

Morbus Parkinson

Ein Update

THE LANCET

Aus Sicht der Spezialisten wissen Hausärztinnen und Hausärzte selbst über häufige Krankheiten oft zu wenig. Neurologen haben daher das Wichtigste über den Morbus Parkinson für die Praxis «kurz» zusammengefasst.

Terminologie

Als Parkinsonismus wird ein Syndrom bezeichnet, dessen Charakteristika Rigidität, Tremor und Bradykinesie sind. Der Morbus Parkinson ist seine Hauptursache. Die Parkinsonerkrankung ist gewöhnlich asymmetrisch, spricht auf dopaminerge Behandlung an und bietet keine anamnestischen Hinweise oder Untersuchungsbefunde, die eine Ursache der Symptome erklären könnten. Neuropathologische Befunde bestehen in einem massiven Verlust der dopaminergen Neuronen und in Lewy-Körpern in den verbliebenen Neuronen der Substantia nigra. Eine definitive Diagnose beim idiopathischen M. Parkinson lässt sich somit nur mit einer Autopsie stellen, schreiben Ali Samil und Mitautoren, Parkinsonspezialisten in Seattle und Portland. Die sorgfältige Anamnese und Untersuchung kann aber die pathologischen Befunde mit recht hoher Sicherheit vorhersagen. Als

familiärer Parkinson und familiärer Parkinsonismus werden Erkrankungen mit autosomal dominantem (mit variabler Penetranz) oder autosomal rezessivem Erbmuster bezeichnet. So genannte Parkinson-plus-Syndrome beziehen sich auf die Demenz mit Lewy-Körpern, multiple Systematrophie, progressive supranukleäre Paralyse und kortikobasale Degeneration.

Epidemiologie

Für die industrialisierten Länder wird die Prävalenz auf 0,3 Prozent in der Allgemeinbevölkerung und zirka 1 Prozent in der Bevölkerung über 60 Jahre geschätzt. Betroffen sind Menschen aller Ethnien. Der M. Parkinson ist bei Männern leicht häufiger als bei Frauen. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn vermutete man früher bei Mitte 50, heute eher in den frühen bis mittleren 60ern. Ein früher Beginn zwischen 21. und 40. Lebensjahr ist bei 5 bis 10 Prozent der Parkinsonpatienten zu beobachten.

Klinik

Die drei Hauptmerkmale der Erkrankung sind Tremor, Rigor und Bradykinesie. Eine Standunsicherheit ist zwar auch typisch, fehlt jedoch, vor allem bei jüngeren Patienten, zu Beginn oft. Obwohl motorische Störungen krankheitsdefinierend sind, kommen regelmässig auch nichtmotorische Veränderungen wie autonome Dysfunktion, kognitive und psychische Störungen, sensorische Symptome und Schlafstörungen hinzu.

Bei 70 Prozent der Patienten ist der langsame *Ruhetremor* (Frequenz 5–7 Hz) das erste Symptom. Gewöhnlich ist dieser Tremor asymmetrisch und verschlechtert sich bei Angst, kontralateraler motori-

scher Aktivität und während des Gehens. Ein Ruhetremor des Fusses als Erstsymptom ist viel seltener als der Handtremor. Der *Rigor* wird vom Untersucher bei passiver Gelenkbewegung über den ganzen Bewegungsraum wahrgenommen. Manchmal ist – selbst ohne Tremor – ein Zahnradphänomen zu beobachten. Aber gewöhnlich ist der Rigor auf der stärker zitternden Seite ausgeprägter. Die Rigidität wird ebenfalls durch kontralaterale motorische Aktivität sowie beim Lösen von mentalen Aufgaben verstärkt.

Die *Bradykinesie* ist das am stärksten behindernde Symptom beim frühen Parkinson. Sie äussert sich zunächst in Schwierigkeiten bei feinmotorischen Aktivitäten (Hemd zuknöpfen, von Hand schreiben) und in einem verminderten Mitschwingen der Arme beim Gehen.

