

Neuere Therapiemethoden

# Die Parkinson-Erkrankung

Die Krankheitshäufigkeit und das Neuauftreten der Parkinson'schen Erkrankung sind sehr stark altersabhängig. Bei der über 65 jährigen Bevölkerung tritt sie mit einer Häufigkeit von ca. 1–2% auf, bei den über 85 Jährigen mit 14%. Das Neuauftreten der Erkrankung im Alter zwischen 55 und 65 Jahren beträgt 0.3 Fälle pro 1000 Personen und Altersjahre. Im Alter von über 65 Jahren tritt die Erkrankung jedoch mit ca. 4.4 Fällen pro 1000 Personen/Jahren auf.

Zunächst stellt sich im Verlauf der Parkinson'schen Erkrankung die Frage nach der richtigen Diagnose und dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Nachdem die Erkrankung anfangs sehr gut therapierbar ist, entstehen später neue therapeutische Probleme durch nicht-motorische Symptome der Parkinson Krankheit.

## Diagnose

Zur Stellung der Diagnose müssen mindestens zwei der folgenden Symptome vorhanden sein: Hypokinese, Rigor, Tremor, Haltungsinstabilität. Gesicherte biologische Marker, welche die Zeichen der Parkinson'schen Erkrankung zu einem sehr frühen Zeitpunkt zuverlässig anzeigen, gibt es aktuell noch nicht. Die nicht-motorischen Störungen können deutlich vor den motorischen Störungen auftreten und z.B. depressive Verstimmung, Angst und Schlafstörungen, Apathie und „Fatigue-Syndrom“ sowie starke Anosmie umfassen. Diese Zeichen können während des gesamten Krankheitsverlaufs erhalten bleiben und sich, je nach individueller Ausprägung, verstärken. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt das Auftreten eines demenziellen Syndroms zu, welches jedoch bereits im Vorfeld einer Parkinson Demenz als „Mild Cognitive Impairment“ vorhanden sein kann. Hierbei handelt es sich um eine subjektiv eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, die testdiagnostisch bestätigt wird, welche jedoch noch zu keiner Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen führt. Treten Störungen in der Bewältigung des Alltags auf, ist von einem demenziellen Bild auszugehen. Haltungsinstabilitäten sind eher im späteren Verlauf der Erkrankung zu erkennen und weisen oft auf andere neurodegenerative Prozesse hin. Differenzialdiagnostisch kommen andere irreversible Schädigungen der Basalganglien wie z.B. der vaskuläre Parkinsonismus im Rahmen von Mikrovaskulopathien, aber auch medikamentös bedingte Funktionsstörungen durch Neuroleptika und andere Medikamente in Betracht. Insgesamt ist jedoch die idiopathische Parkinson-Erkrankung mit ca. 80% aller Parkinson-Syndrome die häufigste Ursache für das Auftreten parkinsonartiger Syndrome. Ebenso deutet eine früh aufgetretene REM-Schlafverhaltensstörung (Rapid-Eye-Movement-Schlafstörung) auf das Vorhandensein einer idiopathischen Parkinson-Krankheit hin. Dieses Syndrom zeichnet sich durch eine während bestimmter Schlafstadien auftretende, lebhaftes Traumaktivität mit teilweise heftigem, auch motorischem, Ausagieren des Patienten aus.

Gegen ein idiopathisches Parkinson Syndrom spricht ein apoplektiformer Verlauf, Schädigungen der Pyramidenbahnen, sehr



PD Dr. med.  
Ute Gschwandtner  
Basel



Prof. Dr. med.  
Peter Fuhr  
Basel



Dr. med.  
Ethan Taub  
Basel

frühzeitig auftretende Demenz oder starke Störungen des autonomen Nervensystems, Ataxie und Augenmotilitätsstörungen sowie Abnormitäten in der Bildgebung des Gehirns und fehlendes Ansprechen auf die Gabe von Levodopa. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung sind entsprechende Laboruntersuchungen sowie Bildgebung lediglich bei Hinweisen auf ein nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom erforderlich, ansonsten jedoch initial nicht zwingend notwendig.

