

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Keine andere neurologische Erkrankung weist so rasch steigende Fallzahlen auf wie das idiopathische Parkinson-Syndrom. Darüber hinaus leiden nach mehr als 20 Jahren Krankheitsdauer rund 83 Prozent der Betroffenen an Demenz. Rezente Forschungen lassen vermuten, dass chronischer Stress die Neurodegeneration verstärken könnte. Für keines der derzeit zugelassenen Medikamente ist eine krankheitsmodifizierende Wirkung belegt.

Willi Gerschlag^{*}

Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist nach der Demenz vom Alzheimer-Typ die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. 2016 waren circa 6,1 Millionen Menschen weltweit betroffen, aber keine andere neurologische Erkrankung weist so rasch steigende Fallzahlen auf: Innerhalb von 25 Jahren hat sich die Prävalenz um den Faktor 2,4 erhöht. Ungefähr die Hälfte aller Betroffenen erkrankt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter deutlich zu. Wegen der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft ist in den kommenden Jahrzehnten mit einem weiteren Anstieg der Fallzahlen zu rechnen.

Ätiologie

Die genaue Ursache der Erkrankung ist derzeit nicht bekannt. Die Mehrzahl der Fälle ist sporadisch. Monogenetische Formen machen circa fünf bis zehn Prozent der Fälle aus. Eine Kombination von genetischer Prädisposition, Lebensstil und bestimmten

Umweltfaktoren scheint für die Erkrankung verantwortlich zu sein. Männer sind häufiger betroffen mit einer Ratio von 1,4:1. Pestizide, Herbizide und Schwermetalle wie Mangan sind in einigen epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert, während Rauchen und Kaffeegenuss das Risiko reduzieren. Rezente Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass chronischer Stress die Neurodegeneration verstärken könnte.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist durch eine progrediente Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra charakterisiert. Neuropathologisch ist es durch das Auftreten von Lewy-Körperchen – neuronale aggregierte Proteinablagerungen, die aus Alpha-Synuclein bestehen – gekennzeichnet. Nach der Braak-Hypothese (2007) beginnt die Parkinson-assoziierte Pathologie in der Tiefe des Gehirns, der Medulla oblongata beziehungsweise im Bulbus olfactorius. In den Krankheitsstadien 1 und 2 nach Braak treten (Früh-) Symptome wie Hyposmie und eine REM-Schlafverhaltensstörung auf. Erst nach mehreren Jahren – nach Braak in Krankheitsstadien 3 und 4 – kommt es zu degenerativen Veränderungen im Bereich

der Substantia nigra pars compacta und anderen Strukturen im Mittelhirn und damit zu motorischen Symptomen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Braak-Stadien 5 und 6) greifen degenerative Veränderungen auf den zerebralen Kortex über und sind für das Auftreten kognitiver Defizite verantwortlich. Als Eintrittspforte eines möglichen Pathogens werden Defekte in der Darmschleimhaut vermutet, möglicherweise begünstigt durch Alterationen des intestinalen Mikrobioms.

Bereits viele Jahre vor dem Auftreten der motorischen Symptome lässt sich eine Frühphase der Erkrankung abgrenzen. In diesem Stadium können Symptome wie Depressionen, Obstipation, Hyposmie und die REM-Schlaf-Verhaltensstörung auftreten. Letztere ist sehr spezifisch für das idiopathische Parkinson-Syndrom und ist durch wilde, heftige Alpträume und ein Ausagieren dieser Träume mit Ausschlagen oder Aufschreien charakterisiert.

Neben einer dopaminergen Degeneration, die für das Auftreten von motorischen Symptomen verantwortlich ist, sind auch andere Neurotransmitter betroffen, wie das serotonerge und noradrenerge System und Acetylcholin. Aus diesem Grund sprechen manche Symptome der Erkrankung auch nicht auf eine dopaminerge Therapie an.

Klinische Symptome

Das idiopathische Parkinson-Syndrom verursacht eine Reihe von motorischen und nicht-motorischen Symptomen (NMS; Tab. 1, 2). Die motorischen Symptome umfassen Ruhetremor, eine Verlangsamung von Bewegungsabläufen, Rigor und Gleichgewichtsstörungen. Im Laufe der Erkrankung verarmt die Mimik („Hypomimie“), die Stimme wird monoton und leise, das Gehen wird kleinschrittig, es kommt zu einer nach vorne geneigten Körperhaltung, die Arme werden beim Gehen wenig mitbewegt und das Schriftbild verändert sich („Mikrographie“).

