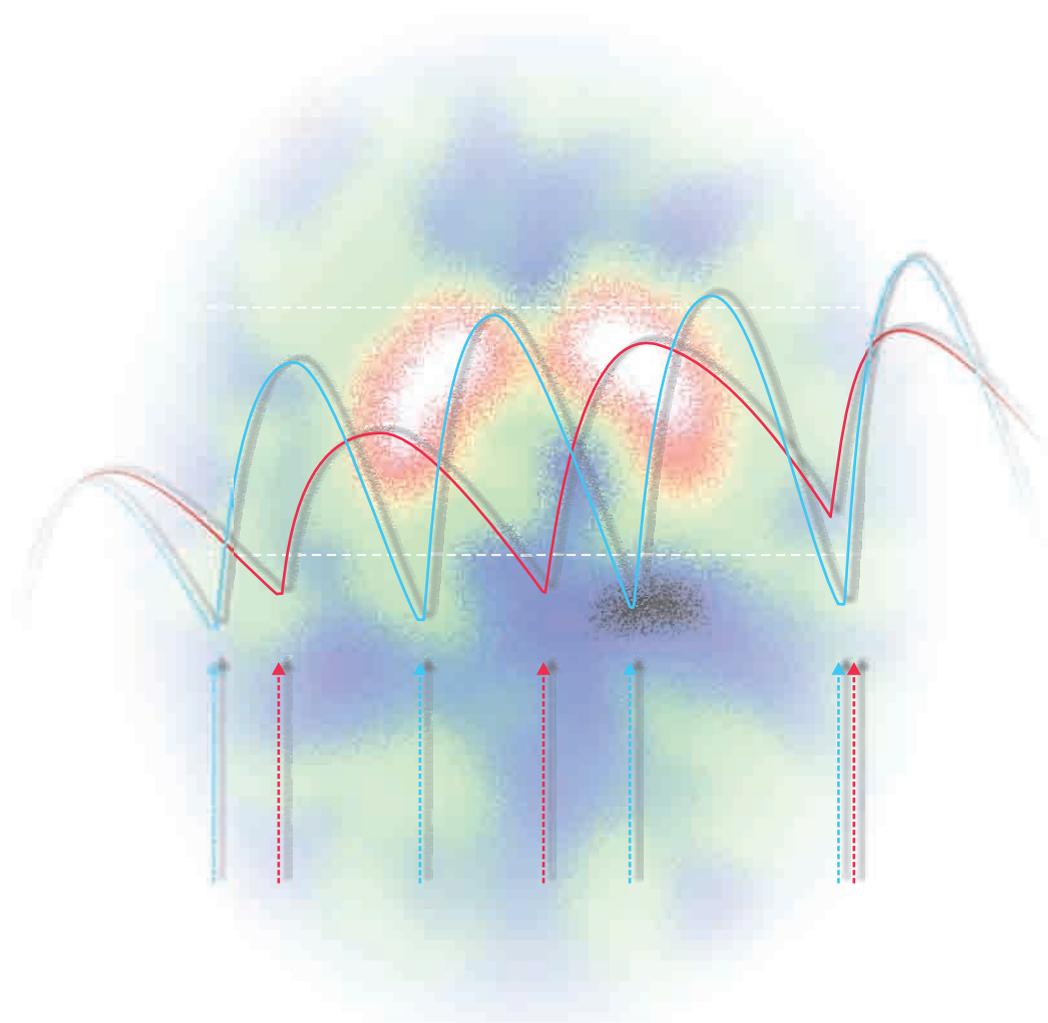


Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson

6. 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.-
6. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2020 (UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-6406-1

© 1999, 2020 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 6. 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 sechsten Auflage einen Überblick über das gesamte Spektrum moderner medikamentöser Parkinson-Therapie zu geben, wobei auch auf die Behandlung nicht-motorischer Symptome eingegangen wird.

Beim Schreiben wurde mir einmal mehr bewusst, dass Zulassungsindikationen und -beschränkungen eigentlich zunehmend realitätsfern sind oder gemacht werden. Vor diesem Hintergrund habe ich auch nicht mehr darauf Rücksicht genommen.

Nicht bürokratische Restriktionen oder 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.

Andere Möglichkeiten der Parkinsontherapie werden nur cursorisch gestreift.

