

Morbus Parkinson

Eine kurze Übersicht anhand der neuen NICE-Guidelines

Zwar sollte bei Verdacht auf einen Morbus Parkinson ein Neurologe die akkurate Diagnose stellen und das Initialmanagement empfehlen. Hausärztinnen und Hausärzte müssen jedoch die Verdachtsdiagnose möglichst rasch stellen und ausreichend informiert sein, um die Patienten therapeutisch zu begleiten.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Der Tremor ist ein in der Grundversorgerpraxis häufiges Symptom. Dabei kann es sich um einen essenziellen Tremor handeln, der 2 bis 3 Prozent der Bevölkerung betrifft und damit viel häufiger als ein Parkinsontremor (Prävalenz 0,2%) ist. Die Übersicht des Neurologen C.E. Clarke, Birmingham, im «British Medical Journal» möchte die neuen Guidelines des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) den Allgemeinpraktikerinnen und -praktikern nahebringen.

Welches sind die typischen Symptome?

Die Hauptsymptome des Morbus Parkinson sind Schütteltremor, Steifigkeit, Langsamkeit und Verarmung des Bewegungsmusters. Als Befunde lassen sich Ruhetremor, Rigidität bei passiver Bewegung, Bradykinesie und Hypokinesie feststellen. Zu Beginn sind diese Charakteristika einseitig, können sich aber im Verlauf auf beide Seiten ausdehnen. Zu den später möglicherweise hinzutretenden Problemen gehören Standunsicherheit, Stürze, orthostatische Hypotonie und Demenz.

Womit kann ein Parkinson verwechselt werden?

Die differenzialdiagnostisch infrage kommenden Tremorformen (Box 1) lassen sich durch einfache Untersuchungen unterscheiden. Wenn der Patient die Hände im Schoss hält, ist ein Ruhetremor zu erkennen. Bei der Aufforderung, beide Arme vorzustrecken, wird ein Haltetremor erkennbar. Der Finger-Nase-Versuch schliesslich kann einen Intentionstremor zeigen. Der essenzielle Tremor äussert sich gewöhnlich als symmetrischer Haltetremor, der das Halten von Tassen oder das Schrei-

Merksätze

- Ein Morbus Parkinson sollte bei Tremor, Steifigkeit, Langsamkeit, Gleichgewichtsproblemen oder Gangstörungen vermutet werden.
- Alle Patienten mit Parkinsonverdacht sollten ohne Behandlung an einen Spezialisten überwiesen werden, der sich mit den Differenzialdiagnosen auseinandersetzt und die genaue Diagnose sowie die Therapie in regelmässigen Abständen überwacht.
- Welche Wirkstoffklasse in der Initialbehandlung am besten eingesetzt werden soll und welche adjuvante Therapie bei motorischen Komplikationen unter Levodopa am sinnvollsten ist, wird lebhaft diskutiert.
- Parkinsonpatienten sollten Zugang zu begleitenden Behandlungen (Physio-, Sprach-, Beschäftigungstherapie) haben.

ben stören kann. Der Parkinsontremor ist in Ruhe üblicherweise einseitig oder asymmetrisch und verschwindet, wenn eine Haltung beibehalten wird.

Ein Parkinsonismus (ein akinetisch-rigides Syndrom) besteht aus Rigidität, Bradykinesie und Hypokinesie. Bei 80 Prozent der Parkinsonkranken ist es von Tremor begleitet. Ein Parkinsonismus ist für einen Morbus Parkinson nicht diagnostisch, denn viele ältere Menschen haben ein oder zwei Symptome von Parkinsonismus im Rahmen des Alterns. Ein Parkinsonismus kann unter anderem auch bei M. Alzheimer, multiplen zerebralen Infarkten sowie unter Medikamenten (z.B. Phenothiazine) auftreten, was die Differenzialdiagnose erschweren kann.

Wie wird ein Parkinson diagnostiziert?

