

Morbus Parkinson

Management fluktuierender motorischer und nicht motorischer Symptome

Da der Hausarzt in engem Kontakt mit Parkinson-Patienten und ihren Familien steht, hat er eine zentrale Bedeutung im Therapiemanagement der individuellen Symptomatik. Der Autor beschreibt das komplexe motorische und nicht motorische Krankheitsbild, erläutert Alternativen in der Medikation und informiert über Möglichkeiten chirurgischer Eingriffe.

POSTGRADUATE MEDICINE

Morbus Parkinson ist ein progressiv neurodegeneratives Syndrom, an dem etwa 1 Prozent der Erwachsenen über 60 Jahren erkrankt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Ersterkrankungsgipfel liegt bei einem Alter von 60 bis 65 Jahren. Bei 5 bis 10 Prozent der Patienten zeigen sich erste Symptome jedoch bereits im Alter unter 40 Jahren.

Nur wenige Fälle können auf genetische Mutationen oder toxische Expositionen zurückgeführt werden. Meist tritt die Krankheit idiopathisch auf. Man vermutet, dass sie aus einer Wirkungskombination von Alter, genetischer Disposition und unspezifischen Umwelteinflüssen resultiert.

Obwohl auch der normale Alterungsprozess mit einer Abnahme von pigmentierten Neuronen in der Substantia nigra verbunden ist, unterscheiden sich die Muster des striatalen Dopaminverlustes bei Parkinson-Patienten von denen asymptomatischer älterer Personen. Diese Beobachtung legt nahe, dass andere Faktoren als das Alter für das Syndrom verantwortlich sind. Virale Infektionen wurden als Verursacher von Parkinson bisher nicht nachgewiesen. Pestizidexposition, Leben in ländlichen Gegenden und der Konsum von Brunnenwasser konnten dagegen mit der Krankheit in Verbindung gebracht werden. Kaffeetrinken und Rauchen wirken protektiv, wobei der protektive Mechanismus bis jetzt unbekannt ist.

Merksätze

- Für Parkinson gibt es bis anhin keine biologischen Marker. Die Diagnose erfolgt daher klinisch.
- Die Pharmakotherapie sollte erst bei signifikanter motorischer Beeinträchtigung beginnen.
- Zur Therapie motorischer Symptome ist Levodopa Wirkstoff der ersten Wahl.
- Bewegung, Physiotherapie, gute Ernährung und Schlafhygiene sind die wichtigsten nicht pharmakologischen Therapiemaßnahmen.

Diagnostische Kriterien

Da bisher noch kein Biomarker für Parkinson gefunden wurde, erfolgt die Diagnose aufgrund der klinischen Untersuchung (Tabelle 1).

Neuropathologisches Kennzeichen von Parkinson ist die selektive Degeneration von dopaminhaltigen Neuronen mit restlich verbleibenden Lewy-Körpern innerhalb und ausserhalb der Substantia nigra. Vermutungen über den Mechanismus der Neuronendegeneration schliessen Dysfunktion der Mitochondrien, oxidativen Stress, Exzitotoxizität, Apoptose und Entzündungen ein.

Die klinische Erhebung von Parkinson-Patienten erfordert besondere Sorgfalt. Studien haben gezeigt, dass – besonders im frühen Stadium der Erkrankung – häufig falschpositive oder falschnegative Diagnosen gestellt werden, selbst wenn der Arzt Spezialist für Bewegungsstörungen ist.

Zur Diagnose von Parkinson dient eine Liste charakteristischer Kriterien mit Betonung der klassischen Triade

- asymmetrische Rigidität
- asymmetrischer Ruhetremor
- asymmetrische Bradykinese.

