

Aktuelle Therapie der Parkinson Erkrankung

Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen / Parkinson,
Heilstätten Beelitz

- Einleitung
- Indikation
- Derzeit verfügbare Medikamente zur Therapie des Morbus Parkinson
 - o L-Dopa
 - o Dopaminagonisten
 - o Selegilin
 - o COMT-Hemmer
 - o Amantadin und Budipin
 - o Anticholinergika
- Therapie im Frühstadium der Parkinson-Erkrankung
- Behandlung von Spätkomplikationen der Parkinson-Erkrankung
- Pharmakogene Psychosen
- Akinetische Krise
- Nicht-medikamentöse Therapie der Parkinson-Erkrankung
 - o Physiotherapie, Ergotherapie und soziale Therapie
 - o Chirurgische Therapie

Einleitung:

Die idiopathische Parkinson Erkrankung zählt mit einer Prävalenz von ca. 160 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Als pathologisches Substrat der charakteristischen Symptome - Ruhetremor, Rigor und Akinese – wurde ein Untergang dopaminerger nigrostriataler Neuron nachgewiesen. Die Ursache der idiopathischen Parkinson-Erkrankung ist weiterhin unbekannt, wobei epidemiologische und genetische Untersuchungen dafür sprechen, dass sowohl Umweltfaktoren als auch erbliche Disposition eine Rolle spielen. Die Einführung von L-Dopa Anfang der 60er Jahre ermöglichte es erstmals, den striatalen Dopaminmangel medikamentös zu beeinflussen und symptomatische Verbesserungen der Beweglichkeit zu erzielen, die weit über die Wirkung der bereits früher eingesetzten Anticholinergika hinausgingen. Leider stellte sich heraus, dass es unter Langzeitbehandlung mit L-Dopa häufig zu Wirkungsfluktuationen, d.h. Schwankungen der Beweglichkeit im Tagesverlauf sowie zu unwillkürlichen Bewegungen (Dyskinesien) kommt. Die dadurch ausgelöste Suche nach Alternativen bzw. Ergänzungen der L-Dopa-Therapie führte zur Entwicklung von Substanzen, die die Pharmakokinetik von L-Dopa modifizieren (Selegilin, COMT-

Hemmer), direkt zu einer Stimulation postsynaptischer dopaminergere Neurone führen (Dopaminagonisten) oder zumindest partiell über nicht-dopaminerge Transmittersysteme wirken (Amantadin, Budipin). Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung werden neuerdings auch stereotaktische neurochirurgische Verfahren zur symptomatischen Therapie in zunehmenden Maße angewendet. Im folgenden werden die Indikationen und Prinzipien derzeit in der Anwendung befindlicher Therapieansätze im Einzelnen dargestellt.

Tabelle 1: Synopse der Parkinson-Krankheit

Neuropathologie	Ausfall Dopamin-produzierender Neurone in der Substantia nigra Lewy-Körper in degenerierenden Nigra-Zellen
Kardinalsymptome	Bradykinese, Ruhetremor, Rigor, Störung der Stellreflexe Obligat zur Diagnose sind Bradykinese + mind. ein weiteres Kardinalsymptom
Klinik und Verlauf	Asymmetrische Symptomatik, chron. progredienter Verlauf, gutes Ansprechen auf L-Dopa
Zusatzdiagnostik	CCT und MRI unauffällig (ausser bei Zweiterkrankung)

Indikation:

Bei allen medikamentösen und operativen Therapieverfahren ist im wesentlichen davon auszugehen, dass eine gute Wirksamkeit nur bei der idiopathischen Parkinson Erkrankung, nicht jedoch bei anderen Tremorerkrankungen oder Parkinson-Syndromen zu erwarten ist (siehe Tabelle 2).

Umgekehrt sollte fehlendes Ansprechen auf L-Dopa bei suffizienter Dosierung (s.u.) Zweifel an der Diagnose einer idiopathischen Parkinson Erkrankung wecken.