Für die Diagnose können gängige diagnostische Kriterienskalen benützt werden. Die NICE-Guidelines empfehlen, dass Patienten mit Parkinsonverdacht ohne Anbehandlung einem erfahrenen Spezialisten überwiesen und auch danach regelmässig überwacht werden und dass die Diagnose infrage gestellt wird,

Box 1: **Häufige Ursachen für Tremor**

Ruhetremor

- Morbus Parkinson

Haltungs- und Bewegungstremor

- essenzieller Tremor
- verstärkter physiologischer Tremor
- Hyperthyreose
- medikamentös induziert (z.B. Betaagonisten)
- dystoner Tremor

Intentionstremor

- Kleinhirnstörungen

wenn sich atypische Symptome entwickeln. Diese Empfehlungen stützen sich auf Beobachtungen aus dem britischen Medizinalalltag, die im Grundversorgungsbereich eine diagnostische Fehlerrate von 47 Prozent sahen, in spezialisierten Sprechstunden für Bewegungsstörungen aber nur von 2 bis 8 Prozent. An spezialisierten Institutionen lässt sich heute mittels SPECT-Untersuchung ein essenzieller, neuroleptikainduzierter oder psychogener Tremor von Morbus Parkinson, Parkinsondemenz oder Parkinsonismussyndromen unterscheiden.

Wie sollten die frühen Krankheitsstadien behandelt werden?

Unter Berufung auf die NICE-Guidelines stellt C.E. Clarke lapidar fest, dass eine neuroprotektive oder krankheitsmodifizierende Therapie, die das Fortschreiten verlangsamen oder stoppen würde, noch nicht existiert. Zwar seien viele Substanzen in dieser Hinsicht in vitro und in vivo untersucht worden, aber ohne Erfolg.

Heute zögern viele Spezialisten den Beginn einer symptomatischen Behandlung so lange hinaus, bis die Symptome mit dem

Alltagsleben der Betroffenen interferieren. Hier scheint aber ein Umdenken stattzufinden, da es Anhaltspunkte gibt, dass eine frühe symptomatische Therapie die Progression doch verlangsamen kann.

Die NICE-Guidelines sehen für die initiale Behandlung drei Wirkstoffklassen als mögliche erste Wahl: Levodopa, Dopaminagonisten oder Monoaminoxidase-(MAO-)B-Hemmer (Tabelle 1). Für die Wirksamkeit jeder dieser Wirkstoffklassen gibt es Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien. Auf welche die Wahl fallen soll, ist nicht gänzlich klar. Heute werden bei jüngeren Parkinsonpatienten in vielen Fällen als Initialbehandlung Dopaminagonisten eingesetzt, um die motorischen Komplikationen unter Levodopatherapie (unwillkürliche Bewegungen, Verschwinden der Wirkung gegen Ende des Dosisintervalls [«wearing off»], unvorhersehbare Mobilitätswechsel [«on-off»]) hinauszuzögern. Levodopa kann die motorischen Parkinsonsymptome jedoch besser kontrollieren, was bei jüngeren Patienten, die auf ihre Feinmotorik bei der Arbeit angewiesen sind, ein Argument sein kann.

Wie sollten die motorischen Komplikationen behandelt werden?

Die meisten Patienten werden mit dem Verlauf Levodopa benötigen. Daher sind die motorischen Komplikationen unvermeidlich. Tritt diese Situation ein, empfehlen die NICE-Guidelines eine adjuvante Therapie mit einem Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer oder einem Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-) Inhibitor (Tabelle 2). Aus randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Reviews geht hervor, dass diese Medikamente die Off-Perioden und die Levodopadosis reduzieren, allerdings bei häufigen Nebenwirkungen. Ob eine Wirkstoffklasse hier überlegen ist, bleibt unklar, ist aber Gegenstand einer laufenden grossen Studie (UK PD MED trial).

Wie sollten die fortgeschrittenen Stadien behandelt werden?

Trotz relativ dürtiger Studienlage (kleine Fallzahlen, kurze Dauer) empfehlen die NICE-Guidelines Amantadin gegen Dyskinesien.

Tabelle 1: **Optionen für die initiale symptomatische Therapie des M. Parkinson**

	erste Wahl	Ausmass der Symptomkontrolle	Risiko für Nebenwirkungen	
			motorische Komplikationen	andere Nebenwirkungen
Levodopa	ja	gut	erhöht	erhöht
Dopaminagonisten	ja	mässig	erniedrigt	erhöht
MAO-B-Hemmer	ja	beschränkt	erniedrigt	erhöht
Anticholinergika	nein	fehlende Evidenz	fehlende Evidenz	fehlende Evidenz
Betablocker	nein	fehlende Evidenz	fehlende Evidenz	fehlende Evidenz
Amantadin	nein	fehlende Evidenz	fehlende Evidenz	fehlende Evidenz

Apomorphin, ein Dopaminagonist, kann in parenteraler Form (intermittierende Injektionen, subkutane Infusionen) bei motorischen Komplikationen versucht werden, die sich mit Änderungen der oralen Medikation nicht beherrschen lassen.