Standunsicherheit beruht auf einer zunehmend beeinträchtigten Balance mit erhöhtem Risiko für Stürze. Bei der Untersuchung lässt sie sich prüfen, indem der Patient rasch rückwärts gezogen wird (Retropulsionstest). Der *Gang* wird langsamer, schlurfend, mit abrupter Ganzkörperbewegung beim Wenden. Hinzu kommen können Schwierigkeiten am Anfang der Gehbewegung und ausgeprägtes Zögern bei Hindernissen oder vor dem Stillstehen. Stand- und Gangunsicherheit sind am Anfang der Parkinsonerkrankung selten.

Die *autonome Dysfunktion* äussert sich im Allgemeinen in Obstipation, Harndrang und orthostatischer Hypotonie. Eine *Demenz* entwickelt sich bei etwa 40 Prozent der Parkinsonkranken, eine Studie berichtete sogar von über 80 Prozent im Endstadium. Die Kombination von Demenz und Parkinsonmedikamenten kann zu Halluzinationen und psychotischem Verhalten führen. *Schlafstörungen* bei Parkinson können verschiedenste Ursachen haben,

Parkinson-Update

beispielsweise nächtliche Steifigkeit, Nykturie, Depression, Restless-legs-Syndrom, Störungen des REM-Schlafs.

Diagnose

Die klinische Diagnose stützt sich auf das Vorhandensein der erwähnten drei Hauptsymptome und kann als definitiv angesehen werden, wenn diese auf Antiparkinsonmedikamente angesprochen haben.

Ausschlusskriterien für einen idiopathischen M. Parkinson sind:

- Exposition mit Medikamenten, die einen Parkinsonismus verursachen können (Neuroleptika, einige Antiemetika, Flunarizin [Sibelium®], Cinnarizin [z.B. Stugeron®])
- zerebelläre Zeichen
- Kortikospinaltrakt-Zeichen
- Augenmotilitätsstörungen (ausser geringe Beeinträchtigung beim Blick nach oben)
- schwere Dysautonomie
- frühe mittelschwere bis schwere Gangstörungen oder Demenz
- anamnestische Hinweise auf Enzephalitis, wiederholte Kopftrauben (z.B. bei Boxern), oder auf familiäre Parkinsonbelastung bei zwei oder mehr Angehörigen
- Evidenz für schwere subkortikale Erkrankung der weissen Substanz, Hydrozephalus oder strukturelle Läsionen im Magnetresonanztomogramm (MRI), die für einen Parkinsonismus verantwortlich sein könnten.

Nicht immer einfach ist die *Abgrenzung gegenüber dem normalen Altern*. Im Alter sind vornübergebeugte Haltung, Steifigkeit und Standunsicherheit häufig. Pathologisch ist das Altern auch mit einem Verlust pigmentierter Neurone assoziiert, dessen Muster sich von demjenigen bei Parkinson aber unterscheidet. Asymmetrische motorische Symptome und eine raschere Symptomprogression sprechen für M. Parkinson. Allenfalls kann ein therapeutischer Versuch mit Levodopa Klärung bringen, denn altersbedingte motorische Störungen sprechen auf Levodopa nicht substantiell an.

Der *essenzielle Tremor* ist ein Bewegungs-

Merk-sätze (1)

- Eine definitive Diagnose beim idiopathischen M. Parkinson lässt sich nur mit einer Autopsie stellen. Die sorgfältige Anamnese und Untersuchung kann aber die pathologischen Befunde mit recht hoher Sicherheit vorhersagen.
- Die drei Hauptmerkmale sind Tremor, Rigor und Bradykinesie. Eine Standunsicherheit ist zwar auch typisch, fehlt jedoch zu Beginn, vor allem bei jüngeren Patienten, oft.
- Obwohl motorische Störungen krankheitsdefinierend sind, kommen regelmässig auch nichtmotorische Veränderungen wie autonome Dysfunktion, kognitive und psychische Störungen, sensorische Symptome und Schlafstörungen hinzu.
- Sieht man von den wenigen Patienten mit Genmutationen oder toxischer Exposition ab, bleibt die Ursache der Parkinsonerkrankung unbekannt. Wahrscheinlich müssen multiple Faktoren wie Altern, genetische Empfänglichkeit und Umwelteinflüsse zusammenspielen.

zittern, das im Gegensatz zum Ruhetremor typischerweise beim Trinken aus einer Tasse stört. Der essenzielle Tremor ist eher symmetrisch, bei der Hälfte der Patienten liegt eine familiäre Belastung vor, und die Frequenz ist rascher (8 Hz), verlangsamt sich aber mit dem Alter. In schweren Fällen kann ein essenzieller Tremor aber auch in Ruhe vorliegen, und manchmal ist die Abgrenzung nicht gerade einfach, da auch bei manchen Parkinsonpatienten eher ein Haltungs- als ein

Ruhetremor (oder beides zusammen) vorkommt. Überdies entwickeln auch einige Patienten mit essenziellem Tremor im Verlauf einen Parkinsonismus.

