



Leser von APOTHEKE + MARKETING können hier Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.

Die Fortbildung für Apotheker wurde am 13.12.2017 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2017/385-4 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 26.04.2018 bis 25.04.2019.

Diagnose und Therapie des Parkinsonsyndroms

Zertifizierte Fortbildung

von Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Heinz Reichmann

Streng genommen gibt es keine Parkinsonerkrankung. Bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes spielen viele auslösende Faktoren eine Rolle. Daher spricht man besser von einem Parkinsonsyndrom. Lesen Sie hier, was Sie darüber wissen sollten.

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in Deutschland. Gegenwärtig

leiden hierzulande darunter etwa 300 000 Menschen. Die Prävalenz liegt bei über 60-Jährigen bei 1 : 100. Die Inzidenz wird mit circa 12 500 Neuerkrankten pro Jahr angegeben — bei leicht steigender Tendenz.

Die Mehrzahl der Patienten erkrankt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Es sind deutlich mehr Männer als Frauen betroffen. Das idiopathische Parkinsonsyndrom wird insbesondere durch

eine Bewegungsverlangsamung (Bradykinese) und weitere Kardinalsymptome wie Rigor und Ruhetremor charakterisiert.

Etwa 75 Prozent aller Parkinsonpatienten leiden an einem idiopathischen Parkinsonsyndrom. Dieses kann in den akinetisch-rigiden Typ, den Äquivalenztyp und den Tremor-Dominanz-Typ unterteilt werden.

In den vergangenen zehn Jahren haben insbesondere die genetischen Formen des Parkinsonsyndroms großes Interesse gewonnen. Hier ist insbesondere der α -Synuclein-Defekt zu nennen. Davon abzugrenzen ist das symptomatische Parkinsonsyndrom. Zum einen sind hier Medikamente abzufragen, die ein Parkinsonsyndrom auslösen können:

- > Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenon, Fluoxetin)
- > Calciumantagonisten (Cinnarizin, Flunarizin)
- > Metoclopramid
- > Lithium
- > Dopaminspeicherentleerer (Tetrabenazin, alpha-Methyl dopa, Reserpin)
- > Perphenazin
- > Amiodaron

Aber auch Tumorerkrankungen, entzündliche Erkrankungen, strategisch unglückliche Schlaganfälle sowie metabolische Syndrome (z. B. Morbus Wilson oder der Hypoparathyreoidismus) können zu Parkinsonsymptomen führen.

Differenzialdiagnostisch muss an eine subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SAE) bzw. einen Normaldruckhydrozephalus (NDH) gedacht werden, wenn die Patienten ein breitbasiges Gangbild aufweisen. Im Gegensatz zu den Parkinsonpatienten, die die Füße parallel führen, führen die Patienten mit SAE bzw. NDH die Füße V-förmig. Zusätzlich zur Gangstörung haben diese Patienten meist eine Harninkontinenz und häufig eine beginnende oder existente Demenz.

Auch schwere Depressionen können mit einem Parkinsonsyndrom verwechselt werden. Besonders schwierig ist mitunter die Abgrenzung zum essenziellen Tremor, der als Ultima Ratio eine Dopamin-Transporter-Scan-Analyse notwendig macht. Die Differenzialdiagnosen fasst Tabelle 1 zusammen.

Diagnostik

Nach wie vor ist das idiopathische Parkinsonsyndrom eine klinische Diagnose, das heißt, nur in Ausnahmefällen sind umfangreiche apparative Zusatzuntersuchungen notwendig. Al-

Tab. 1: Differenzialdiagnose des Parkinsonsyndroms (PS)

Syndrom	Charakteristik
monogenetisch-determiniertes PS	Mindestens 17 Gendefekte sind bisher beschrieben. Die wesentlichen sind der α -Synuclein-Gendefekt und die LRRK2-Mutationen (autosomal-dominant) sowie Parkin DJ1- und PINK1-Defekte (autosomal-rezessiv).
postenzephalitisches PS	früher bei Pandemien auftretend („Zeit des Erwachens“), jetzt wohl sehr selten
traumatisches PS	rezidivierende Schädel-Hirntraumata in der Anamnese, z. T. bei Boxern, insgesamt selten
toxisches PS	bei Vergiftungen mit Kohlenmonoxid, Mangan, Blei oder Trichlorethylen
PS bei Raumforderungen	Raumforderungen im Bereich der Basalganglien können zu einem symptomatischen Parkinsonsyndrom führen.
arteriosklerotisches PS	PS aufgrund einer schweren Mikro- und z.T. Makroangiopathie (lower body parkinsonism)
PS bei Normaldruckhydrozephalus	Der Parkinson ist „in die Hose gerutscht“: Neben Inkontinenz und kognitiver Leistungsschwäche liegt eine Gangunsicherheit vor.
PS bei Multisystematrophie	PS mit zerebellären und pyramidalen Störungen, Störungen des autonomen Nervensystems, i. d. R. keine Demenz.
PS bei progressiver supranukleärer Blickparese	PS mit vertikaler Blickparese, Stürze nach hinten und früh einsetzender Demenz
kortikobasales Syndrom	PS mit Alien-limb-Phänomen, Apraxie, Spiegelbildbewegungen.