## Therapieansätze

Die idiopathische Parkinson Krankheit führt auch bei adäquater medikamentöser Therapie nach 3–5 Jahren zu weiteren neurologischen Komplikationen im Sinne von Dyskinesien, welche dann bei ca. 50% der Patienten auftreten können. Im fortgeschrittenen Stadium benötigen aufgrund des Fortschreitens der Neurodegeneration und einem nachfolgenden Verlust der Speicherkapazität der Neuronen alle Patienten eine Therapie mit Levodopa. Levodopa-Präparate führen zu verlängerter Wirkstofffreisetzung, zur Blockierung der Abbauenzyme von Dopamin in der Leber (COMT) und zur Blockierung des Abbaus im Gehirn (MAO-B). Die o.g. Dyskinesien treten häufig in unmittelbarer Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme auf und sind für Patienten und Angehörige äusserst beeinträchtigend. Sollte eine Dosisreduktion der dopaminergen Medikation nicht möglich sein, ist an Amantadin, Clozapin oder evtl. an Quetiapin zu denken, um hier eine Linderung zu schaffen. Dopaminagonisten weisen, im Gegensatz zu Levodopa, diese Nebenwirkung viel seltener auf und nützen in den frühen Stadien der Erkrankung häufig annähernd gleich gut. Allerdings sind hier die verstärkte Orthostaseneigung sowie die zahlreichen psychischen Nebenwirkungen zu beachten. Hierbei handelt es sich häufig um verstärkte Impulskontrollstörungen im Sinne von Kaufsucht, Spielsucht oder Sexsucht. Als weitere Nebenwirkung können auch, insbesondere bei älteren Patienten und bei höheren Dosen Schlafattacken vorkommen, welche zu einer erhöhten Unfallneigung dieser Patienten beitragen. Im gegebenen Fall ist eine rasche und konsequente Dosisreduktion der Dopaminagonisten zu erwägen und ggf.

eine tiefe Hirnstimulation zur Verbesserung der Beweglichkeit in Erwägung zu ziehen.

Als weitere Komplikation ist bei den heute nur noch selten beschriebenen Ergotaminderivaten an eine fibrös bedingte Herzklappenveränderung zu denken, Retroperitonealfibrosen, Pleuraergüsse und Raynaudphänomene sind ebenso beschrieben. Hier sind regelmäßige kardiale Ultraschalluntersuchungen, internistische Konsilien und engmaschige hausärztliche oder fachärztliche Mitbetreuung erforderlich. Wegen ihres erheblichen Nebenwirkungspotentials sind Anticholinergika heute bis auf wenige Ausnahmen, überflüssig.

Im fortgeschrittenen Stadium der idiopathischen Parkinson Krankheit treten die nicht-motorischen Symptome immer stärker in den Vordergrund und erfordern oft eine eigenständige differenzierte Therapie. Hierzu gehören Urindrang, Inkontinenz, Halluzinationen und Pseudohalluzinationen mit oder ohne Psychose, Delirien, demenzielle Entwicklungen, Apathie, Depressionen, Veränderungen des Sexualverhaltens und Störungen der Vigilanz im Sinne einer deutlichen Hypovigilanz.

Es ist möglich, jedes dieser Symptome pharmakologisch bis zu einem gewissen Grad zu beeinflussen, dies ist jedoch oft gepaart mit dem Auftreten neuer Nebenwirkungen, so dass die medikamentöse Therapie dieses Syndromkomplexes oft eine Herausforderung darstellt.

Von besonderer Bedeutung sind während der gesamten Behandlung der Parkinson-Krankheit Physiotherapie und Logopädie, sofern die Patienten genügend kooperationsfähig sind. Hierzu gehört auch eine ergotherapeutische Beratung des eigenen Wohnumfeldes mit entsprechender Anpassung der Einrichtung. Noch erprobt werden kognitiv orientierte Therapien. Hier sind sowohl kognitiv-behaviorale Einzeltherapien als auch Gruppentherapien noch im Evaluationsstadium.

Darüber hinaus gibt es erfolgversprechende Ansätze mit musiktherapeutischen, tanztherapeutischen Interventionen und Tai Chi. Für bestimmte, gut ausgewählte Patienten ist es sinnvoll zur Beherrschung von ansonsten nicht gut beeinflussbarer Komplikationen, frühzeitig an die Option einer tiefen Hirnstimulation zu denken.

