

„Off“-Symptome und Dyskinesien vermeiden

MORBUS PARKINSON: Ziel ist, die Therapie individuell so abzustimmen, dass motorische Komplikationen auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien vermieden werden können.

Redaktion: Mag. Andrea Weiss

MIT JÄHRLICH 5–20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und einer Prävalenz von ca. 1,5–2% bei den über 65-Jährigen ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) nach der Alzheimerschen Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Der mittlere Altersbeginn liegt bei ca. 60 Jahren, die Häufigkeit nimmt mit dem Alter deutlich zu.

Zu den pathologischen Veränderungen bei M. Parkinson zählt ein fortschreitender Verlust von Neuronen – zunächst im dopaminergen System in der Substantia nigra –, der mit zunehmender Krankheitsdauer auch auf andere Transmittersysteme (noradrenerges, serotonerges und cholinerges System) übergreift. Die genaue Ursache des M. Parkinson ist leider immer noch unklar.

Die Definition des M. Parkinson beinhaltet neben der Bradykinesie mindestens ein zusätzliches Symptom wie Ruhetremor und/oder Rigor.

FRÜHSTADIUM OFT UNCHARAKTERISTISCH

Die Diagnose des M. Parkinson wird in erster Linie anhand der Klinik gestellt. Im Frühstadium einer Parkinson-Erkrankung stehen meist motorische Symptome wie Bradykinesie, Ruhetremor und/oder Rigor im Vordergrund; als weiteres Kardinalsymptom ist die Haltungsstörung und die posturale Instabilität zu nennen (nach vorn geneigter Kopf, thorakale Flexion, gebeugte Knie, enge Haltung der Arme und Beine;

kleinschrittiger Gang und Sturzneigung). Bei typischer Ausprägung (einseitiger Beginn, Vorhandensein der Kardinalsymptome, gutes Ansprechen auf die dopaminerge Therapie) ist die Diagnose meist ohne

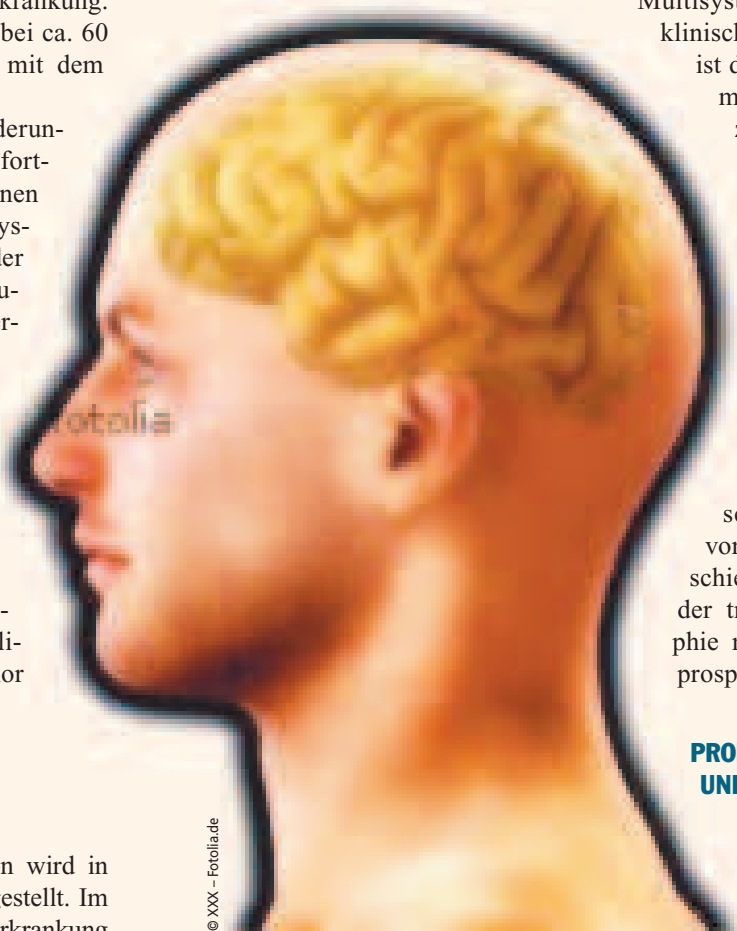
ten falsch diagnostiziert werden. Probleme bereiten können u.a. die Unterscheidung zum essenziellen Tremor, zu milden extrapyramidalen Symptomen bei älteren Menschen sowie die Differenzialdiagnose atypischer Parkinson-Syndrome (z.B. Multisystematrophie). Im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung ist deshalb auf „untypische Symptome“ („Red Flags“, siehe Tabelle 1) zu achten.

