

Morbus Parkinson richtig behandeln

Jedes Stadium der Erkrankung erfordert eine genaue medikamentöse Einstellung

Daniel Waldvogel

Die Diagnose der Parkinsonschen Erkrankung beruht auf dem Feststellen der motorischen Kardinalsymptome Bradykinesie, Rigor und (Ruhe-)Tremor. Diese Kardinalsymptome dominieren zu Beginn der Erkrankung das klinische Bild. Im Verlaufe der Erkrankung gewinnen die nicht motorischen Symptome zunehmend an Bedeutung, ebenso wie die fast obligat auftretenden Komplikationen der dopaminergen Therapie. Das Wissen um die nicht motorischen Symptome und die Therapiekomplikationen ist deshalb von grösster Wichtigkeit für die korrekte Behandlung des Parkinson-Patienten. Der nachfolgende Artikel soll darauf eingehen.

Einleitend sei auf die wichtige Langzeitstudie von Hely et al. (1) verwiesen, ebenso auf eine aktuelle Reviewarbeit von Truong et al. (2) zum Thema der nichtmotorischen Symptome.

Medikamentöse Therapie der motorischen Symptome

1. Frühtherapie

Im Anfangsstadium der Erkrankung ist die Therapie so erfolgreich, dass man häufig von der «Honeymoon-Periode» spricht. Das frühere Dogma, so

lange wie möglich mit einer Therapie zuzuwarten, beruht auf einem Missverständnis der pathophysiologischen Abläufe der Erkrankung. Heute wird im Gegenteil sogar diskutiert, ob die frühe Therapie nicht vielleicht neuroprotektiv sein könnte (3). Auf jeden Fall kann man festhalten, dass es keinen guten Grund gibt, dem Patienten die «Honeymoon»-Phase vorzuenthalten.

Levodopa: Der Morbus Parkinson ist definiert durch den Untergang der nigralen Zellen, was zu einem striatalen Dopaminmangel (Striatum = Putamen

und Nucleus caudatus) führt. Der Ausgleich dieses Mangels durch exogen hinzugefügtes Dopamin ist naheliegend. Dies erfolgt durch die Gabe des Vorläufers von Dopamin, L-Dopa beziehungsweise Levodopa, da Dopamin selbst die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Damit L-Dopa nicht schon vor dem Übertritt ins zentrale Nervensystem abgebaut wird, muss es mit einem nur peripher wirksamen Decarboxylase-Hemmer (Carbidopa in Sinemet®, Benserazid in Madopar®) kombiniert werden.

L-Dopa ist die wirksamste, am besten verträgliche und preiswerteste Therapie des M. Parkinson. Hauptsächlicher Nachteil von L-Dopa ist die kurze Halbwertszeit. Diese führt zu einer unphysiologischen pulsatilen Stimulation der postsynaptischen Rezeptoren, was als Ursache für das frühere und häufigere Auftreten von Dyskinesien bei Therapiebeginn mit L-Dopa angesehen wird. Neue Studien prüfen, ob die frühe Zugabe von COMT-Hemmern das Auftreten der Dyskinesien verzögern kann, Resultate stehen jedoch noch aus.

Gemäss Richtlinien der Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft wird empfohlen, L-Dopa bei älteren und/oder psychoorganisch veränderten Patienten als Initialtherapie einzusetzen. L-Dopa sollte auch bei Patienten gebraucht werden, bei denen man sich rasch ein Bild über das Ansprechen machen muss, also in einer diagnostisch unklaren Situation, wo es gilt, zwischen einem typischen und einem atypischen Parkinson zu unterscheiden. Als «Nicht-Ansprechen» auf die Therapie gilt gemäss Richtlinien

der Movement Disorders Society, wenn nach zwei bis drei Monaten täglicher Einnahme von 1000 mg nichtretardiertem L-Dopa keine Besserung der Symptome festzustellen ist.

Ein «Nicht-Ansprechen» auf L-Dopa

ist ein gewichtiges Argument für das Vorliegen eines atypischen Parkinson.

Da Dopamin auch auf das Brechzentrum in der Medulla oblongata wirkt, empfiehlt es sich, die Therapie mit niedrigen Dosen zu beginnen. Bei schlechter Verträglichkeit kann, da die Medulla oblongata ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, der nur peripher wirkende Dopaminantagonist Domperidon (Motilium®) hinzugegeben werden (3 × 10 mg). Die Aufnahme von L-Dopa aus dem Gastrointestinaltrakt ist ebenso wie der Transport durch die Blut-Hirn-Schranke ein aktiver Prozess, der mit anderen neutralen Aminosäuren konkurrenziert. L-Dopa sollte deshalb nüchtern und vor allem nicht mit proteinreichen Mahlzeiten eingenommen werden.

