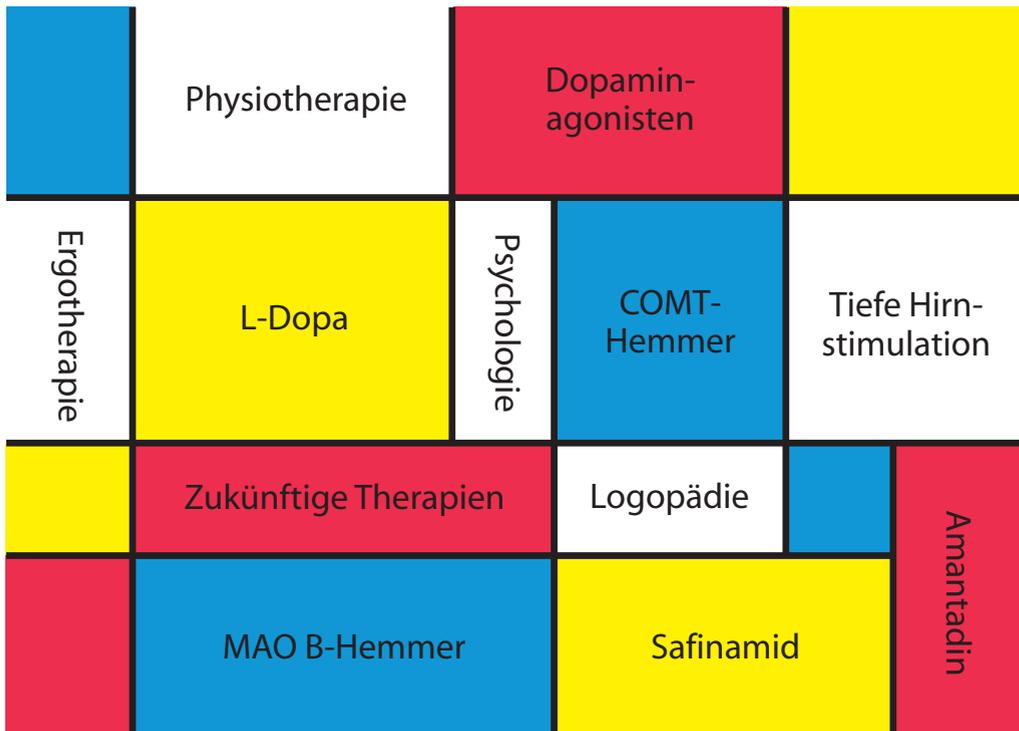


Therapie der Parkinson-Krankheit

12. Auflage

Prof. Dr. Wolfgang H. Jost



Therapie der Parkinson- Krankheit



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Prof. Dr. Wolfgang H. Jost
Parkinson-Klinik Ortenau
Kreuzbergstr. 12-24
77709 Wolfach

Jost, Wolfgang:

Therapie der Parkinson-Krankheit/Wolfgang Jost.-
12. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2024
(UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-6452-8

© 2000, 2024 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. Die Autoren dieses Werkes haben 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

Vielleicht haben Sie sich vor zwei Jahren gefragt, wo die Neuauflage dieses Büchleins bleibt. Das würde uns freuen. Dieses Buch erschien erstmals im Jahr 2000 und seither gibt es alle 2 Jahre eine Neuauflage. Üblicherweise zeitgleich zum Parkinson-Kongress der DPG, der erstmals 1999 in Würzburg veranstaltet wurde. Durch die Corona-Pandemie gab es in den letzten Jahren etwas "Durcheinander", weshalb sich alles verschob. Jetzt wollen wir wieder, pünktlich zum Parkinson-Kongress in Rostock, die Neuauflage präsentieren. Der Kongress wurde mittlerweile erweitert und heißt jetzt «Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen», dieses Büchlein wird sich aber weiter auf die Therapie der Parkinson-Krankheit beschränken. Wobei wir bei einer weiteren Neuerung sind. Über Jahre haben wir aus vielen Gründen den Terminus "idiopathisches Parkinson-Syndrom" benutzt. Jetzt sind die Leitlinien der DGN wieder zum Begriff "Parkinson-Krankheit" zurückgekehrt, weshalb ich dies in der Neuauflage auch tun möchte. Neue Kapitel waren nicht notwendig, da keine neuen Substanzklassen in die Therapie eingeführt wurden. Wir sind aber zuversichtlich, dass mit dem "Ende" der Pandemie auch wieder vermehrt Studien durchgeführt und eventuell auch neue Substanzklassen eingeführt werden. Zu wünschen wären auch komplett neue Ansätze. Wir sind nämlich immer noch gefangen in der Erfolgsgeschichte des L-Dopa und wir rotieren monoman um L-Dopa und versuchen nur die Therapie zu optimieren. In der symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit müssen auch neue Ansätze Eingang finde, damit wir weiterkommen. Das Einführen neuer dopaminerg Substanzklassen, das heftige Diskutieren des Für und Wider darf nicht das Ziel sein. Wir brauchen neue, innovative symptomatische Therapien und selbst bei der aktuellen Therapie brauchen wir neue Ansätze, da wir die dopaminerge Stimulation noch nicht umfassend verstanden haben und ausnutzen.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen und der Arbeit mit diesem Buch. Wir haben einige Neuerungen aufgenommen, wie beispielsweise L-Dopa zum Inhalieren und für die subkutane Infusion sowie Apomorphin sublingual. Der Stellenwert einiger Substanzklassen wurde relativiert, wie z.B. den der Dopaminagonisten und der MAO-B-Hemmer. Alle Kapitel wurden aktualisiert. Erstaunlicherweise waren es gar nicht wenige Änderungen, was uns freut, da ich ja bereits oben einen gefühlten Stillstand beschrieben habe. Es war aber eher eine Konsolidierung, als Ausgangsbasis für die guten Entwicklungen der nächsten Jahre.