Neben der eingehenden klinischen Untersuchung beinhaltet die Routinediagnostik zur Abklärung eines M. Parkinson meist eine CCT oder MRI zum Ausschluss struktureller Ursachen. Mittels funktioneller bildgebender Verfahren (SPECT, PET) können Rezeptorsysteme untersucht und z.B. ein fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom von einer gesunden Person unterschieden werden. Die Aussagekraft der transkraniellen Duplex-Sonographie muss noch durch randomisierte prospektive Studien bestätigt werden.

PRODROMALSYMPTOME UND SPÄTSTADIEN

Neuere Untersuchungen zeigen, dass bereits Jahre vor dem Auftreten der typischen motorischen Symptome bei vielen Patienten nicht-motorische Symptome wie Riechstörungen, Depressionen, Obstipation oder eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (lebhaftere Träume, gelegentlich heftige motorische Entäußerungen und Ausagieren der Träume) zu beobachten sind.

Probleme zu stellen. Allerdings können die Symptome gerade im Frühstadium uncharakteristisch sein. So zeigen Post-Mortem-Studien, dass auch in spezialisierten Zentren und unter Einhaltung moderner Diagnosekriterien bis zu 10% der Patien-



© XXX - Fotolia.de

In spätere Krankheitsstadien, in denen neben den dopaminergen Neuronen bereits weitere Transmittersysteme von der Degeneration betroffen sind, kommt es häufig zu neuropsychiatrischen Komplikationen, Gleichgewichtsstörungen oder autonomen Problemen. Charakteristisch sind Symptome, die auf die dopaminerge Ersatztherapie (s.u.) nicht oder nur unzulänglich ansprechen, wie z.B. Demenz, Depressionen, Psychosen, Gleichgewichtsstörungen/Stürze sowie Blasenstörungen, Obstipation, orthostatische Dysregulation u.a. Typische motorische Symptome im fortgeschrittenen Stadium sind so genannte motorische Komplikationen. Einerseits kommt es dabei zu motorischen Fluktuationen wie „Wearing-off“-Akinesie, On-off-Phänomene, nächtliche und/oder frühmorgendliche Akinesie, Freezing (plötzliche Blockade der Bewegung) und andererseits zu unwillkürlichen Überbewegungen, den Dyskinesien.

L-DOPA: GOLDSTANDARD MIT EINSCHRÄNKUNGEN

Die Einführung von oralem Levodopa vor mehr als 30 Jahren stellte eine Revolution in der Therapie des M. Parkinson dar. Bis heute ist Levodopa (Levodopa/Benserazid, Levodopa/Carbidopa) das am stärksten wirksame dopaminerge Therapeutikum und daher der Goldstandard in der Parkinson-Therapie.

Insbesondere im frühen Stadium der Erkrankung sprechen alle Kardinalsymptome sehr gut auf die dopaminerge Therapie an. Eine längere Einnahme von Levodopa ist jedoch mit dem Auftreten von motorischen Komplikationen wie Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien assoziiert: Levodopa weist mit etwa 90 Minuten eine kurze Halbwertszeit auf. Bei längerer Einnahme ist ein Nachlassen der Wirkung einer Dosis gegen Ende des Dosierungsintervalls zu bemerken („Wearing-off“), bei fortgeschrittener Erkrankung kann eine Dosis Levodopa mitunter nur noch eine Verbesserung der motorischen Symptome über 90–120 Minuten bewirken. Im weiteren Verlauf kann es zu subjektiv oft sehr belastenden „unvorhersehbaren Offs“ kommen.

