



# M. Parkinson: Nicht-motorische Symptome

Dr. M. Florian Bethke  
Klinik für Neurologie  
Klinikum Ibbenbüren

Steinfurt, 15.11.2017



Klinikum  
Ibbenbüren

# Kardinalsymptome



**Bewegungsverlangsamung**

**Muskelsteifigkeit**



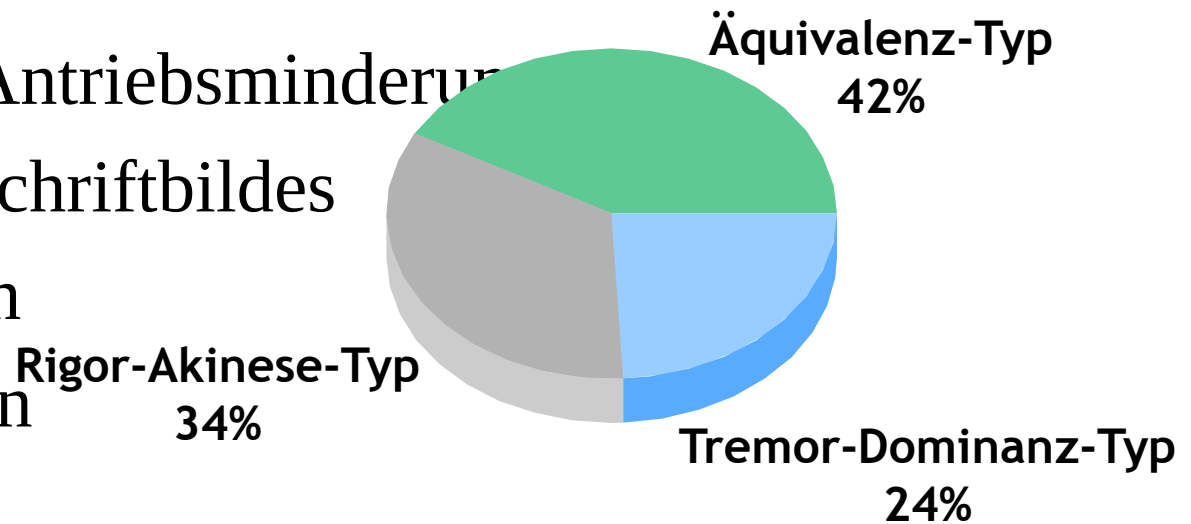
**Zittern**



**Stand- und Gangunsicherheit**

# Frühsymptomatik

- Sensorische Störungen: z.B. **Riechstörungen**
- **Verstopfung**
- **REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Bewegen/Sprechen im Schlaf)**
- Nacken- und Schulterschmerzen
- Depressivität / Antriebsminderung
- Änderung des Schriftbildes
- Sprechstörungen
- Gehbeschwerden
- Halbseitigkeit



# Nicht motorische Symptome bei M. Parkinson

## Einige nicht motorische Symptome sind integraler Bestandteil der Krankheit

- Störungen von Kognition und Affektivität,
- gestörte Schlaf- / Wach-Regulation,
- autonome Dysfunktion
- sensorische Symptome
- und Schmerz

- Sie sind **bereits am Beginn der Krankheit** häufig
- Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Depression und Obstipation **vor Manifestation motorischer Symptome**
- **Nicht motorische Symptome** werden mit fortschreitender Erkrankung häufiger und dann oft ein **wesentlicher bestimmender Faktor für die Progression** von Behinderung, Lebensqualität und für eine Pflegeheimeinweisung.

# Übersicht der nicht motorischen Symptome

## Neuropsychiatrische Störungen

- Depression
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom

## Schlafstörungen

- Schlaffragmentation, Insomnie
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
- Restless-Legs-Syndrom (RLS) /  
Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)
- Pathologische Tagesmüdigkeit

## Autonome Dysfunktion

- Orthostatische Hypotension / Blutdruckabfall im Stehen
- Urogenitale Störungen / Blasenstörungen
- Obstipation / Verstopfung

## Sensorische Symptome / Schmerzen

- Hyposmie / Riechstörung
- Farbdiskriminationsstörung
- Schmerz

# Das Dopamin-System

## Dopamin-System

**Motorisch:** Tremor,  
Bradykinese, Rigor

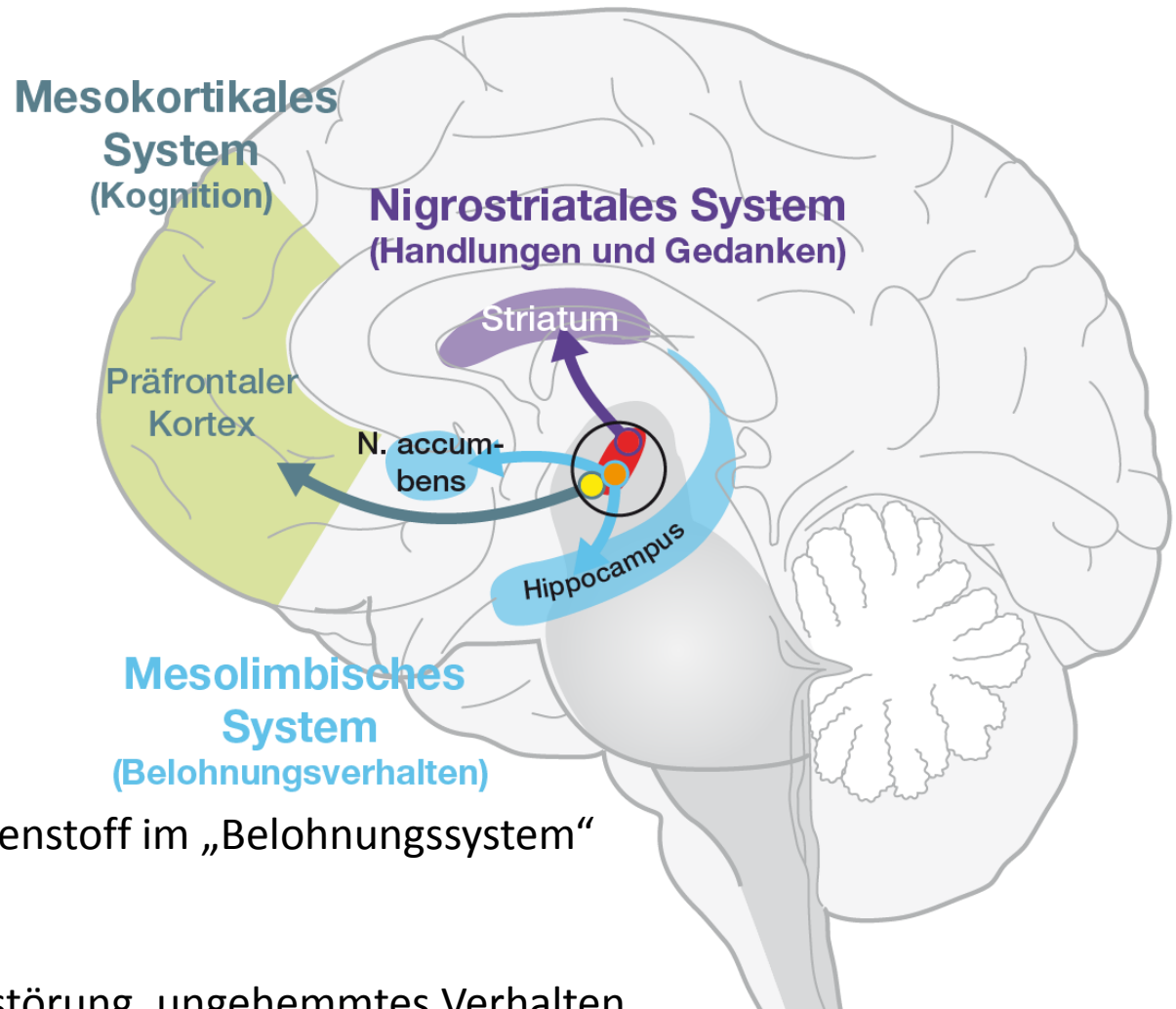
**Nicht-motorisch:**  
Depression, Apathie,  
Schmerz

Dopamin:

„Glückshormon“ bzw. Botenstoff im „Belohnungssystem“  
des Gehirns

Mangel: s.o.