Sind zwei dieser drei Symptome bei einem Patienten vorhanden, ist die Wahrscheinlichkeit für Parkinson hoch. Posturale Instabilität, ein weiteres zentrales Merkmal des Parkinson-Syndroms,

Tabelle 1: **Klinische Diagnosekriterien**

Einschlusskriterien für Parkinson

- Asymmetrische Rigidität
- Asymmetrischer Ruhetremor
- Asymmetrische Bradykinesie
- Posturale Instabilität

Hinweise auf eine Differenzialdiagnose

- Exposition zu Neuroleptika, MPTP oder anderen Substanzen, die Parkinsonismus verursachen können
- Zerebellare Anzeichen
- Symptome im Kortikospinaltrakt
- Supranukleäre Blickparalyse
- Schwere Dysautonomie
- Frühe mässige bis schwere Demenz
- Krankengeschichte mit Enzephalitis, Schlaganfällen, Kopfverletzungen
- Schwere Erkrankung der weissen Substanz, zerebrale Tumore, Hydrozephalus und andere strukturelle Läsionen, die mit Parkinsonismus einhergehen
- Negative Response auf Levodopa (unter Ausschluss von Malabsorption)

MPTP = 1-methyl-1-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

tritt ebenfalls häufig in Erscheinung, fehlt aber meist im Frühstadium der Erkrankung.

Rigidität: Der zunehmende Muskelwiderstand führt zu zahnradartiger Bewegungsausführung.

Ruhetremor: Ruhetremor wird oft als erstes Symptom identifiziert. Charakteristisch ist eine Handbewegung, die an Pillendrehen erinnert. Der Tremor ist meist unilateral, verschlimmert sich bei Ängstlichkeit oder physischem Stress und lässt nach, wenn der Patient den betroffenen Arm bewegt. Tremor in den Beinen oder im Kiefer kommt ebenfalls häufig vor.

Bradykinesie: Eine charakteristische Verlangsamung beim Beginn willkürlicher Bewegungen zeigt sich beim Aufstehen aus einem Stuhl oder bei der Ausführung feinmotorischer Tätigkeiten wie Schnürsenkel binden. Die Handschrift wird klein und verkrampft (Mikrografie). Bei fortschreitendem Parkinson sind spontane Gesichtsbewegungen reduziert, was dem Patienten einen starren, eingefrorenen Gesichtsausdruck verleiht.

Posturale Instabilität und Gehschwierigkeiten: Instabilität der Körperhaltung und Gehschwierigkeiten können bei Parkinson-Patienten zu wiederholten Stürzen führen. Viele Patienten schlurfen beim Gehen und erstarren, wenn sie sich umdrehen oder mit einem Hindernis konfrontiert werden.

Differenzialdiagnose motorischer Symptome: Die möglichen Differenzialdiagnosen (Tabelle 1) der motorischen Symptome

sind vielfältig und schliessen essenziellen Tremor, Haltungsinstabilitäten im Zusammenhang mit dem normalen Alterungsprozess, drogen- und medikamenteninduzierten Parkinsonismus, progressive supranukleäre Paralyse, Atrophie multipler Systeme, Demenz mit Lewy-Körpern, kortikobasale Degeneration und vaskulären Parkinsonismus ein.

Nicht motorische Begleitsymptome

Als nicht motorische Begleitsymptome während einer Wearing-Off-Phase nannten Parkinson-Patienten hauptsächlich Energieverlust, Schmerzen, Schlafstörungen, und Gedächtnisschwierigkeiten. Schmerzen treten bei etwa 45 bis 75 Prozent der Parkinson-Patienten meist im Zusammenhang mit den motorischen Beeinträchtigungen auf. 10 bis 30 Prozent andere Schmerzen, wie Brennen im Mund oder chronischer Juckreiz, können nicht mit motorischen Beschwerden in Verbindung gebracht werden. Bis zu 40 Prozent der Parkinson-Patienten leiden krankheitsbegleitend unter Depressionen, die oft mit weiteren Symptomen wie Ängsten oder Apathie einhergehen. Experten vermuten, dass Depressionen ein Parkinson-inhärentes Merkmal sind und als Folge der Neuronenverluste in den dopaminergen, serotonergen und adrenergen Bahnen auftreten. Die Schätzungen zur Prävalenz von Demenz bei Parkinson-Kranken variieren stark. Viele Patienten haben vorübergehend oder ständig kognitive Defizite, ob diese jedoch die Kriterien des «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition» (DSM-IV) für Demenz erfüllen, ist umstritten. Hohes Lebensalter, lange Krankheitsdauer, schwerere motorische Symptome und Depressionen begünstigen eine Demenz bei Parkinsonpatienten. Gemeinsam mit einer Parkinson-Demenz kommen häufig visuelle Halluzinationen oder andere psychotische Manifestationen vor.

