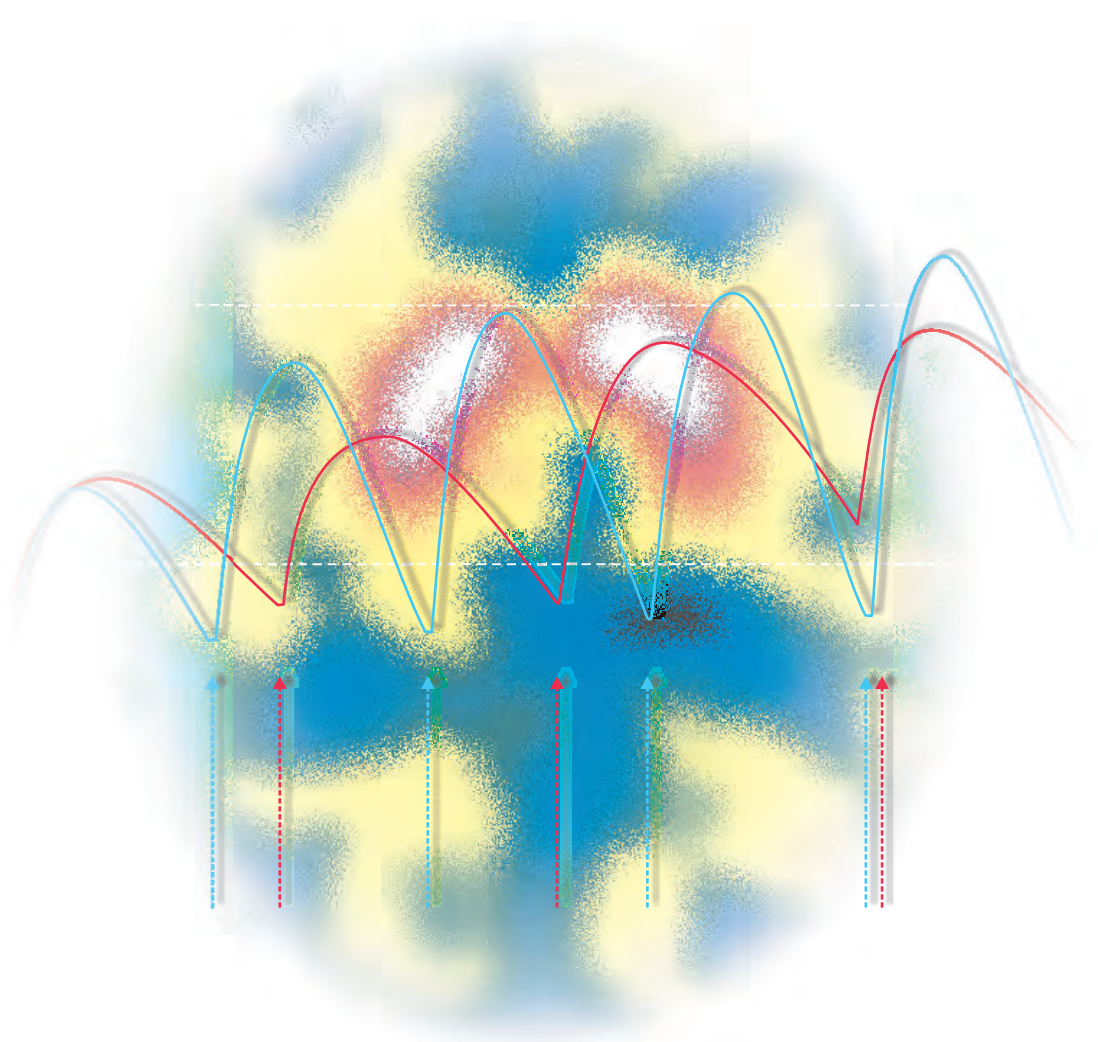


Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson

7. Auflage

Prof. Dr. Thomas Müller



Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Prof. Dr. Thomas Müller
Klinik für Neurologie
St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Weißensee
Gartenstr. 1
13088 Berlin

Müller, Thomas:

Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson/Thomas Müller.-

7. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2022

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6443-6

© 1999, 2022 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Der Autor dieses Werkes hat große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort zur 7. Auflage

Bei der Behandlung des Morbus Parkinson sieht man sich mit einer Vielfalt medikamentöser aber auch neurochirurgischer Alternativen für die Behandlung konfrontiert.

Das Spektrum der klassischen medikamentösen Therapie wird auch erweitert. Dieses Buch versucht jetzt in seiner siebten Auflage einen Überblick über das gesamte Spektrum moderner medikamentöser Parkinsontherapie zu geben, auch wird auf die Behandlung nicht motorischer Symptome eingegangen. Beim Schreiben wurde mir einmal mehr bewusst, dass Zulassungsindikationen und -beschränkungen eigentlich zunehmend realitätsfern sind. Vor diesem Hintergrund habe ich auch nicht mehr darauf Rücksicht genommen. Auch habe ich zunehmend den Eindruck, dass man insbesondere in Deutschland einer zunehmenden Standardisierung und Regulierung der medikamentösen Parkinsontherapie unter dem Einfluss der Kostenträger sehr positiv gegenüber steht. Das "Nikolausurteil" (Nr. 126/2005 vom 16.12.2005 zum Beschluss vom 06.12.2005 – 1 BvR 347/98) des Bundesverfassungsgerichtes wird ausgehöhlt. Dies führt zu Innovationsfeindlichkeit. Man verliert langfristig, international den Anschluss an wissenschaftlichen Fortschritt vor allem dann, wenn es um die Einführung von bewährten Wirksubstanzen mit einem verbesserten, pharmakokinetischen Profil geht (1). Dies ist insbesondere bei der Gabe von Levodopa der Fall, wo sich ein Paradigmenwechsel vollzieht. Es kommt nicht nur auf die Menge an, sondern es kommt auch mehr darauf an, wie man es gibt.