## Therapieempfehlungen

Bei Patienten unter 65 Jahren, welche kognitiv unauffällig sind, kann die Initialtherapie mit Dopaminagonisten durchgeführt werden. In allen anderen Fällen sollte zunächst ein Levodopa-Präparat eingesetzt werden. Eine engmaschige Abstimmung zwischen Hausarzt, Neurologen und ggf. Psychotherapeuten oder Psychiater ist spätestens nach Auftreten der ersten Komplikationen erforderlich und sollte unbedingt angestrebt werden. Ansonsten ist auf die Guidelines zur Behandlung der Parkinson Krankheit der „Working Group of the Therapy Commission of the Swiss Neurological Society“ zu verweisen, deren Link am Ende des Artikels angegeben wird. Bei komplexen Behandlungssituationen (s. unten) des idiopathischen Parkinsonsyndroms kann auch eine duodenale Infusionspumpe mit Levodopa oder die tiefe Hirnstimulation erwogen werden. Diese Therapien haben jedoch nur beim idiopathischen Parkinsonsyndrom, nicht jedoch bei anderen Formen des Parkinsonismus befriedigende Wirkungen.

## Differenzialdiagnose des idiopathischen Parkinson Syndroms

Die wichtigsten Merkmale zur sicheren Diagnosestellung des idiopathischen Parkinson Syndroms sollten sich an den Diagnosekriterien der UK-Parkinsons-Disease Brain Bank orientieren. Diese werden in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

TAB. 1 Kriterien für ein idiopathisches Parkinsonsyndrom gemäss UK Parkinson's Disease Brain Bank (modifiziert nach(1))		
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Unterstützende Zeichen
Hypokinese Plus mindestens eines der folgenden Zeichen:	Schubweise Progression	Es beginnt einseitig und bleibt im Verlauf einseitig betont
Rigor	Schädelhirntrauma	Ruhetremor
4–6 Hz Tremor	Encephalitis	Schleichende Progression
Störung der posturalen Reflexe (ohne visuelle oder Blickmotorik-Störung, ohne Störung von Tiefensensibilität, ohne cerebelläre oder vestibuläre Störung)	Okulogyre Krisen	70–100% Ansprechen auf L-Dopa
	Neuroleptica-Gebrauch	Ansprechen auf L-Dopa >5 Jahre
	Remission	Schwere L-Dopa-induzierte Dyskinesien
	Strikte Einseitigkeit	Krankheitsverlauf ≥ 10 Jahre
	Supranucleäre Lähmung	
	Cerebelläre Zeichen	
	Früh vegetative Zeichen	
	Früh schwere Demenz	
	Babinski-Zeichen	
	Tumor, Hydrocephalus	
	Nichtansprechen auf L-Dopa	

## Komplexe Situationen beim idiopathischen Parkinson Syndrom

Komplexe Situationen beim idiopathischen Parkinson Syndrom sollten von neurologischen Fachärzten bereits zu Beginn behandelt werden. Eine Weiterbehandlung ist in enger Absprache mit dem entsprechenden Allgemeinmediziner aber durchaus möglich. Die wesentlichen nicht-motorischen Probleme können übersichtsmässig in vegetative, orthostatische Blutdruckdysregulation, enthemmte Blase, verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Angst und Depression, Störung von Vigilanz und Schlaf, Apathie, Halluzinationen und Psychose, Impulskontrollstörung, Delirien und „Mild Cognitive Impairment“ sowie beginnende oder ausgeprägte Parkinson-Demenz unterteilt werden. Diese Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten oft in erheblichem Ausmass und bestimmen, sollten sie nicht gut behandelt werden, die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten deutlich. Darüber hinaus stellen die mentalen Symptome einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Einweisung in ein Pflegeheim dar.

## Bedeutung der tiefen Hirnstimulation (THS) bei der Parkinson Erkrankung

Sollte mit den besten verfügbaren konservativen Mitteln eine befriedigende Verbesserung der motorischen Symptomatik, bei vom Patienten noch tolerierten Nebenwirkungen, nicht mehr erreicht werden können, stellt sich die Frage der Durchführung einer tiefen Hirnstimulation.