Übermaß: Impulskontrollstörung, ungehemmtes Verhalten



# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen

- Depression
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom





# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
  - mind. 30 % der Betroffenen im Verlauf
  - mitunter hartnäckige Phasen
  - mitunter Erstsymptom der Erkrankung
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom



# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
- Fatigue
  - vorzeitige Erschöpfung / Ermüdung
- Angst
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom

# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
  - Antriebminderung, Freudlosigkeit
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom

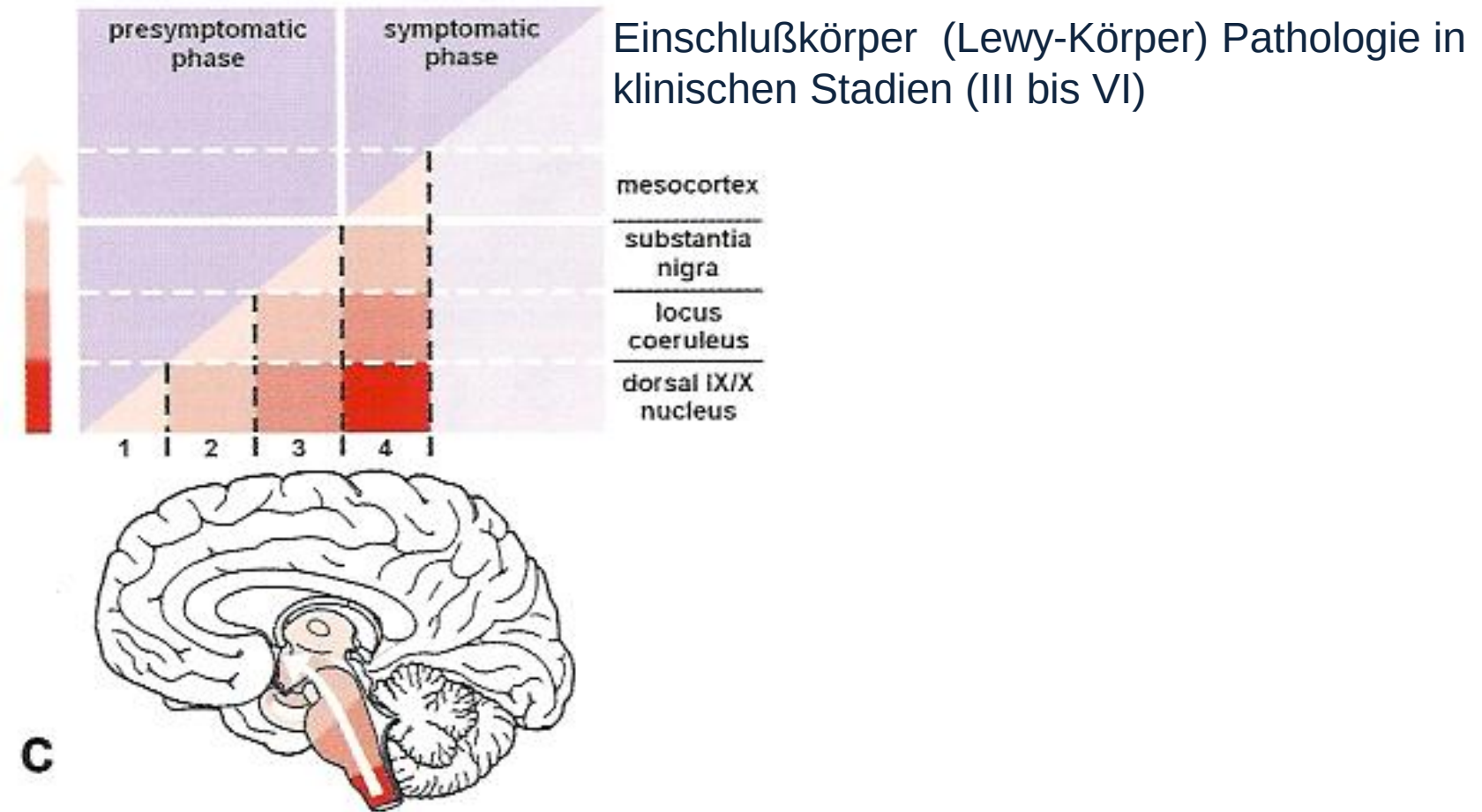
# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen

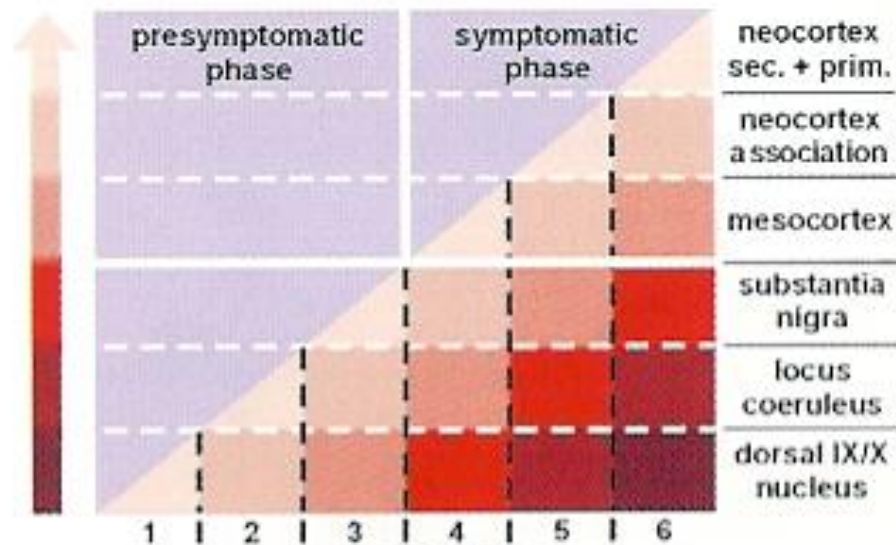


- Depression
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
  
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
  - kognitive/geistige Verlangsamung
  
- Psychose
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom

# Das Braak'sche Modell der Krankheitsausbreitung



# Das Braak'sche Modell der Krankheitsausbreitung



Stadium 4:

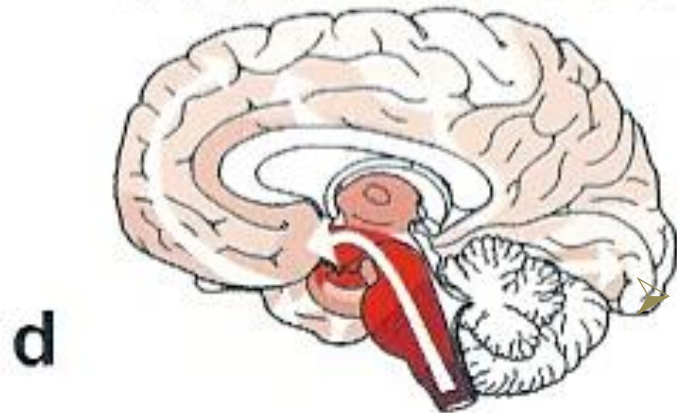
- S. nigra: Parkinson-Symptome

Stadium 5:

- Mesokortex: ?

Stadium 6:

- Großhirn: Kognition, Demenz,



➤ Wie kommen die pathologischen Veränderungen in den Vagusnerv ?

➤ Über den N. vagus ?