Anamnese und klinische Untersuchung erlauben den Ausschluss eines essentiellen Tremors oder symptomatischer, z.B. durch Neuroleptika, Flunarizin oder Metoclopramid verursachter Parkinsonsyndrome. Steht eine parkinsonoide Gangstörung bei relativ gut erhaltener Beweglichkeit der oberen Extremitäten im Vordergrund sollten ein Normaldruckhydrozephalus oder eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie durch bildgebende Diagnostik (CT bzw. MRT) ausgeschlossen werden.

Zur Abgrenzung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung von Parkinson-Syndromen im Rahmen von Multisystematrophien, progressiver supranukleärer Blicklähmung und anderen seltenen Erkrankungen sollten spezialisierte Fachkollegen hinzugezogen werden.

Tabelle 2: Differentialdiagnose häufiger Parkinson Syndrome

Andere neurodegenerative Erkrankungen

z.B. Multi-System-Atrophie (z.B. striatonigrale Degeneration)

Symptomatische Parkinson-Syndrome

z.B. durch Neuroleptika, Flunarizin, Metoclopramid

Pseudo-Parkinson Syndrome

cerebrale Mikroangopathie

Normdruck-Hydrocephalus

Derzeit verfügbare Medikamente zur Therapie des Morbus Parkinson:

L-Dopa

L-Dopa ist nach wie vor die wirksamste Substanz zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung. In den im Handel befindlichen Präparaten ist L-Dopa mit einem peripher wirksamen Decarboxylasehemmer (Benserazid in Madopar ®, Carbidopa in Nacom ®, Striaton ® und Isicom ®) kombiniert, der die Metabolisierung zu Dopamin vor Durchtritt der Blut-Hirn-Schranke bremst. L-Dopa kann alle Kardinalsymptome deutlich beeinflussen und sollte einschleichend (z.B. Steigerung um 50 bis 100 mg in drei bis fünftägigen Intervallen) aufdosiert werden, wobei die volle Wirksamkeit oft erst nach mehrwöchiger Latenz erreicht wird. Dreimal bis fünfmal 100mg L-Dopa täglich reichen in der Regel bei Ersteinstellung für eine zufriedenstellende Symptomkontrolle aus, in Einzelfällen müssen jedoch wesentlich höhere Dosierungen (bis zu 1200mg täglich) angewendet werden, um die individuelle Wirkschwelle zu erreichen. Die konsequente Aufdosierung bis zum Eintritt der Wirkung ist auch im Hinblick auf die Diagnosesicherung von grosser Wichtigkeit, da ein Nichtansprechen auch auf die maximal verträgliche Dosis von L-Dopa die Diagnose einer idiopathischen Parkinson Erkrankung in Frage stellt.

L-Dopa Präparate mit verzögerter Freisetzung (Nacom retard, Madopar CR) sind hilfreich, wenn der Patient unter konventioneller L-Dopa Therapie Verkürzungen der Wirkdauer jeder Einzeldosis („wearing-off“-Fluktuationen) zeigt oder über nächtliches Auftreten von Hypokinese und/oder Tremor klagt. Entsprechend der individuellen Problematik kann retardiertes mit unretardiertem L-Dopa kombiniert oder - bei nächtlicher Unbeweglichkeit - vor dem Schlafengehen verabreicht werden. Zu

beachten ist eine im Vergleich zu unretardiertem um 30-50% verminderte Bioverfügbarkeit von retardiertem L-Dopa, so dass entsprechend höhere Dosen zum Erreichen der Wirkschwelle gegeben werden müssen. Bei schweren Wirkungsfluktuationen sollten retardierte Dopa-Präparate mit Vorsicht eingesetzt werden, da es aufgrund schwankender enteraler Resorption zu unvorhersagbaren ON/OFF-Fluktuationen kommen kann.

In Flüssigkeit lösliches L-Dopa (z.B. Madopar LT ®, isicom ®) ist bei verlängerter Wirklatenz hilfreich, da hierbei eine wesentlich raschere gastrointestinale Absorption erfolgt.