Aus Gründen der Lesbarkeit und Übersichtlichkeit werden nur weiterführende Literaturstellen ohne Anspruch auf Vollständigkeit angegeben.

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

Berlin, im November 2019

Thomas Müller

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	12
1.1.	Geschichte	12
1.2.	Epidemiologie	14
1.3.	Haupttodesursachen.....	14
2.	Klinische Symptome	16
2.1.	Diagnose	16
2.2.	Das "prämotorische Syndrom": Traum und Realität?	16
2.3.	Morbus Parkinson im Frühstadium	18
2.4.	Störungen der Motorik.....	18
3.	Neuropathologie	21
4.	Neurochemie	25
5.	Diagnose	27
5.1.	Levodopa-Test.....	29
5.2.	Apomorphin-Test.....	29
5.3.	Amantadin	29
5.4.	Weitere Charakteristika	29
5.5.	Diadochokinese	32
5.6.	Bildgebende Diagnostik.....	32
5.7.	Ratingskalen.....	36
6.	Differentialdiagnose	40
7.	Hypothetische Mechanismen als Ursache der dopaminergen nigrostriatalen Neuronendegeneration	43
8.	Ziele der medikamentösen Therapie	51
8.1.	Beeinflussung des Krankheitsverlaufs.....	51
8.2.	Neuroprotektion.....	51
8.3.	Neuroregeneration	51
8.4.	Krankheitsmodifikation	52
8.5.	Prävention.....	52
8.6.	Warum lässt sich dies klinisch schlecht nachweisen?	52
8.7.	Wie fange ich die Therapie an?	53
9.	Konzepte zur dopaminergen Substitution	55
10.	Levodopa	57
10.1.	Grundlagen zu Levodopa	57
10.2.	Entwicklung der Levodopa-Therapie	58
10.3.	Dopadecarboxylasehemmer	58
10.3.1.	Carbidopa	58
10.3.2.	Benserazid	59

10.3.3.	Levodopa plus Dopadecarboxylasehemmer	59
10.4.	Exkurs: motorische Komplikationen	60
10.4.1.	Vermeidung von Fluktuationen und Levodopa-Langzeitsyndrom	61
10.5.	Retardpräparate	62
10.6.	Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase	63
10.6.1.	Entacapon: Neurobiochemie und Wirkmechanismus	65
10.6.2.	Entacapon: Pharmakologie	66
10.6.3.	Pharmakokinetik	66
10.6.3.1.	Entacapon	66
10.6.3.2.	Tolcapon	67
10.6.4.	Experimentelle/klinische Pharmakologie	67
10.6.5.	Zentrale Wirkungen der Catechol-O-Methyltransferasehemmer auf den Dopamin-Metabolismus im Rahmen von Mikrodialysestudien	67
10.6.6.	Einfluss der Catechol-O-Methyltransferasehemmer auf den Dopamin-Metabolismus bei Tieren ..	68
10.6.7.	Einfluss der Catechol-O-Methyltransferasehemmer auf den Dopamin-Metabolismus beim Menschen und bei Parkinson-Patienten	68
10.6.8.	Entacapon	69
10.6.8.1.	Wie geht man mit Stalevo® (LD/CD/EN) um?	72
10.6.8.2.	Besondere Vorteile der Dreifach-Kombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapon in einer Tablette ..	73
10.6.8.3.	Warum eine Tablette nicht geteilt werden darf	73
10.6.9.	Tolcapon	73
10.6.10.	Opicapon	74
10.7.	Fortentwicklungen der Levodopa-Therapie	77
10.8.	Levodopa – toxisch oder nicht?	81
10.9.	Levodopa-assoziierte Homocysteinämie	82
11.	MAO-B-Hemmer	90
11.1.	Die Geschichte der MAO-Hemmer	90
11.2.	Wirkmechanismus	90
11.3.	Exkurs: Der Cheese-Effekt und das serotonerge Syndrom	90
11.4.	Selegilin	91
11.5.	Rasagilin	95
11.6.	Zusammenfassung	99
12.	Safinamid	103
12.1.	Pharmakologie	103
12.2.	Safinamid in klinischen Studien	104
12.2.1.	Safinamid als Add-on zu Dopaminagonisten	104
12.2.1.1.	Dosisfindungsstudie bei Parkinson-Patienten im Frühstadium	104
12.2.1.2.	Safinamid bei Parkinson-Patienten im Frühstadium	104
12.2.2.	Safinamid als Add-on zu L-Dopa	105
12.2.2.1.	Der Einsatz von Safinamid bei weiter fortgeschrittenen Parkinson-Patienten	105
12.2.3.	Safinamid-Wirkung auf Lebensqualität und nichtmotorische Störungen	107
12.2.4.	Phase-IV-Studie SYNAPSES und Beobachtungsstudie X-TRA	109
12.2.5.	Sicherheit und Verträglichkeit von Safinamid	110
12.3.	Zusammenfassung	110
13.	Dopamin(rezeptor)agonisten	113
13.1.	Wirkprinzip	113
13.2.	Wirkmechanismus	113