lenfalls ist eine labordiagnostische Abgrenzung zum Morbus Wilson erforderlich. Des Weiteren sollten Transaminasen und TSH bestimmt werden. Dazu sollte einmalig auch eine zerebrale Bildgebung erfolgen, um nicht Gefahr zu laufen, die oben genannten symptomatischen Formen zu übersehen.

Die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms beruht auf den Kriterien der UK Brain Bank und umfasst zunächst das Vorliegen einer Bewegungsverlangsamung und das Vorliegen von typischen Kardinalsymptomen. Erforderlich ist auch der Ausschluss eines symptomatischen Parkinsonsyndroms. Typische Warnsymptome für das Vorliegen einer nicht idiopathischen Erkrankung müssen beachtet werden. Genetisch bedingte Erkrankungen sollten zumindest durch eine Familienanamnese abgefragt sein. Im Verlauf der Erkrankung gibt es dann typische unterstützende Kriterien, die retrospektiv die Diagnose unterstreichen.

Gegen das Vorliegen eines typischen idiopathischen Parkinsonsyndroms sprechen:

- > bereits initial bestehende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Inkontinenz und Impotenz)
- > zerebelläre Zeichen (positives Babinski-Zeichen, ausgeprägter Antecollis (vorgebeugter Kopf und Nacken), Lidöffnungsapraxie, Dysphagie und Dysarthrie (Sprechstörung), inspiratorischer Stridor, supranukleäre vertikale Blickparese, frühe posturale (die Körperhaltung betreffende) Instabilität und Stürze, Apraxie und/oder Aphasie)

- > Hinweise auf ein demenzielles Syndrom sowie
- > das Nichtansprechen auf hohe Dosen von Levodopa und
- > früh auftretende szenische visuelle Halluzinationen.

Unterstützende Kriterien für ein idiopathisches Parkinsonsyndrom sind einseitiger Beginn, persistierende Asymmetrie, Ruhetremor, gutes Ansprechen mit einer Verbesserung des Punktwertes auf der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) um mehr als 20 Prozent auf einen L-Dopa-Test, der Ausschluss der oben genannten Kriterien und der normale klinische Verlauf über zehn oder mehr Jahre.

Wer untersucht was?

Die Basisdiagnostik, die beim Allgemeinarzt durchgeführt werden sollte, umfasst die körperliche Untersuchung auf Rigor, Tremor, Bradykinese und die Bestimmung oben genannter Laborparameter. Beim Neurologen können dann gegebenenfalls der L-Dopa- oder/und Apomorphintest, ein Riechtest, die quantitative Tremoranalyse, eine Parenchymsonografie sowie eine PET- und SPECT-Untersuchung erfolgen.

Ätiopathogenese der Parkinsonerkrankung

Nach wie vor darf die Parkinsonerkrankung als eine Dopamin-Mangel-Erkrankung bezeichnet werden, das heißt, die dopaminerge Stimulation der Dopamin-Rezeptoren im Striatum ist aufgrund einer reduzierten Produktion von Dopamin in den nigralen Neuronen gestört. Über dieses dopaminerge Defizit hinaus wurde aber bereits früh klar, dass die Parkinsonerkrankung bei vielen Patienten klinisch einem gewissen Muster folgt.

In der sogenannten präklinischen Phase liegen bei vielen Patienten typische prämotorische Zeichen vor, die hier aufgelistet sind:

- > Hyposmie (Minderung der Geruchswahrnehmung), Anosmie, Parosmie (Fehlriechen)
- > Angst, Depression
- > Obstipation
- > REM-Schlafverhaltensstörung (im Traum Schreien und Um-sich-Schlagen)
- > Störung des Farbkontrastsehens

Danach kommt es zu ersten Störungen der Motorik, d. h. zur motorischen Phase der Parkinsonerkrankung. Diese mündet letzten Endes in den letzten fünf Jahren des Lebens jedes Parkinsonpatienten unabhängig vom Erkrankungsbeginn in eine Demenz sowie in schwerste Gangunsicherheit.