Dopaminagonisten: Da das Risiko von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen in den ersten Jahren der Behandlung bei Dopaminagonisten kleiner als bei L-Dopa ist (4–6), werden Agonisten bei jüngeren Patienten gerne als Initialtherapie eingesetzt. Interessant ist, dass in den grossen Vergleichsstudien von Pramipexol und Ropinirol versus L-Dopa die Patienten mit den Agonisten bezüglich der UPDRS-(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)-Werte, welche zur Quantifizierung der Einschränkung gebraucht werden, stets schlechter waren als die Patienten unter L-Dopa. Bezüglich der subjektiven Einschätzung der behandelnden Ärzte und der «quality of life measurements» waren die Gruppen identisch.

Es stellt sich also die Frage, ob die Agonisten eine günstige Wirkung haben, die im UPDRS-Score nicht zum Ausdruck kommt, was zum Beispiel für Pramipexol für die Depression behauptet wird (7). Zur postulierten

neuroprotektiven Wirkung der Agonisten wird hervorgehoben, dass in den durchgeführten bildgebenden Studien wegen der unterschiedlichen Wirkung von L-Dopa und Agonisten auf die Rezeptoren nicht zwischen einem neuroprotektiven Effekt und einem Artefakt unterschieden werden kann (8). Nachteil der initialen Therapie mit Agonisten sind die längere Dauer bis zum Erreichen der wirksamen Dosis, die höhere Nebenwirkungsrate und die höheren Kosten.

Dopaminagonisten werden unterteilt in Ergot-Derivate und Nicht-Ergot-Derivate (siehe *Tabelle*). Häufige Nebenwirkungen sind die schon vom L-Dopa bekannten Probleme der Übelkeit und Hypotonie, daneben sieht man Ödeme, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen. Bei den Ergot-

Derivaten kann es selten zu retroperitonealer und pulmonaler Fibrose kommen, es wurden auch Verdickungen und Dysfunktion der Herzklappen beschrieben (9), weshalb den Nicht-Ergot-Derivaten im Moment der Vorzug gegeben wird (10).

Alternativen: Anticholinergika können allenfalls bei einem jungen Patienten mit dominantem Tremor erwogen werden. Bei älteren Patienten ist davon dringend abzuraten. Anticholinergika können einen fatalen Einfluss auf Kognition und Verhalten haben, sind zudem bei Prostatahyperplasie und Glaukom kontraindiziert und verstärken die ohnehin meist störende Obstipation und Orthostase.

Seit 2006 ist der neue MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) in der Schweiz erhältlich, welcher im Prinzip wegen seiner leichten symptomatischen Wirkung als Initialtherapie eingesetzt werden kann. Ob Rasagilin eine verlaufsbeeinflussende Wirkung hat, ist noch nicht genügend untersucht (11). Die symptomatische Wirkung liegt weit hinter jener der dopaminergen Stimulation zurück. Dies gilt auch für den Glutamatantagonisten Amantadin. Amantadin wird heute bevorzugt zur Therapie von Dyskinesien eingesetzt (vgl. unten).

Tabelle:

Liste der gebräuchlichsten L-Dopa-Präparate und Agonisten und ihre ungefähre Äquivalenzdosis

Wirkstoff	Markenname	Anfangsdosis	Dosisbereich	Äquivalenzdosis
L-Dopa				
	Madopar®	2 × 50 mg/Tag	200–1000 mg	100 mg
	Madopar DR®	100 mg/Tag		120 mg
	Sinemet®	2 × 50 mg/Tag	200–1000 mg	100 mg
	Sinemet CR®	100 mg/Tag		120 mg
Agonisten				
Nicht-Ergot-Derivate				
Ropinirol	Requip®	0,25–0,75 mg/Tag	4–24 mg/Tag	4–5 mg
Pramipexol	Sifrol®	0,125–0,375 mg/Tag	1,5–5 mg/Tag	1 mg
Rotigotin	Neupro®	2 mg	8–16 mg	?
Ergot-Derivate				
Cabergolin	Cabaser®	0,5 mg/Tag	2–6 mg/Tag	1,25 mg
Pergolid	Permax®	0,125 mg/Tag	1,5–3 mg/Tag	1 mg