Autonome Symptome wie Obstipation, Dysphagie oder posturale Hypotension treten ebenfalls oft im Zusammenhang mit Parkinson auf.

Therapie

Allgemeine Überlegungen

Die Behandlung von Parkinson-Patienten kann aufgrund stark fluktuierender physischer und mentaler Zustände schwierig sein. Generell sollte eine medikamentöse Therapie erst bei signifikanter motorischer Beeinträchtigung erfolgen. Im frühen Stadium kann Selegilin (Jumexal® und Generika) entweder als Monopräparat oder in Kombination mit dopaminergen Medikamenten eine Option sein. Alternativ kann die Therapie mit einem Dopaminagonisten, mit Levodopa oder mit einer Kombination beider Arzneimittelklassen begonnen werden. Zur Behandlung der motorischen Symptome ist Levodopa Wirkstoff der ersten Wahl. Die Langzeittherapie ist jedoch häufig mit schweren Dyskinesien und weiteren Reboundphänomenen während des Wearing-Off sowie mit vorübergehender Verschlimmerung der motorischen Symptome zu Therapiebeginn verbunden. In Tabelle 2 sind verschiedene Möglichkeiten der Medikation von Morbus Parkinson im Überblick aufgeführt.

Tabelle 2: **Pharmakotherapie des Morbus Parkinson**

| Medikament | Tägliche normale Dosis | |
|---|--|---------------------------------------|
| Carbidopa/Levodopa | | |
| sofortige Wirkstofffreisetzung (Sinemet®) | 300 bis 2000 mg Levodopa über den Tag verteilt | |
| 10 mg Carbidopa/100 mg Levodopa | | |
| 25 mg Carbidopa/100 mg Levodopa | | |
| 25 mg Carbidopa/250 mg Levodopa | | |
| verzögerte Wirkstofffreisetzung (Sinemet CR®) | 200 bis 2000 mg Levodopa über den Tag verteilt | |
| 25 mg Carbidopa/100 mg Levodopa | | |
| 50 mg Carbidopa/200 mg Levodopa | | |
| Dopaminagonisten | | |
| Oral: | | |
| Bromocriptin (Parlodel®) | 15 bis 45 mg | verteilt, zwei- oder dreimal täglich |
| Pergolid (Permax®) | 1,5 bis 3 mg | verteilt, zwei- oder dreimal täglich |
| Pramipexol (Sifrol®) | 0,5 bis 1,5 mg | dreimal täglich |
| Ropinirol (Requip®) | 3 bis 8 mg | dreimal täglich |
| Subkutan: | | |
| Apomorphin (Nicht im Arzneimittel-Kompendium CH) | 2 bis 6 mg | drei- bis fünfmal täglich nach Bedarf |
| COMT-Inhibitoren (COMT = Catechol-O-Methyltransferase) | | |
| Entacapon (Comtan®) | 200 mg | drei- oder viermal täglich |
| Tolcapon (Tasmar®) | 100 mg | dreimal täglich |
| Kombipräparate | | |
| Entacapon/Carbidopa/Levodopa | 300 bis 2000 mg Levodopa über den Tag verteilt | |
| 12,5 mg Carbidopa/50 mg Levodopa/200 mg Entacapon | | |
| 25 mg Carbidopa/100 mg Levodopa/200 mg Entacapon | | |
| 37,5 mg Carbidopa/150 mg Levodopa/200 mg Entacapon (Stalevo 50®, Stalevo 100®, Stalevo 150®) | | |
| Weitere Medikamente | | |
| Selegilin (Jumexal® und Generika) | 5 mg | zweimal täglich, morgens und mittags |
| Amantadin (Symmetrel®) | 100 mg | zweimal täglich |