Wann kommt bei fortgeschrittenem Parkinson eine chirurgische Therapie in Betracht?

Viele unkontrollierte Fallserien und wenige randomisierte Studien haben gezeigt, dass die subthalamische Stimulation in der Lage ist, die Off-Phasen und die damit assoziierte schwere Behinderung zu reduzieren, was eine Verringerung der Medikation erlaubt, sodass auch die Dyskinesien günstig beeinflusst werden. Die NICE-Guidelines befürworten daher die subthalamische Stimulation bei refraktären Patienten mit motorischen Komplikationen, die biologisch fit sind, keine klinisch signifikante Komorbidität haben, auf Levodopa ansprechen und keine Depression oder Demenz aufweisen. Die Langzeitsicherheit ist noch nicht klar, da Depression und Suizid häufiger vorzukommen scheinen.

Welches sind die nichtmotorischen Charakteristika bei Parkinson?

Die motorischen Erscheinungen der Parkinsonerkrankung können mit den skizzierten Therapien bei den meisten Patienten einigermaßen gut kontrolliert werden, problematisch bleiben auch heute die nichtmotorischen Charakteristika (Box 2). Ihnen begegnet man in der Hausarztmedizin häufig.

Die NICE-Guidelines bemängelten die spärliche Anzahl von Studien zu diesem Problemkreis. Am ehesten gibt es Evidenz zu den psychischen Problemen, besonders der Demenz. Die Studie zur Beeinflussung der Parkinsondemenz durch Cholinesterasehemmer wird als inadäquat eingestuft, und weitere Untersuchungen sollten vorgenommen werden.

Die NICE-Guideline geht von illusionären Verkennungen und Halluzinationen als typischen psychotischen Symptomen bei Parkinson aus und verlangt zunächst eine allgemeine medizinische Evaluation zur Charakterisierung eines Delirs und zur Erfassung präzipitierender Faktoren. Geringfügige psychotische Symptome bei Parkinson müssen nicht behandelt werden,

Box 2: Häufige nichtmotorische Charakteristika bei M. Parkinson

- Psychiatrische Probleme: Demenz, Depression, Psychose, Angstzustände, Apathie
- Stürze: Frakturen
- Schlafstörungen: Hypersomnolenz, REM-assozierte Schlafverhaltensstörungen, Restless-legs-Syndrom, Tag-Nacht-Umkehr, nächtliche Akinesien
- autonome Störungen: Darmfunktion (inkl. Obstipation), Dysphagie, Gewichtsverlust, Speichelfluss, Blasendysfunktion, sexuelle Dysfunktion, orthostatische Hypotonie, exzessives Schwitzen
- Schmerz: durch krankheitsbedingte Dystonie, durch komorbide Gelenkerkrankungen

wenn sie von Patient und Pflegenden gut toleriert werden. In jedem Fall muss die Natur der psychotischen Symptome und ihr Zusammenhang mit der Krankheit Patient und Pflegenden im Gespräch erklärt werden. In Betracht kommt ein langsames Ausschleichen der Antiparkinsonmedikation, von der eine Auslösung der Psychose vermutet wird, beispielsweise des zuletzt hinzugefügten Medikaments. Allenfalls muss die Antiparkinsonmedikation auf Levodopa beschränkt werden. Typische Antipsychotika wie Phenothiazine oder Butyrophenone sollten nicht eingesetzt werden. Fehlt eine Demenz, kann Clozapin unter den gebotenen Vorsichtsmassnahmen versucht werden. Cholinesterasehemmer sind bei gewissen Patienten mit Erfolg eingesetzt worden, obwohl dies nicht der Zulassungsindikation entsprach. Hier wären weitere Studien nötig.

Welche Begleittherapien sind sinnvoll?