Ein beträchtlicher Teil der Patienten entwickelt unter einer Levodopa-Therapie Dyskinesien, die am häufigsten während der Zeit der guten Wirkung einer Dosis auftreten („Peak Dose-Dyskinesien“). Die Häufigkeit motorischer Komplikatio-

Tab. 1: „RED FLAGS“ IN DER KLINISCH-NEUROLOGISCHEN UNTERSUCHUNG:	
• Frühe posturale Instabilität, Stürze	• Kalte, livide Akren
• Rasche Progression	• Kontrakturen
• Mangelndes Ansprechen auf L-Dopa	• Kamptokormie, Pisa-Syndrom
• Frühe/schwere autonome Insuffizienz	• Disproportionierter Antecollis
• Pyramidenbahnzeichen	• Schwere Dysarthrophonie/Dysphagie
• Cerebelläre Zeichen	• Zwangsweinen/-lachen
• Frühe Demenz	• Gröhnen (Löwenstimme)
• Apraxie, Alien-Limb	• Respiratorischer Stridor
• Blickpasrese nach unten	• Irregulärer Haltetremor, Myoklonien
• Levatorinhibition, Blepharospasmus	• Rollstuhlzeichen („Wheelchair Sign“)

nen beträgt unter einer Therapie mit Levodopa ca. 10% pro Jahr. Epidemiologische Studien zeigen, dass bei Patienten mit frühem Behandlungsbeginn die Wahrscheinlichkeit für motorische Komplikationen besonders hoch ist. Zahlreiche Studien zeigen weiters, dass eine pulsatile, nicht-physiologische Stimulation der Dopaminrezeptoren zum Auftreten von Dyskinesien beiträgt.

WAHL DER INITIALTHERAPIE NACH ALTER

Die vor etwa 25 Jahre eingeführten Dopaminagonisten weisen zumeist eine deutlich längere Halbwertszeit auf (vgl. Tabelle 2), wodurch der pulsatile Charakter der Therapie geringer ist als bei Levodopa. Eine initiale Monotherapie mit Dopaminagonisten führt bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von 2–5 Jahren seltener zu motorischen Komplikationen als die Behandlung mit Levodopa. Allerdings zeigen alle randomisierten Studien zum Vergleich von Levodopa und Dopaminagonisten eine bessere symptomatische Wirksamkeit für Levodopa.

Derzeit wird vor allem für Patienten mit frühem Krankheitsbeginn initial eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten empfohlen, um die gerade in diesem Kollektiv häufig vorkommenden motorischen Komplikationen zu vermeiden. Kann

Tab. 2: DOPAMINAGONISTEN	
	Halbwertszeit (h)
Bromocriptin	12–15
Pergolid	15–27
Cabergolin	64
Ropinirol	6–8
Pramipexol	8–12
Rotigotin (transdermal)	1–2

damit keine ausreichende Kontrolle der motorischen Symptome erreicht werden, sollte mit Levodopa kombiniert werden. Der moderne Dopaminagonist Rotigotin (kein Ergotamin-Derivat) wird in Form eines transdermalen Pflasters appliziert.



Nach 1–2 Tagen soll ein konstanter Plasmaspiegel erreicht werden und dadurch z.B. die motorische Beweglichkeit frühmorgens weniger beeinträchtigt sein.

Bei Patienten über 70 Jahre sollten Dopaminagonisten hingegen zurückhaltend eingesetzt werden, weil Patienten dieser Altersgruppe selten klinisch relevante Dyskinesien entwickeln, Dopaminagonisten jedoch deutlich häufiger mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (Verwirrheitszustände, Psychose) assoziiert sind. Für die Initialtherapie für Patienten über 70 Jahre wird daher in erster Linie Levodopa empfohlen.