Nicht zunehmend realitätsferne, bürokratische Restriktionen und Vorgaben, sondern die Qualität der Versorgung durch profunde ärztliche Erfahrung sollte im Vordergrund stehen. Nicht Bürokraten sollten Medizin regulieren oder gar "strangulieren", sondern wir als Ärzte sollten bestehende therapeutische Möglichkeiten kreativ einsetzen, weiterentwickeln, neu gestalten und umsetzen. Der zunehmend despotische Bürokratedilettantismus im Rahmen der Ökonomisierung der Medizin verborgen hinter ethischer Moralheuchelei wirkt sich negativ auf Innovation aus (2).

Andere Möglichkeiten der Parkinsontherapie werden nur cursorisch gestreift, auf manches wird redundant hingewiesen, wenn es meiner Ansicht nach notwendig im Kontext des jeweiligen Kapitels erscheint.

Aus Gründen der Lesbarkeit und Übersichtlichkeit werden nur wenig weiterführende Literaturstellen ohne Anspruch auf Vollständigkeit angegeben. Ich muss zugeben, dass ich vermehrt eigene Publikationen aufgeführt habe.

Beim UNI-MED Verlag bedanke ich mich für die Unterstützung.

Berlin, im August 2022

Thomas Müller

1. Müller T. What are the main considerations when prescribing pharmacotherapy for Parkinson's disease? Expert Opin Pharmacother 2022 May;23(7):745-50.

2. Husain M. The three deceptions of bureaucracy. Brain 2022 Jun 30;145(6):1869.

Parkinsongedicht

Parkinson

(gewidmet meinem Freund Alfons)

Im Leben du nur schwer verlierst
Wenn du dich in die Gesellschaft integrierst
Wahrheiten auszusprechen, nicht vermeiden
Auch in Bezug auf körperliche Leiden.
Du kannst von anderen nicht erwarten
Dass sie dein Handicap erraten.
Man wird dich schließlich nur verstehen
Erlernst du auch mit Zweifeln umzugehen.
"Würde" musst du erkämpfen dir fürs Leben
"Mitleid" wird dir – wenn überhaupt – umsonst gegeben.
Erbarmen suchen, dass ist falsch gelenkt
Billige es nicht einmal als geschenkt.
Akzeptanz dagegen ich recht gern erwarte
Denn sie erhöht für mich die Lebensrate.
Auf Bonus ich hierbei nicht baue
So ich auch nicht nach Reaktionen schaue.
Einer verschließt sich nicht, der andere sehr
Doch hieraus abzuleiten fände ich nicht fair.
Ein "Beispiel" – vielleicht: "Er vergaß"-
Und fragte neu: "Was ist denn das?"
Bemühte sich nicht: "Zuhören" üben,
wusste jedoch: "Das kommt in Schüben"
Warum ich diesen Kontakt nicht vergess?
Er vermischte "Parkinson mit "MS".
Ich trug es ihm jedoch nicht nach,
auch als er meine Erklärung unterbrach.
Nur als er meinte, dass er mich versteh,
empfand ich Sympathie nicht mal im Zeh.
Rigor, Tremor, Akinese
Es nützt nichts wenn ich nur hierüber lese.
Empfindungen erfährt man nach wie vor
Vorrangig durch ein gezieltes Ohr.
Wer jedoch nur auf mein Zittern stiert
Dem wünschte ich er hätte es ausprobiert.
Mit meinem Handicap auseinander gesetzt
Hat mich bisher noch nicht verletzt.
Was ich jedoch nicht leiden kann
Treibt man in Kenntnis zur Eile an.
All jene, die mir Würde geben
Erhalten mir den Wert am Leben
Auch wenn es klingen mag wie Hohn
Man gewöhnt sich selbst an Parkinson

Peter Weitenhagen, Januar 1998; mit freundlicher Genehmigung des Autors.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	13
1.1.	Geschichte	13
1.2.	Epidemiologie	14
1.3.	Haupttodesursachen.....	15
2.	Klinische Symptome	16
2.1.	Diagnose	16
2.2.	Das "prämotorische Syndrom": Traum und Realität?	17
2.3.	Morbus Parkinson im Frühstadium	18
2.4.	Störungen der Motorik	18
2.5.	Screening-Test im Blut für die Diagnose des Morbus Parkinson	19
3.	Neuropathologie	21
3.1.	Lewy-Körperchen: Wirklich so entscheidend für den neuronalen Tod?	21
3.2.	Lewy-Körper und α -Synuklein	22
4.	Neurochemie	25
4.1.	Dopaminmangel im mesolimbischen System – ein initiales Krankheitsäquivalent?	25
5.	Diagnose	27
5.1.	Woran sollte man immer auch denken?	28
5.2.	Erfassung der klinischen Symptome	28
5.3.	Levodopa-Test	29
5.4.	Apomorphin-Test	29
5.5.	Amantadin	29
5.6.	Weitere Charakteristika	30
5.7.	Diadochokinese	32
5.8.	Bildgebende Diagnostik	32
5.9.	Ratingskalen	36
5.10.	Fragen zur Selbsterkennung	36
6.	Differentialdiagnose	38
7.	Hypothetische Mechanismen als Ursache der dopaminergen nigrostriatalen Neuronendegeneration	41
7.1.	Oxidativer Stress	41
7.2.	Glutamat-Hypothese	42
7.3.	Calcium-Hypothese	43
7.4.	Immun-Hypothese	44
7.5.	Apoptose und Nekrose als finale Schritte zum Zelluntergang	44
7.6.	Genetische Prädisposition	45
8.	Ziele der medikamentösen Therapie	48
8.1.	Beeinflussung des Krankheitsverlaufs	48
8.2.	Neuroprotektion	48