13.3.	Substanzen	113
13.3.1.	Apomorphin	113
13.3.2.	Bromocriptin	115
13.3.3.	Cabergolin	115
13.3.4.	Alpha-Dihydroergocryptin	116
13.3.5.	Lisurid	117
13.3.6.	Pergolid	117
13.3.7.	Pramipexol	118
13.3.8.	Ropinirol	122
13.3.9.	Piribedil	123
13.3.10.	Rotigotin	124
13.4.	Allgemeine Hinweise zur Dopaminagonistherapie	127
13.4.1.	Dopaminagonisten und Fibrosen	127
13.4.2.	Dopaminagonisten und Krankheitsverlauf	127
13.4.3.	Dopaminagonisten und Nebenwirkungen	127
13.4.4.	Dopaminagonisten und Wechselwirkungen	128
13.4.5.	Dopaminagonisten und Verkehrstauglichkeit	128
13.4.6.	Einstellung mit Dopaminagonisten ("Titrationsschemata")	129
13.4.7.	Unterschiede zwischen Ergot- und Nicht-Ergotderivaten	129
13.5.	Kombination von Dopaminagonisten	129
13.6.	Wechsel des Dopaminagonisten	130
13.7.	Dopaminagonisten und Schlafattacken	130
14.	Nicht-dopaminerge Therapie	134
14.1.	Anticholinergika	134
14.2.	NMDA-Antagonisten	137
14.2.1.	Amantadin	137
14.3.	Budipin	140
14.4.	Adenosinantagonisten	140
15.	Therapie nichtmotorischer Symptome	142
15.1.	Vegetative Störungen	142
15.2.	Psychische Störungen	145
15.3.	Medikamentöse Interaktionen	147
16.	Therapievorschläge zur medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson: eine Synopsis	151
16.1.	Diagnose: Was ist wirklich klinisch entscheidend?	151
16.1.1.	Apparative Zusatzdiagnostik	151
16.1.1.1.	Bildgebung	151
16.1.1.2.	Dopaminerges Stimulationstest	151
16.2.	Medikamentöse Therapie	151
16.2.1.	Voraussetzungen	152
16.2.2.	Beginn	152
16.2.3.	Zielsetzungen in verschiedenen Krankheitsstadien	152
16.3.	Anticholinergika	153
16.4.	Amantadinsalze	153
16.5.	Dopaminerge Substitution	153
16.5.1.	Levodopa	153
16.5.2.	Dopaminagonisten	154

16.6.	Ein Konzept zur optimalen dopaminergen Stimulation.....	155
16.7.	Tremor-dominantes idiopathisches Parkinson-Syndrom	156
16.8.	Medikamentöse Parkinson-Therapie im Spätstadium	157
16.9.	Akinetische Krisen und Operationen	157
16.10.	Nebenwirkungen der dopaminergen Substitution	157
16.11.	Behandlung nicht-motorischer Symptome	158
16.11.1.	Schmerz und Empfindungsstörungen	158
16.11.2.	Osteoporose und Skelettveränderungen.....	158
16.11.3.	Schlafstörungen	158
16.11.4.	Depression und Angsterkrankungen.....	159
16.11.5.	Psychosen	159
16.11.6.	Kognitive Störungen	159
16.12.	Parkinsontherapie: standardisiert oder individuell?	159