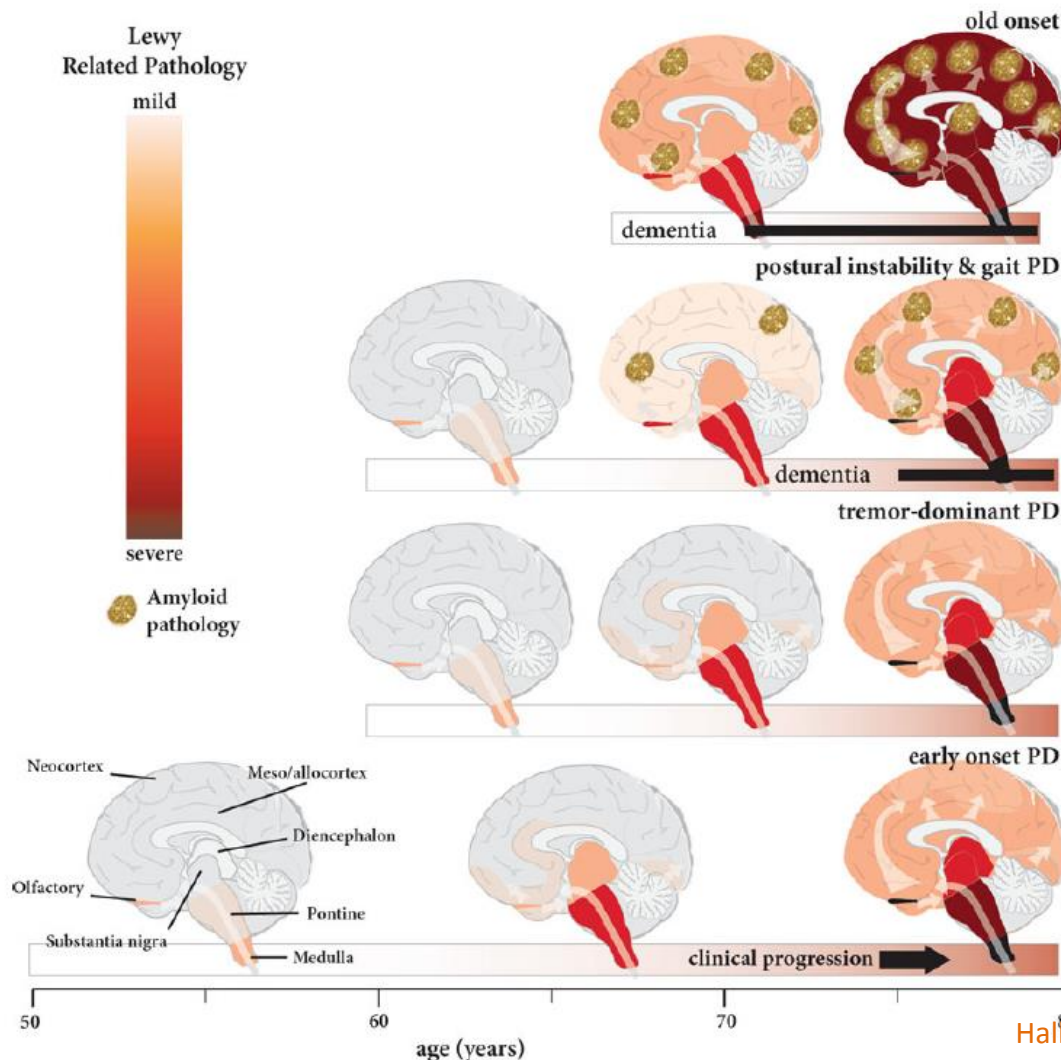
➤ Über den Magen ?

Braak et al. J Neurol 2002

Quelle: Prof. D. Woitalla, Essen



# Progressionscharakteristik der LB-Pathologie



Progression und quantitativer Anteil von LB in den 4 klinischen Dominanztypen des PS

Halliday et al. Acta Neuropathol 2011

➤ Die Ausbreitung der Lewy-Körper folgt im Gehirn einem räumlichen Gradienten, dessen Beginn im dorsalen Vaguskern liegt.

# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
  
- Psychose
  - meist durch Medikamente ausgelöst
  - optische Halluzinationen
  - im fortgeschrittenen Stadium / bei bestehender Parkinson-Demenz häufiger
  - durch Infekte ausgelöst (Fieber, Blasenentzündung, Lungenentzündung)
  - Behandlung durch Reduktion der Medikamente und/oder Gabe von atypischen Neuroleptika
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom



# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
  
- **Impulskontrollstörung**
  - ungehemmtes Verhalten
    - Spielsucht
    - Sexsucht
    - Kaufsucht
  - durch hohe Medikamentendosen, Dopaminagonisten und selten bei THS
  
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom

# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
- Fatigue
- Angst
- Apathie, Anhedonie
- Frontal exekutive Störung
- Demenz
- Psychose
- Impulskontrollstörung
  
- **Dopaminerges Dysregulationssyndrom**
  - Verhaltensmuster, das zu einer immer höheren Einnahme von Dopamin führt

# Neuropsychiatrische Störungen

## Neuropsychiatrische Störungen



- Depression
  - Fatigue
  - Angst
  - Apathie, Anhedonie
  - Frontal exekutive Störung
  - Demenz
  - Psychose
  - Impulskontrollstörung
  - Dopaminerges Dysregulationssyndrom
- 
- Mitunter gehen off-Phasen nur mit derartigen neuropsychiatrischen Symptomen einher!

# Schlafstörungen

## Schlafstörungen



- Schlaffragmentation, Insomnie
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
- Restless-Legs-Syndrom (RLS) /  
Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)
- Pathologische Tagesmüdigkeit



- Störungen der Schlafarchitektur hängen wahrscheinlich mit der **Synuclein-Pathologie** und Lewy-Körper-Degeneration im kaudalen Hirnstamm zusammen.
- REM-Schlafverhaltensstörung gehen mit **fehlender Muskelatonie im REM-Schlaf** einher:  
**traumassozierte Bewegungsabläufe führen zur Verletzungsgefahr für Patienten und Partner.**

# Schlafstörungen

## Schlafstörungen



- Schlaffragmentation, Insomnie
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
- Restless-Legs-Syndrom (RLS) /  
Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)
- Pathologische Tagesmüdigkeit

- **Altersentsprechenden Schlafbedarf berücksichtigen  
(verkürzte Nachtschlafdauer physiologisch)**
- **Bettgezeit anpassen**
- **Mittagsschlaf kurz halten**





# Schlafstörungen

## Schlafstörungen



- Schlaffragmentation, Insomnie
  - REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
  - Restless-Legs-Syndrom (RLS) / Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)
  - Pathologische Tagesmüdigkeit
- 
- REM-Schlafverhaltensstörung gehen mit **fehlender Muskelatonie im REM-Schlaf** einher: **traumassozierte Bewegungsabläufe führen zur Verletzungsgefahr für Patienten und Partner.**
  - **Behandlungsversuche:**
    - Melatonin (Circadin)
    - Clonazepam (Rivotril)



