

Parkinson: Wie soll man die Komplikationen behandeln?

Evidenz-basiertes Management in späteren Stadien

Fortgeschrittene Stadien der Parkinson-Erkrankung sind einerseits durch motorische Komplikationen gekennzeichnet, andererseits benötigen nicht motorische Komplikationen wie Hypotonie, Stürze, Psychose oder Demenz in diesem Rahmen eine besondere Behandlung.

GERIATRICS

Die Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen wie des Morbus Parkinson nimmt mit dem Alter zu. Bei einer immer älter werdenden Population wird auch das Management von späten Komplikationen bei Parkinson immer wichtiger. Die medikamentöse Behandlung stützt sich heute in erster Linie auf Levodopa sowie Dopaminagonisten und Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer. Auch Rehabilitation und koordinierte Pflegemassnahmen haben einen wichtigen Platz.

Mehr als eine Erkrankung des nigrostriatalen Systems

Ständig zunehmende Evidenz deutet darauf hin, dass die Parkinson-Erkrankung nicht nur auf die Substantia nigra und das

Striatum beschränkt ist, sondern wahrscheinlich sowohl von den dorsalen motorischen Kernen des Glossopharyngeus und des Vagus als auch vom Nucleus olfactorius anterior ausgeht und sich vom Hirnstamm aus über den anteromedialen temporalen Mesokortex schliesslich zum Neokortex ausbreitet.

Merksätze

- Im Verlauf kommt es bei Parkinson zu einem schlechteren Ansprechen der motorischen Symptome und zum Neuauftreten motorischer und nicht motorischer Spätkomplikationen.
- Für die Behandlung der Spätkomplikationen gibt es kein einzelnes Medikament. Zur Wahl stehen Fraktionierung der Levodopadosis, galenische Formen mit verlängerter Freisetzung sowie Kombinationen mit Dopaminagonisten, COMT-Inhibitoren oder MAO-B-Hemmern.
- Von Rehabilitationsmassnahmen profitieren viele Parkinson-Patienten, die tiefe Hirnstimulation bleibt ausgewählten Fällen vorbehalten.
- Komplikationen wie Psychose, Depression, Schlafstörung, Orthostase, Stürze sowie Dysphagie und Aspiration müssen mit zusätzlichen Medikamenten oder anderen Hilfsmassnahmen behandelt werden.

Tabelle 1: Adjuvante Therapien für spätere Parkinson-Stadien

Adjuvante Therapie	Vorteile	Nachteile	Nebenwirkungen
Levodopa: modifizierte Formulierungen mit kontinuierlicher Freisetzung	verbessern Symptome und reduzieren die motorischen Komplikationen	langsames Einsetzen der Verbesserung; geringere Bioverfügbarkeit von Levodopa im Vergleich zu rascher Freisetzung	Dyskinesien, Nausea, Halluzinationen, Schwindel/Benommenheit
Dopaminagonisten: Ergotderivate (Bromocriptin, Pergolid, Cabergolin), Nichtergotderivate (Pramipexol, Ropinirol, transdermales Rotigotin, Apomorphin s.c.)	verbessern Symptome und reduzieren die motorischen Komplikationen	Ergotderivate erfordern regelmässiges Monitoring (Nierenfunktion, BSR, Thorax-Röntgen, Echokardiogramm): Nichtergotderivate sind daher vorzuziehen	Nausea, Somnolenz, Hypotonie Ergotderivate: Lungen-, Nieren-, Herzklappenfibrose
COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon)	verbessern Symptome und reduzieren die motorischen Komplikationen; auch als Kombinationspräparat mit Levodopa und Carbidopa erhältlich	können Dyskinesien verstärken	Nausea, Diarrhö, Halluzinationen
MAO-B-Hemmer (z.B. Rasagilin)	verbessern Symptome und reduzieren die motorischen Komplikationen	können Dyskinesien verstärken	Schwindelgefühle, Diarrhö, Schläfrigkeit
Amantadin	reduziert Dyskinesien	keine Evidenz für eine Verminderung der motorischen Komplikationen	Verwirrtheit, Halluzinationen
Tiefe Hirnstimulation	verbessert Symptome und reduziert die motorischen Komplikationen	teuer; keine Verbesserung von Symptomen, die nicht auf «on» ansprechen; ältere Patienten sind eher von kognitiven Komplikationen betroffen	psychiatrische Komplikationen können neu auftreten; Hämorrhagierisiko nimmt mit dem Alter zu

