

Nicht motorische Symptome und Neuroprotektion im Fokus

Aktuelle Neuigkeiten zur Parkinson-Krankheit

Eine medikamentöse Therapie, die nicht nur die Symptome lindert, sondern auch den Krankheitsverlauf modifiziert, steht für Parkinson-Patienten zuoberst auf der Wunschliste. Wird Neuroprotektion bei der Parkinson-Krankheit bald Realität werden? Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist weit mehr als eine rein motorische Bewegungskrankheit. Nicht motorische Symptome kommen nicht nur zusammen mit klassischen motorischen Parkinson-Symptomen vor, sondern können bereits in der prämotorischen Phase vorhanden sein, also mehrere Jahre bevor die Parkinson-Krankheit diagnostiziert wird.

ALFRED LIENHARD

Auch zahlreiche nicht motorische Symptome (*Tabelle*) gehören als integrale Bestandteile zum komplexen idiopathischen Parkinson-Syndrom. Die Behandlung beschränke sich deshalb heute nicht mehr darauf, durch eine dopaminerge Ersatztherapie die Bewegungsstörungen zu korrigieren, die durch den Dopaminmangel im Striatum verursacht werden, sagte Professor Werner Poewe, Universität Innsbruck, Österreich.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien treten nicht motorische Probleme immer häufiger auf. Eine Langzeitstudie fand nach einem Follow-up von 15 Jahren bei mehr als 80 Prozent der Patienten kognitive Beeinträchtigungen, bei 48 Prozent Demenz, bei je 50 Prozent Halluzinose oder Depression und bei 35 bis 40 Prozent symptomatische orthostatische Hypotension oder Urininkontinenz (1). Obschon nicht motorische Parkinson-

Symptome sehr häufig vorkommen und die Lebensqualität stark beeinträchtigen, haben bisher nur wenige klinische Studien speziell bei Parkinson-Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten zur Behandlung dieser

Symptome getestet. Für die ärztliche Praxis hat eine Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft Behandlungsvorschläge bei nicht motorischen Störungen zusammengestellt (2).

Nicht motorische Parkinson-Frühsymptome

Zu den nicht motorischen Symptomen, die bereits vor den üblichen motori-

13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, organisiert von der Movement Disorder Society (MDS), 7. bis 11. Juni 2009 in Paris

schen Symptomen auftreten können, gehören eine Abnahme des Geruchsinns (Hyposmie), REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Obstipation und Depression. In einer bevölkerungsbasierten, prospektiven, epidemiologischen Studie wiesen Personen mit einem niedrigen Geruchsidentifikations-Score ein erhöhtes Risiko auf, im Lauf der nächsten vier Jahre an Parkinson zu erkranken (3). Eine wirksame Behandlung von Hyp- und Anosmie ist nicht bekannt (2). REM-Schlaf-Verhaltensstörungen sind wiederholte Episoden mit plötzlichen, sehr heftigen Körperbewegungen wäh-

«Vorläufig ist es noch nicht möglich, die Parkinson-Diagnose zuverlässig zu stellen, bevor sich die klassischen motorischen Zeichen bemerkbar machen.»

rend REM-Schlafphasen, oft begleitet von Träumen, in denen sich die Betroffenen gegen Bedrohungen oder Angriffe wehren. Solche Verhaltensstörungen kommen bei mindestens 30 Prozent der Parkinson-Patienten vor. Die Störungen beginnen in 20 Prozent der Fälle bereits mehrere Jahre bevor das Parkinson-Syndrom diagnostiziert wird (3). REM-Schlaf-Verhaltensstörungen können mit Benzodiazepinen (vorzugsweise Clona-

Tabelle: Nicht motorische Parkinson-Symptome

■ **Neuropsychiatrische Störungen**

Depression, Angststörung, Psychose, Halluzinationen, Demenz, Apathie

■ **Schlafstörungen**

REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Restless-legs-Syndrom (RLS), Periodic Limb Movements in Sleep (PLMS); zahlreiche weitere Ursachen für gestörten Schlaf: z.B. Akinesie oder Tremor nachts, Halluzinationen, Miktionsstörungen

■ **Autonome Dysfunktionen**

Obstipation, orthostatische Hypotension, neurogene Blasenstörungen, erektile Dysfunktion

■ **Sensorische Störungen**

Hyposmie (Abnahme des Geruchssinns), Schmerzen

(nach Werner Poewe [1])

zepam (Rivotril®) behandelt werden (2). Beim individuellen Patienten, der keine motorischen Parkinson-Symptome aufweist, ist derzeit noch keine Aussage möglich, ob eine vorhandene Hyposmie oder eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung als prämotorisches Parkinsonsymptom zu werten ist. Vorläufig ist es also noch nicht möglich, die Parkinson-Diagnose zuverlässig zu stellen, bevor sich die klassischen motorischen Zeichen bemerkbar machen (3).

