

Aktuelle Aspekte der Therapie

Parkinson – mehr als Rigor und Tremor

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), das erstmalig 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson beschrieben wurde, ist eine häufige Erkrankung, die 1% der Menschen über 60 Jahre betrifft und vielfach als Erkrankung des älteren Menschen angesehen wird, obwohl ca. 10% der Betroffenen bereits vor dem 40. Lebensjahr unter ersten Symptomen leiden.

Genetische Hintergründe

Die genauen Hintergründe der Entstehung der Parkinson-Krankheit sind noch nicht geklärt. In den letzten Jahren spielen die genetischen Hintergründe von erblichen Parkinson-Syndromen eine zunehmende Rolle. Vor allem bei jungem Patientenalter unter 40 Jahren und familiärer Belastung sollte an das Vorliegen einer genetischen Komponente gedacht werden. Die häufigste bekannte Mutation mit autosomal-rezessivem Erbgang ist im für Parkinson codierenden PARK2-Gen, für Patienten mit autosomal-dominantem Erbgang im LRRK2-Gen (leucine-rich repeat kinase 2) zu suchen. Gegenwärtig leitet sich hieraus noch keine therapeutische Konsequenz ab, möglicherweise werden sich analog zu anderen Krankheitsbildern zukünftig personalisierte Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund ergeben.

Diagnostische Kriterien

Es bestehen beim IPS vier motorische Kardinalsymptome, die gemäss den etablierten diagnostischen Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien (1) vorliegen. Das obligate Leitsymptom ist eine Bradykinese, eine Verlangsamung willkürlicher und automatischer Bewegungen einschliesslich des Gesichtsausdruckes und der Sprache. Zusätzlich sollte mindestens eines der folgenden Symptome vorhanden sein: 1. Rigor, eine Erhöhung des Muskeltonus, der vor allem bei kontralateraler Aktivierung zunimmt und im Gegensatz zur Spastik nicht geschwindigkeitsabhängig ist, 2. ein Tremor, meist ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4–6 Hz, der bei kognitiver Arbeit oder Stress zunimmt und bei Willkürbewegungen sistiert und 3. eine posturale Instabilität, eine erhöhte Sturzgefahr durch Störung der Halte- und Stellreflexe. Wenn die Kriterien erfüllt sind, sollte in einem zweiten Schritt nach Hinweisen für ein atypisches oder symptomatisches Parkinsonsyndrom (z. B. vaskuläres oder medikamentöses Parkinsonsyndrom) gesucht und ein solches ausgeschlossen werden.

Es handelt sich bei dem IPS immer noch um eine klinische Diagnose. Auch die bildgebenden Verfahren dienen in erster Linie zum Ausschluss anderer Pathologien. Durch Durchführung eines DaTSCAN® (Ioflupan ¹²³I) SPECT zur Unterscheidung zwischen tremordominantem IPS und essentiellen Tremor wird das Ausmass des präsynaptischen nigrostriatalen Defizits dargestellt, was vor allem bei klinisch nicht eindeutigem und medikamentös therapierefraktärem Tremor diagnostisch wegweisend sein kann (2).



Dr. med. Nikolas Arne Wegener
St. Gallen



Dr. med. Stefan Hägele-Link
St. Gallen

Nicht motorische Symptome (NMS)

Für den Patienten und seine Angehörigen sind die NMS, vor allem Depression, Fatigue, Apathie, Angst, frontale exekutive Dysfunktion, Demenz und Psychosen häufig belastender als die offensichtlicheren motorischen Defizite. Ein häufiges und auch für den Partner belastendes Symptom ist eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Einige NMS treten bereits vor motorischen Symptomen auf (3), es handelt sich nicht um ein Spätsymptom. Ausdruck der autonomen Dysfunktion können Obstipation, urogenitale Dysfunktionen und orthostatische Hypotension sein. Die nicht motorischen Symptome sind häufig schambesetzt und sollten aktiv nachgefragt werden, um sie bestmöglich behandeln zu können.