Kennzeichnend für einen *medikamentös bedingten Parkinsonismus* sind Symmetrie und Verschwinden der Symptome nach Absetzen des Medikaments, was manchmal Wochen oder Monate braucht. Der *vaskuläre Parkinsonismus* ist multiplen Infarkten in den Basalganglien und der subkortikalen weissen Substanz zuzuschreiben. Gangstörungen, vor allem ein breitbeiniger Gang, sind ein typisches Zeichen; Tremor fehlt in der Regel. Bildgebende Verfahren zeigen eine ausge dehnte Erkrankung der kleinen Gefässe. Demenz, pseudobulbärer Affekt, Harnentleerungsstörungen und Pyramidenzeichen begleiten häufig den vaskulären Parkinsonismus. Levodopa bringt keine therapeutische Antwort.

Der M. Parkinson wird in erster Linie klinisch diagnostiziert, bei atypischen anamnestischen oder Untersuchungsbefunden kann ein MRI zur Aufdeckung anderer Ursachen jedoch hilfreich sein. Vor allem in der Forschung findet heute auch die funktionelle Bildgebung (Positronenemissionstomografie [PET], Single-Photonenemissionstomografie [SPECT]) Einsatz.

Ursache und Pathogenese

Der zugrunde liegende pathologische Befund bei M. Parkinson ist eine Läsion der dopaminergen Projektionen von der Pars compacta der Substantia nigra zu Nucleus caudatus und Putamen. Kennzeichnend sind intrazelluläre Lewy-Körper und Lewy-Neuriten (auch in vielen weiteren Hirnarealen). Klinische Parkinsonzeichen zeigen sich, wenn etwa 80 Prozent des striatalen Dopamins und 50 Prozent der nigralen Neurone verloren sind.

Sieht man von den wenigen Patienten mit Genmutationen oder toxischer Exposition ab, bleibt die *Ursache der Parkinsonerkrankung* unbekannt. Wahrscheinlich müssen multiple Faktoren wie Altern, genetische Empfänglichkeit und Umwelteinflüsse zusammenspielen.

Parkinson-Update

Zwar nimmt die Inzidenz mit dem Alter zu, beim M. Parkinson handelt es sich aber mit Sicherheit nicht einfach um einen beschleunigten Alterungsprozess.

Die meisten Parkinsonpatienten haben keine familiäre Belastung, bei 15 Prozent hat aber auch ein Verwandter ersten Grades die Erkrankung, wobei kein klarer Vererbungsmodus zu erkennen ist. Inzwischen sind neun genetische Loci für autosomal dominanten oder rezessiven Parkinsonismus bekannt. Zwillingsstudien deuten darauf hin, dass die genetische Empfänglichkeit bei frühem Beginn eine grössere Rolle spielt als bei später auftretender Erkrankung.

Bisher ist MPTP, ein toxisches Nebenprodukt der illegalen Pethidinsynthese, das zu einem Levodopa-empfindlichen Parkinsonismus führt, das einzige dokumentierte Umweltgift, obwohl auch schon Pestizide in ländlichen Gegenden angeschuldigt wurden. Zigarettenrauchen und Koffeinzufuhr sind mit dem Parkinsonrisiko negativ assoziiert. Warum dies so ist, bleibt unklar. Infektiöse Ursachen sind nach neueren RNS-Nachweismethoden unwahrscheinlich.