Nebenwirkungen von L-Dopa äußern sich zu Behandlungsbeginn meist als Übelkeit und orthostatische Hypotonie. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen sind langsames Aufdosieren und gegebenenfalls vorübergehende Gabe des peripher wirksamen Dopaminantagonisten Domperidon (z.B. Motilium ® 3 x 20 mg pro Tag) gegen Übelkeit bzw. Midodrin (z.B. Gutron ® 5-10 mg pro Tag) gegen Orthostase anzuraten. Verwirrtheit und Halluzinationen stellen eine ernste Nebenwirkung der Behandlung mit L-Dopa dar und können bei alten oder cerebrovaskulär vorgeschädigten Patienten bereits bei niedrigen Dosen auftreten (Behandlung dieser Komplikation s.u.). Nach mehrjähriger Therapiedauer mit L-Dopa kommt es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zu sogenannten Spätkomplikationen (Wirkungsschwankungen, Dyskinesien), auf die im Abschnitt „Therapie von Spätkomplikationen der Parkinson-Erkrankung“ näher eingegangen wird.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten wirken im Gegensatz zu L-Dopa ohne Umwandlung durch direkte Stimulation postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren im Striatum. In Deutschland sind zur Zeit sieben Dopaminagonisten zugelassen (s. Tabelle 3), die Unterschiede hinsichtlich relativer Wirkstärke, Wirkdauer und Rezeptoraffinität aufweisen. Apomorphin, ebenfalls ein Dopaminagonist, wird in manchen spezialisierten Zentren parenteral über Pumpsysteme oder Injektions-Pens zur Behandlung in Spätstadien der idiopathischen Parkinson Erkrankung verwendet.

Tabelle 3: Dopaminagonisten zur Behandlung des M. Parkinson

Substanz	Handelsname	Äquivalent zu 100mg L-Dopa*
Bromocriptin	z.B. Pravidel ®	5-10mg
Pergolid	Parkotil ®	0.5-1mg
Lisurid	Dopergin ®	0.4-1mg
Cabergolin	Cabaseril ®	0,5-2mg
Ropinirol	Requip ®	3-4mg
α - Dihydroergocryptin	Almirid ®, Cripar ®	15-40mg
Pramipexol	Sifrol ®	0,7-1,4mg

*nach vorläufigen klinischen Beobachtungen geschätzte Werte

Alle Dopaminagonisten zeigen eine gute, jedoch meist nicht ganz dem Effekt von L-Dopa entsprechende Wirksamkeit gegen die Kardinalsymptome der idiopathischen Parkinson Erkrankung. Vorteilhaft im Vergleich mit L-Dopa ist die geringere Tendenz von Dopaminagonisten zur Auslösung von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien bei Langzeitbehandlung. Durch eine Zusatz-Therapie mit Dopaminagonisten in späten Stadien der Erkrankung können Wirkungsfluktuationen ausgeglichen bzw. bei gleichzeitiger Abdosierung von L-Dopa auch Dyskinesien gemildert werden.

Zur Vermeidung von Unverträglichkeitsreaktionen müssen Dopaminagonisten langsam einschleichend aufdosiert werden, bei Übelkeit und Erbrechen empfiehlt sich die begleitende Gabe von täglich dreimal 20 mg Domperidon (z.B. Motilium ®). Auch bei vorsichtiger Dosissteigerung ist die Verträglichkeit zu Therapiebeginn im Vergleich zu L-Dopa oft ungünstiger. Neben Übelkeit ist auch mit orthostatischer Hypotension zu rechnen, die Auslösung pharmakogener Psychosen tritt ebenfalls häufiger als bei L-Dopa auf. Nicht spezifisch für Dopaminagonisten, aber wahrscheinlich häufiger auftretend als unter Therapie mit L-Dopa, ist vermehrte Müdigkeit. Bei Schläfrigkeit oder Neigung zu plötzlichem unerwünschtem Einschlafen („Schlafattacken“) ist das Führen eines Fahrzeuges nicht möglich. In Einzelfällen sind nach hochdosierter Langzeitbehandlung mit Dopaminagonisten auch viszerale Fibrosen, Pleuraergüsse und Erythromelalgien beschrieben worden, wobei diese Nebenwirkungen nicht bei Dopaminagonisten ohne Ergot-Struktur (Ropinirol, Pramipexol) zu erwarten sind.