17. Seltene neuropsychiatrische Störungen 162

18. Stereotaxie/Tiefenhirnstimulation oder Pumpentherapie? 163

18.1.	Operative Ansätze	163
18.2.	Tiefenhirnstimulation.....	163
18.3.	Infusionstechniken	165

19. Adjuvante nicht medikamentöse Therapie 167

19.1.	Physiotherapie	167
19.1.1.	Akinese	173
19.1.2.	Rigor	173
19.1.3.	Tremor	173
19.1.4.	Bobath-Methode.....	173
19.1.5.	Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation.....	173
19.1.6.	Funktionelle Bewegungslehre nach Klein-Vogelbach	173
19.1.7.	Manuelle Therapie	173
19.1.8.	Osteopathie	174
19.1.9.	Laufbandtherapie und Gangtraining.....	174
19.2.	Hippotherapie.....	174
19.3.	Musiktherapie und Tanztherapie	175
19.4.	Sporttherapie	175
19.5.	Physikalische Therapie.....	175
19.6.	Ergotherapie	176
19.7.	Pflege	176
19.8.	Psychische Betreuung	176
19.9.	Diagnosemitteilung	177
19.10.	Krankheitsbewältigung und Selbsthilfegruppen	178
19.11.	Selbsthilfegruppe ("Hilfe zur Selbsthilfe")	178
19.12.	Ernährung.....	179
19.13.	Logopädie.....	179

Index

182

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 oder Schluckstörungen führte er in den sechs beschriebenen 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 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.

Mittlerweile weiß man, dass Parkinson-Patienten im Krankheitsverlauf beispielsweise oft 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 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 Beschreibungen 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 beitragen 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 (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).

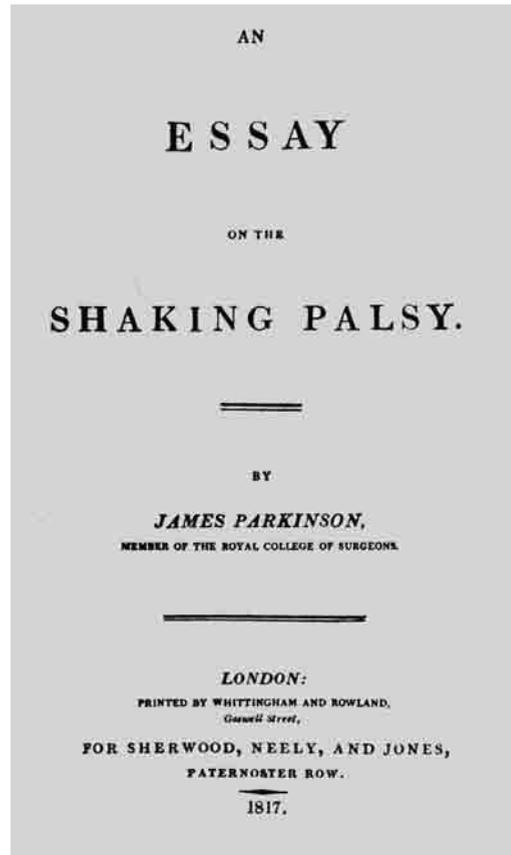


Abb. 1.1: Titelblatt der Monographie über den Morbus Parkinson von James Parkinson 1817.



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 (10, 11). 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 Levodopa-Therapie 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 um zwei- bis fünfmal höher eingestuft als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen. Durch die Einführung weiterer Therapiemöglichkeiten (z.B. Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer) geht man heute davon aus, dass Parkinson-Patienten fast die gleiche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung haben (12-14). Hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung wird vermutet, 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 (15-17).

1.3. Haupttodesursachen

Epidemiologische Studien wiesen daraufhin, dass das Auftreten von Folgen vaskulärer Erkrankungen wie z.B. Herz- und Hirninfarkte bei Parkinson-Patienten als Todesursache erhöht ist (18). Diese Daten stammen aus der Zeit, in der Parkinson-Patienten überwiegend mit Levodopa behandelt worden sind. Weiterhin werden häufig Pneumonien genannt, wobei dies mit dem vermehrten Auftreten von Schluckstörungen, die einen Risikofaktor für Aspirationspneumonien darstellen, erklärbar ist. Durch die Einführung und Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten für die idiopathische Parkinson-Krankheit hat sich die Lebenserwartung fast an 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;111(2):201-16.
3. Humboldt Wv. Briefe an eine Freundin. Lindner J, editor. 1986. Berlin, Verlag der Nation.
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;45(3 Pt 1):565-8.
5. Fox MJ. Lucky Man a memoir. New York, Hyperion 2003
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;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; 6(1):1.
10. Savica R, Grossardt BR, Rocca WA, Bower JH. Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections. *Mov Disord* 2018;33(4): 537-43.
11. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009;66(9):1106-13.
12. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MB, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. *J Neural Transm* 1985; 64(2):113-27.
13. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5(3):235-45.
14. van den HA, Matthews FE. Estimating dementia-free life expectancy for Parkinson's patients using Bayesian inference and microsimulation. *Biostatistics* 2009;10(4): 729-43.
15. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-35.
16. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EURO-PARKINSON Collaborative Study. *European Commu-*
- nity Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (1):10-5.
17. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 Suppl 5): S21-S23.
18. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA. Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology* 1994; 44 (10):1865-8.