Die meisten Patienten leiden an mindestens einem nicht-motorischen Symptom; zumeist sind gastrointestinale und urogenitale Organsysteme betroffen. Nicht-motorische Symptome wie Obstipation sind für die Betroffenen oft sehr quälend und beeinträchtigen die Lebensqualität mitunter mehr als motorische Symptome. Außerdem können nicht-motorische Symptome im

klinischen Alltag leicht „übersehen“ werden und sollten vom behandelnden Arzt gezielt angesprochen werden.

Diagnose

Die Diagnose basiert auf einer ausführlichen Anamnese und einer neurologischen Untersuchung. Prodromalsymptome wie Obstipation, Hyposmie und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen sollten gezielt exploriert werden. Für die Diagnose „Parkinsonismus“ muss eine Bradykinese vorliegen plus ein Ruhetremor und/oder ein Rigor. Für eine klinisch etablierte Diagnose müssen zusätzlich mindestens zwei von vier unterstützenden Kriterien nachgewiesen werden:

- 1) ein Ruhetremor
- 2) eine deutliche Verbesserung der Symptome nach einer dopaminergen Therapie in adäquater Dosierung
- 3) das Auftreten von Levodopa-induzierten Dyskinesien im Krankheitsverlauf
- 4) Hyposmie oder ein pathologisches Ergebnis in einer nuklearmedizinischen Untersuchung.

Zahlreiche Symptome beziehungsweise Konstellationen machen die Diagnose „idiopathisches Parkinson-Syndrom“ dagegen unwahrscheinlich („red-flags“). Bei der klinischen Untersuchung und der Anamnese sollte daher speziell auf diese „atypischen Symptome“ geachtet werden: Medikamente wie Metoclopramid oder Neuroleptika, die Dopamin-Rezeptoren blockieren, können ein medikamentös-induziertes Parkinson-Syndrom verursachen. Fehlendes Ansprechen der motorischen Symptome auf eine ausreichend hohe Therapie mit Levodopa (1.000 mg Levodopa Tagesdosis über zumindest ein Monat) schließt die Diagnose „idiopathisches Parkinson-Syndrom“ nahezu aus. Eine supranukleäre Blickparese mit Problemen in der Vertikalen beim Blick nach unten weist zum Beispiel auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hin (progressive supranukleäre Blickparese, PSP). Cerebelläre Symptome bei der Untersuchung beziehungsweise eine schwere Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems früh im Krankheitsverlauf machen die Diagnose „Multisystematrophie“ (MSA) wahrscheinlich. Atypische Parkinson-Syndrome wie progressive supranukleäre Blickparese oder Multisystematrophie unterscheiden sich vom idiopathischen Parkinson-Syndrom durch eine andere Ätiologie, einen meist rascher progredienten Verlauf und das fehlende Ansprechen auf »

- » eine dopaminerge Therapie. Allerdings können mitunter auch atypische Parkinson-Syndrome zumindest in frühen Krankheitsstadien ein Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie zeigen.

Bildgebung

Eine MRI des Schädels ist notwendig, um strukturelle Veränderungen wie Insult oder Tumor auszuschließen. Ein Routine-MRI ist beim idiopathischen Parkinson-Syndrom unauffällig, während bei atypischen Parkinson-Syndromen oft subtile Auffälligkeiten gefunden werden können – wie eine reduzierte Mittelhirn-Pons-Ratio bei PSP, dies allerdings oft erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Nuklearmedizinische Untersuchungen wie DatScan oder 123I-FP-CIT-Scan können die postsynaptischen Dopamintransporter quantitativ abbilden. Mit diesen Techniken kann – wenn klinisch ein Parkinsonismus zweifelhaft ist – zwischen einem Parkinson-Syndrom und einem essentiellen Tremor unterschieden werden oder ein medikamentös-induziertes Parkinson-Syndrom ausgeschlossen werden, allerdings können diese Verfahren derzeit nicht verlässlich zwischen einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und einem atypischen Parkinson-Syndrom differenzieren.

Verlauf der Erkrankung

Die ersten Krankheitsjahre sind in der Regel durch ein exzellentes Ansprechen auf die dopaminerge Therapie und durch eine hohe Lebensqualität gekennzeichnet („Honeymoon“). Mit zunehmender Krankheitsdauer schreitet der neurodegenerative Prozess fort und es kommt einerseits zum Auftreten von Wirkungsfluktuationen und andererseits zu Dyskinesien. Zu Beginn der Erkrankung führt eine Gabe von Levodopa dreimal am Tag zu einer ausgeglichenen und meist sehr guten Wirkung. Das Fortschreiten der Erkrankung macht sich dadurch bemerkbar, dass eine Einzeldosis Levodopa kürzer wirkt („wearing-off“), sich die Halbwertszeit (HWZ) von 90 Minuten annähern kann und deshalb in kürzeren Abständen eingenommen werden muss. In Phasen fehlender Wirkung („off-Phasen“) kommt es zu verstärkten motorischen Symptomen und eventuell einer Gangstörung mit Einfrieren der Bewegungen („freezing“) und oft zum Auftreten von nicht-motorischen Symptomen wie Angst, Panik, Depressionen, Harndrang oder Schmerzen. In Phasen guter medikamentöser Wirkung („on-Phasen“) können überschießende, unkontrollierbare „choreatische“ Überbewegungen auftreten. Etwa 40 Prozent aller Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, entwickeln innerhalb von vier bis sechs Jahren diese zumeist milden Dyskinesien. Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn können oft rasch klinisch-relevante Dyskinesien entwickeln, während das Risiko bei einem späten Erkrankungsbeginn deutlich geringer ist; außerdem korreliert das Risiko mit der Krankheitsdauer und der Höhe der täglichen Levodopa-Dosis.