Derzeit ist aufgrund des Fehlens adäquater Vergleichsstudien noch nicht abschließend beurteilbar, welcher Differentialindikationen zwischen verschiedenen Dopaminagonisten bestehen. Auch die in Tabelle 1 aufgeführten Äquivalenzdosen müssen als vorläufig angesehen werden.

In mehreren Studien (Pelmopet, Real-PET, Calm-PD) wurde unter Therapie mit Dopaminagonisten im Vergleich zu L-Dopa eine verminderte Abnahme der Anreicherung von Radionukliden im Striatum beobachtet, die den Dopamintransporter oder L-Dopa markieren. Derzeit ist noch unklar, ob diese Ergebnisse auf einer neuroprotektiven Wirkung von Dopaminagonisten beruhen.

Selegilin

Selegilin (z.B. Antiparkin ®, Deprenyl ®, Movergan ®) ist ein Hemmstoff des dopaminabbauenden Enzyms Monoaminoxidase Typ B (MAO-B) und besitzt symptomatische dopaminerge Wirkung. Trotz in experimentellen Parkinson-Modellen beobachteter neuroprotektiver Wirkung konnte in klinischen Studien der Langzeitverlauf der idiopathischen Parkinson-Erkrankung beim Menschen nicht beeinflusst werden.

Da Selegilin zu Unruhe und Schlafstörungen führen kann, sollte es nicht in den Nachmittags- oder Abendstunden verabreicht werden. Weitere Nebenwirkungen sind vorwiegend durch eine Verstärkung der L-Dopa Wirkung bedingt. Empfehlenswert ist eine Gabe von 5 mg einmal täglich morgens bis zu 5 mg zweimal täglich morgens und mittags.

COMT-Hemmer

Durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wird L-Dopa zu unwirksamem 3-O-Methyldopa umgewandelt, welches die gastrointestinale Resorption und die Bluthirnschranken-Passage von L-Dopa kompetitiv hemmt. Durch Gabe des Hemmstoffes der COMT Entacapone (Comtess ®) kann eine Verlängerung der Wirkdauer von L-Dopa erreicht werden. Dies führt bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen zu einer Zunahme der täglichen „ON-Zeiten“ (Zeiten guter Beweglichkeit). Nachdem es unter Therapie mit Tolcapone (Tasmar ®) weltweit zu drei tödlich verlaufenden Hepatitiden gekommen war, wurde das Medikament Ende 1998 in der EU vorläufig aus dem Verkehr gezogen, so dass in Deutschland als einziger COMT-Hemmer die Substanz Entacapone (Comtess ®) im Handel ist. Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg Entacapone als Zusatz zu jeder L-Dopa-Gabe. Seit Ende 2003 gibt es Entacapone auch als Kombinationspräparat mit L-Dopa und dem Dekarboxylasehemmer Carbidopa (Stalevo ®). Nebenwirkungen manifestieren sich

vorwiegend gastrointestinal, z.B. als Diarrhoen. Ausserdem sollten die Patienten auf die Möglichkeit einer (harmlosen) Urinverfärbung unter Einnahme von Entacapone informiert werden. L-Dopa induzierte Dyskinesien können durch begleitende Gabe von COMT-Hemmern provoziert oder verstärkt werden, was dann Anlass zu einer Dosisreduktion von L-Dopa ist.

Amantadin und Budipin

Amantadine zur Behandlung des Morbus Parkinson sind als Amantadinsulfat (z.B. PK-Merz ®) und als Amantadin-HCl (zum Beispiel Viregyt ®) im Handel. Das Wirkprinzip der Amantadine beruht auf einer Hemmung von NMDA-Glutamatrezeptoren.