Wolfach, im März 2024

Wolfgang Jost

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	12
1.1.	Historische Anmerkungen.....	12
1.2.	Nomenklatur.....	13
1.3.	Differenzialdiagnostik.....	14
1.4.	Literatur.....	15
2.	Grundlagen	17
2.1.	Pathomechanismus.....	17
2.2.	Therapie.....	18
2.3.	Handelsübliche Medikamente.....	18
2.4.	Literatur.....	19
3.	Aktivierende Therapien	21
3.1.	Aufklärung.....	21
3.2.	Hilfsmittel.....	21
3.3.	Ernährung.....	22
3.4.	Physiotherapie.....	23
3.5.	Ergotherapie.....	26
3.6.	Logopädie.....	26
3.7.	Weitere nicht-medikamentöse Maßnahmen.....	27
3.8.	Selbsthilfegruppen.....	27
3.9.	Internet.....	27
3.10.	Literatur.....	27
4.	Anticholinergika	31
4.1.	Studienlage.....	31
4.2.	Wirkweise.....	31
4.3.	Unerwünschte Wirkungen.....	32
4.4.	Wann sind Anticholinergika indiziert?.....	32
4.5.	Wie sind Anticholinergika zu dosieren?.....	33
4.6.	Welches Anticholinergikum ist zu bevorzugen?.....	33
4.7.	Literatur.....	33
5.	Levodopa	35
5.1.	Wirkweise des L-Dopa.....	35
5.2.	L-Dopa-Resorption.....	36
5.3.	Klinische Effekte des L-Dopa.....	37
5.4.	Nebenwirkungen des L-Dopa.....	38
5.5.	Wie aufdosieren?.....	39
5.6.	Wer sollte L-Dopa bekommen?.....	39
5.7.	Depotformen.....	40

5.8.	Wasserlösliches L-Dopa	41
5.9.	L-Dopa-Mikrotabletten.....	42
5.10.	Inhalatives L-Dopa	42
5.11.	Langzeittherapie.....	43
5.11.1.	Fluktuationen	43
5.11.2.	Dyskinesien	44
5.12.	Levodopa-Test.....	46
5.13.	Ist L-Dopa neurotoxisch?.....	46
5.14.	Levodopa und Ernährung	47
5.15.	Levodopa als Infusion (subkutan und jejunal).....	47
5.16.	"Additive" Medikamente zu L-Dopa.....	49
5.17.	Zukunft.....	49
5.18.	Literatur.....	49

6. Dopaminagonisten 54

6.1.	Auswahl von Dopaminagonisten (DA)	54
6.1.1.	Apomorphin	55
6.1.2.	Pramipexol.....	59
6.1.3.	Ropinirol.....	61
6.1.4.	Rotigotin.....	62
6.1.5.	Piribedil.....	64
6.1.6.	Bromocriptin.....	64
6.1.7.	Lisurid	65
6.1.8.	Pergolid.....	66
6.1.9.	α -DHEC.....	66
6.1.10.	Cabergolin.....	67
6.2.	Ergoline versus non-ergoline Agonisten	67
6.3.	Unerwünschte Wirkungen der DA	68
6.4.	Dopamin-Rezeptoren und Neuroprotektion	69
6.5.	Gründe für einen Therapiebeginn mit DA.....	70
6.6.	Empfehlungen für die Therapie	71
6.7.	Zusammenfassende Bewertung.....	72
6.8.	Literatur	72

7. Amantadinsalze 79

7.1.	Pharmakologie der Amantadine	79
7.2.	Wirkweise der Amantadine.....	79
7.3.	Amantadine bei Dyskinesien und Impulskontrollstörungen	80
7.4.	Neuroprotektion (Krankheitsmodifikation).....	80
7.5.	Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen	81
7.6.	Welche Dosierung?	81
7.7.	Wann sollen Amantadine eingesetzt werden?	81
7.8.	Amantadinsulfat versus Amantadinhydrochlorid.....	82
7.9.	Literatur	82