Die Evidenz für Physiotherapie, Beschäftigungs- und Sprechtherapie stützt sich auf eine kleine Zahl von Studien mit wenigen Teilnehmern, aber die klinische Erfahrung lässt annehmen,

Tabelle 2: **Optionen für die adjuvante Therapie des M. Parkinson**

	erste Wahl	Ausmass der Symptomkontrolle	Risiko für Nebenwirkungen	
			motorische Komplikationen	andere Nebenwirkungen
Dopaminagonisten	ja	mässig	erniedrigt	erhöht
COMT-Inhibitoren	ja	mässig	erniedrigt	erhöht
MAO-B-Hemmer	ja	mässig	erniedrigt	erhöht
Amantadin	nein	nicht signifikant	erniedrigt	erhöht
Apomorphin	nein	beschränkt	erniedrigt	erhöht

Tabelle 3: **Im Text erwähnte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen (Auswahl)**

Levodopa (+ Decarboxylasehemmer)

Carbidopa/Levodopa Sandoz, Duodopa®, Madopar®, Sinemet®

Levodopa (+ Decarboxylasehemmer + Entacapon)

Stalevo®

Dopaminagonisten:

Ropinirol	Requip®/Requip Modutab®
Pramipexol	Sifrol®
Rotigotin	Neupro®

MAO-B-Hemmer:

Selegilin	Jumexal®, Selegilin Helvepharm, Selegilin-Mepha®
Rasigilin	Azilect®

Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer:

Entacapon	Comtan®
Tolcapon	Tasmar®

Andere:

Amantadin	PK-Merz®, Symmetrel®
Clozapin	Leponex®

dass diese Behandlungen wertvoll sind. Deshalb kommt auch die NICE-Guideline zum Schluss, dass diese drei Therapieangebote in allen Krankheitsstadien bei Parkinson zur Verfügung stehen sollten.

Was können wir in Zukunft erwarten?

Neuroprotektive Wirkstoffe müssen gefunden werden, um das Fortschreiten der Parkinsonkrankheit zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten. Hier harren erschwerend auch Fragen der Studienmethodik einer Antwort.

Die kontinuierliche dopaminerge Stimulation über 24 Stunden könnte die motorischen Komplikationen vermindern, da so die pulsatile Stimulation der Dopaminrezeptoren vermieden wird. Der als transdermale System verabreichbare neue Dopaminagonist Rotigotin bietet eine solche 24-Stunden-Stimulation. Auch eine einmal täglich einnehmbare galenische Form mit kontinuierlicher Freisetzung des Nichtergot-Dopaminagonisten Ropinirol steht zur Verfügung, diejenige von Pramipexol dürfte in den nächsten Jahren verfügbar werden.

Auch nichtdopaminerge Wirkstoffe wie etwa der Adenosin-A2A-Rezeptorantagonist Istradefyllin hatten Hoffnungen geweckt, die dann aber in klinischen Studien enttäuscht wurden, möglicherweise weil die Tiermodelle das Geschehen bei Parkinson nicht wirklich umfassend abbilden.

Viel Aufmerksamkeit erregen auch die Versprechungen, mit Stammzellimplantaten eine Wiederherstellung des geschädigten Nervengewebes zu erzielen. Zumindest zwei Neurorestorationsstudien mit fetalem Mittelhirn sahen zwar günstige therapeutische Effekte, aber auch die Entwicklung schwerer unwillkürlicher Bewegungen während Off-Phasen, die sogar in einigen Fällen eine Pallidotomie notwendig machten. Bis zur Klärung, ob Stammzellimplantate ohne Tumorgefahr sind und kontrolliert Dopamin abgeben können, dürften nach Einschätzung von C.E. Clarke noch viele Jahre vergehen. Bis dahin könnte sich zeigen, dass mit verschiedenen Nervenwachstumsfaktoren eine Entwicklung verbliebener dopaminergere Neuronen zu erzielen ist. ■

C.E. Clarke (Department of Neurology, City Hospital, Birmingham/UK): Parkinson's disease. BMJ 2007; 335: 441-445.

Interessenkonflikte: Der Autor deklariert Vorträge, Reisespesen und nicht gebundene Forschungsgelder der Firmen Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Orion Pharma, Novartis, Schwarz Pharma, Teva und Valiant.

Halid Bas