

Parkinsono



Was gibt es Neues?

Nachfolgend ein Überblick über die aktuellen Standards bei der Diagnose und Behandlung der **Parkinson-Erkrankung** mit besonderer Gewichtung der hausärztlich relevanten Aspekte.

Die Behandlung der Parkinson-Erkrankung beinhaltet neben der Dopaminersatz-Medikation auch nichtmedikamentöse und stereotaktisch-chirurgische Interventionen. In den letzten Jahren haben außerdem die nichtmotorischen Aspekte der Parkinson-Erkrankung zunehmende Beachtung gefunden, zu denen neben vegetativen und psychiatrischen Komplikationen auch Schlafstörungen und Schmerzen gehören.

Vor der Therapie kommt die Diagnose

Neben der idiopathischen Parkinson-Erkrankung (Morbus Parkinson) gibt es eine Reihe **anderer Parkinson-Syndrome**, die auch in der hausärztlichen Praxis abzugrenzen sind. Grundsätzlich gilt, dass nur bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung mit einer wesentlichen und anhaltenden Wirksamkeit dopaminerger Medikamente gerechnet werden kann. Gerade bei älteren und multimorbiden Patienten ist es in der hausärztlichen Praxis oft schwierig, parkinsonoide Symptome wie Tremor, Verlangsamung und Immobilität eindeutig zuzuordnen. Folgende **Faustregeln** sollten dabei beachtet werden:

- Ausschluss einer Exposition mit **Parkinson-induzierenden Medikamenten**. Hierzu zählen besonders die dopaminantagonistisch wirkenden Neuroleptika, wobei auch niederpotente (z. B. Melperon, Dipiperon, Tiaprid) oder atypische Neu-

roleptika (z. B. Risperidon, Olanzapin) ein Parkinson-Syndrom auslösen können. Dies betrifft auch das gelegentlich in der Behandlung von Schwindel eingesetzte Sulpirid, und das Prokinetikum Metoclopramid.

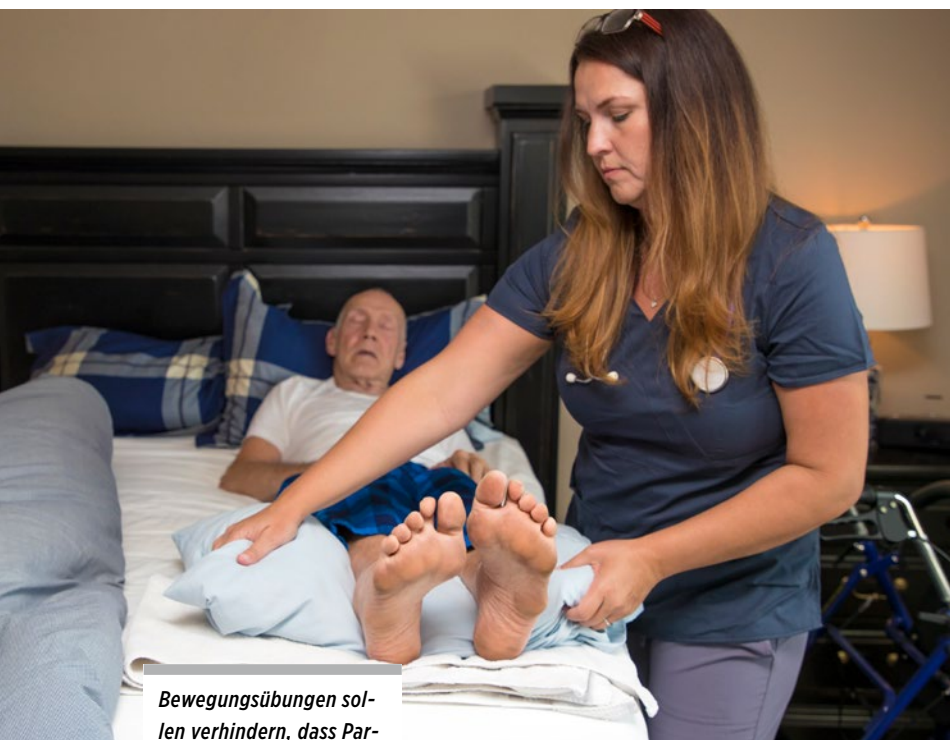
- Abgrenzung des **essenziellen Tremors**: Das entscheidende Kriterium für die Abgrenzung des Parkinson-Syndroms vom essenziellen Tremor ist der typische lateralisierte Ruhetremor, der beinahe pathognomisch für die Parkinson-Erkrankung ist und das Fehlen weiterer Kardinalsymptome (Rigor, Akinese) beim essenziellen Tremor.
- Bei **kleinschrittig-parkinsonoidem Gangbild, Gleichgewichtsstörungen und fehlenden Kardinalsymptomen an den oberen Extremitäten** sollte ein zerebrales CT oder MRT zum Ausschluss einer Mikroangiopathie bzw. eines Normaldruckhydrozephalus erfolgen.
- Bei Verdacht auf eine idiopathische Parkinson-Erkrankung kann eine **probatorische Behandlung mit Levodopa** erfolgen. Bei fehlender Wirksamkeit trotz ausreichend hoher Dosierung (benötigt wird meist eine Tagesdosis von mindestens 300 mg, gelegentlich auch deutlich mehr) sollte eine erweiterte Diagnostik durch einen Neurologen oder eine Spezialambulanz in Betracht gezogen werden.