8.	MAO (Monoaminoxidase)-B-Hemmer	85
8.1.	Rasagilin.....	85
8.2.	Selegilin.....	86
8.2.1.	Wirkweise des Selegilins.....	87
8.2.2.	Klinische Effekte des Selegilins.....	87
8.2.3.	Unerwünschte Wirkungen des Selegilins.....	88
8.2.4.	Interaktionen des Selegilins.....	88
8.2.5.	Kontraindikationen des Selegilins.....	88
8.3.	Weitere MAO-B-Hemmer.....	89
8.4.	Vergleich Rasagilin vs. Selegilin.....	89
8.5.	Krankheitsmodifikation.....	89
8.6.	Literatur.....	91
9.	Safinamid	95
9.1.	Pharmakologie.....	95
9.2.	Studienlage.....	97
9.3.	Klinischer Einsatz.....	100
9.4.	Literatur.....	101
10.	COMT-Hemmer	103
10.1.	Tolcapon.....	103
10.2.	Entacapon.....	103
10.3.	Opicapon.....	105
10.4.	Unerwünschte Wirkungen.....	106
10.5.	Unterschiede der COMT-Hemmer.....	107
10.6.	Indikationen für COMT-Hemmer.....	109
10.7.	Fixe Kombination von L-Dopa, Carbidopa und Entacapon.....	109
10.8.	COMT-Hemmer versus Dopaminagonisten.....	110
10.9.	Literatur.....	110
11.	Operative Verfahren	114
11.1.	Läsionelle Verfahren.....	114
11.2.	Tiefe Hirnstimulation (DBS).....	114
11.3.	Klinische Empfehlungen.....	115
11.4.	Literatur.....	116
12.	Empfehlungen zur initialen Therapie der Parkinson-Krankheit	119
12.1.	Wann sollte mit der Therapie begonnen werden?.....	119
12.2.	Therapieempfehlungen für einzelne Patientengruppen.....	120
12.3.	Prüfung der Wirksamkeit.....	122
12.4.	Literatur.....	123
13.	Motorische Spät komplikationen	124
13.1.	Ursachen und Formen von Spät komplikationen.....	125
13.2.	Fluktuationen.....	125
13.3.	Empfehlung zur Primärtherapie (Vermeiden motorischer Spät komplikationen).....	126

13.4.	Kombinationstherapie	127
13.5.	Therapie bei einer End-of-dose-Akinese	127
13.6.	Pumpentherapie und DBS	128
13.7.	Paroxysmales On-off	129
13.8.	Dyskinesien/Dystonien	130
13.9.	On-demand Therapie	132
13.10.	Akinetische Krise	132
13.11.	Drug Holiday (obsolet)	132
13.12.	Priming	133
13.13.	Freezing-Phänomen	133
13.14.	Axiale Störungen	134
13.14.1.	Dropped-Head-Syndrom und Anterocollis	134
13.14.2.	Kamptokormie	135
13.15.	Progression der Erkrankung	135
13.16.	Austausch von generischen Substanzen	136
13.17.	Literatur	136
14.	Neuropsychiatrische Probleme, Schlafstörungen und Schmerz	140
14.1.	Exogene Psychose	140
14.2.	Dopamindysregulationssyndrom/Impulskontrollstörungen	142
14.3.	Depressive Symptome	143
14.4.	Demenz	143
14.5.	Schlaf	145
14.6.	Schmerz	146
14.7.	Literatur	148
15.	Autonome Regulationsstörungen bei der Parkinson-Krankheit	154
15.1.	Wo beginnt die Erkrankung?	154
15.2.	Frühdagnostik	155
15.3.	Häufigkeit	156
15.4.	Kardiovaskuläre Symptome	156
15.4.1.	Blutdruck- und Herzfrequenzreaktion bei Orthostase	157
15.4.2.	Einfluss der Parkinson-Therapie auf die kardiovaskuläre Regulation	158
15.4.3.	Therapeutische Möglichkeiten bei kardiovaskulären Problemen	159
15.5.	Schweißreaktion	160
15.5.1.	Therapie bei Schweißsekretionsstörungen	160
15.6.	Gastrointestinale Symptome	160
15.6.1.	Sialorrhoe	161
15.6.2.	Schluckstörungen	161
15.6.3.	Magenentleerung	162
15.6.4.	Obstipation	163
15.7.	Untersuchungen des Urogenitaltrakts	165
15.7.1.	Blasenentleerungsstörungen	165
15.7.2.	Harninkontinenz	167
15.7.3.	Therapie	168

15.8.	Störungen der Sexualfunktion	169
15.8.1.	Therapie der Sexualfunktionsstörung	169
15.9.	Sonstige vegetative Störungen bei der Parkinson-Krankheit.	169
15.10.	Nicht-motorische Fluktuationen: Autonome Störungen.	170
15.11.	Droxidopa (L-Threo-3,4-Dihydroxyphenylserin).	171
15.11.1.	Wirkmechanismus des Droxidopa	171
15.11.2.	Klinischer Einsatz des Droxidopa.	171
15.11.	Kurzes Resümee	172
15.12.	Literatur.	172
16.	Medikamentöse Interaktionen bei der Parkinson-Krankheit	178
16.1.	Gegenanzeigen beim Vorliegen einer Parkinson-Krankheit.	178
16.2.	Medikamentöse Interaktionen	178
16.2.1.	Interaktionen der Parkinson-Medikamente.	178
16.2.2.	Parkinson-Krankheit und Anästhesie.	179
16.2.3.	Parkinson-Krankheit und Ophthalmologie	179
16.2.4.	Parkinson-Krankheit und Kardiologie	179
16.2.5.	Parkinson-Krankheit und Urologie	180
16.2.6.	Parkinson-Krankheit und Gastroenterologie.	181
16.2.7.	Parkinson-Krankheit und psychiatrische Störungen	181
16.2.8.	Parkinson-Krankheit und Verordnung weiterer Medikamente.	182
16.3.	Cytochrom P450.	182
16.4.	Pharmakogenetik und Pharmakodynamik.	185
16.5.	Zusammenfassung	185
16.6.	Literatur.	185
17.	Kosten der Parkinson-Therapie	188
17.1.	Kosten-Nutzen-Effekt	190
17.2.	Gesamtkosten der Therapie	191
17.3.	Diskussion.	193
17.4.	Literatur.	194
	Index	197

1. Einleitung

The disease is of long duration: to connect, therefore, the symptoms which occur in its later stages with those which mark its commencement, requires a continuance of observation of the same case, or at least a correct history of its symptoms, even for several years.