Eine (oft „medikamentös-induzierte“) Psychose tritt bei circa 40 Prozent aller Patienten auf – meist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Es kann zu visuellen Halluzinationen beziehungs-

weise Illusionen, Verwirrtheit und paranoiden Verarbeitungsmustern kommen. Milde kognitive Defizite treten häufig schon in frühen Krankheitsstadien auf. Nach einer Krankheitsdauer von 20 Jahren leiden aber etwa 83 Prozent an einer Demenz. Die Parkinson-Demenz ist eine Form der Lewy-Body-Demenz, die sich durch Fluktuationen von Konzentration und Aufmerksamkeit, Störungen der Exekutivfunktionen, visuokonstruktiven Defiziten und visuellen Halluzinationen äußert, während eine im Vordergrund stehende Störung der Merkfähigkeit ein Charakteristikum der Alzheimer-Demenz ist. Es sind oft die neuropsychiatrischen Komplikationen der Erkrankung, die einen massiven Effekt auf die Lebensqualität der Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium haben.

Das fortgeschrittene Krankheitsstadium ist durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf die dopaminerge Ersatztherapie nicht oder nur schlecht ansprechen wie zum Beispiel Gleichgewichtsstörungen und Stürze oder nicht-motorische Symptome (Tab. 2).

In einer rezenten Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose zwischen 6,9 und 14,3 Jahren liegt. Die häufigste Todesursache ist eine Aspirationspneumonie. Allerdings weist die Krankheitsdauer eine sehr hohe Variabilität auf. In einer australischen Multicenter-Studie betrug die Krankheitsdauer bei 26 Prozent der Fälle mindestens 20 Jahre. Patienten mit vorwiegend motorischen Symptomen bei Diagnosestellung und einem exzellenten Ansprechen auf die dopaminerge Therapie haben in der Regel einen langsam progredienten Krankheitsverlauf (circa 50 Prozent aller Betroffenen).

Tab. 1: Motorische Symptome

Symptome	Definition
Bradykinesie	Verlangsamung der Initiierung und Durchführung von Bewegungen. Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen über die Zeit.
Rigor	Erhöhter Muskeltonus, der sich bei passiver Bewegung einer Extremität als konstanter Widerstand bemerkbar macht und oft kurz und ruckartig nachlassen kann („Zahnradphänomen“).
Ruhetremor	4–6 Hz Tremor, oft unilateral betont, der in Ruhe auftritt und bei Bewegungen abnimmt. Prüfung: Im Sitzen werden die Arme entspannt auf die Oberschenkel gelegt, der Tremor nimmt bei Aufregung oder Ablenkung zu und kann meist kurz bewusst unterdrückt werden. „Pillendrehertremor“.
Posturale Instabilität	Tritt im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Störung der Halte- und Stellreflexe.

Therapie

Die pharmakologische Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms basiert primär auf dopaminergen Medikamenten. Für keines der derzeit zugelassenen Medikamente konnte eine krankheitsmodifizierende Wirkung belegt werden. Levodopa ist immer noch das am stärksten wirksame dopaminerge Therapeutikum. Als initiale Therapie können verschiedene Levodopa-Präparate, Dopaminagonisten (DA) oder MAO-B-Hemmer wie Rasagilin gewählt werden (Tab. 3).

Früher war es wissenschaftlicher Mainstream, dass Levodopa in frühen Krankheitsstadien vermieden werden sollte, um das Risiko motorischer Komplikationen möglichst gering zu halten; rezente Forschungsergebnisse unterstützen diese Vorgangweise nicht. In einer 2014 im Lancet publizierte Studie (Gray et al.) konnte gezeigt werden, dass eine initiale Therapie mit Levodopa verglichen mit einem Dopaminagonisten oder mit Rasagilin über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren zu besseren Ergebnissen in motorischen Skalen und Alltagsaktivitäten führt. Das Risiko von Dyskinesien war zwar etwas höher in der Levodopa-Gruppe, aber für die Entwicklung von motorischen Fluktuationen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Das Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln und das Medikament abzusetzen, war ebenfalls in der Gruppe der initial mit Dopaminagonisten oder Rasagilin behandelten Patienten signifikant höher verglichen mit Levodopa. Levodopa kann auch bei jüngeren Patienten verwendet werden, wenn funktionelle Defizite vorliegen und es ist nicht sinnvoll, den Einsatz möglichst lange hinauszuschieben.