# Schlafstörungen

## Schlafstörungen

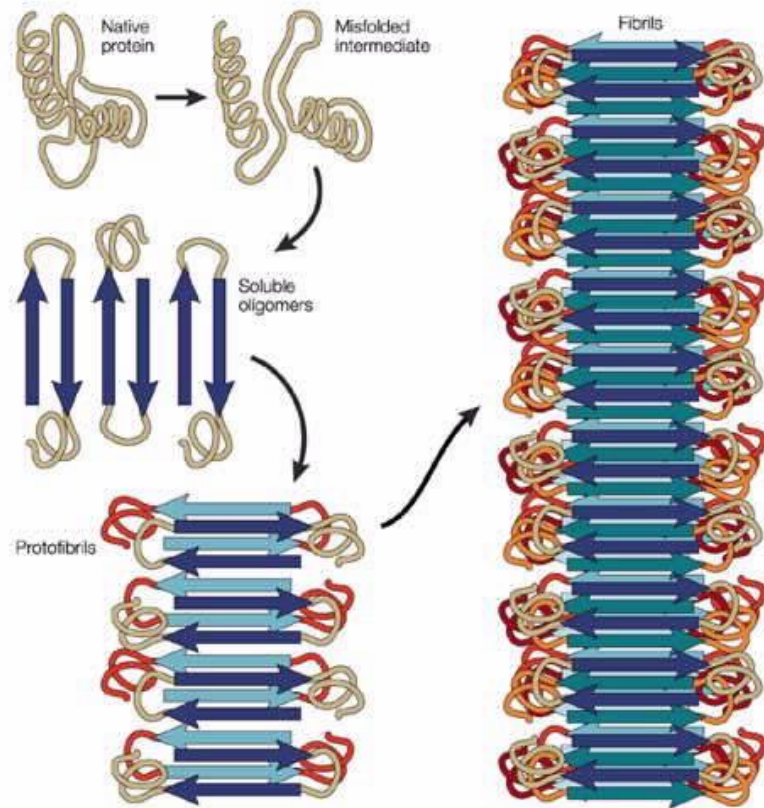


- Schlaffragmentation, Insomnie
  - REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
  - Restless-Legs-Syndrom (RLS) / Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)
  - Pathologische Tagesmüdigkeit
- 
- **Typische abendliche Bewegungsunruhe und Schmerzen / nicht beschreibliche Missempfindungen der Beine**
  - **Nächtliche rhythmische Bewegungen der Beine**
  - **Behandlung:**
    - Dopaminerge Therapie anpassen
    - Eisenspeicher des Körpers auffüllen
    - auslösende Medikamente vermeiden
    - Tagesablauf anpassen

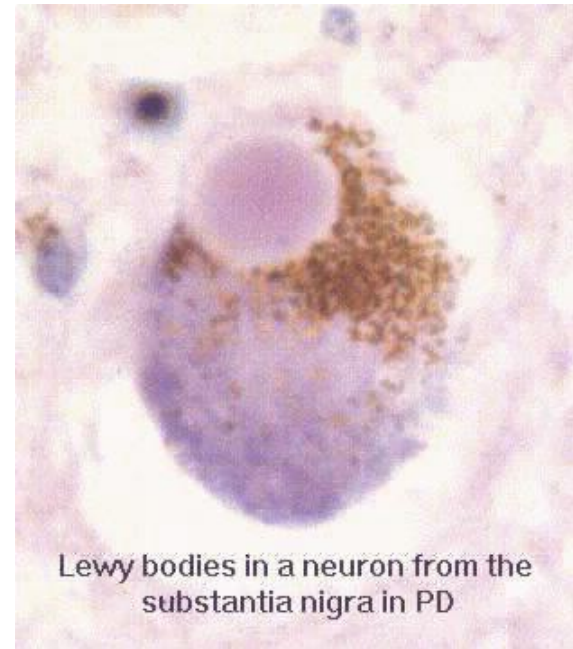


# Fibrillenformation des Alpha Synuklein

## –Ausgangspunkt neurodegenerativer Veränderungen–



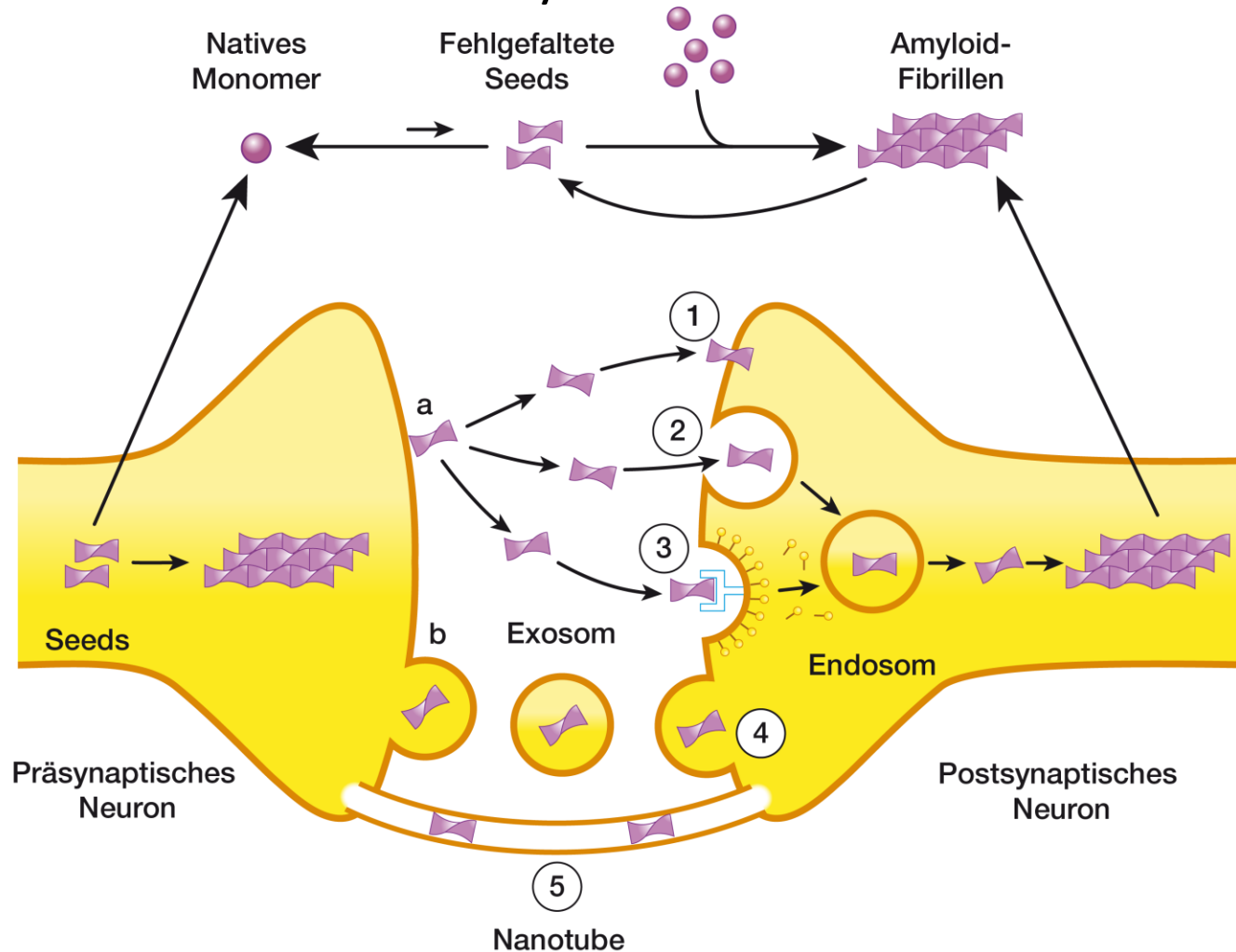
Nature Reviews | Neuroscience



Der Beginn der Pathologie liegt im Darm.  
Pathologisch gefaltete Eiweißmoleküle (alpha-Synoklein) gelangen über den Vagus-Nerv vom Darm in den Hirnstamm.