J. Parkinson [18]

Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die überwiegend im höheren Lebensalter diagnostiziert wird. Durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung und der Betroffenen darf mit einem weiteren Anstieg Erkrankter gerechnet werden. Ob die Inzidenz wirklich zunimmt, wird kontrovers diskutiert [23]. Derzeit wird in Industrienationen eine Häufigkeit von 2 bis 3 Promille der Bevölkerung angenommen [10]. Bei den über 60-Jährigen liegt die Prävalenz bei etwa 1 % [15]. In Deutschland wird von ca. 300.000 bis 400.000 [6] Betroffenen ausgegangen, wobei die Zahl der therapierten Patienten geringer ist. Da die geburtenstarken Jahrgänge das 60. Lebensjahr erreichen, wird die Prävalenz in den nächsten Jahren deutlich ansteigen, danach aber auch wieder abfallen. Dies darf nicht zu Fehlinterpretationen führen oder dazu missbraucht werden.

Die theoretischen Erkenntnisse und therapeutischen Möglichkeiten nehmen ständig zu und damit erfreulicherweise auch das Interesse an dem Krankheitsbild. Nicht alle Entwicklungen finden aber Eingang ins ärztliche Wissen und Handeln. So ist die Erkrankung bei Patienten als schnell invalidisierendes Leiden stigmatisiert, gleichzeitig wird durch die Laienpresse der Eindruck erweckt, dass man beispielsweise mit einer Operation oder Implantation die Erkrankung heilen könne. Darüber wird häufig vergessen, welche großen Fortschritte in der medikamentösen Therapie erreicht wurden und wie "individuell" die Behandlung mittlerweile sein kann. Unter den medizinischen Experten wiederum wird eine stellenweise sehr emotionale Diskussion um die optimale Therapie geführt, die sich sachlich nur schwer belegen lässt. Die Kostendiskussion hat dieses Problem zusätzlich belastet. Was wir für die nächsten Jahre anstreben sollten,

wäre eine pragmatische Therapie sowie das Bestreben, über der Kostendiskussion nicht unser primäres Anliegen zu vergessen – den Patienten zu helfen und die beste verfügbare Therapie individuell anzupassen. Daneben muss auf der Grundlage des bereits Erreichten die wissenschaftliche Arbeit intensiv vorangetrieben werden. Es ist eine Fehleinschätzung, dass wissenschaftliche Entwicklungen zu Kostensteigerungen führen. Volkswirtschaftlich gesehen, ist der schlecht behandelte Patient mittelfristig der teuerste Patient. Die Medizin wird und muss sich weiterentwickeln. Dann wird sogar die Vision von James Parkinson wahr werden, dass zumindest das Fortschreiten der Krankheit gestoppt wird [18].

1.1. Historische Anmerkungen

James Parkinson beschrieb in seinem 1817 erschienenen *Essay on the Shaking Palsy* [18] kasuistisch die Symptomatik, die wir bei der Parkinson-Krankheit finden. Er hat aus heutiger Sicht sicherlich nicht einen Morbus, sondern eher ein Syndrom beschrieben. So ist anzunehmen, dass zumindest einer der sechs beschriebenen Patienten an einer Multisystematrophie erkrankt war. Die Bedeutung seines Werkes liegt in der genauen klinischen Beschreibung, bei der neben den Kernsymptomen (Akinese, Rigor und Tremor) auch zusätzliche klinische Zeichen und Symptome berichtet werden [19]. Bemerkenswert ist weiterhin, dass er bei der nur geringen Fallzahl eine genaue Beschreibung gab, die auch noch heute mit Interesse zu lesen ist. Er hat auch schon viele nicht-motorische Symptome beschrieben und es ist erstaunlich, dass wir dies erst in den letzten Jahren gebührend berücksichtigen. Jedoch trat das Parkinson-Syndrom sicherlich nicht erstmals im 19. Jahrhundert auf; so finden sich Erstbeschreibungen krankheitsspezifischer Symptome schon in der Antike [7]. In der ayurvedischen Medizin ist die Parkinson-Krankheit seit Jahrhunderten als *Kampa vata* beschrieben und wird auch schon seit Jahrhunderten mit L-Dopa behandelt (*Mucuna pruriens*) [17].

Der Name Parkinson-Krankheit oder Morbus Parkinson wurde erstmals von Charcot [4] benutzt (*maladie de Parkinson*). Bezüglich der Erstbe-

schreibung der Parkinson-Krankheit als Erkrankung der Substantia nigra (Kasuistik) gebührt Blocq und Marinesco Ende des 19. Jahrhunderts Anerkennung [2]. Genauere Beschreibungen des Krankheitsbildes finden sich bei Trétiakoff 1919 [22]. Maßgebliche Arbeiten zur symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit, die heute noch Bestand haben, lieferte die Arbeitsgruppe in Wien [1] (☞ Therapie). In den letzten 50 Jahren wurden zahlreiche therapeutische Ansätze erarbeitet (☞ Tab. 1.1).

