

Morbus Parkinson – Diagnose und Behandlungsstrategien



Dr. Martin Sawires, Prim. Univ.-Doz. Dr. Klaus Berek (re.)

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine der häufigsten sporadischen, neurodegenerativen Erkrankungen mit einer altersabhängigen zunehmenden Prävalenz von 60–180/100.000 Einwohnern, bei den über 65-Jährigen sogar bei 1.800/100.000. Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, bei ca. 10% sogar vor dem 40. Lebensjahr. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.

Ätiologisch kommt es zu einer neuronalen Degeneration mit Auftreten von intraneuronalen, eosinophilen Einschlusskörpern (Lewy-Körperchen) vorwiegend in der Substantia nigra, mit Verlust melaninhaltiger Dopamin bildender Neurone und daraus resultierender Dopaminverarmung im Corpus striatum.

Die Parkinson-Syndrome werden in vier Kategorien eingeordnet zu denen neben dem 1) idiopathischen Parkinson-Syndrom auch 2) familiäre Formen und 3) symptomatische bzw. sekundäre Parkinsonsyndrome gehören wie medikamenteninduzierte (Neuroleptika, Kalziumantagonisten, Antiemetika, VPA), vaskuläre (SAE), entzündliche (AIDS), metabolische (M. Wilson, M. Fahr), posttraumatische oder solche, die durch einen Normaldruckhydrozephalus bedingt sind. Eine

weitaus seltenere Gruppe sind die sogenannten 4) atypische Parkinsonsyndrome (Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), kortikobasale Degeneration (CBD), Lewy-Körper Demenz). Sie sind unter anderem gekennzeichnet durch einen rasch progredienten Verlauf mit zumeist fehlendem oder nur geringem Ansprechen auch auf sehr hohe L-Dopa-Dosen (Levodopa) und Auftreten von Zusatzsymptomen wie eine vertikale Blickparese, rez. Stürze, Dysphagie, Dysarthrie, Apraxie, zerebelläre Zeichen, ausgeprägter Antecollis und schwere autonome Symptome (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz, Inkontinenz) bereits in der Frühphase der Erkrankung. Die Lebenserwartung ist deutlich verkürzt.

Klinik des Morbus Parkinson

Das Parkinson-Syndrom ist charakterisiert durch die Kardinalsymptome Bradykinese sowie eines der Symptome Ruhetremor (4–6 Hz), Rigor oder posturale Instabilität. Unterstützende Kriterien für die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms sind der einseitige Beginn, das gute Ansprechen auf dopaminerge Therapien (guter L-Dopa-Effekt über fünf Jahre) sowie eine langsame progre-

diente Krankheitsentwicklung bei anhaltender asymmetrischer Ausprägung.

Nichtmotorische Phänomene umfassen in ca. 40% somatosensorische Phänomene (Dysästhesien, Schmerzen), kognitive bzw. psychische Symptome (Demenz, Halluzinationen) und vegetative Störungen (orthostatische Dysregulation, Impotenz, Obstipation, Blasenfunktionsstörungen).

Diagnostik

Neben den klinischen Kriterien eines Parkinson-Syndroms ist ein positives Ansprechen auf pharmakologische Funktionstests, wie den L-Dopa- oder auch den seltener verwendeten Apomorphin-Test, wegweisend (Tab. 1). Eine Besserung des UPDRS-III-Wertes (Unified Parkinson Disease Rating Scale) um mehr als 30% eine Stunde nach Medikamentenapplikation spricht für ein L-Dopa-sensitives Symptom.

Bildgebende Untersuchungen umfassen neben dem CT und MRT auch nuklearmedizinische Verfahren (SPECT und PET-Techniken) mit Untersuchungen der dopaminergen Neurotransmission, wodurch eine ätiologische Zuordnung eines Parkinson-Syndroms, insbesondere im Frühstadium, erleichtert werden kann. Zudem müssen symptomatische Formen ausgeschlossen werden (medikamentös induzierte Formen, metabolische Ursachen, NPH etc.).