Die Beeinflussung der Parkinson-Symptome durch Amantadine ist individuell unterschiedlich, in der Regel jedoch deutlich geringer als bei dopaminergem Medikation. In letzter Zeit konnte gezeigt werden, daß Amantadine zu einer Reduktion L-Dopa induzierter Hyperkinesen führen können. Die Tagesdosen von Amantadinsulfat betragen bei oraler Gabe 200 bis 600 mg, verteilt auf zwei bis drei Einzelgaben. Bei Amantadin-HCl sollte eine Tagesdosis von 300mg nicht überschritten werden.

Parenterale Darreichungsformen (z.B. PK-Merz Infusionslösung ®) dienen zur Behandlung akinetischer Krisen.

Wie bei allen zur Behandlung des M. Parkinson verwendeten Medikamenten kann es bei Anwendung von Amantadin zur Auslösung psychotischer Zustände kommen. Weitere Nebenwirkungen sind Hautveränderungen (cutis marmorata) und Beinödeme. Da Amantadine ausschließlich renal ausgeschieden werden, muss die Nierenfunktion während der Behandlung in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Wegen möglicher Induktion von Schlafstörungen sollte Amantadin nicht abends oder zur Nacht gegeben werden.

Die seit 1998 im Handel befindliche Substanz Budipin (Parkinsan ®) hat neben anderen Effekten ebenfalls eine Hemmung von glutamatergen Rezeptoren zur Folge. In klinischen Studien konnte eine symptomatische Wirkung auf Symptome der idiopathischen Parkinson Erkrankung gezeigt werden, wobei keine vergleichenden Untersuchungen mit anderen Medikamenten vorliegen. Aufgrund der möglichen Auslösung gravierender Herzrhythmusstörung setzt die Anwendung von Budipin regelmäßige EKG-Kontrollen voraus. Die Verordnung ist nur durch beim Hersteller registrierte Hersteller möglich.

Anticholinergika

Anticholinergika (z.B. Akineton-retard ®, Artane ®, Parkopan ®, Sormodren ®, Tremarit ®) wurden bereits vor der Einführung von L-Dopa zur Therapie des Morbus Parkinson verwendet, haben aber an Bedeutung in der Parkinson-Therapie verloren und werden nur noch in Einzelfällen eingesetzt.

Mögliche Indikationen sind therapieresistenter Tremor und störender Speichelfluss. Zu den unerwünschten Wirkungen der Anticholinergika zählen Induktion von Verwirrheitszuständen und Halluzinationen, Mundtrockenheit, Obstipation und Akkomodationsstörungen. Insbesondere bei Patienten mit beginnendem dementiellem Abbau können Anticholinergika zu einer Zunahme der kognitiven Störungen führen. Vorsicht ist bei Engwinkelglaukom und Blasenfunktionsstörungen geboten.

Therapie im Frühstadium der Parkinson-Erkrankung

Bitte beachten Sie die Therapiestrategien, die in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vorgeschlagen werden. Sie erhalten diese Leitlinien im Internet über die Adresse www.dgn.org

Indikation zu einer medikamentösen Therapie besteht, wenn der Patient sich durch die Erkrankung in seinem täglichen Leben beeinträchtigt fühlt. Individuell unterschiedlichen beruflichen, sozialen und persönlichen Umständen sollte bei der Festlegung des Therapiebeginns Rechnung getragen werden. Da es bisher keine gesicherte Möglichkeit zu einer progressionshemmenden Therapie gibt, besteht kein zwingender Grund eine medikamentöse Behandlung bei subjektiver Beschwerdefreiheit zu beginnen. Umgekehrt ist es nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht gerechtfertigt eine medikamentöse Parkinsontherapie trotz subjektiver und/oder objektiver Behinderung des Patienten hinauszuzögern.

Die Auswahl der möglichen initialen Therapiestrategien ist den persönlichen Bedürfnissen und Erfordernissen des Patienten anzupassen, folgende Vorgehensweisen kommen in Betracht

- Monotherapie mit L-Dopa: Diese Therapie erlaubt in der Regel eine optimale Symptomkontrolle bei guter Verträglichkeit. Nachteilig ist die mögliche Entwicklung von Wirkungsfluktuationen und

Dyskinesien im späteren Verlauf der Krankheit. Eine Behandlung mit L-Dopa kommt vor allem bei der Ersteinstellung älterer Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen bei anderen Strategien (z.B. Dopaminagonisten) in Betracht. Sie ist ausserdem dann in Betracht zu ziehen wenn Parkinson-Symptome (z.B. wegen beruflicher Gefährdung) möglichst rasch und komplett kontrolliert werden müssen.