Die Neurodegeneration bei M. Parkinson könnte auf mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress, Exzitotoxizität, Apoptose und Entzündung beruhen. Die Entdeckung von Genmutationen für alpha-Synuclein, Parkin und Ubiquitin-C-Terminal-Hydrolase L1 beim familiären Parkinson legt den Schluss nahe, dass ein Versagen des Ubiquitin-Proteasom-Systems eine häufige Endstrecke der Neurodegeneration ist. Ubiquitinmoleküle werden normalerweise an beschädigte Proteine als Signal zum Abbau angelagert, den dann das 26S-Proteasom übernimmt. Inzwischen sind verschiedene genetisch bedingte Störungen bei der Anlagerung und Regeneration von Ubiquitin sowie eine Hemmung des 26S-Proteasoms bekannt, die erklären können, warum es bei Parkinson zur Ablagerung anstatt zum Abbau verschiedener Proteine kommt, die sich dann in den Lewy-Körpern finden. Wie die abnormale Proteinakkumulation zum Absterben der Neurone führt, bleibt aber im Detail unbekannt.

Medikamentöse Therapie

Die Pharmakotherapie bei M. Parkinson müsste folgende Ziele haben:

- Verlangsamung der Progression
- symptomatische Linderung der motorischen und nichtmotorischen Symptome
- Verhütung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien.

Neuroprotektion

Vitamin E, Selegilin (Jumexal® u. Generika) und Coenzym Q10 sind als potenzielle Neuroprotektiva zur Verlangsamung der Krankheitsprogression untersucht worden. Die Effektivität von *Selegilin* bei der Verzögerung des Behandlungsbeginns mit Levodopa dürfte zumindest teilweise eher auf der symptomatischen Linderung der motorischen Symptome als auf Neuroprotektion beruhen. Für die Autoren dieser Übersicht bleiben die angeblichen neuroprotektiven Effekte der selektiven Monoaminoxidase-B-Hemmer eine «offene Frage».

Eine Pilotstudie mit hochdosiertem *Coenzym Q10* legt nahe, dass so eine Verlangsamung der Symptomprogression bei früher Parkinsonerkrankung zu erzielen ist. Dies bedarf der Bestätigung in grösseren, länger dauernden Studien. Intravenöses *Glutathion* wird an manchen Zentren zwar verabreicht, zur Stützung der behaupteten Wirksamkeit bei Symptomlinderung und Neuroprotektion fehlen aber kontrollierte Studien.

Randomisierte Vergleichsstudien mit Levodopa und Dopaminagonisten bei frühem Parkinson zeigten mit funktionellen bildgebenden Verfahren bei Patienten, die zuerst *Dopaminagonisten* einnahmen, einen langsameren nigrostriatalen Neuronenabbau. Die Interpretation der funktionellen Bildgebung sei aber angreifbar, schreiben Ali Samil et alii, und damit bleibe die Frage der Neuroprotektion durch Dopaminagonisten ungeklärt.

Auch mit *glialem neurotrophem Faktor* aus Zellkulturen wurden Studien durchgeführt, bisher mit widersprüchlichen Resultaten.

Symptomatische Therapie der motorischen Symptome

Die symptomatische Therapie beginnt, wenn die Symptome im Alltag hinderlich werden. *Anticholinergika* (z.B. Akineton®, Kemadrin®) können bei jungen Patienten zum Einsatz kommen, wenn der Tremor das Hauptsymptom ist. Allerdings beeinträchtigen die vielen Nebenwirkungen dieser Substanzklasse die Effektivität bei älteren Patienten. *Amantadin* (PK-Merz®, Symmetrel®), das auch schwache Antiparkinson-Eigenschaften hat, eignet sich ebenfalls zur initialen Therapie.

Eine definitivere Behandlung beim M. Parkinson im Frühstadium stützt sich entweder auf Dopaminagonisten oder Levodopa. Da die Monotherapie mit Dopaminagonisten selten Dyskinesien verursacht, sind diese bei jüngeren und gesünderen Parkinsonpatienten im Allgemeinen die erste Behandlung. Bei älteren und gebrechlichen Patienten kann auch direkt mit Levodopa begonnen werden.

Die Dopaminagonisten haben eine geringere Antiparkinsonwirksamkeit als Levodopa, aber eine Monotherapie mit Dopaminagonisten ist während der ersten Jahre im Allgemeinen zur Kontrolle des Parkinsonismus ausreichend. Direkte Vergleiche zwischen den verschiedenen Dopaminagonisten liegen nicht vor. Die amerikanischen Neurologen gehen jedoch in den respektiven therapeutischen Dosen von einer ähnlichen Effektivität und geringen Unterschieden bei den Nebenwirkungsprofilen aus. *Nicht-Ergot-Agonisten* (z.B. Pramipexol [Sifrol®], Ropinirol [Requip®]) könnten die seltenen, aber schwer wiegenden retroperitonealen oder pulmonalen Fibrosen, die bei Ergotderivaten (z.B. Cabergin [Cabaser®], Pergolid [Permax®]) beobachtet wurden, vermeiden.