Prof. Dr. med.
Georg Ebersbach
Neurologisches
Fachkrankenhaus
für Bewegungsstö-
rungen/Parkinson,
Beelitz-Heilstätten,
E-Mail: ebersbach@
kliniken-beelitz.de

Bei fehlender Symptombesserung sollten Diagnose und Therapieindikation kritisch geprüft werden.

- Eine **Pseudoresistenz gegen Levodopa** durch pharmakokinetische Interaktionen sollte ausgeschlossen werden. Die Resorption von Levodopa wird insbesondere durch Antazida und orale Eisenpräparate beeinträchtigt. Aus dem gleichen Grund soll Levodopa getrennt von proteinreichen Mahlzeiten eingenommen werden (30 Minuten vor oder 60 Minuten nach dem Essen).
- Parkinson-Therapie ist **symptomatische Therapie**. Bei fehlender Symptombes-



Bewegungsübungen sollen verhindern, dass Parkinson-Patienten stürzen und bettlägerig werden.

rung sollten Diagnose und Therapieindikation kritisch geprüft und ggf. wirkungslose Präparate abdosiert werden.

Dopaminersatztherapie: Wann? Wem? Was?

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen, **früh im Krankheitsverlauf**, also unmittelbar nach Diagnosestellung mit der medikamentösen Behandlung zu beginnen. Grundsätzlich stehen zur Initialtherapie die in Tabelle 1 aufgeführten Therapieoptionen zur Verfügung. Amantadin wird in den aktuellen Leitlinien nicht mehr zur Initialtherapie empfohlen. Anticholinergika spielen heute keine we-

sentliche Rolle in der Parkinsontherapie mehr und werden allenfalls noch zur Therapie Dopa-resistenter Tremores eingesetzt. **Levodopa** gilt als wirksamstes Medikament und als Goldstandard in der Parkinsontherapie. Es führt gegenüber Dopaminagonisten seltener zu Müdigkeit, Ödemen, Orthostase, Übelkeit, Halluzinationen und Impulskontrollstörungen. Der für lange Zeit sehr restriktive Einsatz von Levodopa war darauf zurückzuführen, dass in kontrollierten Studien für die ersten vier bis fünf Behandlungsjahre eine geringere Inzidenz von Hyperkinesen (unwillkürliche Unruhebewegungen) und Wirkfluktuationen (On-Off-Phänomene) unter initialer Monotherapie mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer Initialtherapie mit L-Dopa nachgewiesen wurde. Bei Erkrankungsbeginn **in jüngerem Lebensalter** ist mit einer sehr prägnanten Wirkung der Dopaminersatzmedikation, allerdings auch oft rasch einsetzenden Wirkungsschwankungen zu rechnen. Zudem sinkt das Risiko Dopa-induzierter Hyperkinesen mit zunehmendem Lebensalter deutlich. Daher wird empfohlen, bei „jungen“ Parkinson-Patienten zunächst Non-Ergot-Dopaminagonisten einzusetzen, bei „alten“ Patienten hingegen Levodopa (oder, ebenfalls bei milder Symptomatik, MAO-B-Inhibitoren) als Initialtherapie zu verwenden. Auch bei „biologisch“ jüngeren Patienten kann eine initiale Therapie mit Levodopa indiziert sein, wenn Multimorbidität vorliegt oder MAO-B-Hemmer bzw. Dopaminagonisten nicht ausreichend wirksam oder verträglich sind.

