

S. Bohlhalter

PD Dr med Stephan Bohlhalter
Zentrum für Neurologie und
Neurorehabilitation (ZNN)
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
6004 Luzern
stephan.bohlhalter@luks.ch

Rev Med Suisse 2013; 9: 247-8

Die Parkinsonerkrankung ist häufig. In den Schweiz sind etwa 15000 Patienten betroffen. Die Häufigkeit nimmt im Alter zu, so dass ca. 2% der über 70 jährigen darunter leiden. Aufgrund der demografische Entwicklung ist mit einer weitere Zunahme zu rechnen.

Die Parkinson'sche Erkrankung ist eine chronisch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die mit asymmetrischem Ruhetremor, Akinese und Rigor einhergeht und erstmals 1817 James Parkinson beschrieben wurde. Im Jahre 1919 hat Tretjakow erstmals gezeigt, dass es bei Parkinson im Mittelhirn zu einem Verlust von melaninhaltigen Nervenzellen in der Schwarzen Substanz (Substantia nigra) kommt. In den 50iger und 60iger Jahren wurde dann erkannt, dass diese Zellen Dopamin enthalten und der Dopaminmangel die zentrale Ursache für die Entstehung der motorischen Parkinsonsymptome ist. Auf dieser Erkenntnis beruht das heute noch wichtigste pharmakologische Behandlungs-Prinzip, nämlich der Verstärkung der dopaminergen Übertragung.

NEUROPATHOLOGIE

Neuropathologisch ist die Präsenz von Einschlusskörperchen in den Zellen (Lewykörperchen) ein Hauptmerkmal, wobei neuere Studien zeigen, dass nicht nur die Substantia nigra, sondern früh auch der untere Hirnstamm und das olfaktorischen System betroffen sind.¹ Entsprechend ist die Parkinsonerkrankung nicht nur eine motorische sondern auch eine nicht-motorische Störung, wobei die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Ausagieren von Träumen durch plötzliche und heftige Bewegungen) oder die typische Geruchssinnstörung dem motorischen Krankheitsbeginn sogar um Jahre vorausgehen können. Im Verlaufe der Erkrankung kommen entsprechend der Ausbreitung der Lewykörperchen im Hirnstamm dysautonome (orthostatische Dysregulation

Update Parkinson

des Blutdruckes, Blasenfunktionsstörungen) und kortikal neuropsychiatrische Probleme (Halluzinationen, Demenz) hinzu.

GENETIK UND UMWELT-FAKTOREN

Rund 10% der Parkinsonerkrankungen sind genetisch bedingt, d.h. auf eine einzelne Gen-Mutation zurückzuführen. Fortschritte in der molekulargenetische Forschung erlauben es aber immer mehr genetische Risikofaktoren zu identifizieren, die gemäss neuesten Schätzungen etwa die Hälfte des Krankheitsrisikos bei Parkinson erklären.² Für Verwandte ersten Grades ist das Risiko etwa dreifach erhöht. Wie Zwillingsstudien zeigten, ist das Risiko aber stark vom Alter bei Krankheitsbeginn abhängig, d.h. bei Beginn vor dem 50. Lebensjahr deutlich höher. In wieweit Umwelteinflüsse eine Rolle spielen wird kontrovers diskutiert. Auffällig ist, dass in ländlichen Regionen die Parkinsonerkrankung häufiger ist, wobei Pestizide möglicherweise eine Rolle spielen. Als relativ gesichert gilt, dass Rauchen, das Risiko, an Parkinson zu erkranken vermindert.³

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: WANN UND BEI WEM WIE BEGINNEN?

Die Krankheit beginnt typischerweise einseitig. Die Diagnose wird nicht selten verzögert gestellt, weil die Symptome zunächst nicht so eindeutig sind. So sind zum Beispiel Schulterschmerzen als Ausdruck eines Rigors nicht selten die Erstmanifestation und werden zunächst als rheumatologisches Problem verkannt. In frühen Phasen stellt sich die Frage, wann und wie mit der Behandlung begonnen werden soll. Grundsätzlich gilt, dass eine Therapie indiziert ist, wenn motorische Symptome zu einer störenden Beeinträchtigung führen. Es gibt keinen Grund, die Medikation möglichst früh zu beginnen, da eine vorbeugende («neuroprotektive») Behandlung noch nicht existiert. Der Therapiebeginn sollte aber auch nicht unnötig hinausgezögert werden, da die Behandlung in den früheren Stadien (vergleich «Honey Moon Phase») mit stabiler Medikamentenwirkung am effektivsten und unkompliziertesten ist. Es gibt drei pharmakologische Grundprinzipien der Parkinsonbehandlung, die die dopaminerge Übertragung

verstärken: 1. *Ersatz von Dopamin* durch Gabe der Vorläufersubstanz L-Dopa. 2. *Direkte Stimulation von Dopaminrezeptoren* postsynaptisch durch Dopamin-Agonisten. 3. *Hemmung des Abbaues von Dopamin* durch Hemmung von Enzymen wie Monoamin-Oxidase B (MAO-B) und Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT).