Pharmakotherapie

Ziel der pharmakologischen Therapie ist eine gute Kontrolle der motorischen Symptome bei möglichst niedrigem Risiko vom Auftreten von Nebenwirkungen

Tabelle 1

Durchführung des L-Dopa-Test

1. Domperidon 3 x 20 mg über 24 Stunden vorher
2. lösliches L-Dopa + Decarboxylase-Hemmer 100–200 mg nüchtern
3. UPDRS 1/2 Stunde vor und eine Stunde nach dem Test

Bewertung

Positiver Test (Besserung > 30% des UPDRS-III-Wertes) stützt die Diagnose eines Parkinson-Syndroms
das Symptom Tremor muss nicht ansprechen
auch bei negativem Test kann ein L-Dopa-Therapie sich als effektiv erweisen

Wirkungsfluktuationen/ Dyskinesien	Manifestation	Pathophysiologie	medikamentöse Therapiestrategien
Wearing Off/ End-of-Dose-Akinese	langsame Symptom- Verschlechterung	L-Dopa Halbwertszeit präsynapt. Speicherung	<ul style="list-style-type: none"> • zusätzlich Dopaminagonist • Erhöhung L-Dopa-Tagesdosen bei Reduktion der Einzeldosen oder Gabe von Retardpräparaten • zusätzl. Gabe eines COMT- oder MAO-B-Hemmers
On-Off	rascher Wirkungsverlust mit plötzlichem Off	komplexe striatale Mechanismen	<ul style="list-style-type: none"> • lösliches L-Dopa oder Apomorphin s.c. • Apomorphin-Pen
Off-Dyskinesien	schmerzhafte Dystonien hpt. frühmorgendlich	niedrige dopaminerge Stimulation	<ul style="list-style-type: none"> • lösliches L-Dopa oder Apomorphin s.c • retardiertes L-Dopa • Dopaminagonisten mit langer HWZ • COMT-Hemmer zum L-Dopa
On Dyskinesien	choreatische meist nicht schmerzhafte Dyskinesien	diskontinuierliche synaptische Dopamin- freisetzung	<ul style="list-style-type: none"> • L-Dopa-Einzeldosis Reduktion und ggf. Gabe eines Dopaminagonisten • Amantadin bis 3 x 100 mg

wie dopaminerg induzierten Halluzinationen oder auch L-Dopa-Langzeitsymptomen, wie Dyskinesien bzw. On/Off-Fluktuationen (Tab. 2). L-Dopa-Langzeitsymptome werden in Zusammenhang mit schwankenden Wirkspiegeln und dadurch bedingter pulsatiler Dopaminrezeptorstimulation, insbesondere unter steigender Dosierung, gebracht.

Aktuelle Therapiestrategien sehen daher vor, einen kontinuierlichen Wirkspiegel aufrecht zu erhalten. Diesbezüglich muss man sich der Halbwertszeiten der entsprechenden Substanzen bewusst sein. Da das Auftreten entsprechender Nebenwirkungen mit Dauer der medikamentösen Therapie zunimmt, wird die Abwägung der initialen Therapie bei jüngeren berufstätigen Menschen erschwert. Hier sollte ein Kompromiss zwischen möglichst geringer Dosis und gerade noch tolerierbarer Symptomkontrolle getroffen werden. Entsprechenden Empfehlungen zufolge sollte ein Therapiebeginn mit L-Dopa erst nach dem 70. Lebensjahr erfolgen. Davor sind nach Möglichkeiten zuerst Dopaminagonisten alleine oder in Kombination mit L-Dopa einzusetzen bzw. kann bei gering ausgeprägter Symptomatik auch eine Monotherapie mit Amantadin oder einem MAO-B Hemmer begonnen werden.

L-Dopa und Decarboxylasehemmer

L-Dopa stellt nach wie vor einer der besten wirksamen Substanzen dar, da es

den fehlenden Neurotransmitter direkt ersetzt. Es wird vor Erreichen der Blut-Hirn-Schranke durch die periphere Aminosäuredecarboxylase (in Leber und GI-Trakt) in Dopamin umgewandelt, welches nicht liquorsträngig ist. Daher ist die Gabe eines Hemmstoffes der peripher wirksamen Aminosäuredecarboxylase notwendig (Benserazid, Carbidopa). Die erhältlichen Präparate sind daher als entsprechende Kombinationen verfügbar (Madopar®, Sinemet®).