2. Spättherapie

Die nigrale Dopaminproduktion nimmt im Verlaufe der Jahre kontinuierlich ab. Dies führt zu einer immer stärkeren Abhängigkeit des Patienten von der exogenen Dopaminsubstitution. Die durch die exogene Zufuhr erreichbaren Spiegel sind dabei nie so konstant wie die physiologischen. Erstes Zeichen dafür ist das «wearing off», das Nachlassen der Wirkung gegen Ende des Dosierungsintervalles. Bei weiterem Fortschreiten der Krankheit mit immer geringerer Speicherkapazität von Dopamin reflektieren die zentralen Dopaminspiegel zunehmend die fluktuierenden peripheren Medikamentenspiegel. In der Folge kommt es zur «pulsatilen» striatalen Stimulation, welche als wichtiger Grund für die Ausbildung der Dyskinesien angesehen wird. Man unterscheidet zwischen den «peak-dose»-Dyskinesien und den biphasischen Dyskinesien (zu Beginn und gegen Ende der Dosierungsintervalle auftretend). Pro Behandlungsjahr entwickeln etwa 10 Prozent der Patienten Dyskinesien (12), das heisst, dass wir dieses Problem nach zehn Jahren bei (fast) allen Patienten sehen. Die stark fluktuierenden Spiegel erklären auch das Phänomen des plötzlichen Wechsels zwischen «on» und «off», wobei mit der Zeit fast nur noch ein Wechsel zwischen «on mit Dyskinesien» und «off» gesehen wird.

Ein wichtiges Problem bei fortgeschrittener Erkrankung ist das «Freezing», die Unfähigkeit der Ganginitiation oder das plötzliche «Klebenbleiben» an einer bestimmten Stelle (13). Es ist wichtig, zwischen «off»- und «on»-Freezing zu unterscheiden, da das «on»-Freezing nicht zu einer Erhöhung der dopaminergen Stimulation verleiten soll, sondern durch Verhaltenstricks wie Zählen oder Übersteigen eines echten oder imaginären Hindernisses bekämpft werden muss.

Medikamentös: Die Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson bedingt die schrittweise Einführung verschiedener Strategien (14). Einer der wichtigsten Schritte ist die Kombination der

L-Dopa-Therapie mit einem Dopaminagonisten, unabhängig, mit welcher Substanz die Therapie begonnen wurde. Dopamin wird über zwei Wege abgebaut, nämlich über die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) und die Monoamin-Oxidase (MAO). Es stehen heute zwei COMT-Hemmer zur Verfügung, nämlich Entacapon und Tolcapon, sowie zwei MAO-Hemmer, Selegilin und Rasagilin. Der Abbau von Dopamin und L-Dopa findet auch ausserhalb des ZNS statt. Beim peripheren Abbau über COMT entsteht 3-O-Methyl-dopa, welches mit L-Dopa an der Blut-Hirn-Schranke konkurriert. Dies erklärt, weshalb auch der nur peripher wirksame COMT-Hemmer Entacapon hilft, die Fluktuationen zu dämpfen.

Entacapon hat eine ähnliche Halbwertszeit wie L-Dopa (15, 16) und wird deshalb in der Standarddosis von 200 mg zusammen mit jeder L-Dopa-Dosis gegeben. Dies kann auch in Form von Stalevo® erfolgen, der Kombination von L-Dopa, Carbidopa und Entacapon. Tolcapon (17–19) wirkt peripher und zentral. Es hat eine längere Halbwertszeit und kann deshalb meist dreimal täglich verabreicht werden (3 × 100 mg). Bei Tolcapon müssen die Transaminasen kontrolliert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen leiten sich aus der erhöhten Dopaminwirkung ab, daneben zu beachten sind Durchfälle und Verfärbung des Urins.

Selegilin hat nur einen beschränkten Platz in der Therapie der Fluktuationen, vielversprechender scheint der neuere irreversible MAO-B-Hemmer Rasagilin. Dieser zeigte in einer plazebokontrollierten, multizentrischen Studie eine ähnliche Wirkung wie Entacapon bezüglich Reduktion der Off-Zeit (20). Das Nebenwirkungsprofil scheint günstig, es war in dieser Studie nicht unterschiedlich zu Plazebo. Zu beachten ist die Warnung, dass auch MAO-B-Hemmer nicht mit lang wirkenden Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) kombiniert werden sollten.