MOTORISCHE KOMPLIKATIONEN LANGZEITIG VERMEIDEN

Eine Reihe von Strategien zielt darauf ab, die aus der Therapie mit Levodopa resultierenden motorischen Komplikationen zu reduzieren, indem die sehr kurze Halbwertszeit von Levodopa ausgeglichen wird. Traditionelle Optionen dafür sind

- eine Erhöhung der Levodopa-Einzeldosis,
- eine Frequenzsteigerung in der Verabreichung der Levodopa-Einzeldosen
- eine Verlängerung der Halbwertszeit von Levodopa durch die Blockade der abbauenden Enzyme.

Für die letztgenannte Strategie stehen einerseits die Hemmung des Abbauweges über die Catechol-O-Methyltransferase mittels COMT-Hemmer (Entacapon, Entacapon + Levodopa/Carbidopa, Tolcapon) und andererseits die Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B-Hemmer wie Rasagilin oder Selegilin) bzw. die Hemmung beider Enzyme zur Verfügung.

NEUROPROTEKTIVE WIRKUNG

Die Wirkung des MAO-B-Hemmers Rasagilin ist selektiv und irreversibel und im Vergleich zum MAO-B-Hemmer Selegilin wesentlich stärker. Das bereits in der TEMPO-Studie vermutete neuroprotektive Potential konnte nun durch die rezente ADAGIO-Studie (siehe Kasten) bestätigt werden. Aufgrund seines krankheitsmodifizierenden Effektes erscheint der Einsatz von Rasagilin auch bei Patienten in frühem Krankheitsstadium sehr geeignet. Rasagilin wird von Beginn an 1-mal täglich als Fixdosierung verabreicht. Seine gute Verträglichkeit und das fehlende Risiko, motorische Komplikationen zu

ADAGIO-Studie: Früher Therapiebeginn bringt Benefit

Rezente Studien haben gezeigt, dass kognitive Defizite bei Patienten mit M. Parkinson sehr häufig auftreten und lange Zeit unterschätzt wurden. So entwickeln bis zu 80% der Parkinson-Patienten innerhalb von 8 Jahren eine Demenz.

Die Parkinson-Demenz (PD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sind zwei unterschiedliche phänotypische Manifestationen des vermutlich gleichen Krankheitsprozesses; eine neurologische Unterscheidung ist derzeit nicht mit Sicherheit möglich.

Kernsymptom der PD und der DLK sind – neben der progressiven Demenz – ausgeprägte Schwankungen von Aufmerksamkeit, Konzentration und Vigilanz, die gelegentlich auch während eines Untersuchungsganges zu beobachten sind.

Im Unterschied zur Alzheimer-Demenz bleiben die Fähigkeit zum Speichern neuer Inhalte und die sprachlichen

Funktionen bei der PD weitgehend erhalten; die Gedächtnisstörungen bei PD betreffen hauptsächlich das „Abrufen“ von gespeicherten Inhalten. Testverfahren, die stark auf Gedächtnisstörungen fokussieren (z.B. MMSE) können in frühen Stadien der PD und der DLK durchaus unauffällige Resultate ergeben.

Aufgrund von Bedenken, dass Cholinesterasehemmer die Parkinson-Symptomatik verschlechtern könnten, wurden diese erst vor kurzem eingesetzt.

In zwei großen randomisierten Studien mit PD- bzw. DLK-Patienten wurde jedoch unter Rivastigmin keine Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptome im Vergleich zu Placebo beobachtet. Der größte Benefit wurde in einer signifikanten Verbesserung neuropsychiatrischer Symptome (Wahn, Apathie, Depressionen, Halluzinationen) erzielt. Außerdem kam es zu Verbesserungen der kognitiven Funktionen.

entwickeln, machen Rasagilin zu einer sinnvollen Therapieoption.