COMT = Catechol-O-Methyltransferase / MAO-B = Monoaminoxidase-B

Andere Forschungsdaten zeigen auch, dass die neuropathologischen Veränderungen sich nicht auf dopaminerge Neurone beschränken, sondern eine ganz Anzahl weiterer Zelltypen betreffen. Diese Beobachtungen können auch die nicht motorischen Komplikationen wie Depression (Frontalhirn, serotoninerg), Gedächtnisverlust (Hippocampus, cholinerg), Störungen der Exekutivfunktion (Frontalhirn), autonome Störungen, Dysphagie und Schlafprobleme (Hirnstamm) verstehen helfen. Eine kurative Behandlung für die Parkinson-Krankheit gibt es bis heute nicht. Mit Levodopa als Hauptpfeiler der symptomatischen Therapie der motorischen Störungen ist eine zuverlässige Therapieantwort für etwa fünf bis sieben Jahre gegeben. Danach wird das Ansprechen auf die Behandlung suboptimal, und

es kommt zu Spätkomplikationen wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Zusätzlich nimmt der Behandlungserfolg bei den nicht motorischen Komplikationen ab oder fehlt ganz. In diesem Zusammenhang ungünstig ist, dass die meiste Evidenz aus der Therapie jüngerer Patientenpopulationen stammt.

Motorische Komplikationen

Motorische Fluktuationen: Sie gelten als Folge der langfristigen, pulsatilen dopaminergen Stimulation und äussern sich im «On-off»-Phänomen, das gewöhnlich nach einer Levodopatherapie von fünf bis sieben Jahren auftritt. Zur Beeinflussung gibt es einige therapeutische Wege. Bei der Wahl sind Patientenpräferenzen, bisheriger Verlauf sowie Komorbiditäten in

Tabelle 2: Parkinson-Komplikationen: ungünstige Faktoren und ihr Management

Faktoren	Management
Medikamente (ZNS-wirksam: Antidepressiva, Antipsychotika, Anticholinergika, Antiepileptika; BD-wirksam: Diuretika und andere Antihypertensiva)	periodische Überprüfung der Medikation; Dosisreduktion
Umgebung	Gefahrenherde eliminieren
Infektionen	gezielte Therapie
Arthrose	mit Medikamenten und Übungen behandeln
Unwohlsein	gezielte Therapie
Sehstörungen, Orthostase	Visuskorrektur; Orthostaseprobleme behandeln
Biochemie	Abnormitäten korrigieren (z.B. Hyponatriämie)
Kognition, ZNS-Störungen	Hilfe organisieren

Betracht zu ziehen. Die beste Evidenz besteht für die Fraktionierung der Levodopadosis und die Kombination mit einem Dopaminagonisten (z.B. Ropinirol [Requip®]; Pramipexol [Sifrol®]), COMT-Hemmer oder MAO-B-Hemmer. *Tabelle 1* zeigt eine Aufstellung über Vor- und Nachteile sowie Nebenwirkungen der medikamentösen Therapieoptionen. Fraktionierung meint die häufige Einnahme kleiner Levodopadosen ohne Erhöhung der Tagesdosis. Die Einnahme hat auf leeren Magen zu erfolgen, um eine rasche Absorption und schnelle Penetration bis zum Gehirn zu gewährleisten. Vor allem ältere Patienten finden es mitunter schwierig, mit der häufigen Einnahme und grossen Zahl von Tabletten umzugehen. Eine Alternative ist der Einsatz einer galenischen Formulierung mit langsamer Wirkstofffreisetzung, deren Absorption jedoch eratisch sein kann. Dopaminagonisten haben längere Halbwertszeiten, ihr Zusatz zur Levodopatherapie kann motorische Fluktuationen glätten. Allerdings besteht auch ein Nebenwirkungsrisiko (Orthostase, Psychose, Verstopfung) bei älteren Patienten. Ergotderivate sollten wegen Herzklappen- und anderen Fibrosen nicht mehr eingesetzt werden.