8.3.	Neuroregeneration	48
8.4.	Krankheitsmodifikation	49
8.5.	Prävention.....	49
8.6.	Warum lässt sich dies klinisch schlecht nachweisen?	49
8.7.	Wie fängt die Therapie an?	50

9. Konzepte zur dopaminergen Substitution 52

10. Monoaminoxidase-Hemmer 54

10.1.	Die Geschichte der Hemmung der Monoaminoxidase	54
10.1.1.	Monoamineoxidase-B-Hemmer	54
10.1.2.	Exkurs: Der <i>Cheese</i> -Effekt und das serotonerge Syndrom.....	54
10.2.	Selegilin	55
10.2.1.	Wirkmechanismen	55
10.2.2.	Pharmakokinetik	55
10.2.3.	Klinische Bedeutung	56
10.2.3.1.	Exkurs: DATATOP.....	56
10.2.4.	Applikation	57
10.3.	Xilopar®	57
10.4.	Rasagilin.....	58
10.4.1.	Wirkmechanismen	58
10.4.2.	Pharmakokinetik	58
10.4.3.	Kontraindikationen.....	58
10.4.4.	Klinik	59
10.5.	Safinamid	62
10.5.1.	Dosisfindungsstudie bei Parkinson-Patienten im Frühstadium	63
10.5.2.	Safinamid bei Parkinson-Patienten im frühen Stadium.....	64
10.5.2.1.	Die MOTION-Studie	64
10.5.3.	Der Einsatz von Safinamid bei weiter fortgeschrittenen Parkinson-Patienten	65
10.5.3.1.	NW 016-Studie	65
10.5.3.2.	NW 018-Studie	65
10.5.3.3.	SETTLE-Studie	65
10.5.4.	Sicherheit und Verträglichkeit von Safinamid.....	66
10.6.	Zusammenfassung.....	67

11. Dopamin(rezeptor)-Agonisten 69

11.1.	Wirkprinzip	69
11.2.	Wirkmechanismus	69
11.3.	Substanzen	69
11.3.1.	Apomorphin	69
11.3.2.	Bromocriptin.....	71
11.3.3.	Cabergolin.....	72
11.3.4.	Alpha-Dihydroergocryptin (DEC).....	72
11.3.5.	Lisurid	73
11.3.6.	Pergolid.....	74
11.3.7.	Pramipexol.....	75
11.3.8.	Ropinirol.....	78
11.3.9.	Piribedil.....	80
11.3.10.	Rotigotin.....	80

11.4.	Allgemeine Hinweise zur Dopamin-Agonisten-Therapie.	83
11.4.1.	Dopamin-Agonisten und Fibrosen	83
11.4.2.	Dopamin-Agonisten und Krankheitsverlauf	83
11.4.3.	Dopamin-Agonisten und Nebenwirkungen	84
11.4.4.	Dopamin-Agonisten und Wechselwirkungen	84
11.4.5.	Dopamin-Agonisten und Verkehrstauglichkeit	85
11.4.6.	Einstellung mit Dopamin- Agonisten ("Titrationsschemata")	85
11.4.7.	Unterschiede zwischen Ergot- und Nicht-Ergotderivaten	85
11.5.	Kombination von Dopamin-Agonisten	85
11.6.	Wechsel des Dopamin- Agonisten	86
11.7.	Dopamin-Agonisten und Schlafattacken.	86

12. Levodopa 88

12.1.	Grundlagen zu Levodopa	88
12.2.	Entwicklung der Levodopa-Therapie	89
12.3.	Dopadecarboxylase-Hemmer	89
12.3.1.	Carbidopa	89
12.3.2.	Benserazid	90
12.3.3.	Levodopa plus Dopadecarboxylase-Hemmer.	90
12.4.	Exkurs: motorische Komplikationen	90
12.4.1.	Vermeidung von Fluktuationen und Levodopa-Langzeitsyndrom	92
12.5.	Retardpräparate	93
12.6.	Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase	94
12.6.1.	Entacapone – Neurobiochemie und Wirkmechanismus	96
12.6.1.1.	Entacapone – Pharmakologie	97
12.6.2.	Pharmakokinetik	97
12.6.2.1.	Entacapone	97
12.6.2.2.	Tolcapone	98
12.6.3.	Experimentelle/klinische Pharmakologie	98
12.6.4.	Zentrale Wirkungen der COMT-Hemmer auf den Dopamin-Metabolismus im Rahmen von Mikrodialysestudien	98
12.6.5.	Einfluss der COMT-Hemmer auf den Dopamin-Metabolismus bei Tieren	98
12.6.6.	Einfluss der COMT-Hemmer auf den Dopamin-Metabolismus beim Menschen und bei Parkinson-Patienten	98
12.6.7.	Entacapone (Comtess®)	100
12.6.7.1.	Wie geht man mit Stalevo® (LD/CD/EN) um?	103
12.6.7.2.	Besondere Vorteile der Dreifach-Kombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapone (Stalevo®) in einer Tablette	104
12.6.7.3.	Eine Stalevo®-Tablette darf nicht geteilt werden	104
12.6.8.	Tolcapone (Tasmar®)	104
12.6.9.	Opicapone	105
12.7.	Fortentwicklungen der Levodopa-Therapie.	108
12.8.	Levodopa – toxisch oder nicht?	112
12.9.	Levodopa-assoziierte Homocysteinämie.	113