NEUE OPTIONEN IN FORTGESCHRITTENEN KRANKHEITSSTADIEN

Wenn mit der medikamentösen Therapie keine zufrieden stellende Symptomkontrolle zu erzielen ist, stehen weitere, nicht-orale Therapieformen zur Verfügung:

Apomorphin intermittierend s.c.: Apomorphin ist ein Dopaminagonist mit einer dem Levodopa vergleichbaren Wirkung auf die motorischen Parkinsonsymptome, kann aber aufgrund seines hohen First-Pass-Effektes nur parenteral eingesetzt werden. Wird Apomorphin mittels PEN s.c. verabreicht, tritt die Wirkung nach 5–20 Minuten ein und hält für ca. 40 Minuten an. Diese Anwendungsform eignet sich daher als „Rescue-Methode“ bei plötzlich und unvorhergesehen auftretender „Off“-Symptomatik. Die Verabreichung kann nach Möglichkeit durch den Patienten selbst erfolgen.

Apomorphin kontinuierlich s.c.: Falls täglich zahlreiche Injektionen mittels

PEN notwendig sind, ist eine – ebenfalls subkutane – Verabreichung über ein externes Pumpensystem zu erwägen. Diese führt zu einer signifikanten Reduktion der „Off“-Zeit, und aufgrund der nahezu konstanten Wirkspiegel werden auch Dyskinesien wesentlich reduziert; prospektiven Studien zufolge beträgt die Reduktion zwischen 60 und 80%. Die Applikation erfolgt meist nur während des Tages.

Levodopa intrajejunal: Levodopa ist neben oralen Präparaten auch als Gel für die kontinuierliche intestinale Verabreichung erhältlich. In einer Testphase, während der das Gel über eine temporäre Nasoduodenalsonde appliziert wird, wird das Ansprechen des Patienten überprüft und die optimale Dauerdosis ermittelt. In der Langzeitverabreichung wird das Gel von einer tragbaren Pumpe über eine Dauersonde, die mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie gelegt wird, direkt in das Jejunum appliziert. Die Pumpe läuft meist nur tagsüber; die Programmierung erlaubt neben einer konti-

nuerlichen Erhaltungsdosis auch die Einstellung einer morgendlichen Bolusdosis sowie individuelle Bolusdosen im Falle von „Off“-Phasen.

Die Indikation für die beiden Pumpensysteme ist im Wesentlichen identisch. Welche Methode gewählt wird, ist individuell gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden. Die Wahl richtet sich nach der Präferenz des Patienten, dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum und nach eventuellen (absoluten und relativen) Kontraindikationen.

TIEFE HIRNSTIMULATION

Die tiefe Hirnstimulation (Deep-Brain-Stimulation) wurde in den frühen 90er Jahren des letzten Jahrhunderts in Frankreich entwickelt und ist eine etablierte Therapieform. Wie die oben erwähnten modernen „Pumpentherapien“ ist die tiefe Hirnstimulation dann indiziert, wenn eine orale Parkinson-Therapie zu unbefriedigender Kontrolle der motorischen Symptome (ausgeprägte motorische Fluktuationen und/oder Dyskinesien) führt. Bei der tiefen Hirnstimulation werden Elektroden in der Tiefe des Gehirns eingesetzt; heute werden die Elektroden zumeist im Ncl. subthalamicus beidseits implantiert. Dabei müssen am Schädelknochen Bohrlöcher gesetzt werden,

über die Elektroden ins Gehirn vorgeschoben und richtig platziert werden können.

Die Wirkung der tiefen Hirnstimulation kommt eigentlich nicht durch eine „Stimulation“ zustande, sondern durch eine Blockade jener Zentren im Gehirn, die bei der Parkinson'schen Krankheit überaktiv sind. Die tiefe Hirnstimulation führt zu einer signifikanten Reduktion der „Off-Zeiten“ und einer Besserung der Dyskinesien. Vorsicht ist bei über 75-jährigen Patienten geboten, und eine Demenz ist prinzipiell eine Kontraindikation für die tiefe Hirnstimulation.