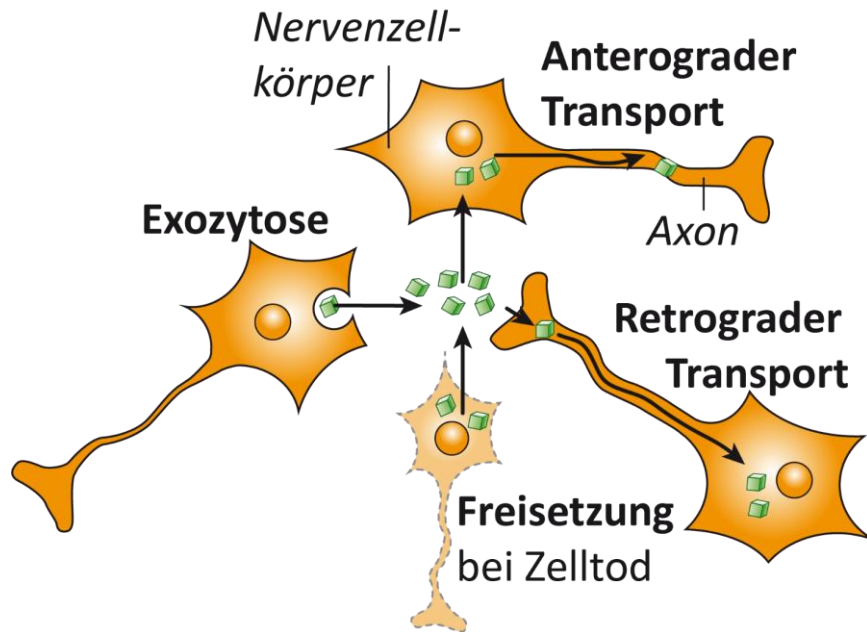
Quelle: Prof. D. Voitalla, Essen

# Wie können sich die Proteinaggregate innerhalb des Nervensystems ausbreiten

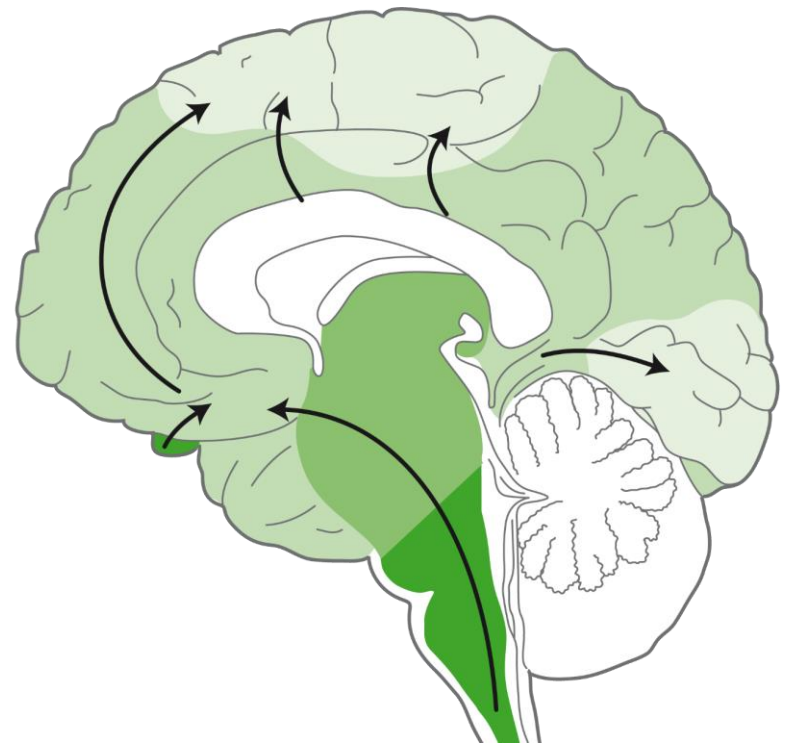


# Prionenartige Ausbreitung bei M. Parkinson

## Modelle der Ausbreitung



## Ausbreitungsweg bei M. Parkinson





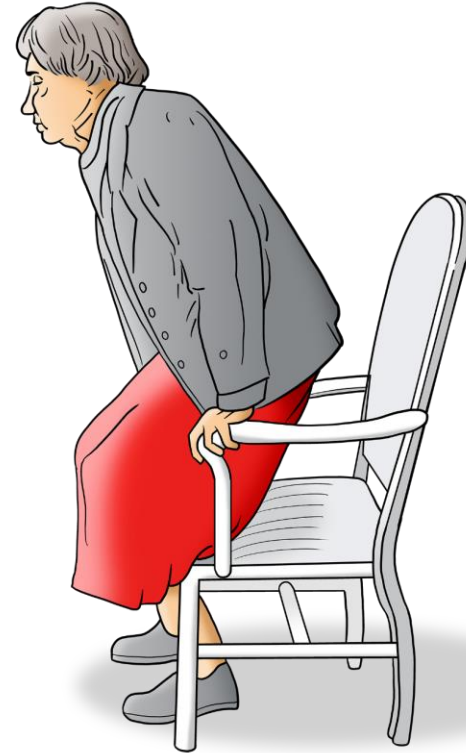
# Autonome Dysfunktion – Orthostatische Hypotension (OH)

## Definition:

- **Blutdruck-Abfall** von  $\geq 30$  mmHg des systolischen oder  $\geq 15$  mmHg des diastolischen Blutdrucks nach 3-minütigem Aufstehen aus liegender Position

## Die symptomatische orthostatische Hypotension bei der Parkinson-Krankheit manifestiert sich durch

- Verschwommensehen
- posturale Instabilität / Stand- und Gangesunsicherheit
- Schwindelgefühl
- Schmerzen im Nacken und in Schultern
- orthostatische Synkopen

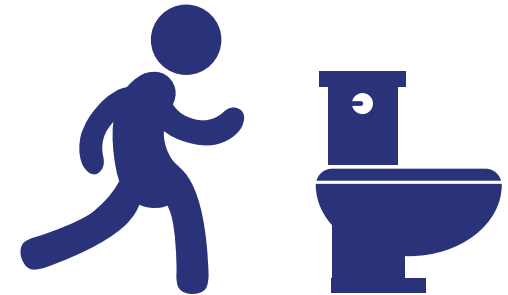
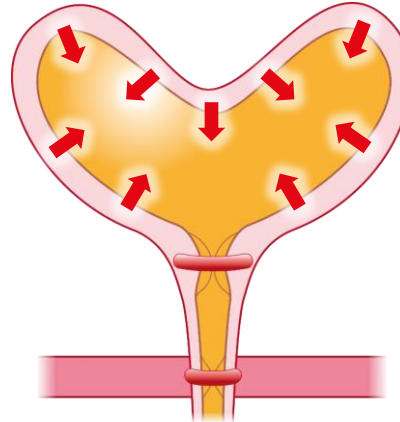


**Die symptomatische OH ist ein wesentlicher Risikofaktor für Stürze bei der Parkinson-Krankheit.**

# Autonome Dysfunktion – Urogenitale Störungen

## Störungen der Blasenentleerung

- vermehrter Harndrang mit häufigen Blasenentleerungen,
- inkomplette Blasenentleerung mit Restharnbildung,
- Dranginkontinenz, neurogene Detrusorüberaktivität,
- Nykturie.