Tab. 2: Einteilung des idiopathischen Parkinsonsyndroms nach Schweregrad mittels der Skala nach Hoehn und Yahr

Stadium	Symptome
1	Parkinsonsymptome wie Bradykinese, Rigor und/oder Tremor bestehen nur einseitig und sind ohne und nur mit leichter funktioneller Störung verknüpft.
2	Bilateral vorhandene Symptome. Dabei ist die posturale Stabilität weiterhin vorhanden.
3	Gestörte posturale Stabilität, somit beginnende Gleichgewichtsstörungen. Leichte Beeinträchtigung bei Alltagsverrichtungen.
4	starke motorische Beeinträchtigung (Spätstadium) mit voll ausgebildetem Parkinsonsyndrom und motorischen und nicht motorischen Komplikationen, beginnende Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
5	komplette Hilfsbedürftigkeit, rollstuhlpflichtig

Unterteilung des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Basierend auf Arbeiten der beiden amerikanischen Neurologen Betty Hoehn und Melvin Yahr wird sehr häufig die Klassifikation nach Hoehn und Yahr verwandt (Tab. 2), wobei das Hoehn-und-Yahr-Stadium I einen einseitig betroffenen Parkinsonpatienten charakterisiert und das Hoehn-und-Yahr-Stadium V einen komplett pflegebedürftigen Patienten meint. Des Weiteren sollte stets auch eine Unterteilung in den akinetisch-rigiden, den Äquivalenz- oder den Tremor-Dominanz-Typ vorgenommen werden, weil insbesondere die akinetisch rigide Gruppe eine rasche und die Tremor-Dominanz-Gruppe eine eher langsame Progression aufweisen.

Diagnosesicherung

Neben dem Staging nach Hoehn und Yahr, gegebenenfalls nach der UPDRS und der sorgfältigen klinischen Charakterisierung, gibt es weitere Möglichkeiten der Diagnoseabsicherung. Bei Patienten, die auf den oralen Levodopa-Test nicht positiv ansprechen, kann ein Apomorphin-Test durchgeführt werden, bei dem meist mit zwei Milligramm Apomorphin subkutan unter Domperidon-Schutz begonnen wird, um bis zu sechs Milligramm zu erhöhen.

Die Hirnparenchymsonografie ist ein weiteres sehr gutes Instrument in Händen sehr erfahrener Neurosonografen, da diese in der Lage sind, eine Hyperechogenität der Substantia nigra nachzuweisen. Quantitative olfaktorische Tests sind bei bis zu 95 Prozent aller Parkinsonpatienten pathologisch, weisen aber keine sehr hohe Spezifität auf.

Ein ganzes Armentarium steht bezüglich der Testung von Störungen des autonomen Nervensystems zur Verfügung. Bekanntestes Beispiel ist neben dem Schellong-Test die Kipptischuntersuchung bezüglich der orthostatischen Hypotension. Es können Hautfunktionstests, Pupillografie, Langzeit-EKG und Blutdruckmessungen durchgeführt werden, die sehr häufig schwere Abnormalitäten aufweisen. Viele Patienten leiden an einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, das heißt, sie sind nicht aton, sondern schlagen um sich und schreien laut, was in einem Schlaflabor nachgewiesen werden kann. In einer quantitativen Tremormessung kann man zwischen einem hö-

her frequenten essenziellen Tremor und dem etwas niedriger frequenten Parkinsontremor (10 – 12 versus 6 – 10 Hz) unterscheiden.

Die strukturelle Bildgebung, das heißt kraniales Computertomogramm (CT) oder Magnetresonanztomogramm (MRT), dienen ausschließlich dem Ausschluss einer Raumforderung, einer entzündlichen Grunderkrankung oder schwerer vaskulärer Schädigungen des Gehirns. Sie helfen darüber hinaus, atypische Parkinsonsyndrome zu diagnostizieren.

Sehr hilfreich sind in schwierigen differenzialdiagnostischen Situationen die Anwendung von funktionellen bildgebenden Verfahren, die das zentrale dopaminerge System untersuchen. In Deutschland wird insbesondere der Dopamin-Transporter-Scan verwendet, da dieser einen Einblick in die Anzahl der noch vorhandenen Dopamin-produzierenden Nervenzellen erlaubt.