- Monotherapie mit Dopaminagonisten: Das Risiko von Spätkomplikationen (Dyskinesien, Wirkungsfluktuationen) ist bei einer Monotherapie mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer langfristigen Monotherapie mit L-Dopa deutlich geringer. Dies muss vor allem bei jungen Parkinson-Patienten berücksichtigt werden, die besonders frühzeitig zur Entwicklung derartiger Komplikationen neigen. Auch bei jungen Patienten sollte jedoch L-Dopa zusätzlich verordnet werden, wenn die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Dopaminagonisten unzureichend ist.
- Frühe Kombinationstherapie: Unter frühzeitiger Kombinationstherapie wird die Behandlung mit L-Dopa und einem zusätzlichen Antiparkinson-Medikament innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn verstanden. Zumeist wird dabei die Kombination eines Dopaminagonisten mit L-Dopa bevorzugt, da hierdurch die Vorteile der beiden Einzelsubstanzen (geringe Inzidenz von Spätkomplikationen bei Dopaminagonisten, optimale Wirksamkeit und gute Akutverträglichkeit bei L-Dopa) zum Tragen kommen sollen. Die Entscheidung welches Medikament zur Ersteinstellung verwendet wird, richtet sich unter anderem nach dem Lebensalter des Patienten. Behandlungsbeginn mit L-Dopa und Hinauszögern der Kombination mit einem Dopaminagonisten bis zum Auftreten von Wirkungsfluktuationen empfiehlt sich bei älteren Patienten und Patienten mit erhöhtem Unverträglichkeitsrisiko (z.B. Multimorbidität). Ersteinstellung mit einem Dopaminagonisten bzw. initiale Kombinationstherapie ist demgegenüber Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn ratsam.

Behandlung von Spätkomplikationen der Parkinson-Erkrankung

Wie bereits dargestellt erlaubt die Therapie mit L-Dopa zu Beginn der Erkrankung eine in der Regel unkomplizierte und erfolgreiche Kontrolle der Parkinson-Symptome. Nach drei bis siebenjähriger Behandlung treten jedoch oft Spätkomplikationen auf, die sich wie folgt beschreiben lassen:

- Wirkungsfluktuationen entstehen durch Verkürzung der Wirkdauer einer L-Dopa Einzeldosis. Der Patient bemerkt gegen Ende eines Dosierungsintervalles die erneute Zunahme der

Parkinsonsymptome. Nach Wirkungseintritt der folgenden L-Dopa Dosis kommt es dann wieder zur Besserung. Diese Form der Wirkungsfluktuation wird auch als „wearing OFF“ bezeichnet und macht eine Therapiemodifikation erforderlich. Verkürzung der Dosierungsintervalle, Verwendung retardierter L-Dopa-Präparate oder Verlängerung der L-Dopa-Wirkung durch MAO-B- oder COMT-Hemmer können zur Glättung des Wirkprofils beitragen und sind bei milden Wirkungsfluktuationen wirksam. Bei ausgeprägteren Wirkungsfluktuationen ist in der Regel die Indikation zur Therapie mit (lang wirksamen) Dopaminagonisten oder COMT-Hemmern gegeben.

