

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson

Katzenschlager R

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2004; 5 (2), 25-33

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroINeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson

R. Katzenschlager

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit M. Parkinson treten nach längerer Krankheitsdauer Komplikationen auf, die sowohl motorisch sein können, wie Fluktuationen und Dyskinesien, als auch oft nichtmotorische Systeme betreffen, wie autonome Störungen, neuropsychiatrische Probleme, Schlafstörungen, Dysarthrie und Schmerzsyndrome. In späten Stadien führen diese oft zu stärkerer Behinderung als die motorischen Probleme. Obwohl derzeit noch keine therapeutischen Interventionen zur Verfügung stehen, die den Krankheitsverlauf selbst nachweisbar beeinflussen, kann eine Reihe von Medikamenten zu einer wesentlichen symptomatischen Besserung führen. L-Dopa behält seinen Platz als Goldstandard der dopaminergen Ersatztherapie, auch aufgrund seiner relativ günstigen Verträglichkeit beim fortgeschrittenen M. Parkinson. Individuell abgestimmt können Dopaminagonisten, COMT-Hemmer, MAO-Hemmer und Glutamatantagonisten zum Einsatz kommen, während der Anwendungsbereich von Anticholinergika aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils zunehmend als eingeschränkt betrachtet werden muß. Bei ansonsten therapierefraktären motorischen Komplikationen bestehen mit der kontinuierlichen subkutanen Apomorphintherapie sowie den stereotaktischen Eingriffen weitere Optionen.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson, Therapie, motorische Komplikationen

Drug Treatment of Advanced Parkinson's Disease. In the majority of patients with Parkinson's disease (PD), complications occur after a disease duration of several years. Motor complications include fluctuations and dyskinesias. Non-motor complications such as autonomic dysfunction, neuropsychiatric problems, sleep disturbance, dysarthria and pain syndromes can cause more disability in later stages than the primary motor symptoms. Although therapeutic interventions with proven disease-modifying properties are not yet available, a number of drug treatments can be used to achieve symptomatic improvement. L-dopa remains the gold standard in dopaminergic treatment, partly due to its relatively good tolerability in advanced PD. Other drugs such as dopamine agonists, COMT inhibitors, MAO inhibitors and anticholinergics can be used individually to each patient's needs, while the role of anticholinergics is increasingly diminishing due to a number of undesirable adverse effects. For refractory motor complications, continuous subcutaneous apomorphine therapy as well as stereotactic surgery are further treatment options. *J Neurochir Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (2): 25–33.

Key words: Parkinson's disease, treatment, motor complications

In den ersten Jahren nach Symptombeginn ist der M. Parkinson in nahezu allen Fällen durch gutes bis ausgezeichnetes Ansprechen auf dopaminerge Ersatztherapie gekennzeichnet, die motorischen Symptome bleiben zunächst stabil auf dem durch die medikamentöse Behandlung erzielten Niveau („Honeymoon-Periode“). Dies entspricht der weitgehenden Beschränkung des Neuronenverlustes und der Ablagerung von Lewy-Körperchen auf die Substantia nigra in dieser Phase.

Mit zunehmender Erkrankungsdauer schreitet der neurodegenerative Prozeß fort und dehnt sich vom dopaminergen Transmittersystem auf andere Systeme aus. Klinisch kann dies zur Entstehung von Problemen führen, die auf dopaminerge Therapie nicht oder nur gering ansprechen: Dies sind vor allem neuropsychiatrische Probleme (Demenz, Depression, psychotische Symptome), Gleichgewichtsstörungen, Dysarthrie, Dysphagie und autonome Störungen.