1867	Belladonnaextrakt
1884	Apomorphin als Parkinson-Medikament diskutiert
1946	Synthetische Anticholinergika
1949	Stereotaktische Pallidotomie
1950	Artane®
1951	Therapeutischer Einsatz von Apomorphin
1960	Nachweis eines striatalen Dopamin-Mangels
1961	Erster Einsatz von L-Dopa
1965	Beschreibung der Stimulation bei stereotaktischen Operationen
1967	Nachweis der Wirksamkeit von oral verabreichtem L-Dopa, erster Einsatz von Benserazid
1969	Nachweis der Wirksamkeit von L-Dopa plus Decarboxylasehemmer; Amantadin
1970	Larodopa; PK Merz®
1972	Apomorphin "wiederentdeckt"
1974	Nachweis der Wirksamkeit von Bromocriptin
1975	Markteinführung von Madopar® und Nacom®; L-Dopa-Einsparung durch Deprenyl
1979	Pravide ®
1982	Nachweis der Wirksamkeit von Pergolid
1983	Monotherapie mit Dopaminagonisten
1987	Frühe Kombinationstherapie von L-Dopa mit Agonisten; Movergan®
1987	Beschreibung der tiefen Hirnstimulation

1989	L-Dopa mit verzögerter Freigabe (Retard und Depot)
1990	Cabergolin; erste COMT-Hemmer
1991	Ropinirol, erster nicht-ergoliner Dopaminagonist als Tablette
1994	COMT-Inhibitoren
1995	Erste DBS in Deutschland
1997	ReQuip®, Tasmar®, Parkinsan®
1998	Sifrol®, Comtess®, Zulassung ruht für Tasmar®
2000	Nobelpreis für Arvid Carlsson "für die Entdeckungen zur Signalübertragung im Nervensystem", insbesondere des Dopamins als eigenständigen Neurotransmitter
2002	Erste Publikation der Braak-Stadien [3]
2003	Markteinführung von Stalevo® (Triple-Tablette)
2005	Markteinführung von Duodopa®, Rasagilin (Azilect®) und Rotigotin (Neupro®). Wiedereinführung von Tolcapon.
2008	Markteinführung von ReQuip Modutab®
2009	Markteinführung von retardiertem Sifrol®
2015	Markteinführung von Safinamid (Xadago®)
2016	Markteinführung von Opicapon (Ongentys®)
2018	Budipin nicht mehr am Markt
2021	Markteinführung von Lecigon®
2022	MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS)
2023	Zulassung von Produodopa®

Tab. 1.1: Meilensteine der Parkinson-Therapie.

1.2. Nomenklatur

Bedauerlicherweise ist die Terminologie nicht einheitlich. Nach wie vor wird im deutschsprachigen Raum am häufigsten die Bezeichnung "Morbus Parkinson" oder "Parkinson-Krankheit" benutzt (23). Auch die Bezeichnungen "Paralysis agitans" und "Schüttellähmung" hört man immer wieder. "Parkinsonismus" als eingedeutschte Form des anglo-amerikanischen Parkinsonism sollte vermieden werden.

Der Begriff “idiopathisches Parkinson-Syndrom” (IPS) wurde in den letzten Jahren benutzt, wurde jedoch jetzt wieder durch “Parkinson-Krankheit” abgelöst, da sich unter dem IPS u.a. etliche genetische Formen finden dürften. Die Bezeichnung “Parkinson-Krankheit” ist auch sinnvoll, um eine Vergleichbarkeit mit der englischsprachigen Literatur zu ermöglichen (Parkinson’s disease). In der vorliegenden Publikation wird deshalb von der “Parkinson-Krankheit” gesprochen und zwischen Parkinson-Krankheit sowie atypischen und symptomatischen Formen differenziert. Zum jetzigen Zeitpunkt muss auch davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Parkinson-Krankheit nicht um eine Krankheitsentität handelt, sondern mittelfristig eine weitere Differenzierung nach Subtypen stattfinden wird [21].

Grundsätzlich wäre natürlich auch zu diskutieren, ob die Bezeichnung Parkinson-Syndrom überhaupt sinnvoll ist, da sich beispielsweise Krankheiten wie die Parkinson-Krankheit und die Kortikobasale Degeneration (bzw. das Kortikobasale Syndrom) sowohl neuropathologisch, als auch klinisch stark unterscheiden und der Überbegriff eher historisch begründet ist.

In der klinischen Beschreibung, Diagnostik und Therapie haben sich viele Anglizismen etabliert. Zu nennen sind u.a. On-off, Wearing-off, Freezing, Drug Holiday u.v.m. Da es meist keine gebräuchlichen deutschen Synonyme gibt, wurden diese Begriffe übernommen. Dabei ist jedoch zu betonen, dass wir häufig die gleichen Begriffe verwenden, ohne dass diese die identische Bedeutung haben.

1.3. Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch sind vor allem die atypischen Parkinson-Syndrome, d.h. Multisystematrophien [5], die Progressive Supranukleäre Blickparese [11] und die Kortikobasale Degeneration [20] abzugrenzen (☞ Tab. 1.2). Zu berücksichtigen sind ferner andere Erkrankungen, die keine Parkinson-Syndrome sind, jedoch verwechselt werden können, wie der Normaldruck-Hydrozephalus und die Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), sowie bei Tremordominanz der Essentielle Tremor.

Besonders in Alten- und Pflegeheimen kann durch unsachgemäßen Einsatz von Neuroleptika ein

“Parkinsonoid” auftreten, das nicht mit der Parkinson-Krankheit verwechselt werden darf.