Der Verlauf und die klinischen Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms sind individuell sehr unterschiedlich. Die Wahl der Erstmedikation sollte sich an Parametern wie Alter, Schwere der Symptome, Berufstätigkeit, Begleiterkrankungen, Bedürfnisse und Wünsche der Patienten orientieren. Falls eine rasche klinische Besserung erforderlich ist, wird eine Ersttherapie mit Levodopa empfohlen. Levodopa führt zu einer deutlichen funktionellen Verbesserung, ist aber mit einem etwas höheren Risiko assoziiert, Dyskinesien zu entwickeln; schwere Dyskinesien sind allerdings selten. Rasagilin und Dopaminagonisten führen zu einer geringeren motorischen Verbesserung, aber das Risiko, Dyskinesien zu entwickeln, ist etwas niedriger. Letztendlich erhalten viele Patienten eine Kombination verschiedener Wirkstoffe, um komplexe Effekte zu erzielen und die Gesamtdosis eines Wirkstoffes und damit Dosis-assoziierte Nebenwirkungen gering zu halten.

Levodopa

Da Dopamin die Blut-Hirnschranke nicht passiert, kommt dessen Vorstufe Levodopa zum Einsatz. Levodopa wird immer gemeinsam mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) eingenommen, um die Umwandlung von Levodopa zu Dopamin in der Peripherie zu blockieren und Nebenwirkungen wie Übelkeit zu vermeiden. In der Regel beginnt man mit 150–300 mg Levodopa täglich, aufgeteilt auf drei Einzeldosen. Unter ambulanten Bedingungen sollte die Steigerung langsam in Schritten von circa 100 mg Levodopa pro Woche erfolgen, bis eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht ist. Positive Effekte können auch noch um einige Wochen zeitverzögert einsetzen. Falls Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen auftreten, kann entweder die Dosis reduziert werden oder »

Tab. 2: Häufige nicht-motorische Symptome und Therapieoptionen

Symptome	Medikamentöse Therapie	Nicht-medikamentöse Behandlung
Depression	Adäquate dopaminerge Therapie, SSRI, Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SSNRI) wie Venlafaxin	Psychotherapie
Kognitive Defizite	Kognitives Training, Ergotherapie	Rivastigmin, Kapsel oder Pflaster, Donepezil (unzureichende Datenlage)
REM-Schlaf-Verhaltensstörung		Melatonin, Benzodiazepine wie Clonazepam (0,5-1 mg), wenn es zu Selbst- oder Fremverletzungen kommt.
Orthostatische Hypotension	Ausreichend Flüssigkeit, Kompressionsstrümpfe, Schlafen mit etwas hochgelagertem Oberkörper, häufigere und kleinere Mahlzeiten	Fludrocortison, Midodrin
Obstipation	Ausreichend Flüssigkeit, Bewegung, ballaststoffreiche Ernährung	Macrogol, Lubiproston
Erektile Dysfunktion		PDE-5-Hemmer mit kurzer Halbwertszeit wie Sildenafil
Miktionsstörung („urge, frequency“)	Abendliche Koffeinkarenz	Anticholinergika mit geringer zentraler Wirkung

- » vorübergehend zusätzlich ein peripherer Dopaminantagonist wie Domperidon angewendet werden (Cave: Medikamente mit QT-Zeit-Verlängerung).

Über die Zeit benötigen die Patienten in der Regel höhere Dosen an Levodopa und die Intervalle zwischen den Einnahmen müssen verkürzt werden. In manchen Fällen bis auf alle zwei bis drei Stunden. Das liegt aber nicht an einer Toleranzentwicklung. Die Wirksamkeit der dopaminergen Therapie auf die Kardinalsymptome der Erkrankung wie Bradykinesie, Tremor und Rigor bleibt über den gesamten Krankheitsverlauf erhalten. Allerdings kann im Gehirn das eigene oder als Medikament zugeführte Dopamin nicht mehr adäquat gespeichert werden und die Langzeitwirkung von Dopamin nimmt zusätzlich durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen ab.

Mit dem Essen aufgenommene Aminosäuren behindern die Aufnahme von Levodopa und sind eine häufige Ursache von verzögertem Wirkungseintritt („delayed on“) oder fehlender Wirkung. Levodopa sollte daher auf „nüchternen Magen“, das heißt circa 30 bis 60 Minuten vor oder 60 bis 90 Minuten nach dem Essen eingenommen werden.