Die schwerwiegendste operative Komplikation (Hirnblutung ca. 1% für jede operierte Seite) scheint dann für die meisten Ärzte und die betroffenen Patienten vertretbar. Der Zeitpunkt dieser Therapiemethode sollte individuell gewählt werden, es häufen sich jedoch Hinweise dafür, dass eine tiefe Hirnstimulation zu einem früheren Zeitpunkt hinsichtlich der Verbesserung der postoperativen Lebensqualität, eine deutlichere Verbesserung zu erbringen scheint. Die elektrische Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN) verbessert Tremor, Rigor und Hypokinese, die Stimulation des Globus pallidus internus (Gpi) verbessert hauptsächlich Rigor und Hypokinese, wirkt jedoch nicht besonders gut auf den Tremor. Soll alleine der Tremor verbessert werden, so stellt der Thalamus (Nucleus ventro intermedius) ein gutes Stimulationsziel dar. Sowohl die STN-Operation als auch die Gpi-Operation vermindert häufig in erheblichem Ausmass eine Dopamin-induzierte Dyskinesie, was in Vergesellschaftung mit Reduktion der dopaminergen Medikation zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität des Patienten beitragen kann. Axiale motorische Symptome (Schluckstörung, Starthemmung und Standinstabilität) sprechen generell kaum oder gar nicht auf die tiefe Hirnstimulation an. Unabhängig von der Art des Eingriffs ist bei allen Operationszielen eine individuelle Optimierung, sowohl der elektrischen Stimulationsparameter, als auch der angepassten Medikation erforderlich, was meist im Rahmen einer umfassenden stationären Neurorehabilitation erfolgen sollte. Die Indikationen und Kontraindikationen für die tiefe Hirnstimulation bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung entnehmen Sie bitte Tabelle 2.

Neben den rein operativ bedingten Risikofaktoren (z.B. Gehirnblutung) stellt die Entwicklung kognitiver Veränderungen (reduzierte sprachliche Flüssigkeit, Entwicklung von Apathie und Depression sowie ein etwas erhöhtes Suizid-Risiko) weitere postoperative Komplikationen dar. Risikofaktoren hierfür sind präope-

TAB. 2 Indikationen und Kontraindikationen für tiefe Hirnstimulation (modifiziert nach 2)	
Indikationen	Kontraindikationen
Idiopathisches Parkinsonsyndrom	Schwere Co-Morbidität
Schwere motorische Beeinträchtigung trotz state-of-the-art-Therapie	Unkontrollierte psychiatrische Probleme
Robuste Verbesserung auf L-Dopa (>30% im UPDRS III-Score ausser Tremor)	Demenz (MMS $\leq$ 24)
Kenntnis von Risiken und realistische Erwartungen betr. Operationsergebnis von Seiten des Patienten	Präoperatives craniales MRI mit ausgedehnter Leukoaraiose oder schwerer corticaler Atrophie

orative Depression oder das Vorliegen einer Impulskontrollstörung, welche mit Hilfe engmaschiger Nachsorge durch ein spezialisiertes Team aus Neurologen, Neurochirurgen, Neuropsychiatern, Neuropsychologen und Rehabilitationsspezialisten deutlich stabilisiert werden kann. Somit stellt die Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson, bei korrekter interdisziplinärer Indikationsstellung und spezialisierter Nachsorge, eine zeitgemässe und äusserst nutzbringende Entwicklung dar.

**PD Dr. med./Dipl. Psych. Ute Gschwandtner**

**Prof. Dr. med. Peter Fuhr**

Klinische Neurophysiologie & Neurologische Klinik

Universitasspital, 4031 Basel

Peter.Fuhr@usb.ch

Ute.Gschwandtner@usb.ch

**Dr. med. Ethan Taub**

Neurochirurgische Klinik

Universitasspital, 4031 Basel

Ethan.Taub@usb.ch

### Literatur:

- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 1988;51(6):745-52
- Ostrem JL. Patient selection: When to consider deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease, essential tremor or dystonia. In: Marks WJ ed.: *Deep Brain Stimulation Management*. Cambridge University Press 2011; Cambridge, UK
- Seppi K et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2011;26:42-80
- Chaudhuri KR et al. Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2011;17(10):717-23
- Working Group of the Therapy Commission of the Swiss Neurological Society: 2014 recommendations for the treatment Parkinson's disease. *Schweiz. Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2014;165(5):147-51
- <http://www.parkinson.ch>
- <http://parkinson-team.ch>

### Take-Home Message

- ◆ Die Parkinson'sche Erkrankung ist in der Regel eine Erkrankung des höheren Lebensalters, die anfänglich gut therapierbar ist
- ◆ Nichtmotorische Symptome gewinnen im Verlauf zunehmend an Bedeutung
- ◆ Bei nicht mehr verbesserbarer medikamentöser Therapie der motorischen Symptome ist an den Einbau einer gastroduodenalen L-Dopa-Infusionspumpe oder an eine tiefe Hirnstimulation zu denken