13. Nicht-dopaminerge Therapie 117

13.1.	Anticholinergika	117
13.2.	NMDA-Antagonisten	120
13.2.1.	Amantadin	120
13.3.	Budipin	123
13.4.	Adenosin-Antagonisten.	123

13.5.	Therapie nicht-motorischer Symptome	123
13.5.1.	Vegetative Störungen	123
13.5.1.1.	Seborrhoe	123
13.5.1.2.	Hypersalivation	123
13.5.1.3.	Schluckstörungen	123
13.5.1.4.	Gastrointestinale Störungen	123
13.5.1.5.	Anorektale Dysfunktion	124
13.5.1.6.	Blasenentleerungsstörungen	124
13.5.1.7.	Sexuelle Funktionsstörungen	124
13.5.1.8.	Orthostatische Kreislaufdysregulationen	125
13.5.1.9.	Schlafstörungen	126
13.5.2.	Psychische Störungen	126
13.5.2.1.	Depressionen	126
13.5.2.2.	Demenzen	126
13.5.2.3.	Psychosen	127
13.5.3.	Medikamentöse Interaktionen	128
13.5.3.1.	Anästhesie	128
13.5.3.2.	Ophthalmologie	128
13.5.3.3.	Antihypertensive Therapie	129
13.5.3.4.	Urologie	129
13.5.3.5.	Gastroenterologie	129
13.5.3.6.	Atemdepression	129
13.5.3.7.	Depressive Störungen	129
13.5.3.8.	Demenz	129
13.5.3.9.	Parkinson-Syndrom und Verordnung weiterer Medikamente	129

14.	Stereotaxie/Tiefenhirnstimulation oder Pumpentherapie?	131
14.1.	Operative Ansätze	131
14.2.	Fokussierter Ultraschall	131
14.3.	Tiefenhirnstimulation	131
14.4.	Infusionstechniken	132

15.	"On Demand"-Therapien	135
15.1.	Madopar LT®	135
15.2.	Apomorphin-Gabe mit einem PEN-Inject	135
15.3.	Apomorphin-Gabe sublingual.	136
15.4.	Gabe von inhalativem Levodopa (Imbrija®)	136

16.	Therapievorschläge zur oralen medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson: eine Synopsis	138
16.1.	Grundsätzliches	138
16.1.1.	Diagnose des IPS: Was ist wirklich klinisch entscheidend?	139
16.1.2.	Apparative Zusatzdiagnostik	139
16.1.2.1.	Bildgebung	139
16.1.2.2.	Dopaminerges Stimulationstest.	139
16.2.	Medikamentöse Therapie	139
16.2.1.	Voraussetzungen	140
16.2.2.	Beginn	140
16.2.3.	Zielsetzungen in verschiedenen Krankheitsstadien	140

16.3.	Anticholinergika	141
16.4.	Amantadinsalze	141
16.5.	Dopaminerge Substitution	141
16.5.1.	Levodopa	141
16.5.2.	Dopamin-Agonisten	142
16.6.	Ein Konzept zur optimalen dopaminergen Stimulation	143
16.7.	Tremor-dominantes idiopathisches Parkinson-Syndrom	145
16.8.	Medikamentöse Parkinson-Therapie im Spätstadium	146
16.9.	Akinetische Krisen und Operationen	146
16.10.	Nebenwirkungen der dopaminergen Substitution	146
16.11.	Behandlung nicht-motorischer Symptome	146
16.11.1.	Schmerz und Empfindungsstörungen	147
16.11.2.	Osteoporose und Skelettveränderungen	147
16.11.3.	Schlafstörungen	147
16.11.4.	Depression und Angsterkrankungen	148
16.11.5.	Psychosen	148
16.11.6.	Kognitive Störungen	148
16.12.	Parkinson-Therapie: standardisiert oder individuell?	148

17. Die Zukunft der dopaminergen Substitutionstherapie 150

18. Adjuvante nicht-medikamentöse Therapie 152

18.1.	Physiotherapie	152
18.1.1.	Akinese	158
18.1.2.	Rigor	158
18.1.3.	Tremor	158
18.1.4.	Bobath-Methode	158
18.1.5.	Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF)	158
18.1.6.	Funktionelle Bewegungslehre nach Klein-Vogelbach (FBL)	158
18.1.7.	Manuelle Therapie (MT)	158
18.1.8.	Osteopathie	159
18.1.9.	Laufbandtherapie und Gangtraining	159
18.2.	Hippotherapie	159
18.3.	Musiktherapie und Tanztherapie	159
18.4.	Sporttherapie	160
18.5.	Physikalische Therapie	160
18.6.	Ergotherapie	161
18.7.	Pflege	161
18.8.	Psychische Betreuung	161
18.9.	Diagnosemitteilung	162
18.10.	Krankheitsbewältigung und Selbsthilfegruppen	163
18.11.	Selbsthilfegruppe ("Hilfe zur Selbsthilfe")	163
18.12.	Ernährung	164
18.13.	Logopädie	164

Index

166

1. Einleitung

1.1. Geschichte

Schon in alten ayurvedischen Schriften (1.000-1.500 v.Chr.) fand sich die Beschreibung eines Krankheitsbildes, das sowohl ein Zittern der Hände als auch eine körperliche Steifheit bzw. einen Verlust der Beweglichkeit erwähnte.