MAO-B-Hemmer und Dopaminagonisten sind sinnvolle Ergänzungen zu einer Therapie mit Levodopa.

Dopaminagonisten (DA)

Dopaminagonisten haben im Vergleich zu Levodopa eine schwächere symptomatische Wirkung. Die neueren Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotine (als Hautpflaster) sind im Gegensatz zu älteren Dopaminagonisten keine Mutterkornalkaloid-Derivate und deshalb auch nicht mit dem Risiko einer Fibrose der Herzklappen assoziiert.

Pramipexol und Ropinirol stehen auch als Retard-Formulationen zur Verfügung und können einmal oder zweimal täglich eingenommen werden. Der gewählte Dopaminagonist sollte langsam gesteigert werden, bis eine gute klinische Wirkung erreicht ist. Bei vielen Patienten wird nach zwei bis fünf Jahren Monotherapie mit einem Dopaminagonisten eine zusätzliche Therapie mit Levodopa notwendig, weil die symptomatische Wirkung der Dopaminagonisten für eine befriedigende Kontrolle der Symptome nicht mehr ausreicht. Die Nebenwirkungen der Dopaminagonisten erklären sich zum Teil durch die dopaminerge Wirkung und umfassen Übelkeit, Erbrechen, posturale Hypotension und Dykinesien. Außerdem können Benommenheit, Tagesmüdigkeit und Knöchelödeme auftreten. Dopaminagonisten verursachen allerdings häufiger als Levodopa neuropsychiatrische Komplikationen, wie Halluzinationen und Psychosen; besonders ältere Patienten und Patienten mit kognitiven Defiziten haben ein erhöhtes Risiko, diese Nebenwirkungen zu entwickeln. Bei den über 65-Jährigen sollten Dopaminagonisten daher nicht oder nur sehr vorsichtig eingesetzt werden.

Eine gefürchtete Nebenwirkung von Dopaminagonisten sind Störungen der Impulskontrolle, die bei mindestens 15 Prozent der Patienten im Krankheitsverlauf auftreten können. Diese umfassen Spielsucht, Hypersexualität, „Essattacken“ mit Gewichtszunahme, impulsives Kaufverhalten und Hobbyismus. Risikofaktoren für das Auftreten von Störungen der Impulskontrolle sind männliches Geschlecht, ein früher Krankheitsbeginn, junges Alter und eine Anamnese von Substanzmissbrauch und bipolaren Störungen. Patienten müssen vor Therapiebeginn mit einem Dopaminagonisten umfassend über diese Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Beim Auftreten einer Impulskontrollstörung sollte der Dopaminagonist abgesetzt werden. Bis zu 20 Prozent der Patienten entwickeln nach dem Absetzen ein Entzugssyndrom mit Angst, Panik, Schmerzen und Craving, weshalb ein vollständiges Absetzen in der Praxis oft schwierig ist.

MAO-B-Hemmer (Rasagilin)

Rasagilin wirkt über eine Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) und verstärkt die dopaminerge Wirkung. Rasagilin weist eine – schwache – symptomatische Wirkung auf alle Kardinalsymptome der Erkrankung auf. Rasagilin hemmt die MAO-B fünf- bis zehnfach stärker als das Vorläuferpräparat Selegilin und gilt als besser verträglich. Rasagilin wird in einer Dosis von 1 mg einmal täglich eingenommen. Eine symptomatische Wirkung setzt meist erst nach zwei bis drei Wochen ein.

COMT-Hemmer (Kombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapon)

Die Blockade der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) durch Entacapon hemmt den Abbau von Dopamin. COMT-Hemmer erhöhen die Bioverfügbarkeit und verlängern die Levodopa-Halbwertszeit im Plasma. Entacapon hat eine relativ kurze Halbwertszeit und die Einnahme muss deshalb jeweils gemeinsam mit Levodopa erfolgen. Die meisten Nebenwirkungen von Entacapon wie Übelkeit, Brechreiz, Dyskinesien und Psychose erklären sich durch die verstärkte dopaminerge Wirkung. Außerdem können Diarrhoe und eine – allerdings harmlose – Verfärbung des Urins auftreten. Opicapon (Ongentys®) 50 mg ist ein neuer COMT-Hemmer, der nur einmal täglich eingenommen werden muss und in der klinischen Erfahrung etwas stärker wirkt.

Entacapon verlängert als „add-on“-Therapie zu Levodopa die „on“-Phasen von Patienten mit motorischen Fluktuationen und führt zu einer Besserung der motorischen Symptome. In Studien (STRIDE-PD) konnte aber gezeigt werden, dass durch eine frühe Therapie mit Levodopa plus Entacapon im Vergleich zu einer Monotherapie mit Standard-Levodopa das Auftreten von motorischen Komplikationen nicht verzögert wird.