Bei den Multisystematrophien unterscheiden wir zwischen MSA-P und MSA-C (selten auch noch MSA-A), wodurch die alte Nomenklatur striatonigrale Degeneration/Shy-Drager-Syndrom und OPCA-Syndrom überflüssig wurde. Die Progressive Supranukleäre Blickparese (früher: Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) wird mittlerweile in viele Subtypen differenziert; zu nennen sind vor allem Typ Parkinson, Typ Richardson und PGF [8, 25].

Die Kortikobasale Degeneration wird neuerdings eher als Kortikobasales Syndrom bezeichnet, da die klinische Abgrenzung sehr unsicher ist. Viele klinisch diagnostizierte Fälle werden neuropathologisch als PSP eingestuft.

Als weitere wichtige Differenzialdiagnose ist die Demenz mit Lewy-Körperchen zu nennen [13, 14], wobei deren genauer Stellenwert noch in der Diskussion ist; insbesondere, ob es sich um eine eigenständige Krankheitsentität oder eher eine Verlaufsform der Parkinson-Krankheit handelt [24].

Generell kann gesagt werden, dass die Differenzierung noch lange nicht am Ende ist und wir auch unbedingt weiter aktiv sein müssen und auch die Therapie entsprechend ausgerichtet sein muss [12].

- Parkinson-Krankheit
- Hereditäre Parkinson-Syndrome
- Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen (DLB)
- Atypische Parkinson-Syndrome (Synukleino-pathien):
 - Multisystematrophie (Typ P und C)
- Atypische Parkinson-Syndrome (Tauo-pathien):
 - Progressive supranukleäre Blickparese (v.a. PSP-P, Richardson-Syndrom)
 - Kortikobasale Degeneration (CBD) resp. Kortikobasales Syndrom
- Symptomatische Parkinson-Syndrome:
 - Durch Medikamente, Metalle oder Intoxikation induziert
 - Durch strukturelle Läsion (Infarkt, Tumor) induziert
 - Durch Entzündung oder metabolisch induziert
- Weitere Differenzialdiagnosen (keine Parkinson-Syndrome):
 - Essentieller Tremor
 - Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)
 - Normaldruckhydrozephalus (NPH)
 - Funktionelles Parkinson-Syndrom (selten)
 - Spinozerebelläre Ataxien (SCA), insbesondere Machado-Joseph-Erkrankung

Tab. 1.2: Differenzialdiagnose bei Parkinson-Symptomen.

1.4. Literatur

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie. *Wien Klin Wschr* 1961; 73: 787-788
2. Blocq P, Marinesco G. Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique. *C R Soc Biol (Paris)* 1893; 5: 105-111
3. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl. 3): 1-5
4. Charcot JM. *Leçons sur les maladies du système nerveux*. Delahaye, Paris 1873
5. Gilman S, Low PA, Quinn N et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-98
6. Heinzel S, Berg D, Binder S, et al. Do we need to rethink the epidemiology and healthcare utilization of Parkinson's disease in Germany? *Front Neurol* 2018; 9: 500. doi: 10.3389/fneur.2018.00500.
7. Henningsen H. Morbus Parkinson im Wandel medizinischer Krankheitsvorstellungen. In: H. Gänshirt (Hrg.). *Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Parkinsonismus*. Roche, Basel 1983, S. 93-101
8. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32: 853-864
9. Höglinger G., Trenkwalder C. et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.02.2024)
10. Kurland LT. Epidemiology: incidence, geographic distribution and genetic considerations. In: WS Fields. Thomas, Springfield 1958, S. 5-49
11. Litvan I, Agid Y, Calne D et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9
12. Marras C, Fereshtehnejad SM, Berg D, et al. Transitioning from subtyping to precision medicine in Parkinson's disease: A purpose-driven approach. *Mov Disord*. 2024 Jan 20. doi: 10.1002/mds.29708.
13. McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 144-147
14. McKeith I, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2017; 89: 88 – 100

15. Mutch WJ, Strudwick A, Roy SK, Downie AW. Parkinson's disease: disability, review, and management. *Br Med J* 1986; 293: 675-677
16. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1268-1278
17. Ovallath S, Deepa P. The history of parkinsonism: descriptions in ancient Indian medical literature. *Mov Disord* 2013; 28: 566-568
18. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817
19. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601
20. Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2001; 21: 49-58
21. Titova N, Taddei R, Martinez-Martin P, Ray Chaudhuri K. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm* 2017; 124: 907-914
22. Trétiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson. Jouve, Paris 1919
23. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124: 901-905
24. Weintraub D. What's in a name? The time has come to unify Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2023; 38: 1977-1981
25. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247-1258

2. Grundlagen

Das vorliegende Buch beschäftigt sich mit der Therapie der Parkinson-Krankheit, der mit Abstand häufigsten Form unter den Parkinson-Syndromen. Zum klinischen Befund, der Diagnostik und Differenzialdiagnostik sowie der Therapie atypischer Parkinson-Syndrome dürfen wir auf die weiterführende Literatur verweisen. In diesem Kapitel soll nur cursorisch auf die Grundlagen eingegangen werden.

2.1. Pathomechanismus

Unstrittig ist, dass die Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems (☞ Abb. 2.1) maßgeblich für die motorischen Symptome der Erkrankung verantwortlich ist. Daneben wird schon seit Jahrzehnten diskutiert, dass auch die Parkinson-Krankheit eine Multisystemdegeneration ist [15], bei der der degenerative Prozess erst im mittleren Stadium die Substantia nigra erfasst (☞ Abb. 2.2).