■ Erstbeschreibungen

Der englische Arzt James Parkinson charakterisierte 1817 in seiner Monographie "*An Essay on the Shaking Palsy*" die Schüttellähmung (Paralysis agitans) als einheitliches Krankheitsbild. Er ordnete als erster ihre Symptome einer Krankheit zu. Diese trägt heute seinen Namen.

Detailliert beschrieb er die typischen motorischen Eigenschaften: Akinese/Bradykinese, Rigor und Tremor. Aber auch weitere klinische Zeichen, wie vermehrten Speichelfluss, Schluckstörungen führte er in seinen 6 Fällen auf.

Beispielsweise schilderte er bei einem Patienten den Beginn der Erkrankung schon im Alter von 50 Jahren mit langsam zunehmenden Tremor und Müdigkeit, immer häufigeren Stürzen, einer kaum verständlichen, leisen Sprache, Schluckstörungen mit vermehrten Speichelfluss sowie Stuhl- und Harninkontinenz. Er erwähnte auch eine Vielzahl von weiteren mehr sekundären klinischen Merkmalen, die nicht direkt auf die Dysfunktion der Motorik zurückzuführen sind.

Diese Publikation ist hoch angesehen, allerdings ist sie nicht perfekt. Der Satz

"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported with a propensity to bend the trunk forwards and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured."

ist dafür ein Beispiel.

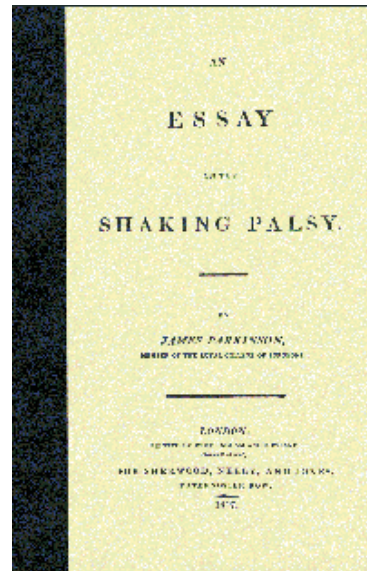


Abb. 1.1: Titelblatt der Monographie über den Morbus Parkinson von James Parkinson 1817.

Mittlerweile weiß man, dass Parkinson-Patienten im Krankheitsverlauf oft beispielsweise immer wieder an nicht motorischen Symptomen, wie z.B. Depressionen, Apathie, Psychosen, etc. leiden (1). Auch ist bekannt, dass bei dieser Erkrankung des ganzen Körpers die Funktion des vegetativen Nervensystems erheblich beeinträchtigt sein kann (2). Ein besonders die Lebensqualität einschränkendes Phänomen sind oft einseitig auftretende, dumpfe, ziehende, manchmal krampfartige Schmerzsyndrome, die während der Diagnosefindung oft verkannt werden.

Ohne es zu wissen, dass er an der Parkinsonschen Erkrankung leidet, schilderte der Naturwissenschaftler Wilhelm von Humboldt ungefähr im selben Zeitraum die Symptome der Erkrankung in diversen Briefen, ohne dabei diese als Krankheit zu definieren. Diese Briefe stellen eine der ersten zusammenfassenden Beschreibung der Erkrankung durch einen Patienten selbst dar (3).

"Überhaupt gewinnt man sehr, wenn man die Krankheit nicht wie ein Leiden ansieht, dem man sich hingeben muss, sondern als eine Arbeit, die man durchmachen muss. Denn es ist gewiss, dass der Kranke sehr viel zur Aufrechterhaltung seiner Kräfte und zur Vollständigkeit seiner Heilung bei-

tragen kann. ... Wenn man mich ruhig lässt, sich wenig um mich bekümmert und mir nicht durch Bedauern, Bangigkeit und unaufgeforderte Pflege Langeweile macht, so müsste die Krankheit sehr lästig sein, um mich ungeduldig zu machen."

Eindrücklich beschreibt er die zunehmende Verlangsamung, Apathie, verminderte Leistungsbereitschaft und -fähigkeit und das damit verbundene verringerte Selbstwertgefühl (4).

■ Weitere Beschreibungen von Parkinson-Patienten

Auch in anderen Berichten, verfasst von Parkinson-Patienten selbst, kommen diese Probleme vor und nach der Diagnosestellung immer wieder zum Ausdruck. Lesenswert ist diesbezüglich auch die Biographie des Schauspielers Michael J. Fox (4, 5).

"I woke up to find the message in my left hand. It had me trembling. It wasn't a fax, telegram, memo, or the usual sort of bringing disturbing news. In fact, my hand held nothing at all. The trembling was the message."

Lesenswert ist auch das Buch "Zitterpartie" von Stefan Berg, in dem die Auseinandersetzung mit Diagnose und Verlauf beschrieben wird (6).

"Er kannte noch nicht den Namen der Krankheit, die er hatte und die ihn hatte. Aber er spürte in diesem Moment wieder, dass sich etwas zu ändern begann."

■ Weitere wichtige wissenschaftliche Publikationen zu Verlauf und Therapie

Eine genaue Abgrenzung des Kardinalsymptoms der Hypokinese erfolgte 1872 durch Jean-Martin Charcot. Dieser nahm eine erste Unterscheidung zwischen den Patienten mit vorherrschender Tremor- und solchen mit vorherrschender hypokinetisch-rigider Symptomatik vor. Ebenfalls auf Charcot geht der Begriff "Parkinson-Krankheit" zurück.

1875 veröffentlichte Édouard Brissaud erstmalig die These, dass die Substantia nigra das anatomische Korrelat der Parkinson-Erkrankung sei. Diese These wurde 1919 durch Konstantin Trétiakoff anhand neuropathologischer Beobachtungen untermauert.