Mit welcher Medikamentengruppe begonnen wird, hängt vom Alter und Verträglichkeit ab. Es gibt einen Konsens in der Neurologie, dass bei Patienten, die unter 70 Jahre alt sind, eher mit Dopaminagonisten begonnen werden sollte, da diese Medikamente aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit weniger häufig Wirkungsfluktuationen verursachen wie Nachlassen der Wirkung vor der nächsten Einnahme (Wearing OFF) und unwillkürliche Überbewegungen (Dyskinesien). Hauptvertreter sind das Pramipexol und Ropinirol, welche beide auch in retardierter Form zu Verfügung stehen, sowie das Rotigotin, das als Pflaster angewandt wird. Hauptvorteile, insbesondere des Pflasters, sind die stabilen Medikamentenspiegel sowie die Verbesserung nächtlicher Beweglichkeit. Nachteile der Dopaminagonisten sind die gegenüber L-Dopa geringere Wirksamkeit, so dass viele Patienten bereits nach 2-3 Jahren auf die zusätzliche Gabe von L-Dopa angewiesen sind, sowie die häufigeren dopaminergen Nebenwirkungen (Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Halluzinationen, Impulskontrollstörungen). Eine weitere Option ist, mit dem MAO-B Hemmer Rasagilin anzufangen, das eine moderate Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zeigt. Neuere Studien sagen dem Rasagilin sogar einen bremsenden Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung nach.⁴ Allerdings ist es methodisch schwierig, einen solchen krankheits-modifizierenden von einem symptomatischen Effekt zu unterscheiden. Auf jeden Fall wird der Bedarf für zusätzliche Antiparkinson-Therapie mit Rasagilin hinausgezögert. Nicht zuletzt kann, wenn Tremor im Vordergrund steht, bei einem jüngeren Patienten auch ein Versuch mit Anticholinergika (Biperiden) erfolgreich sein.

Bei älteren Patienten, die über 70 Jahre alt sind sollte in der Regel mit L-Dopa angefangen werden. L-Dopa ist auch fast 50 Jahre nach seiner Einführung das wirksamste und das am besten verträgliche Medikament. Hauptnachteil ist, dass, wahrscheinlich aufgrund der kurzen Halbwertszeit, Wirkungs-

fluktuationen früher und häufiger auftreten. Dies gilt zumindest für die ersten 5 Behandlungsjahre. Längerfristig (> 10 Jahre) spielt es aber keine grosse Rolle, ob die Therapie mit L-Dopa oder Dopaminagonisten begonnen wurde.⁵ Insbesondere bei älteren Patienten mit kognitivem Abbau, welcher häufig mit posturaler Instabilität und Halluzinationen assoziiert ist, sollte L-Dopa bevorzugt werden. Bei Dopaminagonisten ist Zurückhaltung geboten oder sie sollten wie Anticholinergika ganz vermieden werden.

Therapeutische Optionen bei Wirkfluktuationen

Es gibt wirksame medikamentöse Strategien, Wirkungsfluktuationen zu mildern. So können zum Beispiel die Intervalle der Einnahmezeiten bei Wearing OFF verkürzt werden oder COMT-, bzw. MAO-B-Hemmer eingesetzt werden, die die Wirkung der Einzeldosen von L-Dopa verlängern. Bei starken Dyskinesien kann die Dosis der dopaminergen Therapie reduziert werden. Wenn Wirkungsfluktuationen mit Anpassung der Medikation nicht mehr kontrollierbar sind, stehen invasive Methoden wie die Tiefenhirnstimulation (DBS) oder die Infusionstherapie mittels L-Dopa/Carbidopa Gel (Duodopa) zur Verfügung.⁶

Bei der DBS werden mittels stereotaktischem Eingriff Elektroden in bestimmte

Kerne der Basalganglien eingesetzt, die für die Fehlsteuerung der Beweglichkeit verantwortlich sind. Über Impulsgeber, die thorakal unter der Haut implantiert und über subkutane Kabel mit den Elektroden verbunden sind, werden die Kerngebiete gehemmt. In grossen Studien konnte gezeigt werden, dass die DBS gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Therapie OFF-Symptome und Dyskinesien deutlich vermindern und die Lebensqualität verbessern kann.⁷ Wichtig ist eine richtige Patientenselektion. Am besten profitieren jüngere Patienten (< 70 Jahre) mit intakter Kognition. Patienten mit posturaler Instabilität oder neuropsychiatrischen Problemen sind hingegen nicht geeignet, da Stürze bzw. Depression und Impulsivität nach DBS zunehmen können. Diese Patienten profitieren mehr

von der Therapie mit Duodopa. Dabei wird L-Dopa in Form eines Gels über eine PEG Sonde mit jejunaler Verlängerung direkt in den Dünndarm appliziert. Ein Pumpensystem, das vom Patienten am Körper getragen wird, erlaubt eine kontinuierliche Abgabe des Medikamentes und gleicht damit Schwankungen des Medikamentenspiegels aus, die für Wirkungsfluktuationen mitverantwortlich sind. Ein weiterer Vorteil ist die Umgehung der Magenpassage, weil die unregelmässige Magenentleerung bei Parkinson zu unvorhersehbarer Medikamentenresorption führt und damit ebenfalls zu Wirkungsschwankungen beiträgt. Die Wirksamkeit der Duodopa-Pumpe muss im Rahmen eines stationären Aufenthaltes mittels einer Nasen-sonde (nasale Phase) ausgetestet werden, bevor die definitive PEG implantiert wird. ■

Bibliographie

- 1 Braak H, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-51.
- 2 Hardy J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease. *Neuron* 2010;68:201-6.
- 3 Liu R, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012; 175:1200-7.
- 4 Olanow CW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361: 1268-78.
- 5 Hauser RA, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-17.
- 6 Nyholm D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:1079-85.
- 7 Deuschl G, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896-908.