Eine grosse, bevölkerungsbasierte, prospektive, epidemiologische Studie machte deutlich, dass Obstipation zu den möglichen prämotorischen Parkinson-Symptomen zu zählen ist. Ältere Männer mit weniger als einem Stuhlgang pro Tag wiesen im Vergleich zu Männern mit einer oder mehreren Stuhlentleerungen pro Tag ein 2,7-fach erhöhtes Parkinson-Erkrankungs-Risiko auf (3). Nach Diagnosestellung kommt Obstipation sehr häufig vor (bis 80% der Parkinson-Patienten). Zur Behandlung wird empfohlen: genügend Flüssigkeitszufuhr, ballastreiche Nahrung, möglichst viel Bewegung, nötigenfalls Stuhlweichmacher (2).

Parkinson-Patienten leiden häufig an Depressionen. Eine systematische Review verfügbarer Studien fand für Major Depressive Disorder eine Prävalenz von durchschnittlich 17 Prozent, für Minor Depression von 22 Prozent und für Dysthymie von 13 Prozent (3). Depressionen können sich unter dopaminergem Behandlung bessern, meist ist aber zu-

sätzlich ein Antidepressivum erforderlich (2). Depressionen können schon vor der Parkinson-Diagnose auftreten, gehäuft in einem Zeitraum von drei bis sechs Jahren vor der Diagnose. Allerdings fehlen noch prospektive Studien, die klar zeigen könnten, dass Depressionen zu den prämotorischen Frühmanifestationen der Parkinson-Krankheit gehören (3).

Dopaminagonist bessert Depressionen

Bei Parkinson-Patienten stehen Depressionen möglicherweise in einem Zusammenhang mit dopaminergen Funktionsstörungen. In einer grossen, randomisierten, prospektiven, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie konnte jetzt mit dem nicht ergolinen Dopamin-

agonisten Pramipexol (Sifrol®) eine signifikante Reduktion depressiver Symptome bei Parkinson-Patienten erreicht werden. Die Studienresultate wurden am MDS-Kongress 2009 in Posterform präsentiert (4). 296 Patienten, deren motorische Parkinson-Symptome stabil und ohne Einsatz von Dopaminagonisten optimal behandelt waren, erhielten während zwölf Wochen entweder Pramipexol (3-mal täglich 0,125 bis 1 mg) oder Plazebo. Zur Quantifizierung der

depressiven Symptome wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI Version 1A) verwendet. Die BDI-Gesamtpunktzahl betrug zu Beginn der Studie in der Pramipexolgruppe (144 Patienten) 18,7 und in der Plazebogruppe (152 Patienten) 19,5. Im Verlauf der Studie wurde in der Pramipexolgruppe eine signifikant stärkere Abnahme (5,9 vs. 4,0 Punkte, $p = 0,01$) festgestellt. Die Ansprechraten (Reduktion der Punktzahl um mindestens 50%) betrug in der Pramipexolgruppe 27,3 Prozent und in der Plazebogruppe 18,4 Prozent ($p = 0,05$).

MAO-B-Hemmer beeinflusst die Progression früher nicht motorischer Symptome

Die Progression nicht motorischer Symptome konnte im Rahmen der ADAGIO-Studie bei Patienten, die sich noch in einem sehr frühen Stadium der Parkinson-Krankheit befanden, durch den selektiven, irreversiblen MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®, 1-mal 1 mg täglich) signifikant beeinflusst werden (5). Um die nicht motorischen Aspekte der Erfahrungen im täglichen Leben zu messen, wurde der neue erste Teil (non-motor aspects of experiences of daily living = nM-EDL) der MDS-UPDRS-Skala in Entwurfform verwendet (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale [6]). An der Studie beteiligten sich 1176 bisher unbehandelte Patienten mit Parkinson-Krankheit im Frühsta-

dium, bei denen die Diagnose kurz zuvor gestellt worden war.