Häufige Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind Nausea, Hypotonie, Beinödeme, lebhaftere Träume, Halluzinationen (v.a. bei älteren Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung), Somnolenz und plötzliche Schlafattacken. Domperidon (Motilium®), ein Dopaminagonist, der die Blut-Hirn-Schranke nicht durchquert und den Parkinsonismus nicht verschlechtert, hilft gegen die Nausea. Wird ein Dopaminago-

Parkinson-Update

nist nicht vertragen, sollte ein anderer versucht werden, da hinsichtlich der individuellen Verträglichkeit Unterschiede bestehen können.

Levodopa (Madopar® und Sinemet®) bleibt das potenteste Antiparkinsonmittel. Die meisten Patienten brauchen nach einer anfänglichen Monotherapie mit einem Dopaminagonisten innert fünf Jahren zusätzlich Levodopa. Die Nebenwirkungen ähneln denen der Dopaminagonisten (mit Ausnahme von Somnolenz, Halluzinationen und Beindödemen).

Eine Komplikation der Langzeitbehandlung mit Levodopa sind die *motorischen Fluktuationen*. Zunächst bemerken die Betroffenen, dass die Effekte einer Levodopadosis schwinden und sie mehr zittern und langsamer werden. Mit der Zeit kommt es zu einem Wechsel zwischen Mobilität und Unbeweglichkeit. Anfangs sind diese Veränderungen der Motorik vorhersehbar, später geschehen die Wechsel plötzlich und unerwartet (On-off-Phänomen). Etwa ein Viertel bis die Hälfte der mit Levodopa Behandelten entwickelt nach fünf Jahren – selbst bei niedriger Dosierung – motorische Fluktuationen. Diese Rate ist bei Parkinsonkranken mit frühem Beginn sogar noch höher (>90% nach 5 Jahren).

Dyskinesien treten nach Monaten oder Jahren unter Levodopa auf. Bekannt sind verschiedene Muster. Am häufigsten ist eine Chorea beim Dosisgipfel, daneben kann es auch zu Dystonien kommen. Diese sind am Ende des Levodopa-Dosiszyklus oft schmerzhaft (Off-Dystonie).

Primäre Ursache der Fluktuationen ist die kurze Halbwertszeit von Levodopa (90–120 min). Die Behandlung zielt darauf ab, die Absorption zu verbessern, das Timing der Dosen zu ändern und den Effekt jeder einzelnen Dosis zu verlängern. Eine proteinreiche Mahlzeit kann die Levodopa-Absorption und den Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen. Eine Anpassung der Ernährungsgewohnheiten kann daher helfen, motorische Fluktuationen zu verringern. Präparate mit kontrollierter Freisetzung können die Effekte der Einzeldosen verlängern, allerdings um den Preis einer etwas schlechter

Merk-sätze (2)

- Die Effektivität von Selegilin bei der Verzögerung des Behandlungsbegins mit Levodopa dürfte zumindest teilweise eher auf der symptomatischen Linderung der motorischen Symptome als auf Neuroprotektion beruhen.
- Anticholinergika können bei jungen Patienten zum Einsatz kommen, wenn der Tremor das Hauptsymptom ist. Amantadin, das auch schwache Antiparkinson-Eigenschaften hat, eignet sich ebenfalls zur initialen Therapie. Eine definitivere Behandlung beim M. Parkinson im Frühstadium stützt sich entweder auf Dopaminagonisten oder Levodopa.
- Da die Monotherapie mit Dopaminagonisten selten Dyskinesien verursacht, ist sie bei jüngeren und gesünderen Parkinsonpatienten im Allgemeinen die erste Behandlung. Bei älteren und gebrechlichen Patienten kann auch direkt mit Levodopa begonnen werden.
- Levodopa bleibt das potenteste Antiparkinsonmittel. Die meisten Patienten brauchen nach einer anfänglichen Monotherapie mit einem Dopaminagonisten innert fünf Jahren zusätzlich Levodopa.

vorhersagbaren Absorption. *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer* wie Entacapone (Comtan®) und Tolcapone (Tasmar®) mildern das Schwinden des Effekts gegen Ende der Dosis, indem sie die Halbwertszeit des zirkulierenden Levodopas verlängern. In der Schweiz ist neuerdings auch ein Kombinationspräparat mit

Levodopa/Carbidopa plus Entacapone (Stalevo®) auf dem Markt.