Pharmakotherapie im Spätstadium

Der Übergang in ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium ist beim idiopathischen Parkinson-Syndrom durch das Auftreten von **Wirkfluktuationen** charakterisiert, bei denen die Betroffenen eine Zunahme der Parkinson-Symptomatik am Ende der Einnahmeintervalle verspüren. Die Intensität reicht von einem graduellen Nachlassen der Medikamentenwirkung am Ende der Einnahmeintervalle (Wearing-off) bis hin zu schweren On/Off-Fluktuationen mit abruptem Aus-

setzen der Medikamentenwirkung mit oder ohne Bezug zu den Einnahmeterminen („wie ausgeschaltet“). Eine weitere Facette der Wirkfluktuationen sind Peak-Dose-Hyperkinesen mit choreatischen Unruhebewegungen in den Phasen der stärksten dopaminergen Stimulation und dystone, teils schmerzhafte unwillkürliche Bewegungsabläufe oder Verkrampfungen beim An- bzw. Abfluten der Medikamentenwirkung. Die Behandlung von Wirkfluktuationen beinhaltet in der Regel eine zunehmend **komplexe Kombinationstherapie** mit dem Ziel einer kontinuierlichen dopaminergen Stimulation und ist meistens eine Domäne der fachärztlich neurologischen Versorgung.

MAO-B-Hemmer verzögern den zentralen Metabolismus von Dopamin und führen auf diese Weise zu einer



Tab. 1: Initialtherapie

- **MAO-B-Hemmer:** Rasagilin, Selegilin
- **Levodopa**
- **(Non-Ergot-)Dopaminagonisten:** Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin (Pflaster)

milden Besserung von Wirkschwankungen. Mit Safinamid steht seit 2015 ein MAO-B-Hemmer mit dualem Wirkmechanismus zur Verfügung, der durch eine zusätzliche Modulation der Glutamatfreisetzung potenziell auch gegen Hyperkinesen wirksam ist.

COMT-Hemmer steigern durch Hemmung der peripheren Methylierung

von Levodopa dessen zentrale Bioverfügbarkeit. 2016 wurde mit Opicapone ein neuer COMT-Hemmer eingeführt, der aufgrund einer besonders langen Wirkdauer im Gegensatz zu Entacapone nur einmal täglich verabreicht werden muss.

Eine weitere Strategie zur Behandlung von **Hyperkinesen** besteht darin, Levodopa soweit möglich durch Dopaminagonisten mit langer Wirkdauer zu substituieren. Bei Hyperkinesen kann das Glutamat-antagonistisch wirksame Amantadin eingesetzt werden.

Die **tiefe Hirnstimulation**, die Behandlung mit subkutaner Infusion von Apomorphin und die intrajejunale Infusion von Levodopa-/Carbidopa-Gel werden eingesetzt, wenn Wirkfluktuationen durch eine orale Pharmakotherapie nicht mehr kontrollierbar sind.