Medikamentöse Optionen

Seit Levodopa 1973 als Arzneimittel verfügbar ist, sind zahlreiche medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen hinzugekommen, die das Ausmass der Behinderung durch die Erkrankung minimieren und eine bestmögliche Lebensqualität gewährleisten sollen.

Da es sich bei dem IPS um eine neurodegenerative Erkrankung mit Verlust der dopaminproduzierenden Neurone in der Substantia nigra handelt, zielen die medikamentösen Optionen mit Ausnahme von Amantadin auf einen Ausgleich des dopaminergen Mangels ab. Mit den verfügbaren Substanzen können die Symptome der Patienten behandelt werden, aktuell ist noch kein kausaler Therapieansatz entwickelt worden. Es ist trotz zeitweise vielversprechender Zwischenergebnisse bislang auch noch nicht gelungen, durch ein spezifisches Medikament den Krankheitsverlauf an sich positiv zu beeinflussen und das Voranschreiten der Erkrankung aufzuhalten (4).

Generell startet man die medikamentöse Therapie mit niedrigen Dosierungen und erhöht die Dosis schrittweise, bis eine gute Symptomkontrolle erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten unter 70 Jahre wird, wenn keine Hinweise auf Impuls-

kontrollstörung bestehen, die Therapie meist mit einem Dopaminagonisten begonnen. Häufig verwendete Substanzen sind Pramipexol und Ropinirol als orale Medikation oder Rotigotin, welches als transdermales Pflaster verfügbar ist. Im Vergleich zu L-Dopa haben diese Präparate eine längere Halbwertszeit und damit einen stabileren Wirkspiegel, was zu weniger Fluktuationen führt. Vor allem auf das mögliche Auftreten von Impulskontrollstörungen unter der Therapie mit Dopaminagonisten muss geachtet und der Patient vor Beginn der Therapie hierüber aufgeklärt werden. Häufige Beispiele hierfür mit teils gravierenden Folgen für den Patienten und die Partnerschaft sind pathologisches Spielen oder Einkaufen, Hypersexualität und unkontrolliertes Essen. L-Dopa wird immer mit einem Decarboxylasehemmer (Carbidopa oder Benserazid) kombiniert und ist immer noch das wirksamste Medikament mit dem günstigsten Nebenwirkungsprofil, weshalb es bei älteren Patienten über 70 Jahre und bei kognitiven Einschränkungen gegenüber Dopaminagonisten bevorzugt werden sollte. Durch die höhere Wirksamkeit muss im Krankheitsverlauf die Agonistentherapie meist um L-Dopa ergänzt werden. Wichtig ist, zur Verbesserung der enteralen Resorption vor allem bei proteinreicher Kost L-Dopa eine halbe Stunde vor oder eine Stunde nach dem Essen einzunehmen. Bei milden Krankheitssymptomen kann auch wegen der guten Verträglichkeit mit den moderat wirksamen MAO-B-Hemmern begonnen werden, gebräuchlich sind Rasagilin und Selegilin. Als neuer MAO-B-Hemmer wurde Safinamid im Jahr 2015 zugelassen, welches zusätzlich die pathologisch erhöhte Glutamatfreisetzung reguliert und das Auftreten von Fluktuationen ohne zusätzliche Dyskinesien vermindern soll.

Im Verlauf der Erkrankung wird durch das Auftreten von Fluktuationen das therapeutische Fenster zunehmend kleiner und es wird zunehmend schwieriger, einen zufriedenstellenden Zustand zwischen Über- (Dyskinesien) und Unterbeweglichkeit zu erreichen. Hierzu sind individuelle Modifikationen des medikamentösen Regimes notwendig. Man kann schrittweise die L-Dopa-Tagesdosis auf mehrere kleinere Einzeldosen bedarfsgerecht verteilen und durch zusätzlichen Einsatz von Dopaminagonisten, MAO-B- oder COMT-Hemmern ein möglichst gleichmässiges Dopamin-Angebot schaffen.