Eine kontinuierlichere Stimulation der Dopaminrezeptoren und somit lang-

fristig ein Rückgang der Fluktuationen und Dyskinesien kann teilweise durch den Gebrauch einer Apomorphin-Pumpe gelingen. Apomorphin ist der wirksamste Dopaminagonist, kann aber nicht oral eingenommen werden. Der Gebrauch der Apomorphin-Pumpe ist nicht ganz einfach, Therapieinitiierung und Überwachung sollen erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben. Eine andere Möglichkeit der kontinuierlichen Stimulation ist der Gebrauch von Duodopa®, wo gelförmiges L-Dopa von einer Pumpe über eine PEG-Sonde ins Duodenum infundiert wird. Der Preis des Systems ist prohibitiv teuer (Jahreskosten des Medikamentes bei ca. 50 000 Franken).

Chirurgisch: Eine ausführliche Besprechung der Parkinson-Chirurgie sprengt den Rahmen dieses Artikels, es sei hier auf eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit verwiesen (21).

Patienten, welche für einen chirurgischen Eingriff infrage kommen, müssen gut auf L-Dopa ansprechen (Ausnahme Tremor), medikamentös nicht beherrschbare Fluktuation und/oder Dyskinesien haben, kognitiv keine Einschränkung zeigen und möglichst in einem sozialen Umfeld eingebettet sein, das die schwierigen postoperativen Adaptationen auffangen kann. Der Eingriff ist erfahrenen Zentren vorbehalten, welche auch die nötige umfassende präoperative Evaluation (Bewegungsstörungsspezialist, Neuropsychologie, Psychiatrie) und die postoperativ aufwendige Betreuung des Patienten sicherstellen können. Nur noch selten werden Patienten, die älter als 70 sind, operiert.

3. Therapie der Komplikationen

Dyskinesien: Beim Auftreten von Dyskinesien muss versucht werden, den schmalen Bereich zwischen «off» und «on mit Dyskinesien» durch die oben besprochene feine Anpassung der dopaminergen Stimulation möglichst lange zu treffen.

Eine positive Wirkung, wenn auch zeitlich beschränkt, kann die Zugabe von Amantadin-Hydrochlorid (Symmetrel®) in einer Dosis von 3 × 100 mg

täglich haben (22). Häufige Nebenwirkungen von Amantadin sind Verschlechterung der Kognition und Livedo reticularis. Auch Clozapin (Leponex®, Clopin®) hat eine günstige Wirkung auf die Dyskinesien (25).

Halluzinationen: Wichtiger erster Schritt beim Auftreten von Halluzinationen ist das Absetzen von Anticholinergika, trizyklischen Antidepressiva, Antihistaminika, Amantadin. Falls dies vom Patienten toleriert wird, sollte die dopaminerge Therapie reduziert werden. Bei Persistenz der Halluzinationen erfolgt die Zugabe atypischer Neuroleptika, wobei nur Quetiapin (Seroquel®) und Clozapin als bei Parkinson einsetzbar gelten. Beide Medikamente sollten sehr vorsichtig eingeschlichen werden (Quetiapin 12,5 mg tägl., Clozapin 6,25 mg tägl.), bei Clozapin sind wegen der Gefahr der Agranulozytose regelmässige Blutbildkontrollen nötig. Eine Alternative kann der Einsatz von Cholinesterase-Hemmern sein (vgl. «Demenz»).

Andere: Dopamin wirkt nicht nur auf die motorischen Basalganglien-Schleifen, sondern auch auf die limbischen. Dies erklärt eine Reihe von Problemen, welche bei hoher dopaminergener Stimulation auftreten können. Nicht selten und für eine Partnerschaft extrem belastend kann die Hypersexualität sein (24, 25), welche zur Dosisanpassung und/oder Einführung von Clozapin (26) führen muss. Weitere Probleme können erhöhte Risikobereitschaft und compulsives Verhalten sein (27–29), ein Symptomkomplex, der als hedonistisch homöostatische Dysregulation beschrieben wurde (30); heute wird aber meist vom «Dopamin-Dysregulations-Syndrom» gesprochen.

Medikamentöse Therapie der nichtmotorischen Symptome

1. Demenz

Die Demenz bei Parkinson-Patienten zeichnet sich durch eine Störung der frontal exekutiven Funktionen aus (31), worunter wir zum Beispiel die Aufmerksamkeit, die verbale Fluenz, das Abstraktionsvermögen, das Vorausplanen, das rasche Anpassen an

eine neue Situation verstehen. Häufig geht die Demenz auch mit Verhaltensstörungen und Halluzinationen einher. Einfache orientierende Tests in der Praxis sind zum Beispiel das Uhrenzahlen und die Wortproduktion in einer Minute.