Anticholinergika

Anticholinergika führen zu einer geringen Verbesserung der Kardinalsymptome der Erkrankung. Die zahlreichen und ge-

fährlichen Nebenwirkungen (cave: kognitive Störungen, Verwirrheitszustände, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie) limitieren den Einsatz und Anticholinergika sollten daher nicht oder nur äußerst zurückhaltend verwendet werden.

Amantadin und Safinamid

Amantadin wirkt über eine Blockade am N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor und hat eine nur schwache symptomatische Wirkung. Amantadin hat jedoch einen positiven Effekt auf Dyskinesien, die nach längerer Therapie mit Levodopa in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten können und hat deshalb in der Therapie des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndroms eine Renaissance erlebt. Zentrale Nebenwirkungen wie Psychose, Schlafstörungen und Verwirrheitszustände können besonders bei älteren und kognitiv beeinträchtigten Patienten auftreten.

Safinamid (50 bis 100 mg einmal täglich) weist eine duale Wirkung auf. Neben der MAO-B-Hemmung moduliert es die Dopamin- und Glutamatfreisetzung. Safinamid ist eine zusätzliche Option, wenn unter einer Therapie mit Levodopa Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien auftreten.

Weitere Therapieoptionen

Nur wenige Patienten benötigen oder eignen sich für eine der drei (semi-) invasiven Methoden. Unter Experten besteht jedoch die einhellige Meinung, dass sich Patienten bei mehr als fünf Einzeldosen Levodopa zur Frage einer Therapieeskalation bei Bewegungsstörungsspezialisten oder an einem geeigneten Zentrum vorstellen sollten.

Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation – DBS) unilateral oder bilateral mit meist im Nucleus subthalamicus platzierten Elektroden ist eine sehr effiziente Therapiemöglichkeit für manche Patienten, die trotz einer optimierten medikamen-

tösen Therapie weiterhin an Wirkungsfluktuationen, schweren Dyskinesien oder an einem medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor leiden. Die bestmögliche Wirkung der tiefen Hirnstimulation orientiert sich an der besten Wirkung nach Einnahme von Levodopa. Die Wirkung auf den Tremor ist der medikamentösen Therapie in der Regel aber überlegen. Nach einer tiefen Hirnstimulation verkürzen sich „off-Phasen“ zumeist deutlich und es kommt zu längeren „on-Phasen“ zumeist mit weniger Dyskinesien. Allerdings können sich manche Symptome wie zum Beispiel neuropsychiatrische Symptome und kognitive Defizite auch verschlechtern.

Infusionstherapien

Bei den Infusionstherapien werden entweder Apomorphin oder Levodopa über ein Pumpensystem kontinuierlich appliziert. Apomorphin ist ein rasch wirkender Dopaminagonist mit einer kurzen Bioverfügbarkeit. Als PEN kann Apomorphin über eine subkutane Injektion zur schnellen (Selbst-) Therapie von heftigen und plötzlich einsetzenden „off-Phasen“ verwendet werden. Als subkutane kontinuierliche Pumpentherapie führt Apomorphin zu einer Reduktion der „off-Phasen“ und längeren „on-Phasen“. Apomorphin weist ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie andere Dopaminagonisten auf. Durch die subkutane Applikation können außerdem Hautreizungen auftreten. »



Tab. 3: Medikamentöse Therapie der motorischen Symptome

Substanzklasse	Substanz und typische Starterdosis	Verwendung
Levodopa	Levodopa+Carbidopa, Levodopa +Benserazid 100/25 mg 3 x 1. Auch als schnell wirksame lösliche oder retardierte Präparate	Monotherapie oder als „add-on“
Dopaminagonisten	Pramipexol retard 0,52 mg 1 x 1 Ropinirol Modutab 2 mg 1 x 1 Rotigotin 2 mg Hautpflaster Langsam wöchentlich steigern	Monotherapie bei jüngeren Patienten oder als „add-on“
MAO-B-Hemmer	Rasagilin 1 mg 1 x 1	Monotherapie oder als „add-on“
COMT-Hemmer	Entacapon (Levodopa/Carbidopa/Entacapon)	Als „add-on“
NMDA-Antagonisten	Amantadin	Bei Dyskinesien

- » Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG) wird über eine perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ)-Sonde kontinuierlich appliziert. Levodopa wird dabei unter Umgehung des Magens direkt in das Jejunum abgegeben; dadurch kann eine schnellere und verlässlichere Absorption erreicht werden und es kommt zu geringeren Schwankungen der Levodopa-Konzentrationen. Zu möglichen Komplikationen zählen Dislokationen der Sonden, Perforationen und Infektionen.