Ein Glukose-PET ist beim idiopathischen Parkinsonsyndrom im Bereich der Basalganglien unauffällig, wohingegen bei den sogenannten atypischen Parkinsonerkrankungen deutliche Aktivitätsminderungen festgestellt werden können. Amyloid-PET-Untersuchungen sind bei Patienten mit Lewy-Körperdemenz in der Regel pathologisch.

Therapie

Nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2016 sind die typischen Therapieziele die Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens, in der Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz) mit Berufsfähigkeit. Die Therapie sieht eine Behandlung der motorischen, autonomen, kognitiven und kommunikativen sowie der psychiatrischen Symptome vor. Sie soll so ausgerichtet werden, dass sie zu einer zufriedenstellenden Verbesserung der Symptomatik führt und möglichst wenig medikamentös bedingte Nebenwirkungen induziert. Strategische Überlegungen wie zum Beispiel Medikamente aufzusparen oder Levodopa initial unter keinen Umständen anzuwenden, haben aufgrund neuerer klinischer Untersuchungen keinen Bestand mehr.

MAO-B-Hemmer

In der Mehrzahl der Fälle beginnt man bei jungen De-novo-Patienten entsprechend der Symptomatik mit einem MAO-B-Hemmer, meist Rasagilin, bzw. einem Dopaminagonisten. Rasagilin führt zu einer Verbesserung der dopaminergen Stimulation im Gehirn. Daher ist dieses Medikament, das nahezu keine Nebenwirkungen aufweist, ideal für den Beginn einer Parkinson-Therapie bei Patienten, die lediglich eine leichte Symptomatik zeigen. Ein besonderer Vorteil des Rasagilin ist seine einmal tägliche Anwendung am frühen Morgen.

Dopaminagonisten

Sollten junge Patienten eine stärkere Symptomatik entwickelt haben, kann trotzdem mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin begonnen werden, was aber in der Mehrzahl der Fälle nicht ausreichen wird. Deshalb verwenden viele Ärzte initial Dopaminagonisten, in jüngerer Zeit insbesondere lang wirksame Dopaminagonisten.

Der Grund, mit einem Dopaminagonisten und nicht mit Levodopa zu beginnen ist der, dass langwirksame Dopaminagonisten nur einmal morgens eingenommen werden müssen (siehe unten) und dass sie im Gegensatz zu Levodopa sehr selten zu Dyskinesien führen.

Häufig verwendete Dopaminagonisten sind Ropinirol retard, Pramipexol retard, das Rotigotin-Pflaster und Piribedil, das allerdings dreimal täglich eingenommen werden muss. Die Dopaminagonisten führen zu einer sehr überzeugenden Verbesserung der motorischen Störungen und Pramipexol scheint aufgrund seiner hohen D3-Affinität bei Parkinsonpatienten eine besonders positive Wirkung bezüglich Depression und Anhedonie (psychische Störung, bei der keine positiven Emotionen erlebt werden) aufzuweisen.

Rotigotin-Pflaster-- Das transdermale Pflaster ist im perioperativen Bereich eine hervorragende Option, da die Patienten unter dem Pflasterschutz nüchtern bleiben können. Des Weiteren gibt es für das Rotigotin-Pflaster positive Signale bezüglich der Besserung des Schlafes und von Schmerzen.

Piribedil-- Patienten, die unter den oben genannten Medikamenten Knöchelödeme oder eine zu starke Somnolenz entwickeln, scheinen besonders von Piribedil zu profitieren.

Ropinirol-- Dieser Wirkstoff ist ebenfalls nachweisbar eine sehr gute Option, neben der Motorik auch das Schlafverhalten von Parkinsonpatienten zu verbessern.

Levodopa-- Ältere De-novo-Patienten werden bevorzugt mit Levodopa therapiert, weil sie viele Dopaminagonisten-immanente Nebenwirkungen schlecht tolerieren können. Levodopa ist das bezüglich der Motorik effektivste Medikament und weist nachweislich am wenigsten Nebenwirkungen auf. Trotzdem wurde Levodopa viele Jahre als besonders gefährliches Medikament eingestuft, da es bei der Mehrzahl der Patienten über kurz oder lang zu Dyskinesien führte.

Durch modernere Untersuchungen wissen wir heute besser mit Levodopa umzugehen. Es scheint so zu sein, dass immer dann, wenn höhere Dosen als 4,5 mg/kg KG bei Frauen beziehungsweise 6 mg/kg KG bei Männern verwendet werden, Dyskinesien auftreten. Berücksichtigt man diese Dosisbegrenzung, kann die Therapie durchaus auch mit Levodopa begonnen werden.