Daneben wird das Management des M. Parkinson im fortgeschrittenen Stadium in vielen Fällen auch durch das Auftreten von motorischen Komplikationen erschwert. Die früheste Manifestation ist in den meisten Fällen ein vom Patienten erkennbares Nachlassen der Wirkung einer einzelnen Dosis der Parkinsonmedikation am Ende des Dosierungsintervalls (Wearing-off). Damit hat der Patient das Stadium der ON-OFF-Fluktuationen erreicht. Dies wird nicht immer spontan berichtet und muß manchmal gezielt erfragt werden. Um auch nichtmotorische OFF-Symptome zu erfassen, muß unter Umständen auch die Formulierung verwendet werden, ob es Symptome gibt, die regelmäßig durch die Einnahme von Parkinson-Medikamenten verbessert werden.

Diese verkürzte Wirkdauer einer Einzeldosis entspricht dem Verschwinden der „long duration response“ auf L-Dopa. Darunter versteht man die Nachweisbarkeit einer

lang (wahrscheinlich etwa 3 Wochen) andauernden Wirkung einer Einzelgabe von L-Dopa während der ersten Behandlungsjahre, deren zugrundeliegender Mechanismus noch nicht zur Gänze geklärt werden konnte.

Im weiteren Verlauf treten bei manchen Patienten die subjektiv oft wesentlich belastenderen „nicht vorhersehbaren OFFs“ auf (der Begriff ON-OFF-Fluktuationen umfaßt sowohl diese als auch die vorhersehbaren OFFs am Dosisende). Ein Teil (ca. 30–80 %) der Parkinson-Patienten entwickelt unfreiwillige Bewegungen (Dyskinesien) [1–3]. Vereinzelt wurden bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn auch höhere Dyskinesieraten (bis zu 100 %) berichtet [4]. Diese treten während der Zeiten guter dopaminergischer Wirksamkeit einer Einzeldosis am weitaus häufigsten auf (Peak dose-Dyskinesien), sie können seltener auch (überwiegend) zu Wirkungseintritt und/oder bei abklingender Wirkung vorhanden sein (biphasische Dyskinesien). Phänomenologisch stehen meist choreatische Bewegungen (üblicherweise auf der vom Parkinson stärker betroffenen Seite) im Vordergrund; Dystonien können im OFF, aber auch im ON auftreten und sind dann im Vergleich zu den viel häufigeren OFF-Dystonien weniger fixiert und seltener schmerzhaft.

Nach heutigem Kenntnisstand hängt das Auftreten aller motorischen Komplikationen von mehreren Faktoren ab: Das Alter des Patienten zu Krankheitsbeginn sowie Ausmaß und Geschwindigkeit des Verlustes dopaminergischer Neuronen spielen eine entscheidende Rolle. Es scheint aber heute gesichert, daß auch Art, Dauer und Dosierung der oralen Antiparkinson-Medikation zur Wahrscheinlichkeit von motorischen Komplikationen beitragen [5]. Zahlreiche Hinweise aus Tierversuch und Klinik deuten auf eine wesentliche Bedeutung einer unphysiologischen, pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren als einen der auslösenden Faktoren [6, 7].

Aus der Neurologischen Abteilung, Donauspital/SMZ-Ost, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Regina Katzenschlager, Neurologische Abteilung, Donauspital/SMZ-Ost, 1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: regina.katzenschlager@wienkav.at

Das Auftreten motorischer Komplikationen bedeutet in den meisten Fällen den Beginn einer Phase, in welcher die medikamentöse Einstellung des M. Parkinson zunehmend schwieriger wird und ganz auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden muß.

Neben den Schwankungen im motorischen Zustand treten bei vielen Patienten auch andere, nichtmotorische Symptome auf, welche häufig mit OFF-Phasen assoziiert sind und oft verkannt werden (Tab. 1 und 2). In manchen Fällen (gastrointestinale Symptome, Sensibilitätsstörungen, Schmerzsyndrome) kann die Diagnose erst nach Ausschluß anderer organischer Ursachen mit Sicherheit gestellt werden. Diese Probleme können für die Patienten genauso belastend sein, wie die meist offensichtlicheren motorischen Schwankungen. Eine rezente Studie zeigt, daß nach 15jähriger Krankheitsdauer nichtmotorische Symptome ein weitaus größeres Managementproblem darstellen als motorische Fluktuationen und Dyskinesien [8].