Da die Demenz auf die Lebensqualität einen entscheidenden Einfluss hat, ist die frühe Behandlung empfohlen. Es

aktivität besteht, sich zur Behandlung deshalb Anticholinergika anbieten (bevorzugt Tolterodin = Detrusitol®, welches weniger lipophil, also Blut-Hirn-Schranken-gängig ist als Oxybutinin = Ditropan®) (36). Vor dem Einsatz von Anticholinergika ist sehr sorgfältig abzuwägen, ob eine allfällige kognitive Einschränkung deren Einsatz verbietet.

Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken,
ist für Parkinson-Patienten etwa sechsfach höher
als für Gesunde (32).

gilt, Medikamente mit anticholinergischer und sedierender Wirkung ab- und allenfalls Cholinesterasehemmer einzusetzen (33, 34). Rivastigmin (Exelon®) ist in der Schweiz für Parkinson-Demenz kassenpflichtig.

2. Depression

Die Angaben zur Häufigkeit der Depression bei Parkinson variieren stark, Zahlen bis zu 70 Prozent werden aber angegeben (35). Trotz der Häufigkeit und trotz der Relevanz dieses Problems fehlen gute Studien zur Therapie der Depression bei Parkinson.

Wegen der anticholinergen Nebenwirkungen der Trizyklika bevorzugen die meisten Spezialisten die Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI), wobei zu beachten ist, dass in Einzelfällen die motorischen Symptome durch die SSRI verschlechtert werden können.

3. Autonome Störungen

Miktionsprobleme sind sehr häufig. Die Regulation der Miktion umfasst dopaminerge Mechanismen, wobei den verschiedenen Rezeptoren (D1, D2) verschiedene Funktionen zugesprochen werden; der Einfluss der dopaminergen Medikamente auf die Blasenfunktion ist aber noch schlecht untersucht. Für den Praxisalltag wichtig ist, dass meist eine Detrusor-Über-

Ein fast obligates Problem bei Parkinson ist die Obstipation (37). Sie kann den motorischen Manifestationen sogar vorausgehen. Medikamente, insbesondere Anticholinergika, verstärken das Problem. Zur Behandlung empfohlen werden Bewegung, viel Flüssigkeit, genügend Faserstoffe in der Nahrung, pflanzliche Abführmittel wie Plantaginis ovatae (Metamucil®), Macrogol3350 (Transipeg®) (38), allenfalls auch Lactulose oder Laxanzien wie Natrium-Picosulfat oder Bisacodyl. Bei Dyskinesien und in «off»-Phasen kann es zu «Schwitzkrisen» kommen (39). Diesem Problem lässt sich am besten durch die Optimierung der dopaminergen Therapie begegnen.

Untersuchungen zur sexuellen Lebensqualität zeigen, dass Parkinson-Patienten sich in dieser Domäne stark eingeschränkt fühlen (40). Bei der Beratung der Patienten ist unbedingt zu erfragen, ob eine medikamentös induzierte Libidoerhöhung (vgl. oben) zu unrealistischen Erwartungen an den Partner führt (41), bevor allenfalls Phosphodiesterasehemmer (42) zur Therapie der Impotenz verschrieben werden.

4. Schlafstörungen

Bei den Schlafstörungen sehen wir Ein- und Durchschlafstörungen, erhöhte Tagesmüdigkeit und REM-assoziierte Verhaltensstörungen. Die durch Rest-

less-legs-ähnliche Beschwerden verursachten Einschlafstörungen oder die durch nächtliche Akinesie verursachten Durchschlafstörungen lassen sich oft durch eine Anpassung der dopaminergen Therapie lindern, wobei häufig gesehen wird, dass der Schlaf leider trotz guter motorischer Einstellung fraktioniert bleibt. Die REM-assoziierte Verhaltensstörung kann mit Clonazepam (Rivotril®) in niedriger Dosierung (0,5–2 mg) meist gut behandelt werden. Die Tagesschläfrigkeit kann gelegentlich mit regelmässigen «Power-Naps» gebessert werden.