Impulskontrollstörungen

Besonders gefährdet bezüglich Dyskinesien sind junge Patienten, sodass hier bevorzugt nach wie vor mit Dopaminagonisten begonnen werden sollte. Ein großes Problem der Dopaminagonisten sind die sogenannten Impulskontrollstörungen, die mit einer Prävalenz von fünf bis 15 Prozent auftreten bei einer Medikation mit Dopaminagonisten mit hoher Affinität zu Dopamin-D3-Rezeptoren, die sich zum Beispiel im Nucleus accumbens finden. Sie sind durch Hypersexualität, Spielsucht, Kaufsucht, Fresssucht, rücksichtsloses Autofahren und Hobbyismus definiert. Zu den Risikofaktoren gehören junges Erkrankungsalter, Drogen- und Alkoholabusus sowie eine bereits

vor der Erkrankung bestehende hohe Risikobereitschaft.

Alle Patienten, die eine dopaminerge Ersatztherapie erhalten, insbesondere aber diejenigen, die einen Dopaminagonisten einnehmen sollen, müssen bezüglich Impulskontrollstörungen aufgeklärt werden. Dies sollte unter allen Umständen auch dokumentiert werden, weil es forensisch durchaus relevant werden kann.

Wann sollte mit der Therapie begonnen werden?

Heute wird empfohlen, sofort nach Diagnosestellung mit der Therapie zu beginnen. Hierfür können folgende Gründe angeführt werden:

- > Ein späterer Einsatz von Medikamenten bedeutet nicht, dass der Patient dementsprechend später Nebenwirkungen entwickeln wird.
- > Ganz im Gegenteil werden sich die Patienten ohne Therapie innerhalb von sechs Monaten in der Regel nachweisbar so verschlechtern, dass sie dann aktiv nach einer Therapie verlangen.
- > Im Gegensatz zur Annahme vieler Patienten und Therapeuten ist die Lebensqualität unter Medikation bei der Parkinsonerkrankung höher als ohne Medikation. Und schließlich:
- > Die Zuführung oraler Dopaminergika drosselt die Überproduktion der verbleibenden dopaminergen Nervenzellen im Gehirn, wirkt somit ihrem Untergang entgegen und ist daher sogar neuroprotektiv wirksam.

Wearing-off

Nach einigen Monaten oder Jahren des sogenannten „Honeymoon“ kommen die Patienten in die Phase der motorischen Komplikationen. Die erste und am häufigsten auftretende Komplikation wird als Wearing-off bezeichnet, das heißt, die Patienten berichten, dass sie jeweils vor der nächsten Medikamenteneinnahme einen Einbruch ihrer Motorik und auch nicht motorischer Symptome erleben. Insbesondere Patienten, die beispielsweise neben einem Dopaminagonisten Levodopa oder ausschließlich Levodopa einnehmen, beschreiben dieses Wearing-off.

Therapie motorischer Komplikationen

Probate Medikamente gegen das Wearing-off sind insbesondere die MAO-B-Hemmer, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer beziehungsweise der Einsatz von Dopaminagonisten. Alle diese drei Möglichkeiten zielen darauf ab, die Wirksamkeit des Levodopa zu verlängern und/oder eine eher tonische, das heißt permanente dopaminerge Stimulation am Dopamin-Rezeptor im Striatum zu gewährleisten.

MAO-B-Hemmer-- Der MAO-B-Hemmer Rasagilin wurde oben bereits erwähnt. Seit Mai 2015 ist in Deutschland ein weiterer MAO-B-Hemmer, nämlich Safinamid, zugelassen. Im Gegensatz zu den alten MAO-B-Hemmern Selegilin und Rasagilin handelt es sich dabei um einen reversiblen MAO-B-Hemmer.

Außerdem hat Safinamid auch eine antiglutamaterge Wirksamkeit, von der man sich eine positive Beeinflussung leichter

Dyskinesien erwartet. Safinamid konnte in zwei großen Studien nachweisen, dass es die Off-Symptomatik, das heißt die Unbeweglichkeit von Parkinsonpatienten, um etwa eine Stunde reduziert und das Wearing-off-Phänomen positiv beeinflusst. Des Weiteren konnte in einer Zweijahres-Verlängerungsstudie nachgewiesen werden, dass es seine Effektivität bezüglich der Beweglichkeit über diesen Zeitraum aufrechterhält. Somit ist Safinamid zu einer neuen interessanten Option der Behandlung des wearing-off, einer leichten On-off-Symptomatik sowie leichter Dyskinesien geworden.