Tretiakoff stellte die Depigmentierung der Substantia nigra dar. Dieses neuropathologische Phänomen kann bis heute nicht adaequat erklärt werden (7).

Die Entdeckung der Reversibilität eines durch Gabe von Reserpin ausgelösten Dopaminmangels mit Auftreten der wesentlichen motorischen Symptome und Beschreibung eines verminderten Gehalts von Dopamin im Striatum und der Substantia nigra bei verstorbenen Patienten mit Morbus Parkinson führte zu ersten intravenösen Gaben von Levodopa durch Birkmayer und Hornykiewicz ab 1960 (8). Der Japaner Sato hatte fast zeitgleich auch Levodopa oral in niedrigerer Dosierung bei Parkinson Patienten eingesetzt, ohne allerdings einen wesentlichen therapeutischen Erfolg beobachten zu können (8, 9).

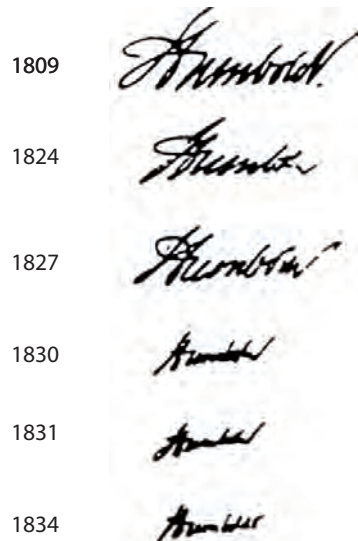


Abb. 1.2: Schriftbild Wilhelm von Humboldts.

1.2. Epidemiologie

■ Inzidenz

Das idiopathische Parkinson-Syndrom gehört neben dem Morbus Alzheimer zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen überhaupt. Es manifestiert sich bevorzugt im höheren Lebensalter, wobei beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind. Die meisten Betroffenen erkranken zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr, mit einem mittleren Alter bei Krankheitsbeginn zwischen 58 und 62 Jahren. Ungefähr 10 % bekommen diese Erkrankung schon vor dem 50. Lebensjahr. Aufgrund der in den westlichen Industrieländern zunehmenden Lebenserwartung wird eine steigende Inzidenz der Erkrankung erwartet. Derzeit liegt

diese zwischen 15 bis 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

■ Prävalenz

Hinsichtlich der Prävalenz geht man in Europa und Nordamerika von etwa 150 Erkrankten pro 100.000 untersuchten Personen aus, wobei man von einem deutlichen Anstieg mit zunehmendem Alter ausgeht. Schätzungen gehen sogar von einer Verdoppelung aus. Pestizidexposition wird als mögliche Ursache diskutiert. So liegt die Prävalenz bei den 55- bis 64-Jährigen bei 0,3 %, und steigt bei den 75- bis 84-Jährigen auf 3,1 % an. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei etwa 183 Patienten auf 100.000 Einwohner.

■ Mortalität

Trotz der Einführung der Levodopatherapie und der damit verbundenen steigenden Lebenserwartung der Betroffenen, von 67 bis 69 Jahren vor Einführung auf 72 bis 74 Jahren nach Einführung der medikamentösen Therapie, wurde die Mortalität bei Parkinson-Patienten lange um zwei- bis fünfmal höher eingestuft als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen. Durch die Einführung weiterer Therapiemöglichkeiten, z.B. Dopamin-Agonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmer, geht man heute davon aus, dass Parkinson-Patienten fast die gleiche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung haben. Hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung postuliert man, dass neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. auch Morbus Alzheimer und andere Formen der Demenz, im Jahre 2040 die Krebserkrankungen als zweithäufigste Todesursache bei älteren Menschen ablösen werden.

1.3. Haupttodesursachen

Epidemiologische Studien wiesen daraufhin, daß das Auftreten von Folgen vaskulärer Erkrankungen, wie z.B. Herz- und Hirninfarkte, bei Parkinsonpatienten als Todesursache erhöht ist (10). Diese Daten stammen aus der Zeit, in der Parkinson-Patienten überwiegend mit Levodopa behandelt worden sind. Weiterhin werden Pneumonien häufig genannt, wobei dies mit dem vermehrten Auftreten von Schluckstörungen, die ein Risikofaktor für Aspirationspneumonien sind, erklärbar ist. Durch die Einführung und Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten für die idiopathische Parkinsonkrankheit hat sich die Lebenserwartung fast die der Normalbevölkerung angepasst.

Literatur

1. Parkinson J. An Essay on the shaking Palsy. London: Sherwood Neely and Jones; 1817.
2. Przuntek H, Müller T, Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm* 2004 Feb 12;111(2):201-16.
3. Humboldt Wv. Briefe an eine Freundin. Lindner J, editor. 1986. Berlin, Verlag der Nation. Serial (Book, Monograph)
4. Horowski R, Horowski L, Vogel S, Poewe W, Kielhorn FW. An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy: first comprehensive description of Parkinson's disease by a patient. *Neurology* 1995 Mar;45(3 Pt 1): 565-8.
5. Fox MJ. Lucky Man a memoir. 2003. New York, Hyperion. 2002. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
6. Berg S. Zitterpartie. Suhrkamp / Insel; 2013.
7. Foley P, Riederer P. Pathogenesis and preclinical course of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1999;56:31-74.
8. Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien Klin Wochenschr* 1961 Nov 10;73:787-8.
9. Foley P, Mizuno Y, Nagatsu T, Sano A, Youdin MBH, McGeer P, et al. The L-DOPA story - an early Japanese contribution. *Parkinsonism & Related Disorders* 2000 Jan;6(1):1.
10. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA. Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology* 1994 Oct; 44(10):1865-8.