5. Schmerzen

Parkinson kann zu Schmerzen führen (43, 44). Typisch sind die Schmerzen bei Rigidität, welche im Einzelfall eine rheumatologische Erkrankung imitieren können. In späteren Stadien häufig sind Schmerzen bei «off» in Form von «off»-Dystonien. Die Anpassung der dopaminergen Therapie oder bei stark schmerzhaften «off»-Dystonien der Einsatz von Madopar Liq® oder dem Apomorphin Pen kann diesen Patienten helfen.

Zu beachten ist allerdings, dass die meisten Patienten in einem Alter sind, in dem Beschwerden infolge degenerativer Skelettveränderungen (z.B. eine lumbale Spinalkanalstenose) gehäuft vorkommen. Die klinische Diagnose ist bei Parkinson-Patienten häufig schwieriger, demzufolge sollte man die Indikation zur Bildgebung nicht zu restriktiv stellen. ■



Dr. med. Daniel Waldvogel
Facharzt FMH für Neurologie
Klinik St. Anna
6006 Luzern

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005 Feb; 20 (2): 190–199.
- Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2007 Sep 3.
- Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol*. 2006 Mar; 59 (3): 559–562.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik D, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1: 23–30.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. O56 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1484–1491.
- Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21 (3): 343–353.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253 (5): 601–607.
- Morrish PK. How valid is dopamine transporter imaging as a surrogate marker in research trials in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 7: 63–70.
- Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bosch S, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord* 2006.
- Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(10): 1021–1027.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002 Dec; 59 (12): 1937–1943.
- DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1989; 46 (10): 1052–1060.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19 (8): 871–884.
- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006.
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology* 1998; 51 (5): 1309–1314.
- Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42 (5): 747–755.
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the «wearing off» phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63 (4): 421–428.
- Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorfinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the «wearing-off» phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997; 49 (4): 1066–1071.
- Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology* 1997; 48 (1): 81–87.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an

adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 947-954.

21. Anderson WS, Lenz FA. Surgery insight: Deep brain stimulation for movement disorders. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Jun; 2 (6): 310-320.

22. Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 1999; 56 (11): 1383-1386.

23. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62 (3): 381-388.

24. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12 (5): 375-383.

25. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease—an update. *J Neurol* 2004; 251 (7): 795-804.

26. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998; 13 (3): 377-382.

27. Aarsland D, Alves G, Larsen JP. Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 56-64.

28. Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15 (5): 869-872.

29. Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24 (3): 170-172.

30. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68 (4): 423-428.

31. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2 (4): 229-237.

32. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60 (3): 387-392.

33. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356 (9247): 2031-2036.

34. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (24): 2509-2518.

35. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 (3): 445-454.

36. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21 (6): 737-745.

37. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: A pilot study. *Mov Disord* 2006.

38. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/-electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16 (6): 1176-1167.

39. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (12): 1459-1463.

40. Moore O, Gurevich T, Korczyn AD, Anca M, Shabtai H, Giladi N. Quality of sexual life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8 (4): 243-246.

41. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53 (6): 480-486.

42. Raffaele R, Vecchio I, Giannusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol* 2002; 41 (4): 382-386.

43. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1 (1): 45-49.

44. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5 (2): 63-72.

Parkinson – umfassend und patientengerecht

Ludwig E., Anneck R.: «Der grosse TRIAS-Ratgeber Parkinson-Krankheit», 152 Seiten mit vielen Abb., Fr. 42,40, 2. überarbeitete Aufl., TRIAS-Verlag in MVS Medizinverlage, Stuttgart 2007

Die Diagnose Parkinson wirft für alle Betroffenen und deren Angehörige eine Vielzahl von oft sehr beunruhigenden Fragen auf, die der Arzt in der Kürze der ihm zur Verfügung stehenden Zeit unmöglich ausführlich und umfassend beantworten kann. Abhilfe schafft hier der vorliegende Ratgeber, der – mit der Neuauflage auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand – dem Patienten all



die Informationen bietet, die dieser braucht, um die Krankheit zu verstehen, um zusammen mit seinem Arzt einen individuellen massgeschneiderten Behandlungsplan zu erstellen und um frühzeitig selbst aktiv werden zu können. Mit den zahlreichen Bewegungs-, Sprech- und Atemübungen lernt der Betroffene, seine Beweglichkeit länger zu erhalten und Sprech- und Schluckstörungen vorzubeugen. Auch erfährt er, wie er in der Lage ist, seinen Leidensdruck zu mildern und sich selbst positiv zu stärken. Empfehlung: Weisen Sie als Arzt auf dieses Buch hin, der Patient wird es Ihnen sicherlich danken.

(nm)