COMT-Hemmer-- Diese sind ebenfalls probate Medikamente, um das wearing-off zu verbessern. Levodopa, das zusätzlich den Decarboxylase-Hemmer Benserazid oder Carbidopa enthält, gelangt durch die Inhibition der COMT im Magen-Darm-Trakt in wesentlich größerer Menge bis zur Blut-Hirn-Schranke, um dann in dopaminerge Nervenzellen aufgenommen und in Dopamin umgewandelt zu werden. Der erste zugelassene COMT-Hemmer war Ende der 1990er-Jahre Tolcapon, ein Jahr später kam Entacapon dazu, und im Oktober 2016 wurde Opicapon in Deutschland zugelassen.

Tolcapon ist der einzige COMT-Hemmer, der neben einer peripheren auch eine zentrale COMT-Hemmung aufweist. Tolcapon war deutlich effektiver als Entacapon, es kam aber durch akutes Leberversagen zu drei Todesfällen. Daher wird ein sehr strenges Monitoring der Leberparameter unter einer Tolcapon-Therapie gefordert, und aus diesem Grund wird Tolcapon in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (letzte Auflage 2016) nur als Ersatzpräparat empfohlen.

Entacapon wurde zunächst zu jeder Levodopa-Dosis hinzugefügt, bis dann ein Kombinationspräparat verfügbar wurde. Dabei handelt es sich um eine sogenannte Triple-Tablette, die neben Levodopa und Carbidopa auch Entacapon enthält. In pharmakokinetischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Entacapon insbesondere das Abfallen von Levodopa verzögert und somit die Unbeweglichkeit, das heißt das Wearing-off-Symptom, positiv beeinflusst. Auf der anderen Seite kam es aber zu Spitzen des Levodopa im Serum und damit vermutlich auch zu einer kurzfristig erhöhten Stimulation von dopaminergen Rezeptoren im Gehirn, was dann zu Dyskinesien (Überbeweglichkeit) von Parkinsonpatienten führte.

Somit wurde es notwendig, die Triplettablette (Stalevo®) in sieben unterschiedlichen Dosierungen auf den Markt zu bringen. Stalevo® 50 enthält 50 Milligramm Levodopa, und das höchst dosierte Stalevo® 200 enthält 200 Milligramm Levodopa neben 50 Milligramm Carbidopa als Decarboxylase-Hemmer und 200 Milligramm Entacapon. Die NEWSTA-Studie empfiehlt, morgens mit einer um 25 Milligramm höheren Dosis Levodopa zu beginnen als dann in den meist notwendigen vier Folgedosierungen. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es neben Stalevo® auch Generika mit den Inhaltsstoffen Levodopa, Carbidopa und Entacapon gibt.

Der in Stalevo® enthaltene Wirkstoff Entacapon hat zwei sehr unangenehme Nebenwirkungen, nämlich eine Rotverfärbung des Urins und zum Teil starke Durchfälle, die zum Absetzen des Präparates zwingen. Auf Grund der mehrmals täglichen Ein-



Apomorphin-Pumpe-- Am wenigsten invasiv ist die Apomorphin-Pumpe, die lediglich bei Patienten mit schweren Halluzinationen, schweren orthostatischen Störungen und Übelkeit mit Zurückhaltung angewendet werden sollte. Ansonsten ist bis auf mögliche Hautirritationen von einer guten Verträglichkeit und Kupierung der motorischen Symptome auszugehen.

Duodopa-Pumpe-- Sie ist bei den Patienten zunächst mit Zurückhaltung aufgenommen worden, weil viele Patienten die damit notwendige Gastrostomie fürchteten. Unstrittig ist aber die hervorragende Verbesserung der Dyskinesien und der Off-Zeiten. Durch die kontinuierliche Applikation eines intestinalen Levodopa/Carbidopa-Gels konnte in mehreren Studien eine persistierende Verbesserung der motorischen Komplikationen mit guter Beweglichkeit der Patienten nachgewiesen werden. Die Duodopa-Pumpe kann bei Patienten mit Halluzinationen, Demenz oder schwerer Depression angewendet werden, weil sie diese Symptomatik nicht verschlechtert.

Der Einsatz der Duodopa-Pumpe führt zu einer Schlafverbesserung, einer Verringerung der depressiven Verstimmung, gastrointestinaler Symptome und Inkontinenz, sodass hier bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine wichtige Therapieoption gegeben ist.