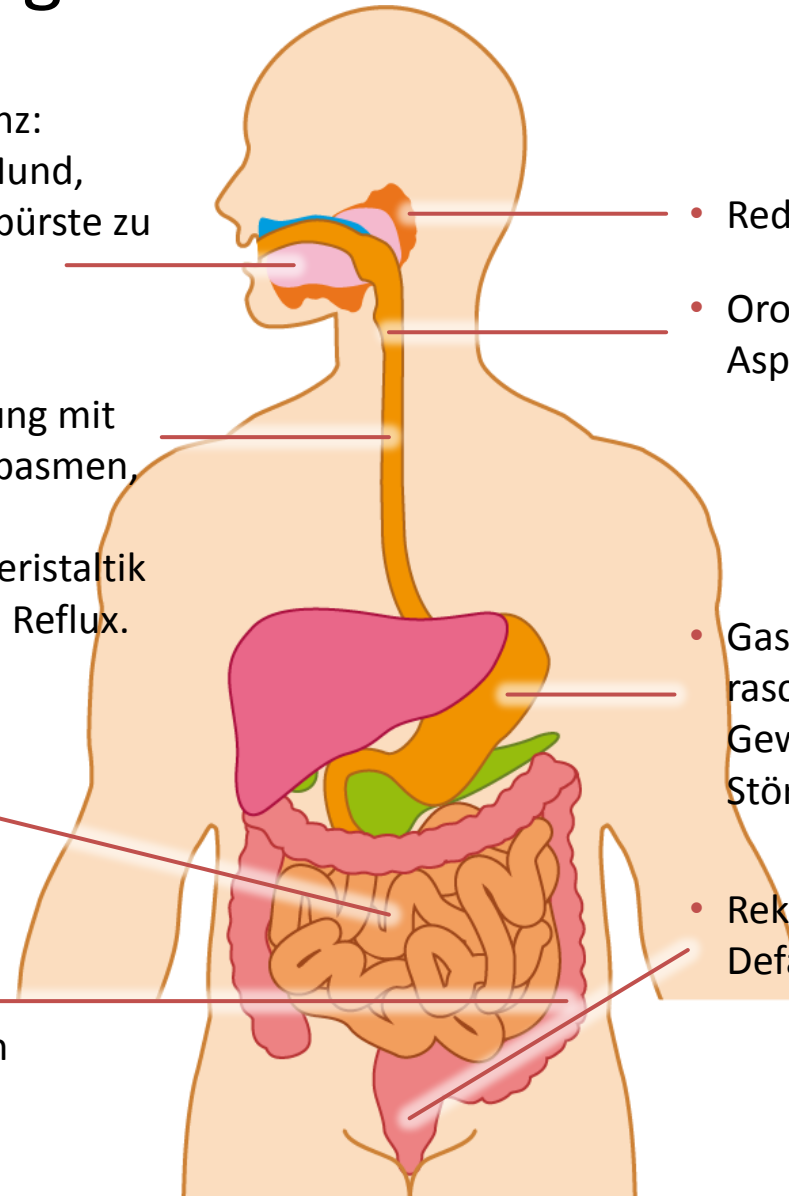


## Häufige sexuelle Störungen

- Männer: Erektile und ejakulatorische Dysfunktion - meistens Jahre nach Beginn der motorischen Symptome.
- Frauen: Fehlende Lubrikation



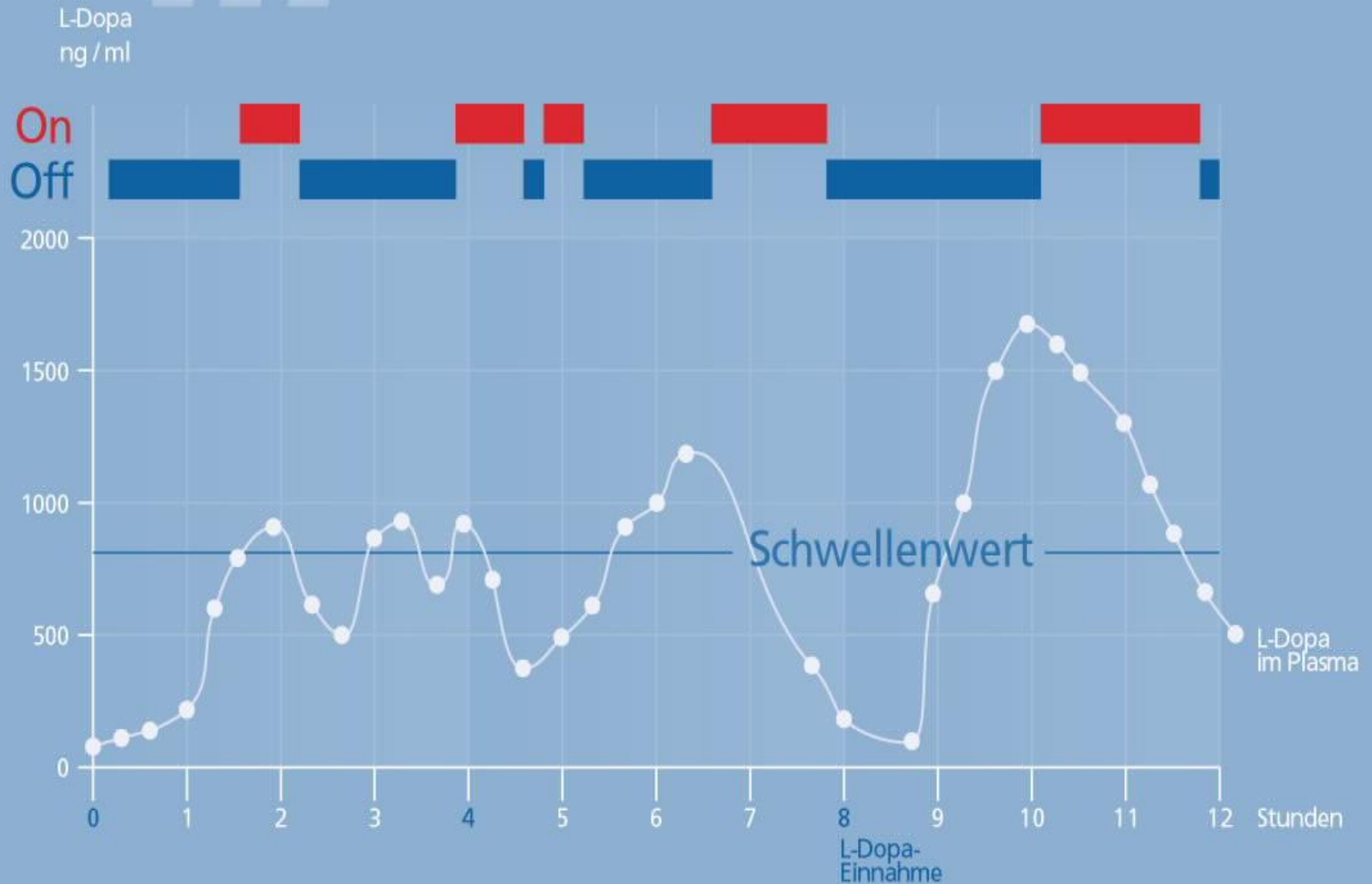
# Beim M. Parkinson ist der gesamte Verdauungstrakt in seiner Funktion gestört

- 
- The diagram shows a human silhouette with the digestive system highlighted. Red lines connect specific organs to descriptive text blocks. The organs shown include the mouth, salivary glands, esophagus, stomach, liver, pancreas, small intestine, large intestine, and rectum.
- Reduzierte Schluckfrequenz: Speichellaufen aus dem Mund, Schwierigkeiten, die Zahnbürste zu handhaben; Kiebertremor.
  - Reduzierte Speichelproduktion
  - Oropharyngeale Schluckstörung: Aspirationsrisiko
  - Ösophageale Schluckstörung mit verlängerter Transitzeit, Spasmen, spontanen Kontraktionen, Überblähung, fehlender Peristaltik und gastro-ösophagealem Reflux.
  - Gastroparese: Übelkeit, Völlegefühl, rasches Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust. Störung der Arzneimittel-Absorption
  - Dünndarm: Dilatation
  - Rektum: Defäkationsstörungen
  - Kolon: Motilitätsstörung, Obstipation, Megakolon, Volvulus, Darmperforation

# Gastroparese (Magenlähmung)

- Übelkeit
- Völlegefühl
- rasches Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust
- Störung der Arzneimittel-Absorption
  - Hierdurch bedingt Wirkungsschwankungen der verabreichten Tabletten und Auslösung von off-Phasen