Die Indikationen für die drei Verfahren sind im Prinzip sehr ähnlich. Die jeweils geeignete Therapieform richtet sich nach den Wünschen und Bedürfnissen der Betroffenen, dem spezifischen Spektrum an möglichen Nebenwirkungen. Bei der tiefen Hirnstimulation richtet sie sich nach dem Alter und eventuellen Kontraindikationen, vor allem neuropsychiatrischen Symptomen wie Demenz oder schwere Begleiterkrankungen. Die jeweiligen Vor- und Nachteile dieser drei Verfahren sollten von erfahrenen Neurologen mit den Betroffenen ausführlich diskutiert werden.

Therapie der Psychose und kognitiven Defizite

Rivastigmin als Kapsel oder transdermales Pflaster ist die Therapie der Wahl bei der Parkinson-Demenz. Rivastigmin hat einen positiven Effekt auf neuropsychiatrische Komplikationen wie Verhaltensstörungen und Psychose. In Studien konnte gezeigt werden, dass Rivastigmin auch zu einer Verbesserung von Gangstörungen mit „freezing“ und Stürzen führen kann.

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können – begünstigt durch die dopaminerge Therapie – Verwirrheitszustände und Psychosen auftreten. Bei jeder akuten Verschlechterung sollte zuerst eine andere Ursache wie ein Infekt oder eine Exsikkose ausgeschlossen werden. Falls keine Besserung eintritt, müssen die Parkinson-Medikamente reduziert werden. Zuerst sollten die Medikamente mit höherem Risiko und geringer motorischer Wirkung in folgender Reihenfolge abgesetzt beziehungsweise reduziert werden: 1. Anticholinergika und Amantadin, 2. Dopaminagonisten, 3. Levodopa. Die Reduktion der dopaminergen Medikation ist oft von einer Verschlechterung der motorischen Symptome begleitet. Falls durch diese Maßnahmen keine Verbesserung der Psychose erreicht werden kann, können Antipsychotika wie Clozapin (12,5 bis 50 mg) und Quetiapin gewählt werden. Clozapin ist sicherlich deutlich wirksamer. Wegen des Risikos einer Agranulozytose sind allerdings wöchentliche Blutbildkontrollen erforderlich.

Sialorrhoe, Drooling (Speichelinkontinenz)

Die Speichelinkontinenz ist für Patienten oft mit einer erheblichen Reduktion an Lebensqualität verbunden, kann zu dermatologischen Veränderungen um den Mund führen und wirkt für viele Patienten stigmatisierend. Die hierfür zugelassene intraglanduläre Injektionstherapie mit Botulinumtoxin Typ A (Inco-

botulinumtoxin) hat ein sehr überzeugendes Wirkprofil, muss aber durch zertifizierte und Botulinumtoxin-erfahrene Neurologen verabreicht werden.

Nicht-medikamentöse Therapie

Regelmäßige Bewegung führt zu einer Verbesserung von motorischen und nicht-motorischen Symptomen und kann möglicherweise den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen. Regelmäßiger Ausdauersport wird empfohlen: Nordic Walking, Radfahren, schnelles Gehen etc. Die Kombination mit anderen Sportarten, die komplexe Bewegungsmuster erfordern wie Samba, Tangotänzen, Yoga oder Boxtraining kann positive Effekte auf das Gangbild, die Stimmung, Lebensqualität und kognitive Defizite haben. Eine regelmäßige Physiotherapie wird in jedem Krankheitsstadium empfohlen.

Eine spezifische „Parkinson-Diät“ gibt es nicht. Die meisten Experten empfehlen derzeit eine mediterrane Ernährung – ähnlich den Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften.

Viele Betroffene leiden an Depressionen oder einer Angststörung. Es ist eine allgemeine klinische Erfahrung, dass Stress zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome führt. In einer rezenten niederländischen Übersichtsarbeit wird spekuliert, dass regelmäßiges Meditieren und ein Achtsamkeitstraining nicht nur zu einer Verbesserung verschiedener motorischer und nicht-motorischer Parameter führt, sondern möglicherweise auch den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen könnte. Zukünftige Studien werden zeigen, ob diese Hypothese verifiziert werden kann. ☉

Literatur beim Verfasser

*) **Univ. Doz. Dr. Willi Gerschlager**, Facharzt für Neurologie, 1190 Wien, Tel.: 01/54605-0, E-Mail: office@arthros.at