ANZEIGE

Nichtmedikamentöse Therapie

Die Mehrzahl der Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung leidet nach 10 bis 15 Krankheitsjahren unter Stürzen, Gangstörungen und Sprechstörungen, die nicht durch eine medikamentöse Therapie kontrolliert werden können. Unter der Vorstellung einer Prophylaxe dieser motorischen Spät komplikationen und auch zur Vermittlung von Selbstwirksamkeit sollte eine intensive **Bewegungstherapie** bzw. sportliches Training bereits in den Anfangsstadien des Parkinson-Syndroms erfolgen.

Behandlung nichtmotorischer Komplikationen

Psychiatrische, vegetative und sensorische Symptome treten bei fast allen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung auf und bestimmen wesentlich Lebensqualität und die Langzeitprognose. Grundsätzlich sollte auch bei Auftreten nichtmotorischer Symptome immer geprüft werden, inwieweit sich diese durch eine **Optimierung der dopaminergen Medikation** bessern lassen. Insbesondere Schmerzen, Stimmungstiefs, Fatigue und innere Unruhe können Ausdruck einer insuffizienten dopaminergen Substitutionstherapie sein, was

besonders dann offensichtlich wird, wenn die Beschwerden bei Patienten mit motorischen Wirkfluktuationen weitgehend an die medikamentösen Off-Zustände gebunden sind.

Bei den psychiatrischen Komplikationen spielen Depressionen, Demenz und psychotische Symptome eine besonders wichtige Rolle. Vor dem Einsatz von Antidepressiva sollte bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung immer zunächst eine Optimierung der dopaminergen Medikation erfolgen, da diese ebenfalls stimmungsaufhellend wirken kann. Zur Behandlung von Halluzinationen ist Clozapin zugelassen, dessen Einsatz regelmäßige Kontrollen der Leukozyten voraussetzt. Quetiapin (bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung off label) ist weniger wirksam.

Vegetative Störungen werden in der Regel **symptomorientiert** behandelt. Beispiele sind die Gabe von Makrogolen bei Obstipation oder von Sympathikomimetika bei Orthostase. Die Behandlung der Orthostase beinhaltet unter Umständen auch Kompromisse bezüglich der antihypertensiven Therapie, wobei beachtet werden sollte, dass Parkinson-Patienten mit orthostatischer Dysregulation sehr häufig nächtliche Blutdruckanstiege aufweisen (24-Std-Blutdruckmessung).

Wegen der bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung häufig auftretenden Miktionsstörungen, werden viele Patienten mit anticholinerg wirksamen **Urologika** behandelt, die neben den bekannten peripheren Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt) auch zentrale anticholinerge Effekte haben und daher bei Patienten mit kognitiven Defiziten oder Halluzinationen besonders nebenwirkungsträchtig sind.

FAZIT

- Eine Wirkung dopaminergener Medikamente ist nur bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung zu erwarten und nicht bei anderen Parkinson-Syndromen.
- Eine Pharmakotherapie sollte bereits unmittelbar nach der Diagnosestellung angeboten werden.
- Bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter („biologisch jünger als 70 Jahre“) sollten initial Dopa-sparende Medikamente (Dopaminagonisten und/oder MAO-B-Hemmer) zum Einsatz kommen, wenn ausreichende Wirksamkeit und Verträglichkeit bestehen. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, ist auch bei jüngeren Patienten eine Erstbehandlung mit Levodopa vertretbar.
- Nichtmotorische und pharmakoresistente motorische Symptome tragen wesentlich zur Lebensqualität und Langzeitprognose des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei. Neben spezifischen medikamentösen Behandlungsoptionen bei psychiatrischen und vegetativen Komplikationen, sollten frühzeitig übende Therapieverfahren zum Einsatz kommen.

Ergänzende Literatur:
Leitlinien der DGN (www.dgn.org/leitlinien)

Mögliche Interessenkonflikte: Der Autor hat Honorare erhalten von: AOK Nordost, AbbVie Pharma, Grünenthal Pharma, Neuroderm Inc., GE Healthcare GmbH, BIAL Pharma, Desitin Pharma, Licher GmbH, TEVA Pharma, UCB Pharma, Zambon Pharma, Medtronic, Kohlhammer Verlag