Die Dosierung hat einschleichend zu erfolgen unter Gabe eines Antiemetikums (z.B. Motilium® 10 mg 3 x 1). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von zwei Stunden wird die Dosis initial auf drei Einnahmezeitpunkte verteilt (z.B. 3 x 100 mg). Abhängig von Wirkung und Nebenwirkung können sich zum einen die Einnahmezeitpunkte verkürzen (dann 4–5 tägliche Gaben wenn die L-Dopa-Wirkung vorzeitig nachlässt, wearing off), oder die Dosis muss erhöht werden, um eine bessere Symptomkontrolle zu erzielen. Es kann aber auch notwendig werden, die Einzeldosis zu verringern, wenn es zum Auftreten von störenden Peak-dose-Dyskinesien kommt.

Retardiertes L-Dopa (Madopar CR®) wird vor allem vor dem Schlafengehen zur Therapie der nächtlichen Akinese eingenommen. Daneben steht auch eine lösliche Form zur Verfügung (Madopar LT®), die zur Anwendung als „Rescue-Medikation“ bei plötzlich eintretenden Off-Pha-

sen aber auch zur Bewältigung der frühmorgendlichen Akinese dient.

Um eine ausreichende intestinale Resorption zu gewährleisten, sollten die Einnahmezeitpunkte eine halbe Stunde vor bzw. eine Stunde nach dem Essen liegen. Zudem sind eiweißhaltige Mahlzeiten (z.B. Milch, Joghurt) zu meiden.

Als Nebenwirkungen einer L-Dopa-Therapie sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Hypotonie zu erwähnen. Langzeitnebenwirkungen liegen wie bereits erwähnt im Auftreten vom sogenannten L-Dopa-Langzeitsyndrom, welches nach etwa fünf- bis sechsjähriger Monotherapie mehr als die Hälfte der Patienten betrifft. Neben L-Dopa-induzierten Dyskinesien, welche am häufigsten zu Zeiten des klinischen Wirkmaximums jeder Einzeldosis auftreten, entwickelt etwa ein Drittel der betroffenen Patienten schmerzhafte, dystone Verkrampfungen der distalen Extremitäten, insbesondere einseitige Zehen-, Fuß- und Wadenkrämpfe. Sie treten vor allem in der zweiten Nachthälfte bzw. in den frühen Morgenstunden nach dem einnahmefreien Intervall der Nacht auf. Eine nachlassende Wirkung der Einzeldosis wird als wearing off beschrieben und erfordert eine erneute Anpassung der dopaminergen Therapien (siehe Tab. 2).

Eine innovative, hochpotente, jedoch invasive Behandlungsoption für das fortgeschrittene idiopathische Parkin-

sonsyndrom stellt die kontinuierliche intraduodenale Levodopa-Substitution über eine PEG-Sonde mittels Duodopa®-Pumpe dar. Indikationen für diese Therapieform sind belastende Wirkfluktuationen, die auf orale Medikation therapieresistent sind oder auch Parkinsonpatienten mit Schluckstörungen.

COMT-Hemmer

Dopamin und L-Dopa wird über das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut. Das in der Leber vorkommende COMT wandelt L-Dopa in 3-O-Methyl-Dopa um, welches eine Halbwertszeit von ca. zwölf Stunden hat und den Übertritt von L-Dopa durch die Blut-Hirn-Schranke hemmt. Dementsprechend führt eine COMT-Inhibition zu einer Potenzierung und Verlängerung der L-Dopa-Wirkung. Hierdurch entsteht nicht nur ein L-Dopa sparender Effekt durch eine Einzeldosisreduktion, es zeigt sich auch eine signifikante Verlängerung der On-Zeiten von ca. ein bis zwei Stunden.

COMT-Hemmer sind nur bei Auftreten von Wirkungsfrequenzen vom Wearing-Off-Typ unter L-Dopa-Therapie zugelassen. Sie werden gleichzeitig mit L-Dopa eingenommen. An Präparaten stehen neben Entacapon (Comtan®) auch Tolcapon (Tasmar®) zur Verfügung. Tolcapon verfügt zwar über eine potentere COMT-Hemmung, ist aber Medikament zweiter Wahl aufgrund seiner möglichen hepatotoxischen Wirkung (drei tödlich verlaufende Hepatopathien) und des dadurch notwendig gewordenen Lebermonitorings. COMT-Hemmer können L-Dopa bedingte Nebenwirkungen wie Dyskinesien verstärken und führen mitunter auch zu einer Dunkelfärbung des Urins als auch zu Diarrhoen. Eine COMT Hemmer Monotherapie ist nicht zulässig.