In der Plazebogruppe verschlechterte sich das Punktetotal innerhalb von 36 Wochen signifikant stärker als in der Behandlungsgruppe mit Rasagilin 1 mg täglich. Zusätzlich zur bereits etablierten Wirksamkeit bei der Behandlung motorischer Symptome zeigte die Studie für die Rasagilinmonotherapie nun auch einen Nutzen bei nicht motorischen Parkinson-Symptomen (5).

«Bis anhin erfüllt noch kein einziges Medikament die sehr strengen Kriterien eines neuroprotektiven Mittels.»

Wann wird die Parkinson-Neuroprotektion Realität?

Höchstwahrscheinlich werde Neuroprotektion dereinst Realität werden, doch wann es so weit sein wird, wagte Professor Cristina Sampaio, Universität Lissabon, nicht vorauszusagen. Neuroprotektion bedeutet, dass der Zelltod verhindert wird oder absterbende Nervenzellen gerettet werden. Von einem neuroprotektiven Medikament, welches das Absterben von Dopaminzellen blockiert, ist eine Verlangsamung der Parkinson-Krankheits-Progression zu erwarten, also eine Modifikation des Krankheitsverlaufs. In den letzten 20 Jahren wurden enorme Forschungsmittel eingesetzt, um verlaufsmodifizierende Therapien zu finden. Bis anhin erfüllt aber noch kein einziges Medikament die strengen Kriterien eines neuroprotektiven Mittels. Fehlende Wirksamkeit, falsche Dosierung, zu später Einsatz im Krankheitsverlauf, zu heterogene Populationen sind einige der Gründe für den Misserfolg bisheriger Studien.

Kürzlich analysierte eine Arbeit 15 publizierte randomisierte Doppelblindstudien, in denen bei 4087 Personen 13 verschiedene Medikamente bezüglich der neuroprotektiven Wirkung mit Placebo verglichen wurden (7). Erstaunlicher-

weise wurden die Resultate immerhin in 6 Studien als positiv hinsichtlich neuroprotektiver Effekte beurteilt, in 3 Studien als zweifelhaft, in 3 Studien als negativ, in 2 als «nicht wirkungslos» und in 1 Pilotstudie als nicht beurteilbar. Gegenüber der verfügbaren, gut wirksamen symptomatischen Parkinson-Behandlung erscheint jedoch die Effektstärke in den positiven Studien als zu gering, so die Expertin. Die Autoren der Analyse stiessen überdies auf 3 randomisierte Studien, die nicht veröffentlicht wurden – offenbar weil sie zu negativen Resultaten geführt hatten (7).

Mit einem innovativen Studiendesign konnte kürzlich gezeigt werden, dass der selektive, irreversible MAO-B-Hemmer Rasagilin krankheitsverzögernd wirkt. An der bereits erwähnten umfangreichen, randomisierten, prospektiven Doppelblindstudie ADAGIO beteiligten sich in 14 Ländern 1176 bisher unbehandelte Patienten im Frühstadium der Parkinson-Krankheit. Die Behandlung mit Rasagilin (täglich 1 mg oder 2 mg) setzte entweder früh oder verzögert (nach 36 Wochen Placebobehandlung) ein. Die gesamte Studiendauer betrug 72 Wochen.

Resultate der Studie wurden am MDS-Kongress in Posterform präsentiert (8).

Im Vergleich zur verzögert einsetzenden Therapie erreichte die Frühtherapie mit täglich 1 mg Rasagilin eine signifikante Verlangsamung der Symptomprogression. Die erreichte Bremsung der klinischen Progression der Parkinson-Krankheit spricht dafür, dass das Medikament zusätzlich zur bereits bekannten symptomatischen Wirkung auch einen krankheitsmodifizierenden Effekt erzielt. Als mögliche Erklärungen für diesen Effekt kommen die Neuroprotektion sowie die Verstärkung kompensatorischer Mechanismen in Betracht. ■

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Poewe W. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 2): S6-73.
2. Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2008; 159: 429-435.
3. Tolosa E et al. *Neurology* 2009; 72 (Suppl 2): S12-S20.
4. Barone P et al. *Movement Disorders* 2009; 24 (Suppl. 1): S347 (Abstract Mo-248).
5. Poewe W et al. *Movement Disorders* 2009; 24 (Suppl. 1): S272 (Abstract We-184).
6. Goetz CG et al. *Movement Disorders* 2008; 23: 2129-2170.
7. Hart RG et al. *Movement Disorders* 2009; 24: 647-654.
8. Rascol O et al. *Movement Disorders* 2009; 24 (Suppl. 1): S275 (Abstract We-191).

Interessendeklaration:

Diese Berichterstattung erfolgt industrieunabhängig.