2. Klinische Symptome

2.1. Diagnose

Mit dem schleichenden Auftreten motorischer Symptome, im wesentlichen Rigor, Tremor und Akinese, oft in Verbindung mit psychopathologischen und vegetativen Auffälligkeiten wird die Erkrankung zumeist erst verhältnismäßig spät diagnostiziert. Oft klagen die Patienten erst im Rahmen des schleichend einsetzenden Rigors über dumpf, ziehende Schmerzen auch nachts einhergehend mit Schlafstörungen, weshalb sie dann Jahre lang orthopädisch betreut werden.

Nach wie vor gelten die Kriterien aus Tab. 2.1.

Es gibt auch andere ähnliche, diagnostische Konzepte, z.B. von Gelb et al., die vor allem das Ansprechen auf dopaminerge Stimulation als das wesentliche Kriterium herausstellen (1, 2). Hier ist die Applikation von Levodopa/Dopadecarboxylasehemmer-Präparaten der Gabe von Apomorphin, z.B. mittels einer Peninjects, an diagnostischer Aussagekraft überlegen.

Ein Parkinson-Syndrom liegt vor bei Vorhandensein von
• Bradykinese - und mindestens einem der folgenden Symptome: • Rigidität • 4-6 Hz Ruhetremor • Haltungsinstabilität, die nicht Folge einer primär visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Fehlfunktion sind
Diagnose-unterstützende Kriterien (≥3 zur definitiven Diagnosestellung nötig)
• Einseitiger Beginn • Ruhetremor • Progredienter Verlauf • Persistierende Asymmetrie vor allem der zuerst betroffenen Seite • Gutes Ansprechen auf Levodopa • Levodopa-induzierte Dyskinesien • positiver Wirkung einer Gabe von Levodopa auf motorische Symptome • Krankheitsverlauf über 10 Jahre

Tipp
In der täglichen Praxis kann es von Vorteil sein, 100 mg Levodopa/25 mg Benserazid in flüssiger Form (Madopar LT®) bei der Austestung der Wirksamkeit einer dopaminergen Stimulation auf motorische Symptome zu applizieren. Dann beeinflusst die Magenentleerungsgeschwindigkeit den Transport von Levodopa als Flüssigkeit in das Duodenum, dem Ort der Levodopa-Resorption, wesentlich geringfügiger. So lässt sich im Rahmen der kurzen Halbwertszeit von Levodopa das wahrscheinliche Zeitintervall des Auftretens einer Verbesserung der motorischen Symptome nach Einnahme von Levodopa/Benserazid-Gabe besser eingrenzen. Dies ist meist 30 bis 90 Minuten nach Einnahme der Fall.

Ausschlusskriterien
• Wiederholte zerebrale Insulte, mit einer schrittweisen Verschlechterung der Symptomatik • Wiederholte Schädel-Hirn-Traumen • Enzephalitiden • Okulogyre Krisen • Neuroleptische Behandlung bei Erkrankungsbeginn • Familiäre Häufung: mehr als ein betroffener Verwandter • Dauerhafte Remission • Ausschließlich einseitige Symptome nach 3 Jahren • Supranukleäre Blickparesen • Zerebelläre Symptomatik • Frühzeitige schwere autonome Störungen • Frühzeitige schwere Demenz, Babinski-Phänomen, Hirntumor oder Normaldruckhydrozephalus • Fehlende Verbesserung der motorischen Symptome nach Levodopa-Gabe

Tab. 2.1: Kriterien der UK Parkinson's Society Brain Bank (1).

2.2. Das "prämotorische Syndrom": Traum und Realität?

Man nimmt an, dass der Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra schon Jahre vor Ausprägung der klinischen, motorischen Symptomatik bei Morbus Parkinson beginnt. Unspezifische Symptome spiegeln – basierend auf neuropathologischen Hypothesen – den Beginn der Erkrankung, möglicherweise im Rahmen eines entzündlichen oder toxischen Geschehens im Gastrointestinaltrakt mit sekundärer Ausbreitung über den Hirnstamm, wider. Adaptiert an diese Hypothese wurde versucht, klinische Symptome zuzuordnen (Tab. 2.2) (3).

Die prämotorische, frühe Phase der Erkrankung zeigt eine Vielfalt von nicht motorischen Symptomen, wie depressive Verstimmungen, kognitive Defizite, unspezifische, psychische Erschöpfungssymptome, Apathie, Schlafprobleme und autonomen Funktionsstörungen.

Der in diesem Stadium wahrscheinlich auch schon stattfindende Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra führt allenfalls zur vorüber-

gehenden Manifestation motorischer Symptome. Man nimmt an, dass erst nach einem erheblichen Verlust der nigralen, dopaminergen Nervenzellen es zur länger andauernden, konsistenten Manifestation motorischer Symptome, wie z.B. Akinese, Rigor, Tremor, kommt. Diese Störungen der Motorik treten dementsprechend erst spät im Verlauf der Erkrankung länger anhaltend eigentlich auf. Man geht daher davon aus, dass mit den derzeit gültigen Diagnosekriterien die idiopathische Parkinson-Erkrankung erst spät im relativ weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird.