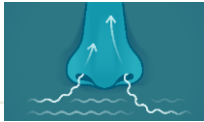
# Paroxysmales On-Off-Phänomen





# Sensorische Symptome / Schmerzen

## Sensorische Symptome / Schmerzen



- Hyposmie /  
Riechstörung

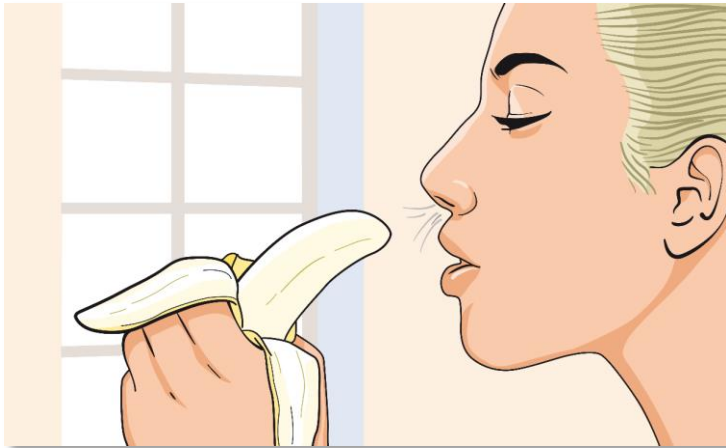


- Farbdiskriminationsstörung

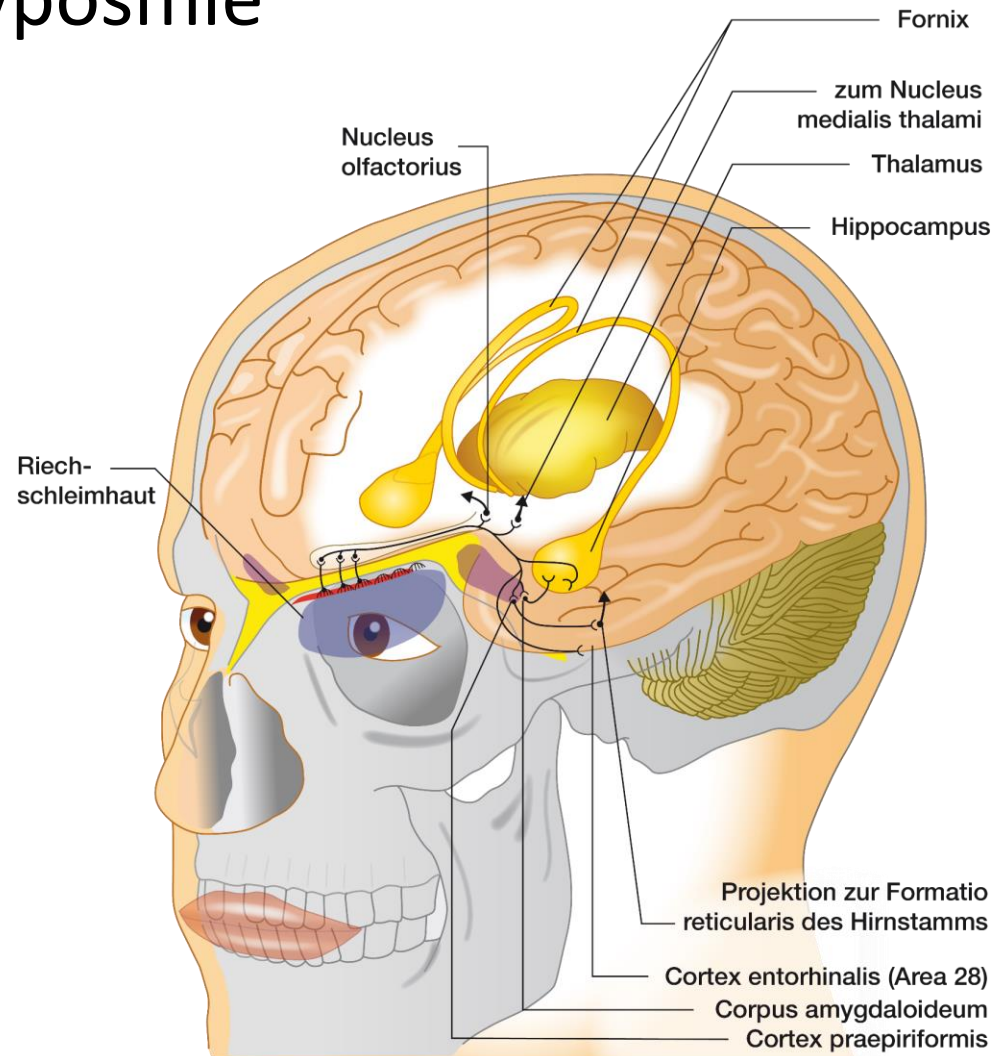


- Schmerz

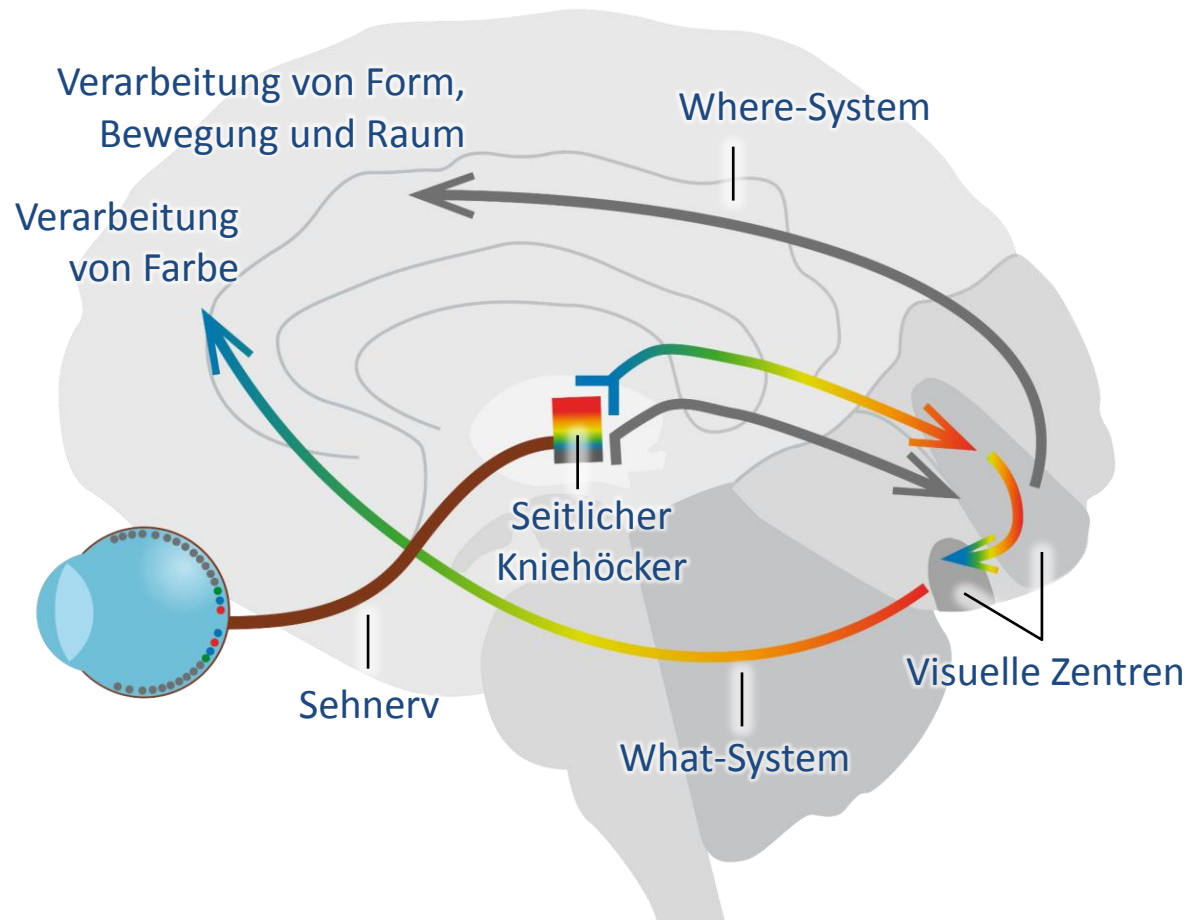
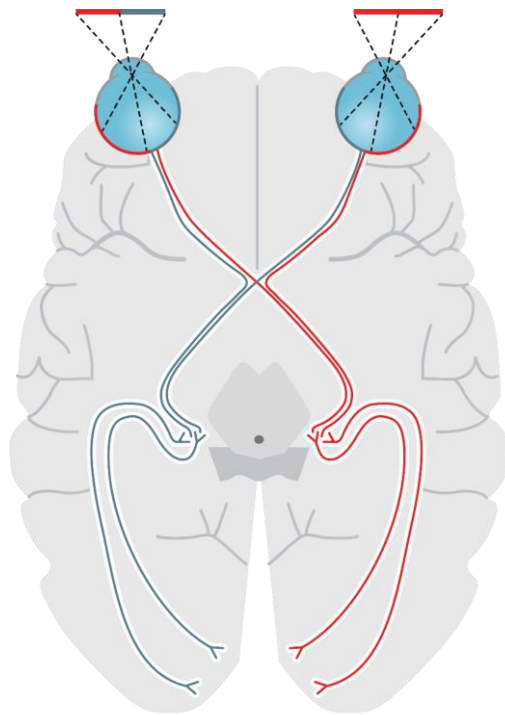
# Sensorische Störungen bei M. Parkinson – Hyposmie