Zur einfacheren Anwendung bei motorischen Wirkungsfrequenzen ist die fixe Kombination aus L-Dopa, Carbidopa und Entacapon (Stalevo®) am Markt erhältlich. Einen präventiven Effekt bezüglich des Auftretens von Dyskinesien unter der Annahme eines kontinuierlicheren Wirkspiegels konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Zu beachten ist, dass dieses Kombinationspräparat nicht geteilt werden darf.

Orale Dopaminagonisten

Dopaminagonisten wirken direkt an striatalen Dopaminrezeptoren. Bei den

oralen Dopaminagonisten stehen die Ergotderivate Bromocriptin (Umprel®), Lisurid (Dopergin®), Pergolid (Permax®), Cabergolin (Cabaseril®) und die Non-Ergotderivate Pramipexol (Sifrol®), Ropinirol (Requip®, Requip modutab®) sowie das transdermal applizierbare Rotigotin (Neupro®) zur Verfügung. Vorteile einer transdermalen Applikation sind die einmal tägliche Gabe, eine dadurch erhöhte Compliance, fehlende gastrointestinale Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder oralen Pharmaka, Medikamentengabe bei Patienten mit Schluckstörungen bzw. perioperative Therapie sowie Umgehung des First-pass-Effekts der Leber.

Studien zur initialen Monotherapie mit Dopaminagonisten belegen ihre Wirksamkeit. Zudem zeigt sich eine verminderte Inzidenz von motorischen Spät komplikationen gegenüber L-Dopa. Die frühe Kombinationstherapie von Dopaminagonisten mit L-Dopa bei gleichzeitig L-Dopa sparendem Effekt führt ebenfalls zu einer geringeren Inzidenz von L-Dopa-Langzeitsymptomen. Hier sind die entsprechend unterschiedlichen Halbwertszeiten der Substanzen zu beachten und die empfohlenen Dosierungsrichtlinien einzuhalten, um einen entsprechenden kontinuierlichen Wirkspiegel aufrecht zu erhalten.

Die periphere Nebenwirkungspotenz der Dopaminagonisten ist in Folge ihrer direkten Wirkung auf Dopaminrezeptoren größer als die von L-Dopa, weshalb die Aufdosierung behutsam erfolgen muss. Die Dopaminagonisten führen relativ häufig zu Nebenwirkungen, wie orthostatischer Hypotension, Psychosen, vermehrter Tagesmüdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Diese peripheren Nebenwirkungen lassen sich u.a. durch die Gabe des peripher wirksamen Dopaminantagonisten Domperidon (Motilium®) mildern oder vermeiden. Gelegentlich kann es auch zu ausgeprägten Beinödemen kommen.

Zudem führen Impulskontrollstörungen (in 5–10%) wie pathologische Spiel- oder Kaufsucht aber auch gestörtes Essverhalten und Hypersexualität, zu einer massiven Beeinträchtigung des beruflichen und sozialen Umfelds. In diesen Fällen sollte der Dopaminagonist reduziert oder abgesetzt werden.

Bei den Ergotderivaten sind außerdem Herzklappenfibrosen beobachtet worden, sodass vor Therapiebeginn die Durchführung einer Echokardiographie mit weite-

ren halbjährlichen Kontrollen unbedingt anzuraten ist. Da das Risiko unter Pergolid- und Cabergolin-Therapie am größten ist, gelten sie als Dopaminagonisten der zweiten Wahl. Zusätzliche Nebenwirkungen der transdermalen Applikationsform stellen Hautrötungen dar. Ihre Lagerung muss im Kühlschrank erfolgen.

MAO-B-Hemmer

Selegelin (Jumex®) ist ein irreversibler und selektiver Hemmer der Monoaminoxidase vom B-Typ. Durch Hemmung der Monoaminoxidase-B wird der endogene zerebrale Dopaminabbau vermindert und die striatale Dopaminkonzentration erhöht. Die Monotherapie führt nur zu einer geringen symptomatischen Kontrolle und wird daher im Frühstadium der Erkrankung bevorzugt eingesetzt. In der Kombinationsbehandlung mit L-Dopa wird der L-Dopa-Effekt potenziert.