Abb. 2.1: a: Normalbefund, b: ausgeprägte Depigmentierung der Substantia nigra (↑) bei einer Parkinson-Erkrankung.

Quelle: Prof. Dr. W. Schlote, Frankfurt/Main.

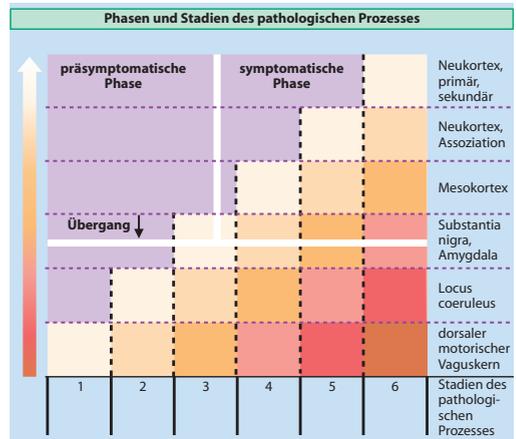


Abb. 2.2: Aszendierender degenerativer Prozess bei der Parkinson-Krankheit (nach Braak [1]).

Die möglichen Auslöser der Erkrankung sind vielfältig und umfassen unter anderem genetische Faktoren, Endo-/Exotoxine, gesteigerte Apoptose und evtl. auch Entzündungen und/oder immunologische Prozesse [7, 15]. Es wird natürlich auch erwogen, ob es ein beschleunigter, altersbedingter, degenerativer Prozess ist.

Weist der Mensch bei Geburt noch etwa 400.000-600.000 dopaminerge Neurone auf, entsprechend etwa 200.000-300.000 pro Seite (davon befinden sich etwa 70 % in der Substantia nigra), werden klinisch relevante Befunde eines Parkinson-Syndroms bei einem dopaminergen Neuronenverlust um etwa 60 % festgestellt [1, 10]. Pro Jahr degenerieren bei einem Patienten mit einer Parkinson-Krankheit etwa 20.000 bis 25.000 dopaminerge Neurone [11], wobei große interindividuelle Unterschiede bestehen können (mindestens 1 % Degeneration). Etwas im Widerspruch hierzu steht, dass die Krankheitsprogression bei jüngeren Patienten geringer ist als bei älteren [3]. Ein akzeptiertes und allgemeingültiges Modell gibt es nicht [16].

Bei einer physiologischen Degeneration bleiben die Menschen bei der heutigen Lebenserwartung von relevanten "Parkinson"-Symptomen weitgehend verschont. Durch exogene Einflüsse sowie neurodegenerative Prozesse könnte die kritische Schwelle bereits in früheren Jahren unterschritten werden, wobei sich hier sicher kein linearer Ver-

lauf ergibt (☞ Abb. 2.3). Daraus darf aber nicht geschlossen werden, dass die Parkinson-Krankheit lediglich eine beschleunigte physiologische Degeneration ist.

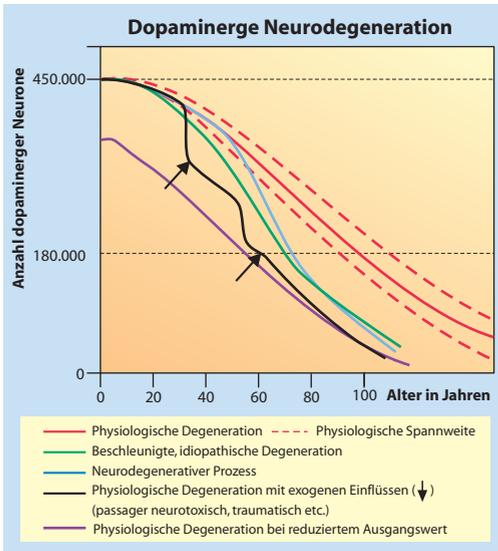


Abb. 2.3: Vereinfachte Darstellung des möglichen Verlaufs der dopaminergen Neurodegeneration.

Da nicht bekannt ist, welcher genaue Pathomechanismus der Neurodegeneration (z.B. alpha-Synuklein) bei der Parkinson-Krankheit zugrunde liegt, therapieren wir hauptsächlich symptomatisch und direkt oder indirekt dopaminerg. Daneben wird über einen neuroprotektiven resp. krankheitsmodifizierenden Effekt einiger Medikamente diskutiert (☞ Kap. 6.-8.). Zukünftig könnte die Immuntherapie resp. Antikörpertherapie unsere bisherigen Therapieansätze wesentlich verändern [8, 13], wobei die bisherigen Ergebnisse noch nicht überzeugen [9, 14]. Grundsätzliches Ziel ist es, die Diagnose früher zu stellen, damit potenziell neuroprotektive Substanzen das Unterschreiten der kritischen Schwelle hinauszögern oder der pathophysiologische Prozess verlangsamt werden könnte.

2.2. Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten sind mittlerweile sehr vielfältig. Da die Ursache des degenerativen Prozesses nicht bekannt ist, kann aktuell auch keine kausale, sondern nur eine symptomatische Therapie durchgeführt werden. Viele neue Therapieansätze werden erwogen [8, 12].

Bedauerlicherweise wird die Diskussion um die optimale Therapie durch die Kostenfrage erheblich belastet. Die nachfolgenden Kapitel sollen pragmatisch den aktuellen Stand darstellen und daraus therapeutische Empfehlungen ableiten.