2. Klinische Symptome

2.1. Diagnose

Mit dem schleichenden Auftreten einer Vielfalt motorischer Symptome wie Rigor, Tremor und Akinese sowie von psychopathologischen und vegetativen Auffälligkeiten wird die Erkrankung zu meist erst verhältnismäßig spät diagnostiziert.

Oft klagen die Patienten erst im Rahmen des schleichend einsetzenden Rigors über dumpfe, ziehende Schmerzen auch nachts, einhergehend mit Schlafstörungen, weshalb sie dann Jahre lang orthopädisch betreut werden (1).

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 (2, 3). Hier ist die Levodopa- der Apomorphin-Gabe an diagnostischer Aussagekraft überlegen (4).

Ein Parkinson-Syndrom liegt vor bei Vorhandensein von
<ul style="list-style-type: none"> • Bradykinese und mindestens einem der folgenden Symptome: • Rigidität • 4-6 Hz Ruhetremor • Haltunsinstabilität, die nicht durch eine primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion verursacht ist
Diagnose-unterstützende Kriterien (3 oder mehr zur definitiven Diagnosestellung nötig)
<ul style="list-style-type: none"> • Einseitiger Beginn • Ruhetremor • Progredienter Verlauf • Persistierende Asymmetrie vor allem der zuerst betroffenen Seite • Gutes Ansprechen auf Levodopa • Levodopa-induzierte Dyskinesien • Positiver Levodopaeffekt über 5 Jahre • Krankheitsverlauf über 10 Jahre

Tip
In der täglichen Praxis kann es von Vorteil sein, Levodopa in flüssiger Form (Madopar LT®) bei diesem Test zur Response auf dopaminerge Stimulation zu applizieren. Dann beeinflusst die Magenentleerungsgeschwindigkeit den Transport von Levodopa als Flüssigkeit in das Duodenum, dem Ort der Levodopa-Resorption, wesentlich geringfügiger. Somit lässt sich im Rahmen der kurzen Halbwertszeit von Levodopa das wahrscheinliche Zeitintervall einer Verbesserung der motorischen Symptome nach Levodopa-Gabe besser eingrenzen (4, 5).

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

Man nimmt an, dass der Untergang dopaminergere Neurone in der Substantia nigra schon Jahre vor Ausprägung der klinischen, motorischen Sympto-

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • 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 kommunizierender Hydrozephalus • Fehlendes Ansprechen auf Levodopa-Therapie

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

	Prämotorisches Frühsyndrom		Parkinson-Spät syndrom Motorik & Psyche
I	<ul style="list-style-type: none"> • Riechstörungen • Verminderte Darmmotilität 	IV	<ul style="list-style-type: none"> • Akinese • Rigor • Tremor • Störung der Stellreflexe
II	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafstörungen • Kopfschmerzen • Herzschmerzen • Reduzierte Motivation und Leistungsfähigkeit • Emotionale Störungen • Erhöhte Stressanfälligkeit 	V	<ul style="list-style-type: none"> • Fluktuationen der Beweglichkeit (auch ohne Medikamente) • Rasche Ermüdbarkeit
III	<ul style="list-style-type: none"> • Störung des Farbenkontrastsehens • Störung der Thermoradiation • Kognitive Störungen • Depression • Rückenschmerzen • Hormonelle Störungen • Vorzeitige Ermüdbarkeit 	VI	<ul style="list-style-type: none"> • Psychosen • Halluzinosen • Verkennungen • Dementielle Symptome

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

matik bei Morbus Parkinson beginnt. Eventuell spiegeln unspezifische Symptome, 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) (6).