Rasagilin (Azilect®) ist ein neuer irreversibler MAO-B-Hemmer und ist in seiner Wirkung deutlich potenter als Selegelin (5–10-fach). Zugelassen ist es als Monotherapie und auch als Add-on-Therapie bei Auftreten von Wirkungsfrequenzen. Für beide Substanzen zeigten pharmakologische Studien erstmals Hinweise auf einen neuroprotektiven Effekt – sichere Hinweise auf eine Verlangsamung der Krankheitsprogression konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

Apomorphin – ein parenteraler Dopaminagonist

Apomorphin (Apo-Go®) ist ein nichtergoliner, gemischter D1- und D2-Agonist. Von allen Dopaminagonisten kommt er in seiner klinischen Wirkung derjenigen von L-Dopa am nächsten. Aufgrund seines schnellen Wirkeintritts ist es als „Rescue-Medikation“ bei Patienten mit rasch auftretenden Off-Phasen gut einsetzbar und wird bei ansonsten medikamentös nicht zu beeinflussenden Dyskinesien und Wirkungsfrequenzen angewendet. Neben der subcutanen Applikation mit Hilfe eines Pens ist auch eine kontinuierliche Verabreichung über eine Pumpe möglich. Die Indikationsstellung ist spezialisierten Zentren vorbehalten.

Amantadine

Die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten Amantadin (PK-Merz®, Hofco-mant®) zeigt sich sowohl in der Monothe-

rapie, insbesondere in der frühen Krankheitsphase, als auch in der Kombinationstherapie mit anderen dopaminergen Substanzen. Amantadin beeinflusst zudem störende Dyskinesien günstig. Da es auch als Infusionslösung zur Verfügung steht kann es zur Behandlung akinetischer Krisen oder in Situationen eingeschränkter enteraler Behandlungsmöglichkeiten z.B. perioperativ eingesetzt werden. Nebenwirkungen sind in erster Linie Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich auch die Entwicklung einer Livedo reticularis. Zu den zentralen Nebenwirkungen zählen innere Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinosen und Schlafstörungen – daher sollte keine Einnahme nach 16 Uhr erfolgen. Da Amantadin hauptsächlich über die Nieren eliminiert wird, ist eine Anwendung bei Patienten mit klinisch relevanter Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Anticholinergika

Historisch waren anticholinerg wirkende Stoffe die ersten effektiven Parkinsonmittel. Anticholinergika wirken an cholinergen striatalen Interneuronen, die

physiologischerweise unter einem inhibitorischen Dopamineinfluss stehen. Die am häufigsten verwendeten Präparate sind Biperiden (Akineton®), Bornaprin (Sormodren®) und Trihexyphenidyl (Artane®). Indiziert ist die Behandlung mit Anticholinergika nur beim Ruhetremor, wenn dieser durch dopaminerge Substanzen nicht ausreichend zu beeinflussen ist. Die Anwendung ist aber insbesondere beim älteren Patienten aufgrund der zentralen und peripheren anticholinergen Nebenwirkungen kritisch zu sehen.

Schlusswort

Zielsetzung in der Therapie soll die Aufrechterhaltung der Selbständigkeit der Patienten und der damit verbunden sozialen Integration sowie die Vermeidung der Pflegebedürftigkeit sein. Neben den pharmakologischen Therapien zeigt sich bei fortgeschrittener Erkrankung die tiefe Hirnstimulation als sehr effektiv, da Komplikationen der medikamentösen Therapie wie das L-Dopa-Langzeitsyndrom gut behandelt werden können. Die Indikationsstellung ist allerdings durch

strenge Auswahlkriterien stark limitiert.

Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie stellen eine weitere unverzichtbare Stütze in der Therapie des Parkinson-Syndroms dar, insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, wenn Schluckstörungen zu einer Aspirationspneumonie führen können. Um eine optimale Therapie gewährleisten zu können, werden regelmäßige Kontrollen an spezialisierten Zentren empfohlen. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die Mortalität von Parkinson-Patienten in den ersten zehn Jahren der Erkrankung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation nicht erhöht ist und danach auch nur diskret ansteigt.

*Dr. Martin Sawires
Prim. Univ.-Doz. Dr. Klaus Berek
A.ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein
Abteilung für Neurologie
Endach 27, A-6330 Kufstein
Tel. +43/5372/69 66-44 05
Fax-Dw: -19 40
msawires@web.de
klaus.berek@bkh-kufstein.at*