Invasive Therapieoptionen

Zusätzlich kann dann die Lebensqualität auch durch invasive Therapieverfahren verbessert werden (5). Es stehen mittlerweile vielfältige unterschiedliche Strategien zur Verfügung. Zur kontinuierlichen dopaminergen Therapie werden Pumpensysteme eingesetzt, die subkutan das Morphin-Derivat Apomorphin als Dopaminagonisten oder über eine gastro-duodenale Sonde L-Dopa (Duodopa®) in einer gleichmässigen Dosis freisetzen. Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein operatives Verfahren, welches mittlerweile gut etabliert ist und weltweit bei über 100 000 Patienten eingesetzt wurde. Bei dieser Methode werden operativ Elektroden in definierte Zielpunkte im Bereich der Basalganglien eingebracht, wo durch eine Hochfrequenzstimulation reversibel pathologisch veränderte Strukturen innerhalb der Basalganglien gehemmt werden, was das Ungleichgewicht normalisiert und alle motorischen Kardinalsymptome des IPS verbessern kann. Wichtig ist, dass auch durch die Eingriffe am Gehirn keine Symptommfreiheit garantiert ist, sondern die erreichbare Besserung im Bereich der besten Kontrolle der motorischen Symptome unter L-Dopa liegt. Die nicht-motorischen Symptome werden nicht beeinflusst. Eine neue Entwicklung in die-

sem Bereich sind directional-steering Elektroden, mit denen das elektrische Feld besser moduliert und ein besserer Effekt mit mehr Möglichkeiten der Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht werden kann. Eine weitere Option stellt der MRT-gesteuerte, hochfokussierte Ultraschall (MRgFUS) dar. Hierbei werden spezifische Zielpunkte, die analog zu denen der THS gewählt werden, mit millimetergenauer Bündelung von Ultraschallwellen erhitzt und so dauerhaft inaktiviert, es handelt sich um ein läsionelles Verfahren. Alle diese invasiven Therapien stellen interdisziplinäre Behandlungsansätze dar und sollten von einem erfahrenen interdisziplinären Team unter sorgfältiger Abwägung der spezifischen Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden und gewissenhafter Prüfung von Indikation und Kontraindikationen durchgeführt werden. So können die für den jeweiligen Patienten am besten geeignete Methode gewählt und therapieassoziierte Komplikationen minimiert werden.

Supportive Therapie

Neben medikamentösen und interventionellen Verfahren nehmen die nicht medikamentösen Therapien wie Physiotherapie (Ausdauer-, Kraft-, Gleichgewichtstraining etc.), Logopädie (Lee-Silverman-Voice-Treatment, LSVT) und Ergotherapie durch Entwicklung Parkinson-spezifischer Therapien einen grossen Stellenwert ein, um einen Funktionserhalt und möglichst lange eine gute Lebensqualität zu gewährleisten.

Dr. med. Nikolas Arne Wegener

Dr. med. Stefan Hägele-Link

Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

9000 St. Gallen

NikolasArne.Wegener@kssg.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Hughes AJ et al.; Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992; 55(3): 181-184
2. Cummings JL et al.; The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain*, 2011; 134(11):3146-66
3. Pont-Sunyer C et al.; The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*, 2015; 30(2):229-37
4. Kalia LV et al.; Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015; 30(11):1442-50
5. Schuepbach WM et al.; Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, 2013; 368(7): 610-22

Take-Home Message

- ◆ Das IPS ist eine vorwiegend klinische Diagnose. Zur Unterscheidung zwischen essentiell Tremor und Parkinson ist ein Ioflupan 123I-SPECT verfügbar
- ◆ Medikamentös steht im Vordergrund weiterhin die dopaminerge Therapie, wobei bei Patienten unter 70 Jahren meist mit einem Agonisten und bei älteren Patienten mit L-Dopa begonnen wird. Wenn im Verlauf Fluktuationen auftreten, sollten auch invasive Therapieoptionen geprüft werden, um eine optimale Lebensqualität zu erreichen
- ◆ Die nicht motorischen Symptome sind häufig sehr belastend und sollten aktiv erfragt und optimal therapiert werden. Logopädie, Ergo- und Physiotherapie sind meistens erforderliche Ergänzungen zur medikamentösen Therapie