Dopaminagonisten

Da die Inzidenz der motorischen Komplikationen unter Levodopa mit etwa 10 Prozent pro Behandlungsjahr hoch ist, erscheint es sinnvoll, die Behandlung hinauszuzögern. Neuere Dopaminagonisten verursachen keine motorischen Komplikationen, können jedoch Somnolenz und, weniger häufig, Halluzinationen verstärken. Daher sind Dopaminagonisten eher für jüngere mental kompetente Personen geeignet als für ältere und kognitiv beeinträchtigte Parkinson-Patienten. Manche Dopaminagonisten rufen weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervor. Ergotamininderivate sind für seltene, aber schwere Komplikationen,

meist Herzklappenveränderungen, bekannt. Bei fast allen Patienten, die mit einer Dopaminagonisten-Monotherapie beginnen, ist eine ergänzende Gabe von Levodopa innerhalb der folgenden fünf Jahre erforderlich. Der Wirkstoff wird mit Carbidopa (Sinemet®/-CR) oder Benserazid (Madopar®) kombiniert, um die periphere Konversion von Levodopa zu Dopamin zu verhindern. Das Risiko für motorische Komplikationen ist unter der Kombinationstherapie geringer als bei einer Monotherapie mit Levodopa. Empfohlen wird die Gabe der niedrigsten wirksamen Dosis, wobei die Einzelgaben so gleichmässig wie möglich über den Tag erfolgen sollten, um Wearing-Off-Symptome zu minimieren.

Unterstützende Medikation

Die Gabe eines Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Inhibitors zusätzlich zu einem Dopaminantagonisten kann die Halbwertszeit von Levodopa verlängern und Wearing-Off-Symptome verringern. Entacapon (Comtan®) wird Tolcapon (Tasmar®) vorgezogen, da Tolcapon ein Hepatotoxizitätsmonitoring erforderlich macht.

Anticholinergika wie Benztropin oder Trihexylphenidyl werden in den USA als unterstützende Medikamente bei Patienten empfohlen, deren Hauptsymptom Tremor ist, sollten jedoch bei älteren und Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen vermieden werden. In der Schweiz sind sie zurzeit nicht zugelassen.

Medikation nicht motorischer Symptome

Zusätzlich zur Medikation der motorischen Symptome benötigen viele Parkinson-Patienten Medikamente gegen weitere Beschwerden. Bei Patienten mit Hypotension sollten die Dosierung der Parkinson-Medikamente reduziert sowie Salz, Flüssigkeit und ein Vasopressor gegeben werden. Substanzen zur Linderung des Restless-legs-Syndroms schliessen Dopaminagonisten, Entacapon, Clonazepam (Rivotril®), Opiode und Gabapentin (Neurontin® und Generika) ein. Niedrig dosiertes Clonazepam ist das Medikament der Wahl bei REM-Schlafstörungen.

Depressionen werden gewöhnlich mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) behandelt, obwohl auch manche Dopaminagonisten antidepressive Wirkungen aufweisen. Parkinson-Patienten mit Psychosen können von einem sehr niedrig dosierten atypischen Neuroleptikum profitieren.

Nicht pharmakologische Therapie

Bewegungsmangel und schlechte Ernährung beschleunigen den Verlust der Muskelmasse und erhöhen damit das Risiko für Stürze und andere Unfälle. Zudem haben Parkinson-Patienten oft ein hohes Risiko für signifikanten Gewichtsverlust, da ihre Fähigkeiten zur Zubereitung von Mahlzeiten abnehmen. Schluckbeschwerden, Depressionen und Apathie tragen ebenfalls häufig zu Unter- oder Fehlernährung bei. Regelmässige Bewegung, Physiotherapie, gute Ernährung und Schlafhygiene sollten daher zentrale Bestandteile des Therapiemanagements von Parkinson-Patienten sein.

Chirurgische Interventionen

Ist eine Kontrolle der motorischen Symptome durch Medikamente nicht mehr möglich, können operative Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Eine unilaterale Pallidotomie kann kontralateralen Tremor und Dyskinese mindern. Auch eine Tiefenhirnstimulierung kann die motorische Symptomatik verbessern. Methoden wie die Transplantation fetaler Substantia nigra oder die Stammzellentherapie befinden sich noch im frühen Forschungsstadium. ■

Quelle:

Brunton Stephen: A comprehensive approach to Parkinson's disease - How to manage fluctuating motor and nonmotor symptoms, Postgraduate Medicine, Vol 119, NO 1, June-July 2006.

Interessenkonflikte: Dr. Brunton arbeitete als Sprecher und Berater für GlaxoSmithKline, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, Aventis Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals Corp., Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., Astra Zeneca, Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc. und Cephalon Inc.

Petra Stölting