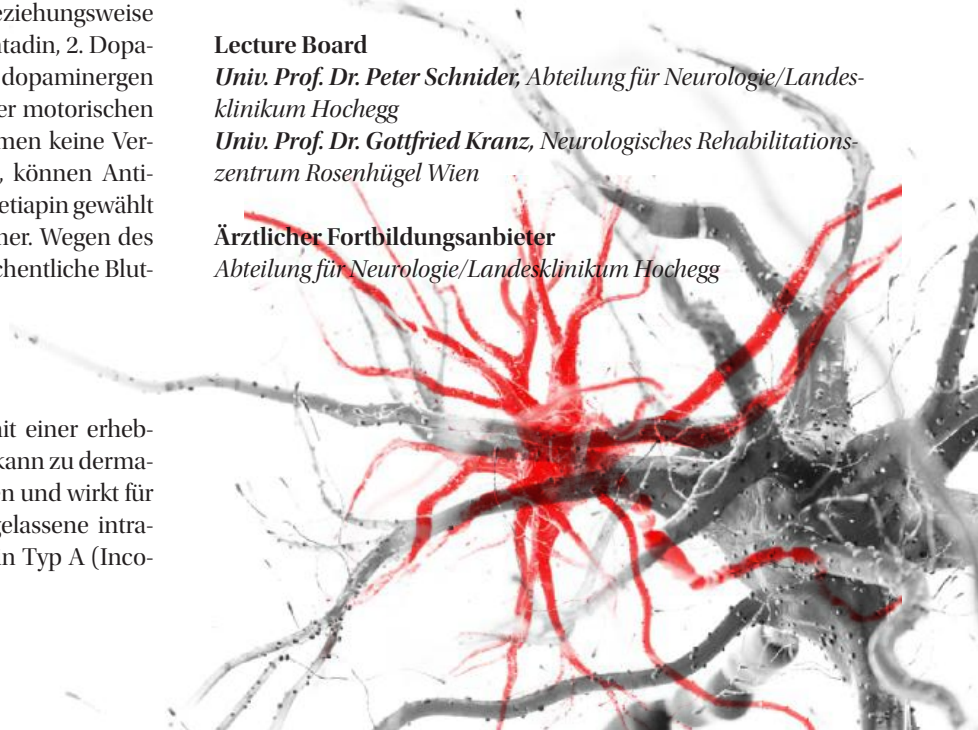
Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Peter Schnider, Abteilung für Neurologie/Landesklinikum Hohegg

Univ. Prof. Dr. Gottfried Kranz, Neurologisches Rehabilitationszentrum Rosenhügel Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Abteilung für Neurologie/Landesklinikum Hohegg



Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....

Adresse:

.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 52 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Welche Aussage zum idiopathischen Parkinson-Syndrom ist falsch? (eine Antwort richtig)	
a)	Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung.
b)	Monogenetische Formen machen circa 50 Prozent aus.
c)	Die Prävalenz nimmt mit dem Alter deutlich zu.
d)	Etwa die Hälfte der Patienten erkrankt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.
2) Welches Medikament sollte nicht für die Ersteinstellung als Monotherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms im frühen Krankheitsstadium verwendet werden? (eine Antwort richtig)	
a)	Entacapon
b)	Rasagilin
c)	Levodopa
d)	Ein Dopaminagonist wie Pramipexol
3) Störungen der Impulskontrolle beim idiopathischen Parkinson-Syndrom werden vor allem durch welche Medikamentengruppe verursacht? (eine Antwort richtig)	
a)	Levodopa
b)	Rasagilin
c)	Rivastigmin
d)	Dopaminagonisten
e)	COMT-Hemmer
4) Welche Aussage zur Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist falsch? (eine Antwort richtig)	
a)	Dopaminagonisten sollten bei allen de-novo-Patienten zuerst eingesetzt werden.
b)	Ältere Patienten sollten mit Levodopa behandelt werden.
c)	Bei einer Therapie mit Levodopa entwickeln nach vier bis sechs Jahren circa 40 Prozent der Patienten Dyskinesien.
d)	Das Risiko, Dyskinesien zu entwickeln, korreliert mit der Erkrankungsdauer und mit der Levodopa-Dosis.
5) Welche Aussage zur Parkinson-Demenz ist korrekt? (eine Antwort richtig)	
a)	Das idiopathische Parkinson-Syndrom führt nicht zu einer Demenz.
b)	Das Hauptsymptom der Parkinson-Demenz ist eine Störung der Merkfähigkeit.
c)	Für die Symptome der Parkinson-Demenz steht kein Medikament zur Verfügung.
d)	Rivastigmin wird für die Therapie der Parkinson-Demenz verwendet.
6) Welche Aussagen zu den nicht-motorischen Symptomen sind falsch? (zwei Antworten richtig)	
a)	Nicht-motorische Symptome sind selten.
b)	Obstipation ist ein nicht-motorisches Symptom der Krankheit.
c)	Alle nicht-motorischen Symptome werden mit dopaminergen Medikamenten behandelt.
d)	Fast alle Patienten leiden an mindestens einem nicht-motorischen Symptom der Erkrankung.