Die Dauer des maximalen Levodopanutzens kann mit der Krankheitsprogression schrumpfen, sodass «end of dose»-Probleme entstehen. In dieser Situation bieten COMT-Hemmer (Entacapon [Comtan®], Tolcapon [Tasmar®]) eine Verbesserung, wie gute Evidenz zeigt. Die kombinierte Medikation von Carbidopa, Levodopa und Entacapon (Stalevo®) hat den Vorteil einer geringeren Tablettenzahl und besseren Compliance. Eine grosse Studie mit über 600 Parkinson-Patienten hat unter dem MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) klinische Nutzen ergeben, die denjenigen der COMT-Hemmer entsprechen und diejenigen von Levodopa allein übertreffen.

Dyskinesien: Sie sind häufig und kommen bei etwa 40 Prozent der Parkinson-Patienten vor. Gewöhnlich sind sie in Form von Chorea oder Choreodyskinesie («On»-Dyskinesie) ein Effekt der Levodopaspitzen. Gelegentlich können beim Einsetzen oder Abflauen der Levodopawirkung diphasische Dyskinesien mit stereotypen Beinbewegungen auftreten. «Off»-Dyskinesien sind durch Dystonien vor allem der Füsse gekennzeichnet. Viele Patienten fühlen sich gut, wenn die Dosierung so angepasst wird, dass ganz leichte Spitzenspiegeldyskinesien vorkommen. Ist das Phänomen jedoch schwer und behindernd, kommt eine Reduktion von Levodopa-, COMT- oder MAO-B-Hemmer-Dosis infrage, allerdings um den Preis einer schlechteren motorischen Einstellung. Manchmal helfen auch Dopaminagonisten bei gleichzeitig tieferer Levodopadosierung. Die NMDA-Rezeptor-Blockade mit Amantadin (PK-Merz®, Symmetrel®) kann hilfreich sein, ist aber wegen der anticholinergen Nebenwirkungen (Psychose, Delir) limitiert. Andere Optionen umfassen Clozapin (Leponex®) mit der bekannten Erfordernis des Blutbildmonitorings.

Rehabilitation: Eine systematische Übersicht und eine Metaanalyse haben gezeigt, dass Kraft- und Balanceübungen bei Parkinson-Kranken körperliche Fitness, Gleichgewicht, Ganggeschwindigkeit und Lebensqualität günstig beeinflussen können. Daneben ist eine ausgewogene Ernährung ebenfalls wichtig, da bei Parkinson ein höherer Energieverbrauch besteht. Heute betonen viele Fachleute, wie wichtig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Sprachschulung, Physio- und Ergotherapie sowie Ernährungsberatung ist.

Chirurgie: Sorgfältig ausgesuchten Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die medikamentösen Optionen kann die tiefe Hirnstimulation helfen. Allerdings um den Preis gewichtiger

Nebenwirkungen wie kognitive Störungen, erhöhtes Blutungsrisiko oder gehäufte Todesfälle inklusive Suizid.

Nicht motorische Spätkomplikationen

Demenz: Bei Parkinson tritt die Demenz im Verlauf spät auf und kann sich als frontale Dysfunktion, visuelleräumlicher Orientierungsverlust und Gedächtniseinschränkung äussern. In einer randomisierten kontrollierten Studie hatte Rivastigmin (Exelon®) einen bescheidenen Einfluss mit Verbesserung der kognitiven Funktion gezeigt.

Eine Besserung im Mini-Mental-Status und eine günstigere Beurteilung durch die Pflegenden wurde auch in einer kleinen Studie mit Donepezil (Aricept®) beobachtet.