Nebenwirkungen treten mitunter innerhalb der ersten zwei Wochen auf. Zu nennen sind Komplikationen an der Gastrostomiewunde mit Bauchschmerzen, aber auch Konstipation und Übelkeit, was sich ab der zweiten Woche aber meist schon wieder reguliert.

Tiefe Hirnstimulation-- Sie sollte nicht bei Patienten durchgeführt werden, die deutlich älter als 70 Jahre sind oder psychiatrische Auffälligkeiten wie Demenz und schwere Depression haben. Wenn diese Einschränkungen ausgeschlossen sind, führt die tiefe Hirnstimulation zu einer hervorragenden Verbesserung der Motorik und der Aktivitäten des täglichen Lebens. In jüngerer Zeit wird auch engagiert diskutiert, ob die tiefe Hirnstimulation früher als bislang vorgenommen werden sollte, wobei die Mehrzahl der Parkinson-Spezialisten aber abwartet, ob die orale Medikation nicht doch zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik führt.

Therapie der nicht-motorischen Symptome

Leider führt die idiopathische Parkinsonerkrankung in den Endstadien unweigerlich zur Demenz. Zugelassen in Deutschland ist Rivastigmin, das im Schnitt zu einem etwa einjährigen weiteren Verbleib in der heimatischen Umgebung beiträgt. Die Parkinsonpsychose mit Halluzinationen kann zum Teil mittels Quetiapin ausreichend gut therapiert werden. Schwere Psy-

chososen und Halluzinationen werden bis auf weiteres mit Clozapin behandelt werden müssen. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass engmaschige Kontrollen des Blutbildes (Leukozyten) notwendig sind.

Eine eventuell bald zusätzlich vorhandene Möglichkeit ist Pimavanserin, das in den USA bereits unter dem Handelsnamen Nuplazid zugelassen und erhältlich ist. Pimavanserin ist ein Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonist. Insbesondere bei der Parkinsonerkrankung scheint die einmal tägliche Einnahme von Pimavanserin eine interessante Option darzustellen. Kritisch muss darauf hingewiesen werden, dass auch hier mitunter periphere Ödeme und Verwirrung und insbesondere eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt worden sind, so dass diesbezüglich ein Monitoring angesagt ist.

Obstipation-- Eine chronische Verstopfung sollte ebenfalls therapiert werden, da sie mit dazu beitragen kann, dass oral zugeführte Medikamente in wechselnder Weise resorbiert werden. Bei obstipierten Patienten ist die Anwendung eines Rotigotin-Pflasters zu prüfen. Andererseits kann mittels Quellstoffen wie Macrogol oder oraler Medikation wie Prucaloprid die Obstipation positiv beeinflusst werden.

Harninkontinenz-- Eine Parkinsoninkontinenz sollte durch Medikamente verbessert werden, die den Blasenrand beruhigen und nicht zu einem frühen Harndrang führen. Bewährte Medikamente diesbezüglich sind Darifenacin und Propiverin. Orthostatische Hypotension-- Sie kann durch ausreichendes Trinken, Stützstrümpfe, Hochlagern in der Nacht um 30° und medikamentös durch Midodrin, Fludrocortison und gegebenenfalls bei Übelkeit und Erbrechen mit Domperidon verbessert werden.

Depressive Verstimmungen-- Dopaminagonisten wie Pramipexol können depressive Verstimmungen insbesondere dann positiv beeinflussen, wenn sie bei Off-Symptomatik stärker als im On-Stadium auftreten. Neben dieser Option sind klassische SSRI, wie z. B. Citalopram oder Escitalopram, Sertralin, aber auch Venlafaxin in kleinen nur selten doppelblinden Studien geprüft und als positiv beschrieben worden.

Schlafstörungen-- Bei der REM-Schlafverhaltensstörung sollten 0,5 bis 1 Milligramm pro Tag Clonazepam verwendet werden, gegebenenfalls Melatonin.

Fazit

1. Die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms wird klinisch gestellt und beinhaltet den Nachweis einer Bradykinese sowie Ruhetremor und/oder Rigidität.
2. Pathogenetisch liegt dem Parkinsonsyndrom eine Einlagerung von abnormem alpha-Synuclein in Neurone zugrunde. Die Bewegungsstörung ist hauptsächlich auf einen Dopaminmangel im nigrostriatalen System zurückzuführen.
3. Somit wird die Bewegungsstörung mit einer dopaminergen Ersatztherapie (Levodopa, Dopaminagonisten, COMT-Hemmer und MAO-B-Hemmer) behandelt.
4. Invasive Therapieformen sind die Anwendung von Apomorphin- oder DuoDopa-Pumpen sowie die tiefe Hirnstimulation.