Dopaminagonisten verbessern die Effektivität von Levodopa und helfen, die Off-Phasen zu verkürzen.

Dyskinesien stehen weitgehend mit dem Einsatz von Levodopa in Verbindung und können durch jede Strategie verschlimmert werden, die die motorischen Fluktuationen durch Verstärkung des Levodopa-Effekts zu verringern sucht. Die Behinderung durch Dyskinesien kann gemildert werden, indem man die Levodopa-Dosis reduziert, aber dies führt häufig zum Verlust der Kontrolle über den Parkinsonismus. Manchmal hilft dagegen die Zugabe eines Dopaminagonisten. Auch Amantadin kann Dyskinesien unterdrücken, vielleicht durch einen Antagonismus am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Glutamatrezeptor.

Symptomatische Therapie der nichtmotorischen Symptome

Zu den Symptomen der autonomen Dysfunktion bei Parkinsonkranken gehören orthostatische Hypotonie, Obstipation, Harndrang und sexuelle Dysfunktion. Therapeutische Optionen gegen *symptomatische Hypotonie* sind Dosisreduktion der Antiparkinsonmedikamente, Steigerung von Wasser- und Salzzufuhr oder die Gabe von Fludrocortison (Florinef®) oder Midodrin (Gutron®). Die *Verstopfung* muss mit den gängigen Massnahmen und Medikamenten angegangen werden. Bei *Harndrang* helfen Anticholinergika (Oxybutynin [Ditropan®], Tolterodin [Detrusitol®]) oder Alphablocker (z.B. Terazosin [Hytrin® BPH]). Unglücklicherweise verstärken Anticholinergika die Obstipation und Alphablocker die Hypotonie. Eine *erektile Dysfunktion* wurde auch bei Parkinsonpatienten erfolgreich mit Sildenafil (Viagra®) behandelt.

Die *Depression* bei Parkinson wird gewöhnlich mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) therapiert. Zwischen den einzelnen SSRI-Vertretern gibt es keine direkten Vergleichsstudien, die bei M. Parkinson eine bestimmte Substanz als überlegen erscheinen liessen. Trizyklika können die Hypotonie verschlimmern. Bei

Parkinson-Update

hypotensiven depressiven Parkinsonpatienten könnte Venlafaxin (Efexor®) die Substanz der Wahl sein, da es den Blutdruck anhebt, wie die Autoren feststellen. *Schlafstörungen* bei Parkinson umfassen Somnolenz und Schlafattacken tagsüber, Aufwachen wegen nächtlicher Rigidität und Bradykinesie, Störungen des REM-Schlafs sowie Restless-legs-Syndrom oder periodische Extremitätenbewegungen. Somnolenz und Schlafattacken tagsüber wurden mit Dopaminagonisten in Verbindung gebracht, und die Patienten müssen über diese Nebenwirkungen sorgfältig aufgeklärt werden (die Arzneimittelinformationen erwähnen dies). Allenfalls muss der Dopaminagonist abgesetzt oder ein Stimulans verordnet werden.

Psychosen werden meist auf die Parkinsonmedikation zurückgeführt. Halluzinationen treten unter Dopaminagonisten häufiger auf als unter Levodopa. Der erste Schritt ist, den Dopaminagonisten oder das Anticholinergikum abzusetzen und die niedrigst mögliche Levodopadosis zu verschreiben. Manchmal ist auch die Gabe eines atypischen Neuroleptikums notwendig. Zu Clozapin (Leponex®) besteht ein Wirksamkeitsnachweis bei Parkinson aus einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine wegen der Agranulozytosegefahr unter Clozapin populäre Alternative ist Quetiapin (Seroquel®), das nach diesen Autoren weniger extrapyramidale Nebenwirkungen hat als Risperidon (Risperdal®) oder Olanzapin (Zyprexa®).