- Bei ausbleibender oder verzögerter L-Dopa Wirkung sollte immer auch an eine verzögerte postprandiale Resorption oder gestörter Passage durch die Bluthirnschranke bei gleichzeitiger Einnahme mit proteinreicher Nahrung gedacht werden. Grundsätzlich sollte auf eine zu den Mahlzeiten um mindestens 45 Minuten versetzte Einnahme von L-Dopa geachtet werden.
- Choreatische Peak-dose-Dyskinesien: Hierbei handelt es sich um Überschussbewegungen, in den Phasen maximaler dopaminerger Stimulation. Eine Verlagerung des Behandlungsschwerpunktes auf Dopaminagonisten oder eine Begleitmedikation mit Amantadin sind in dieser Situation oft hilfreich. Nicht selten müssen jedoch Peak-dose-Dyskinesien als unvermeidliche Begleiterscheinung der medikamentösen Therapie hingenommen werden. In dieser Situation ist es wichtig zu beachten, dass auch für Außenstehende manchmal erschreckende Überschussbewegungen vom Patienten oft als überraschend wenig belastend empfunden werden.
- Biphasische Dyskinesien: Hierbei kommt es zu Beginn bzw. am Ende der dopaminergen Wirkung zu krampfartigen, manchmal schmerzhaften, unwillkürlichen Bewegungen. Die Behandlung ist oft schwierig, eine Verlagerung der Therapie auf Dopaminagonisten oder Komedikation mit Amantadin kann versucht werden, die Gabe kleiner L-Dopa-Dosen in kurzen Abständen sollte vermieden werden.
- OFF-Phasen-Dystonien: Diese äussern sich meist als schmerzhafte Fußkrämpfe, die bevorzugt nachts oder in den frühen Morgenstunden auftreten. Eine Besserung ist oft durch Einnahme eines retardierten L-Dopa Präparates oder eines Dopaminagonisten unmittelbar vor dem Einschlafen zu erzielen.

In allen Fällen von Spätkomplikationen ist eine fachärztliche Beratung ratsam. Das Führen eines Bewegungskalenders in dem der Patient die Stunden schlechter und guter Beweglichkeit (OFF und

ON - Phasen) sowie das Auftreten von Überschussbewegungen protokolliert hilft bei der korrekten Diagnose und Therapie von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien.

Pharmakogene Psychosen (Tabelle 4)

Alle derzeit in der Therapie der Parkinson Erkrankung angewendeten Medikamente können exogene Psychosen hervorrufen, wobei die Schweregrade von einfachen Pseudohalluzinationen bis hin zu schweren paranoid-halluzinatorischen Zustandsbildern reichen. Hohes Alter, dementieller Abbau und zerebrovaskuläre Vorschädigung gelten als Risikofaktoren. Treten psychotische Komplikationen unter dopaminergem Therapie auf empfiehlt es sich zunächst, metabolische Auslösefaktoren (z.B. Flüssigkeits- oder Glucosemangel) und Infektionen (z.B. Harnwegsinfekte) auszuschliessen. Reichen Maßnahmen zur Stabilisierung des Allgemeinzustandes nicht aus, muß die medikamentöse Therapie umgestellt werden, wobei vor allem Budipin, Anticholinergika und Amantadin ausschleichend abzusetzen sind. L-Dopa hat unter allen Antiparkinson-Mitteln die günstigste Relation zwischen Wirksamkeit und Psychoserisiko, so dass die Abdosierung von L-Dopa den letzten Schritt bei der Therapieumstellung darstellen sollte. Sollte es durch Umstellung bzw. Reduktion der Medikation zu einer unzumutbaren Einbusse an Beweglichkeit kommen, sollte eine antipsychotische Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin (z.B. Leponex ®) in einer Dosis von 12,5-100 mg täglich durchgeführt werden. Clozapin ist allerdings nur zur kontrollierten Verschreibung zugelassen. Wegen der Gefahr von Leukozytopenien/Agranulozytosen unter Clozapin-Therapie ist unbedingt auf die vorgeschriebenen Blutbildkontrollen zu achten. Eine Alternative zu Clozapin stellt Quetiapin (Seroquel ®) in einer Dosis von 25-100mg täglich dar, das allerdings bisher ebenfalls nicht für die Behandlung pharmakogen induzierter Psychosen bei Parkinson zugelassen ist.

Die Gabe anderer Neuroleptika bei Morbus Parkinson sollte nur bei bedrohlichen Zuständen erfolgen, da das Risiko einer Zunahme der motorischen Symptome bis hin zur akinetischen Krise besteht.