5. Daneben sollten auch nicht-motorische Störungen wie REM-Schlafverhaltensstörung, Hypersalivation, Orthostase-Probleme, Inkontinenz, Impotenz, Obstipation, Depression, Demenz und Psychose behandelt werden.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Heinz Reichmann

Kontakt: Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden, Deutschland
heinz.reichmann@uniklinikum-dresden.de

Literatur:

1. Eggert K, Oertel WH, Reichmann H et al. Parkinson-Syndrome-Diagnostik und Therapie. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. HC Diener, C. Weimar et al. Thieme Verlag, Stuttgart, 2012
2. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997;276:2045-7 CrossRefPubMed
3. Hughes AJ, Daniels SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-4 CrossRefPubMedPubMedCentral
4. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism. Onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17:427-42 CrossRefPubMed
5. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease-a multicenter study. Parkinsonism. Relat Disord. 2009;15:490-4 CrossRef
6. Reichmann H. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. J Neural Transm (Vienna). 2016;123:73-80 CrossRef
7. Wüllner U, Kassubek J, Odin P et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2010;117:855-9 CrossRefPubMedPubMedCentral
8. Sharma JC, Ross IN, Rascol O, Brooks D. Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. Eur J Neurol. 2008;15:493-6 CrossRefPubMed
9. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30:121-7 CrossRefPubMed
10. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Mov Disord. 2014;29(2):229-37 CrossRefPubMed
11. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord. 2014;29(10):1273-80 CrossRefPubMed
12. Ferreira J, Lees A, Rocha JF et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2015, Dec 22, Epub
13. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30:510-6 CrossRefPubMed
14. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Mov Disord. 2009;24:1468-74 CrossRefPubMed
15. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006;355:896-908 CrossRefPubMed
16. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351:2509-18 CrossRefPubMed

INTERESSENKONFLIKT

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Teilnahme an Advisory Boards von, Vorträge für und Forschungsförderung durch folgende Firmen: Abbvie, Bayer Health Care, Bial, Boehringer Ingelheim, Britannia, Cephalon, Desitin, GSK, Lundbeck, Medtronic, Merck-Serono, Neuroderm, Novartis, Orion, Pfizer, Teva, UCB, Valeant und Zambion.

CME-Fragebogen

Diagnose und Therapie des Parkinsonsyndroms

Welche Wirkstoffgruppe kann ein Parkinsonsyndrom auslösen?

- Benzodiazepine
- Calciumantagonisten
- Dopaminagonisten

Welche Aussage zum Therapiebeginn ist zutreffend?

- Unter der Parkinsonmedikation sinkt die Lebensqualität.
- Die Zufuhr oraler Dopaminergika führt Nervenzellen im Gehirn dem Untergang entgegen.
- Orale Dopaminergika drosseln die Überproduktion dopaminerger Nervenzellen im Gehirn.

Welche Wirkstoffe werden nicht gegen das Wearing-off von Parkinsonmitteln eingesetzt?

- Dopaminantagonisten
- COMT-Hemmer
- MAO-B-Hemmer

Welcher Dopaminagonist muss dreimal täglich eingenommen werden?

- Ropinirol retard
- Rotigotin
- Piribedil

Bei welcher Levodopa-Dosis ist es vertretbar, den Wirkstoff bereits zu Therapiebeginn einzusetzen?

- < 4,5 mg/kgKG bei Frauen
- 5,5 mg/kgKG bei Frauen
- 7,0 mg/kgKG bei Männern

Welche unerwünschte Nebenwirkung der Dopaminagonisten kann in forensischer Hinsicht von Bedeutung sein?

- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Störungen der Impulskontrolle

Welcher COMT-Hemmer zeigt sowohl peripher als auch zentral eine Wirkung?

- Tolcapon
- Opicapon
- Entacapon

Welcher Wirkstoff hemmt das Enzym MAO-B reversibel?

- Selegilin
- Safinamid
- Rasagilin

Welchen Nachteil hat die Therapie mit intestinalem Levodopa/Carbidopa beim Parkinsonschen Spätsyndrom?

- Es muss ein künstlicher Magenzugang durch die Bauchdecke gelegt werden.
- Der Einsatz bei schweren Depressionen ist kontraindiziert.
- Dyskinesien bessern sich nur mäßig.

Welcher Wirkstoff wird im Parkinson-Spätstadium gegen die Demenz eingesetzt?

- Rivastigmin
- Quetiapin
- Clozapin