Unter Parkinson-Betroffenen ist eine Demenz bis zu sechsmal häufiger. Patienten mit besonders rascher Progression der motorischen Symptome haben eine bis zu achtmal höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Demenz, was einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus suggeriert.

Psychose: Diese Spätkomplikation tritt in 25 bis 40 Prozent auf und zeigt eine Korrelation zu Anticholinergika, NMDA-Antagonisten oder Dopaminagonisten. Sind Dopaminagonisten bei älteren Patienten zur Kontrolle der Motorik notwendig, muss eine niedrige Dosis angestrebt werden. Gegen parkinson-assoziierte Psychosen hat sich Clozapin als wirksam erwiesen, eine weniger gut dokumentierte Alternative ist Quetiapin (Seroquel®).

Orthostatische Hypotonie: Dieses Problem tritt bei 15 bis 20 Prozent der Fälle auf. Sowohl Dopaminagonisten als auch Levodopa können es verschlechtern. Das Management umfasst den Versuch der Dosisreduktion und eine sorgfältige Evaluation der weiteren Medikamente (z.B. Antihypertensiva). In Betracht kommt auch Fludrocortison (Florinef®), 0,1 mg täglich. Liegt eine isolierte systolische Hypertonie zusammen mit einem signifikanten orthostatischen Blutdruckabfall vor, kann ein Versuch mit dem nicht selektiven Betablocker mit partieller Agonistenaktivität Pindolol (z.B. Viskin®) gemacht werden.

Stürze: Sie sind eine wichtige Folge einer orthostatischen Hypotonie. Oft sind die Ursachen jedoch multifaktoriell und müssen mit der Suche nach Risikofaktoren und Auslösern ent-

sprechend angegangen werden. Wichtige ungünstige Faktoren und ihr Management sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

Depression: Depressive Symptome treten bei bis zu 40 Prozent der Parkinson-Kranken auf und haben negative Auswirkungen auf Kognition, Alltagsaktivitäten und Lebensqualität. Ältere Patienten geben nicht gern eine Depression zu, es braucht daher ein gehöriges Mass an Verdachtsbereitschaft für die Diagnose. Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) sind die Antidepressiva der Wahl, auch wenn sie eine Hypo-natriämie auslösen und in gewissen Fällen die Parkinson-Symptome verstärken können.

Dysphagie, Aspiration und Aspirationspneumonie: Dies sind häufige Parkinson-Spätkomplikationen, wobei die Aspirationspneumonie oft stumm verlaufen kann. Daten guter Qualität gibt es zum Problem der Dysphagie kaum, aber gewisse präventive Strategien wie Ernährungsumstellung, Lagerung und Patientenschulung leuchten ein.

Schlafprobleme: Insomnie ist häufig, nicht selten liegen aber komplizierend eine Depression oder ein Restless-Legs-Syndrom vor. Neben medikamentösen Anpassungen kann auch ein Schlafhygieneprogramm hilfreich sein. Benzodiazepine oder andere Hypnotika und Sedativa können für kurze Zeiträume eingesetzt werden, gehen aber mit einem noch höheren Sturzrisiko einher und können wegen Toleranzentwicklung ihre Wirksamkeit verlieren. Eine exzessive Somnolenz tagsüber kann durch die nächtlichen Schlafstörungen bedingt sein. Von Dopaminagonisten wird immer wieder berichtet, dass sie Schlafattacken auslösen können. Dies ist bei der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit zu berücksichtigen.

Obstipation: Sie ist bei Parkinson-Kranken häufig und dürfte durch die eingesetzten Medikamente wie Dopaminagonisten, Analgetika oder Anticholinergika noch verstärkt werden. Hier gelten die allgemeinen Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme und Berücksichtigung von Obst und Gemüse. Reicht dies nicht, müssen Laxanzien eingesetzt werden. ■

Daniel K.Y. Chan et al.: Practical evidence-based management of motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics* 2008; 63(5): 22-27.

Interessenkonflikte: keine

Halid Bas