Tabelle 4: Behandlung von Psychosen unter dopaminergem Medikation

1. Auslösende Faktoren (z.B. Infekte, Exsikkose) erkennen und behandeln
2. Amantadin und Anticholinergika reduzieren
3. Andere Medikamente reduzieren, ggfs Dopa-Monotherapie
4. Falls Verschlechterung der Beweglichkeit Clozapin 12,5-100mg/die oder Quetiapin 25-100mg/die

Akinetische Krisen

Die akinetische Krise stellt einen bedrohlichen und intensivpflichtigen Zustand dar, der durch Medikationspausen, Gabe von Neuroleptika, operative Eingriffe, Exsikkose oder Zweiterkrankungen ausgelöst werden kann. Die Behandlung erfolgt soweit als möglich durch Fortsetzung der vorbestehenden Antiparkinson-Medikation, meist in Kombination mit der parenteralen Gabe von Amantadinsulfat (200 bis 600 mg täglich).

Nicht-medikamentöse Therapie der Parkinson-Erkrankung

Krankengymnastik, Ergotherapie und soziale Therapie

Während zu Beginn der Erkrankung meist eine ausreichende Symptomkontrolle durch medikamentöse Behandlung zu erreichen ist, treten im späteren Krankheitsverlauf oft Symptome hinzu, die nur unzureichend auf eine Pharmakotherapie ansprechen. Hierbei sind an erster Stelle komplexe Gangstörungen mit Starthemmung und sogenannten Freezing-Phänomenen zu nennen. Auch Sprech- und Schluckstörungen sowie Haltungs- und Gleichgewichtsveränderungen sind in vielen Fällen nicht oder nur partiell medikamentös zu beeinflussen. Die genannten Problembereiche sowie Hilfsmittelversorgung und die Behandlung sekundärer Störungen (z.B. Lumbago oder Schulterschmerzen bei Immobilität) sind Einsatzbereiche der Physiotherapie. Depressiven Rückzugstendenzen sollte durch soziale Anregungen und Aktivitäten entgegengewirkt werden.

Chirurgische Therapie

Die Spätkomplikationen der Pharmakotherapie, das verbesserte Verständnis der neurophysiologischen Regelkreise und technische Neuerungen haben zu neuem Interesse an neurochirurgischen Interventionen geführt. Mit stereotaktischen Eingriffen können Zielstrukturen im Thalamus, im Globus pallidus und im Nucleus subthalamicus ausgeschaltet werden. Dabei lassen sich läsionelle Verfahren, bei denen die Zielstrukturen durch Thermokoagulation irreversibel zerstört werden von Stimulationsverfahren unterscheiden, bei denen durch intrazerebral implantierte Elektroden eine reversible Inhibition erfolgt. Insbesondere bei bilateraler Operation sind die

Stimulationsverfahren hinsichtlich des Risikos unerwünschter Wirkungen den läsionellen Techniken überlegen.

Nach derzeitigem Kenntnisstand eignet sich die Thalamotomie bzw. die Thalamusstimulation vor allem zur Behandlung des therapierefraktären Tremors. Pallidotomien bzw. Pallidum-Stimulationen können eine deutliche Verminderung L-Dopa-induzierter Dyskinesien bewirken. Alle Kardinalsymptome, einschließlich L-Dopa-induzierte Dyskinesien lassen sich durch die Stimulation des Nucleus subthalamicus bessern.

Allen stereotaktischen Verfahren gemeinsam ist die Notwendigkeit einer genauen Beachtung der strengen Indikationskriterien. Eine erfolgreiche operative Therapie lässt sich nur durch die enge Zusammenarbeit von spezialisierten Neurologen und Neurochirurgen gewährleisten. Noch im experimentellen Stadium befinden sich Transplantationsverfahren, bei denen versucht wird den Morbus Parkinson durch Implantation von foetalem mesencephalen Gewebe, adulten oder embryonalen Stammzellen oder anderen Dopamin-produzierenden Zellen zu therapieren.