Bei den Ergebnissen verschiedener Studien darf auch nie vergessen werden, dass es selbstverständlich auch in der Therapie der Parkinson-Krankheit einen Placebo-Effekt gibt. So konnten Goetz und Mitarbeiter [5] zeigen, dass unter Placebo 16 % der Parkinson-Patienten eine deutliche Besserung zeigten, die über mehrere Monate anhielt. Auch die Studie von Freed et al. [4] hat gezeigt, dass die Therapieerfolge im ersten halben Jahr kritisch gesehen werden müssen. Studien, die weniger als 6 Monate andauern, müssen deshalb mit Vorsicht interpretiert werden [6]. Bedauerlicherweise liegen viele Studien bei der Parkinson-Krankheit unterhalb dieses Zeitfensters. Bei diesem Placebo-Effekt spielen in der Frühphase insbesondere die noch bestehende und aktivierbare dopaminerge Funktion eine Rolle. Dies erklärt sicherlich auch die subjektiven Erfolge vieler fragwürdiger Therapieansätze.

Vollständigkeitshalber sollte bei der Parkinson-Therapie auch auf den Nozebo-Effekt hingewiesen werden, der nicht nur beim ständigen Austausch von Generika auftreten kann.

2.3. Handelsübliche Medikamente

Mittlerweile steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Diese können in folgende Gruppen differenziert werden:

- ▶ L-Dopa (☞ Kap. 5.)
- ▶ Dopaminagonisten (☞ Kap. 6.)
- ▶ Amantadin (☞ Kap. 7.)
- ▶ MAO-Hemmer (☞ Kap. 8.)
- ▶ Safinamid (☞ Kap. 9.)
- ▶ COMT-Hemmer (☞ Kap. 10.)
- ▶ Anticholinergika (☞ Kap. 4.)

Innerhalb der Gruppen gibt es einerseits noch Untergruppen, andererseits eine Vielzahl von Produkten und Herstellern (☞ Tab. 2.1). Es gibt erhebliche Unterschiede zwischen Originalpräparaten und Nachahmerpräparaten (Generika). Dies betrifft sowohl die Spitzenkonzentrationen, als

auch die Plasmaspiegel im Verlauf. Deshalb können weder Originalpräparate gegen Generika, noch Generika untereinander unkritisch ausgetauscht werden. Sogar die Zulassungen sind stellenweise different. Bedauerlicherweise erfolgt ein unkritischer Austausch, z.B. wegen bestehender Rabattverträge, auf den wir bei der Verordnung fast keinen Einfluss haben.

Medikament	Handelsname (Auswahl)
Amantadin-Sulfat	PK-Merz®
Apomorphin	
Cabergolin	
Clozapin	Leponex®
α -Dihydroergocriptin	
Domperidon	
Entacapon	Comtess®
Levodopa Inhal.	Inbrija®
Levodopa + Carbidopa	
Levodopa + Carbidopa + Entacapon	Stalevo®
Levodopa + Benserazid	Madopar®
Opicapon	Ongentys®
Piribedil	Clarium®
Pramipexol-HCl	Sifrol® retard
Rasagilin	Azilect®
Ropinirol-HCl	ReQuip Modutab®
Rotigotin-Pflaster	
Safinamid	Xadago®

Tab. 2.1: Wichtige Medikamente in der Parkinson-Therapie in alphabetischer Reihenfolge sowie eine Auswahl wichtiger Handelsnamen (nicht generisch).

Der Austausch von generischen Substanzen ist in Deutschland gesetzlich geregelt. Die Gruppenmittelwerte der Bioverfügbarkeit, der maximalen Serumkonzentration und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration dürfen dabei um 20 % nach unten und 25 % nach oben schwanken. Die Messungen erfolgen bei wenigen jungen Gesunden und nicht bei Parkinson-Patienten und meist nur bei einer Dosisstärke. Die Galenik bleibt weitgehend unberücksichtigt.

2.4. Literatur

1. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neuroscience* 2007; 30: 194-202
2. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl. 3): 1-5
3. De la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001; 49: 298-303
4. Freed CR, Greene PE, Breeze RE et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719
5. Goetz CG, Leurgans S, Raman R. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54: 710-714
6. Goetz CG, Wu J, McDermott MP et al. Placebo response in Parkinson's disease: Comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov Disord* 2008; 23: 690-699
7. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27: 8-30
8. Lang AE, Espay AJ. Disease modification in Parkinson's disease: Current approaches, challenges, and future considerations. *Mov Disord* 2018; 33: 660-677
9. Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, et al. Trial of Clnpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2022; 387: 408-420
10. McGeer PL, McGeer EG, Suzuki JS. Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol* 1977; 34: 33-35
11. McGeer PL, Itagaki S, Akiyama et al. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol* 1988; 24: 574-576
12. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem* 2016; 139 (Suppl. 1): 325-337
13. Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, et al. Trial of Prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2022; 387: 421-432
14. Prasad EM, Hung SY. Current therapies in clinical trials of Parkinson's disease: a 2021 update. *Pharmaceuticals* 2021; 14(8): 717. doi: 10.3390/ph14080717.
15. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124: 907-914

16. Venuto CSm Potter NB, Ray Dorsey E, Kieburtz K. A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Mov Disord* 2016; 31: 947-956