Die dieser klinischen Zuordnung zu Grunde liegende "Braaksche Hypothese" wird aber zunehmend kontrovers und kritisch diskutiert. Kritikpunkte sind:

- Die Beobachtungen stammen von Gehirnen von Parkinsonpatienten, die aus unterschiedlichsten Gründen verstorben sind.
- Sie basiert auf dem vermehrten Vorkommen von z.B. Lewy-Körperchen, Lewy-Neuriten oder alpha-Synuklein-Einschlüssen. Dieser "Goldstandard der neuropathologischen Diagnostik" ist aber in der Diskussion, da z.B. Lewy-Körper-

Prämotorisches Frühsyndrom		Parkinson-Spät syndrom Motorik & Psyche	
I	• Riechstörungen (?) • Verminderte Darmmotilität	IV	• Akinese • Rigor • Tremor • Störung der Stellreflexe
II	• Schlafstörungen • Kopfschmerzen • Herzschmerzen • Reduzierte Motivation und Leistungsfähigkeit • Emotionale Störungen • Erhöhte Stressanfälligkeit	V	• Fluktuationen der Beweglichkeit (auch ohne Medikamente) • Rasche Ermüdbarkeit
III	• Störung des Farbenkontrastsehens • Störung der Thermoradiation • Kognitive Störungen • Depression • Rückenschmerzen • Hormonelle Störungen • Vorzeitige Ermüdbarkeit	VI	• Psychosen • Halluzinosen • Verknennungen • Dementielle Symptome

Tab. 2.2: Mögliche klinische Symptome des prämotorischen Früh- und des motorischen Spät syndroms, basierend auf der neuropathologischen Stadieneinteilung nach Braak (adaptiert nach (6)).

chen auch als Marker für Neuroprotektion oder -regeneration angesehen werden können.

- Der Morbus Parkinson ist gekennzeichnet ist durch
 - eine sehr variable Progressionsrate
 - eine Heterogenität der Ausbildung klinischer Symptome
 - einer oft persistierenden Asymmetrie der motorischen Zeichen
 - einer zunehmenden Verschlechterung und mit Ausbreitung der aufgetretenen, insbesondere motorischen Symptome.

2.3. Morbus Parkinson im Frühstadium

Die frühe Phase der Erkrankung zeigt eine individuell verschieden ausgeprägte Vielfalt von nicht motorischen Symptomen im Bereich des Affektes und der Kognition, wobei die prämorbid Persönlichkeitsstruktur für deren Ausprägung mit einer entscheidenden Rolle spielen kann. Bei den autonomen Funktionsstörungen fällt oft auch auf, dass Patienten über vermehrtes Schwitzen nachts klagen. Bei Frauen muss dann allerdings oft auch Beschwerden im Rahmen der Wechseljahre differentialdiagnostisch denken.

Bei genauer Anamneseerhebung imponieren vor allem auch zusätzlich zu dem anfangs oft vorübergehend auftretenden motorischen Symptomen auch Apathie, Leistungsverlust, Depression und Angstattacken und eine allgemeine Verlangsamung insbesondere im kognitiven Bereich. Diese "Bradyphrenie" beeinflusst auch die Leistungsfähigkeit bei der Durchführung von einfachen und komplexen Testverfahren zum Farben Sehen, Riechen etc.. Solche Tests werden teilweise standardisiert zur Erhärtung der Diagnose eingesetzt. Auch die Abgrenzung zu den Schmerzempfindungen des *Restless Legs-Syndroms*, welches sogar als prädisponierendes Symptom diskutiert wird, muss kritisch hinterfragt werden.

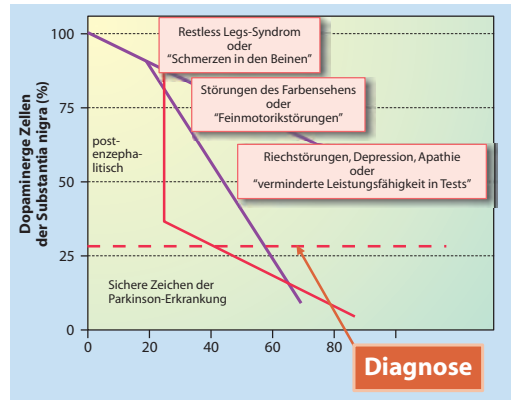


Abb. 2.1: Prämotorisches Syndrom: Wie spezifisch sind Beschwerden und Testverfahren in diesem Stadium?

2.4. Störungen der Motorik

Man nimmt an, dass motorische Symptome erst nach Minderung des Dopamins um 50 bis 70 % und damit einer Degeneration Dopamin-herstellender Zellen von 60 bis 70 % auftreten. Entscheidend für die Diagnose ist deshalb neben der klinisch-neurologischen Untersuchung vor allem auch das Ansprechen der motorischen Symptome auf die dopaminerge Stimulation.

Zusätzlich zu den in unterschiedlicher Intensität ausgeprägten motorischen Kardinalsymptomen sind die Bewegungen der Parkinson-Patienten dann oft gebunden, die Haltung ist vorn über gebeugt, der Gang kleinschrittig, die Wende erfolgt mit Zwischenschritten, der Stand kann unsicher sein, einhergehend mit erhöhter Fallneigung. Oft fällt auch eine leise, wenig modulierte Sprache auf. Zittern tritt meist in Ruhe sowie vor allem auch bei Belastung auf.

Begrüßenswert sind Forschungsinitiativen, die versuchen ein prämotorisches Syndrom oder einen Symptomenkomplex mit Hilfe von Biomarkern oder apparativ zu definieren (4). Allerdings stellt sich die Frage, ob bei fehlenden, den Krankheitsverlauf modifizierenden, therapeutischen Ansätzen der Großteil der Bevölkerung überhaupt wissen will, ob man diese Erkrankung früher oder später bekommt oder nicht.

Klinisch werden weiterhin Subtypen unterschieden, wie

- Rigor-Akinese-Dominanztyp