- **Frühzeitiger Befall des Riechnerven** sowie von Teilen des piriformen Kortex durch die neuronale Synukleinopathie
- Nahezu **universelles Symptom** der Parkinson-Krankheit (>90% der Patienten)
- Wird **subjektiv oft nicht wahrgenommen**

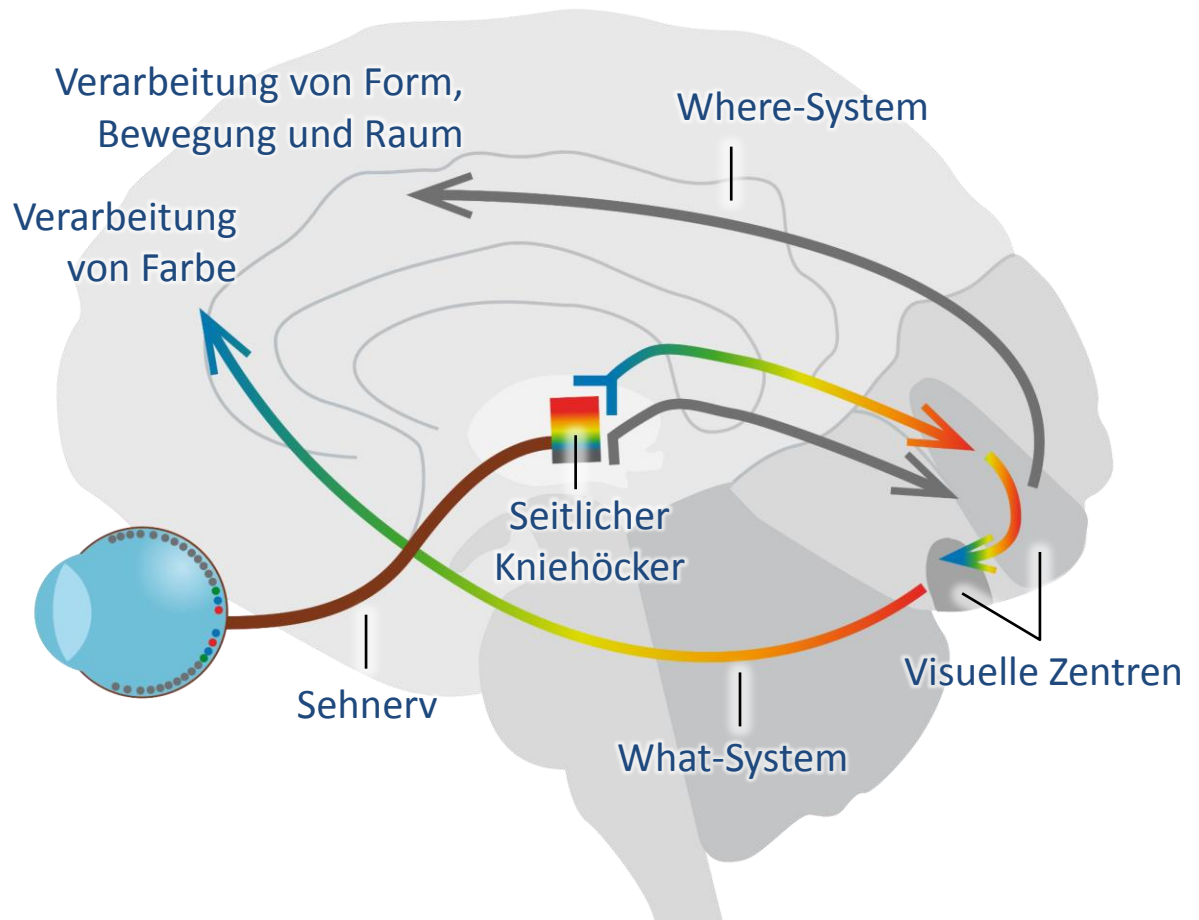


# Sensorische Störungen bei M. Parkinson – Farbdiskriminationsstörung



# Sensorische Störungen bei M. Parkinson – Farbdiskriminationsstörung

- Nachweis in der Regel nur durch gezielte und teilweise aufwendige Untersuchungen.
- Zentrale visuelle Verarbeitungsstörungen durch **Synukleinopathie und Neuronenverlust** in visuellen Projektionssystemen können zu illusionären Verkennungen und Halluzinationen führen.



# Schmerzen bei M. Parkinson

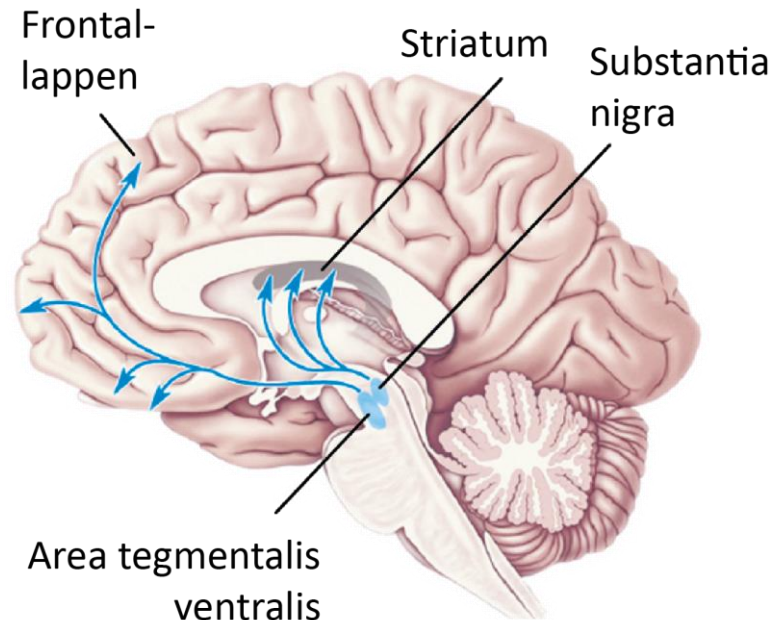
## Verschiedene Schmerzursachen

Veränderte zentrale  
**Schmerzverarbeitung**

**Muskuloskelettale**  
Schmerzen durch:

- Akinesie
- Rigor
- Dystonie
- Tremor

Weitere Schmerzsyndrome  
**infolge der Krankheit oder  
der Medikation**



- **Basalganglien: Schaltstelle** im neuronalen Regelkreis der Nozizeption
- Sie projizieren ins Mittelhirn und **aktivieren** dopaminerge absteigende **schmerzhemmende Bahnen**

# Zusammenfassung I

- Nicht-motorische Symptome sind bei der Parkinson-Krankheit häufig
- Einige treten schon sehr früh auf, mitunter vor den ersten motorischen Symptomen
  - Riechstörung
  - Verstopfung
  - REM-Schlaf-Verhaltensstörung



# Zusammenfassung II

- Nicht motorische Symptome beziehen sich auf:
  - Neuropsychiatrische Bereiche
  - Schlaf
  - Vegetative Bereiche, vor allem Magen-Darm-Symptome  
Nach derzeitiger Theorie beginnt die Pathologie im Magen-Darm-Trakt
  - Sensorische Symptome (z.B. Riechstörung) und Schmerz
- Die Symptome können auch vorübergehend auftreten, z.B. im Rahmen von off-Phasen