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 vorübergehenden Manifestation motorischer Symptome. Man nimmt an, dass es erst nach einem erheblichen Verlust der nigralen dopaminergen Nervenzellen zur länger andauernden, konsistenten Manifestation motorischer Symptome wie z.B. Akinese, Rigor und Tremor kommt. Diese Störungen der

Motorik treten dementsprechend erst spät im Verlauf der Erkrankung länger anhaltend auf. Man geht davon aus, dass mit den derzeit gültigen Diagnosekriterien die idiopathische Parkinson-Erkrankung erst spät und im relativ weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird.

Die dieser klinischen Zuordnung zu Grunde liegende "Braaksche Hypothese" wird jedoch kontrovers und kritisch diskutiert (7-13). Die Beobachtungen stammen von Gehirnen von Parkinson-Patienten, 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-Körperchen auch als Marker für Neuroprotektion oder -regeneration angesehen werden können. Kritikpunkte an dieser Hypothese sind weiterhin auch, dass der Morbus Parkinson gekennzeichnet ist durch (a) eine sehr variable Progressionsrate, (b) eine Heterogenität der Ausbildung klinischer Symptome, (c) eine oft persistierende Asymmetrie der motorischen Zeichen und (d) eine

zunehmende, individuell verschiedene Verschlechterung der aufgetretenen Symptome (13, 14).

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 man differentialdiagnostisch hier allerdings auch an Wechseljahresbeschwerden denken.

Bei genauer Anamneseerhebung imponieren vor allem zusätzlich zu den 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 in einfachen und komplexen Testverfahren zum Farbensetzen, Riechen etc., welche zur Zeit teilweise standardisiert als Testverfahren zur Erhärtung der Diagnose eingesetzt werden. Auch die Abgrenzung zu den Schmerzempfindungen des Restless-Legs-Syndroms, welches sogar als prädisponierendes Symptom diskutiert wird, muss kritisch hinterfragt werden.

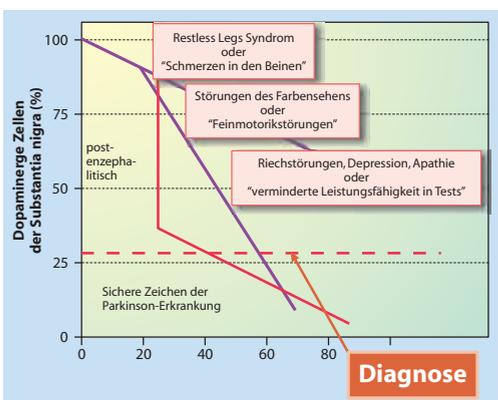


Abb. 2.1: Prämotorisches Syndrom: Wie spezifisch sind Beschwerden und Testverfahren in diesem Stadium?

2.4. Störungen der Motorik

Man nimmt an, dass motorische Symptome erst nach Minderung des Dopamins um 50 bis 70 % und einer Degeneration Dopamin-produzierender Zellen von 60 bis 70 % auftreten. Entscheidend für die Diagnose ist deshalb neben der klinisch-neurologischen Untersuchung 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 nach vorn überbeugt, 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 ein prämotorisches Syndrom oder einen Symptomenkomplex auch mit Hilfe von Biomarkern oder apparativ definieren (15). Bei fehlenden Krankheitsverlauf-modifizierenden therapeutischen Ansätzen stellt sich allerdings die Frage, ob der Großteil der Bevölkerung überhaupt wissen möchte, ob man denn diese Erkrankung früher oder später bekommt oder nicht.

Klinisch werden weiterhin Subtypen wie

- Rigor-Akinese-Dominanztyp
- Tremor-Dominanztyp
- Äquivalenztyp
- Parkinson plus Demenz

unterschieden.

subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(1):102-8.

16. Müller T, Schäfer S, Kuhn W, Przuntek H. Correlation between tapping and inserting of pegs in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2000;27(4):311-5.

17. Müller T, Harati A. Diadochokinetic movements differ between patients with Parkinson's disease and controls. *J Neural Transm* 2010;117(2):189-95.

18. Müller T, Kuhn W, Schulte T, Przuntek H. Intravenous amantadine sulphate application improves the performance of complex but not simple motor tasks in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2003;339(1):25-8.

19. Müller T, Benz S, Przuntek H. Tapping and peg insertion after levodopa intake in treated and de novo parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci* 2002;29(1):73-7.