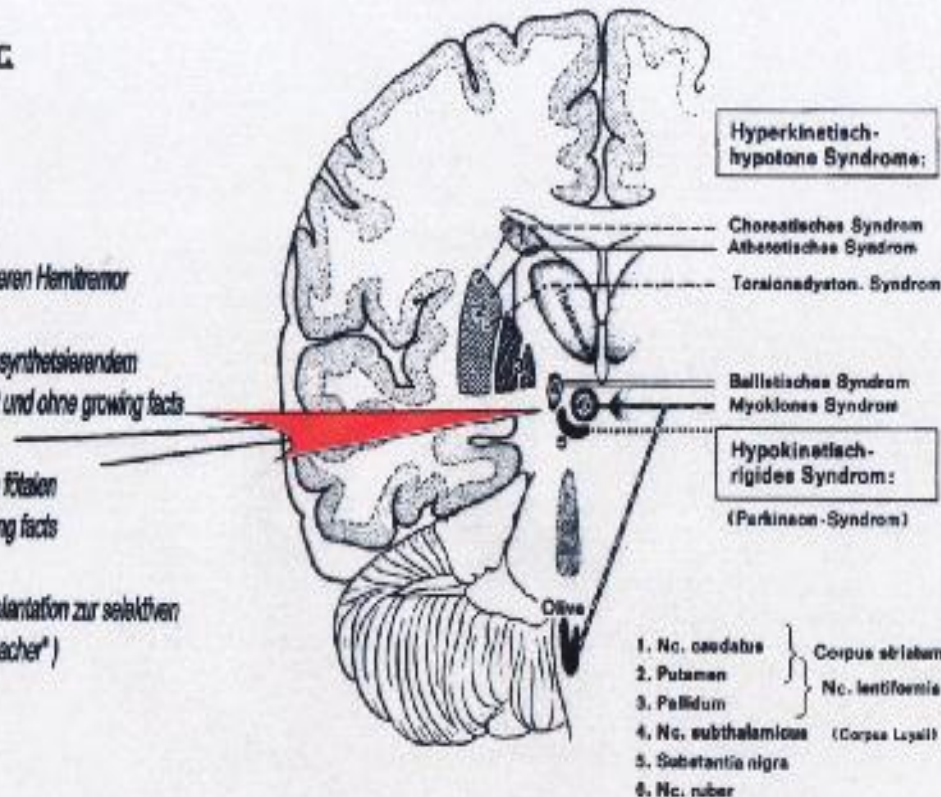
Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Therapie - Operative Verfahren

Нейрохирургическое лечение:

Operativer Zugang für:

- 1: Kontralaterale Subthalamotomie bei andernfalls therapieresistentem schweren Hemiballismus
- 2: ipsilaterale Implantation von dopaminsynthetisierendem chromaffinen Nebennierengewebe mit und ohne growing facts
- 3: ipsilaterale Implantation menschlichen Fötalen Mittelhirngewebes mit und ohne growing facts
- 4: ipsilaterale stereotaktische Sondenimplantation zur selektiven Elektrostimulation ("Mittelhirnschnittmacher")



Стереотаксические разрушающие или стимулирующие операции на глубинных структурах мозга, вживление электродов с их электростимуляцией.

Сравнительно небольшая по объему операция, которая производится через отверстие в черепе, сделанное под местным наркозом с применением стереотаксического аппарата

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Aktuelles klinisches Verfahren: selekt. tiefe Hirnstimulation

Актуальные клинические приемы электростимуляция (120 Hz) раженных участков мозга:

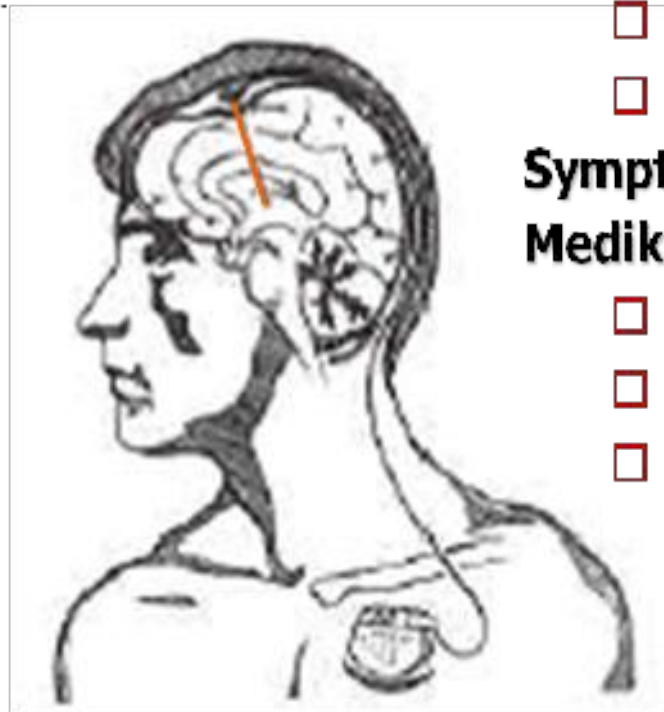
- Überstimulation (120 Hz) in betroffenen Hirnarealen:

- Nucleus subthalamicus
- Globus pallidus
- Thalamus

- Symptom- und Medikamentenreduktion

- Tremor
- Hypo-/Hyperkinesien
- L-Dopa Einspareffekt

- invasiv, reversibel



- Nucleus subthalamicus
- Globus pallidus
- Thalamus

Symptom- und Medikamentenreduktion

- Tremor
 - Гипо- / Гиперкинез
 - Снижение дозы Л-Дофы
- invasiv, reversibel

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Актуальные клинические приемы электростимуляция (120 Hz) раженных участков мозга:



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Нейрохирургическое лечение: Селективная глубокая стимуляция мозга

Operative Verfahren – vorwiegend hochfrequente tiefe Hirnstimulation

Zielpunkte und Ergebnisse auf Einzelsymptome

Результаты целевого воздействия на определенные симптомы

	<i>Tremor</i>	<i>Rigor</i>	<i>Akinesie</i>	<i>Dyskinesie</i>	<i>Fluktuationen</i>
VIM	+++	+?	∅	∅	∅
GPI	+	++	+	++	++
STN	++	++	++	++	+++

Внимание! Оперативное лечение показано в тех случаях, когда пациент находится в сравнительно молодом возрасте (менее 65 лет) и у него сильный тремор, не поддающийся соответствующему медикаментозному лечению.

Cave! Neurochirurgische Therapie nur bei eng gewordenem medikamentös-therapeutischem Fenster und/ oder schweren, anders nicht beherrschbaren motorische Spätkomplikationen

VIM = Nucl. Ventralis intermedius

Gpi = Globu pallidus internus

STN = Nucl. subthalamicus

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Offene Fragen:

• Ist M. Parkinson eine Erbkrankheit?

In 10-15% weitere Familienmitglieder krank

• Was sind Ursachen für

• „Parkinsondemenz“?

Trifft jeder 2. Parkinson-Patienten

• Hinweise auf Beteiligung des serotonergen Systems?

Ca 1/4 aller Parkinson-Patienten haben psychiatrische Probleme vor Ausbruch der motorischen Behinderung!

Neben der weiteren Optimierung therapeutischer Strategien des fortgeschrittenen Parkinsonsyndroms ergeben sich hier wichtige Forschungsschwerpunkte von enormer diagnostischer und therapeutischer Relevanz!

Offene Fragen:

□ **Boлезнь Паркинсона – наследственная болезнь?**

In 10-15% случаев родственники тоже страдают данным заболеванием

□ **Что является причинами для слабоумия (деменции) при болезни Паркинсона?**

Встречается у каждого второго пациента

□ **Указания на поражение экстрапирамидной системы?**

У четверти всех больных были психиатрические проблемы уже до проявления нарушений моторных функций!

Наряду с дальнейшей оптимизацией терапевтической стратегии на прогрессирующих стадиях болезни Паркинсона возникают важные задачи исследования с невероятным диагностическим и терапевтическим значением!

Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Zum Schluss:

На конец:

Immer wichtig!

Всегда важны!



Innovationen in Diagnostik und Therapie des Parkinson- Syndroms

Иновации в диагностике и терапии болезни Паркинсона

Neurological Rehabilitation
Beelitz - Germany



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Благодарю Вас за внимание!



Beelitz-Heilstätten