NICHT-MEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN UND INFORMATION

Nicht-pharmakologische Interventionen sind in der Parkinsontherapie von großer Bedeutung. Dazu zählt eine detaillierte Aufklärung und Information über die Erkrankung und den Verlauf, körperliches Training, Physiotherapie, Ernährungsfragen etc. Selbsthilfe-Gruppen sind in den meisten Bundesländern aktiv und bieten Information, Beratung und ein soziales Netzwerk. Körperliches Training ist, neben einer medikamentösen Behandlung, von wesentlicher

Bedeutung. Das Training sollte regelmäßig durchgeführt werden (etwa 3-mal/Woche für ca. 20 min.). Ein Schwerpunkt sollte das Training der Extensoren sein, da bei Parkinson-Patienten die Flexoren hyperaktiv sind und sich dadurch typische Fehlhaltungen entwickeln. Für viele Patienten ist eine spezielle Physiotherapie, oder aber Training in Gruppen hilfreich.

Parkinson-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Gewichtsverlust. Eine spezielle Diät für die Parkinsonsche Krankheit existiert nicht, jedoch sollte auf eine ausgeglichene Ernährung Wert gelegt werden. Da viele Patienten unter Obstipation leiden, sollte auf eine ballaststoffreiche Ernährung und auf ausreichend Flüssigkeit geachtet werden. Mit dem Essen aufgenommene Aminosäuren behindern die Resorption von Levodopa und sind eine häufige Ursache von verzögertem Wirkungseintritt („Delayed On“) bzw. fehlender Wirkung. Levodopa sollte daher auf „nüchternen Magen“, d.h. ca. 45 Minuten vor oder 60 Minuten nach dem Essen eingenommen werden.

Univ.-Doz. Dr. WILLIBALD GERSCHLAGER,
II. Neurologische Abteilung Rosenhügel, Pav. B,
Krankenhaus Hietzing, Wien
office@parkinsonberatung.at
www.parkinsonberatung.at



© Wilke

ADAGIO-Studie: Bedeutung für die Praxis

ADAGIO¹ ist mit mehr als 1.100 Teilnehmern eine der bisher größten Parkinson-Studien und zudem die erste prospektive Studie, in der die krankheitsmodifizierende Wirkung von Rasagilin anhand eines Delayed-Start-Designs (später Therapiebeginn) untersucht wurde. Die Studie baut auf den Ergebnissen der TEMPO-Studie² auf, die Wirksamkeit und Sicherheit von Rasagilin bei Parkinson-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium überprüft und dabei bereits erste Hinweise auf eine mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung erbracht hat. In der offenen Verlängerung der TEMPO-Studie konnten bei Patienten, die eine frühe Behandlung mit Rasagilin erhielten, im Vergleich zu jenen mit einem um 6 Monate verzögerten Therapiebeginn Langzeitvorteile über bis zu 6 Jahre nachgewiesen werden.

In der doppelblinden placebokontrollierten ADAGIO-Studie wurden die Patienten mit bis dato unbehandeltem M. Parkinson randomisiert und erhielten für 36 Wochen täglich entweder Rasagilin oder Placebo (Early Start). Ab Woche 36 wurden

auch die Placebo-Patienten mit Rasagilin behandelt (Delayed Start). Die Ergebnisse zeigen für die Behandlung mit Rasagilin einen dualen Effekt, und zwar sowohl hinsichtlich Symptomkontrolle als auch eines verzögerten Krankheitsverlaufes. Zusätzlich war bei den Patienten der Early-Start-Gruppe über den Verlauf ein signifikant größerer Benefit zu verzeichnen als bei jenen mit späterem Behandlungsbeginn. Dies gilt neben der symptomatischen Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo auch für eine signifikante Verbesserung im UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)-Score. Die Tatsache, dass mit einem frühen Therapiebeginn ein besseres Langzeitergebnis erzielt wurde als mit einem späten, unterstreicht nach Ansicht der Autoren die krankheitsmodifizierende Wirkung und ein neuroprotektives Potenzial.

¹ Rascol and Olanow for the ADAGIO investigators: Abstr. 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies 2008, Madrid
² The Parkinson Study Group: Arch Neurol 2002;59: 1937-43