Mehrere offene Studien sowie eine kleine randomisierte Studie deuten darauf hin, dass *Demenz* und *Psychose* bei Parkinson mit zentral wirkenden Azetylcholinesterasehemmern behandelt werden können. Nach Einschätzung von Ali Samil gibt es keine Hinweise, dass eine der verfügbaren Substanzen in dieser speziellen Indikation überlegen sein könnte.

Chirurgische Therapieoptionen

Die gezielte hochfrequente Stimulation im Bereich der Basalganglien (*Deep-brain-Stimulation*) hat heute die destruktive

Merk-sätze (3)

- **Primäre Ursache der motorischen Fluktuationen ist die kurze Halbwertszeit von Levodopa. Die Behandlung zielt darauf ab, die Absorption zu verbessern, das Timing der Dosen zu ändern und den Effekt jeder einzelnen Dosis zu verlängern.**
- **Zu den Symptomen der autonomen Dysfunktion bei Parkinsonkranken gehören orthostatische Hypotonie, Obstipation, Harn-drang und sexuelle Dysfunktion.**
- **Mehrere offene Studien sowie eine kleine randomisierte Studie deuten darauf hin, dass Demenz und Psychose bei Parkinson mit zentral wirkenden Azetylcholinesterasehemmern behandelt werden können.**
- **Die Transplantation von neuronalem Gewebe hat eine wechselvolle Geschichte hinter sich. Inzwischen ist klar, dass sie bei Parkinson keine Therapieoption ist. Diese Enttäuschungen haben den Enthusiasmus für Stammzellen als zukünftige Dopaminquelle gedämpft.**

Chirurgie weit gehend ersetzt. Anstelle der Thalamotomie oder Pallidotomie ist die bilaterale Deep-brain-Stimulation getreten. Das Verfahren hat Komplikationen wie Hirnblutung, -infarkt, Krampfanfälle oder Tod. Andere Komplikationen betreffen die Stimulationssonden oder ein Versagen der Geräte. Nebenwirkungen der Stimulation umfassen Verschlechterung der Dyskinesie, Parästhesien, subtile Störungen von Kognition, Stimmung, Sprache oder Gang. Diese können durch Anpassungen der Stimulationsvariablen

beseitigt werden. Verschiedene Stimulationsorte stehen unter Neurochirurgen in lebhafter Diskussion.

Die unilaterale thalamische Stimulation bessert den kontralateralen Tremor, nicht aber die anderen Parkinsonsymptome. Zur Linderung der motorischen Symptome sind die bilaterale Stimulation des inneren Globus pallidus oder des Nucleus subthalamicus wesentlich wirksamer. Die bilaterale Globus-pallidus-Stimulation bessert Tremor und Rigidität während Off-Phasen und Dyskinesien in der On-Phase. Die bilaterale Nucleus-subthalamicus-Stimulation wirkt gegen Tremor, Rigidität und Bradykinesie, vor allem während der Off-Phasen, und erlaubt Einsparungen bei den Antiparkinsonmedikamenten.

Ausschlaggebend für erfolgreiche Resultate der funktionellen Neurochirurgie ist die Auswahl der richtigen Patienten. Auf alle Fälle muss die medikamentöse Behandlung hinsichtlich motorischer Fluktuationen und Dyskinesien erfolglos geblieben und Patient sowie Familie müssen zu den häufigen Kontrollvisiten bereit sein.

Wiederherstellungsverfahren, also die *Transplantationen von neuronalem Gewebe*, haben eine wechselvolle Geschichte hinter sich. Inzwischen ist klar, dass die Verpflanzung von fetalem Gewebe bei Parkinson keine Therapieoption ist. Heute werden Hoffnungen durch die Stammzellforschung geweckt. Die Enttäuschungen mit der Transplantation von fetalem Gewebe haben aber den Enthusiasmus für Stammzellen als zukünftige Dopaminquelle gedämpft. ●

Ali Samil (Department of Neurology, University of Washington School of Medicine, Seattle/USA) et al.: Parkinson's disease. Lancet 2004; 363: 1783–1793.

Halid Bas

Interessenlage: Der Hauptautor deklariert Vortragshonorare der Firmen GlaxoSmithKline und Boehringer Ingelheim.