Tabelle 1: Das Spektrum klinischer Probleme beim fortgeschrittenen M. Parkinson

1. Motorische Spätkomplikationen

- Fluktuationen
 - Wearing-Off = vorhersehbare Fluktuationen
 - Unvorhersehbare Fluktuationen
 - Nicht in erkennbarem zeitlichem Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme
 - OFF-Symptomatik, während noch volle Medikamentenwirkung zu erwarten ist
 - „Failure to switch on“ = völliges Ausbleiben der Wirkung einer einzelnen Dosis
- Dyskinesien
 - Peak-dose-Dyskinesien
 - Am häufigsten, während der gesamten oder eines Teiles der ON-Phase
 - Meist choreatisch, aber dystone Komponente möglich
 - Biphasische Dyskinesien
 - Während Anflutungs- und Abklingphase nach einer einzelnen Medikamenteneinnahme
 - Oft verbunden mit Peak-dose-Dyskinesien, diese aber weniger stark ausgeprägt
 - Dyskinesien während der OFF-Phase
 - Fast immer dyston, häufig schmerzhaft, meist auf der stärker betroffenen Körperseite
 - Typisches Beispiel: Morgen-Dystonie (schmerzhafte Verkrampfungen von Zehen oder Fuß)
- Freezing
 - Im OFF: oft auch in frühen Stadien vorhanden
 - Im ON: Spätkomplikation

2. Nichtmotorische Spätkomplikationen

- Neuropsychiatrische Probleme
 - Depression
 - Psychose, Demenz
 - Dysregulationssyndrom („Hedonistisch-homöostatische Dysregulation“: L-Dopa-Selbstmedikation mit psychischer Abhängigkeit und manieartigen Symptomen)
 - Apathie, Abulie
- Schlafstörungen, exzessive Tagesmüdigkeit
- Autonome Störungen
 - Blasen-, Sexualfunktion
 - Obstipation
 - Orthostatische Dysregulation
 - Dysphagie
 - Temperaturregulation, Schwitzen
 - Seborrhoe
- Gleichgewichtsprobleme, Stürze
- Dysarthrie
- Schmerzen, sensorische Störungen

Medikamentöse Therapieoptionen beim fortgeschrittenen M. Parkinson

L-Dopa/Decarboxylasehemmer

L-Dopa ist (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) auch über 40 Jahre nach seiner Einführung die wirksamste Substanz unter den Parkinsonmedikamenten. In fortgeschrittenen Stadien des M. Parkinson behält L-Dopa seinen Stellenwert im Management, vor allem aufgrund seines relativ günstigen Verträglichkeitsprofils bei Vorliegen von neuropsychiatrischen Komplikationen oder orthostatischer Hypotonie. Seine Wirksamkeit auf die motorischen Kardinalsymptome des M. Parkinson bleibt auch nach mindestens 10jähriger Krankheitsdauer in vollem Umfang erhalten [9]. Die Schwierigkeiten der L-Dopa-Langzeittherapie ergeben sich einerseits aus motorischen Komplikationen und andererseits aus Problemen, die schon primär nicht auf L-Dopa ansprechen.

Slow-release- (CR-) Präparate können bei Wearing-off manchmal mit Erfolg eingesetzt werden und zu einer längeren Wirkdauer der Einzeldosen führen. Allerdings ist die gastrointestinale Resorption dieser Präparate (um ca. 30 %) geringer als bei Standard-L-Dopa und weniger zuverlässig, was zu weniger gut kalkulierbarem klinischem Effekt führen kann.

Lösliche L-Dopa-Präparate haben den Vorteil eines raschen und meist sehr zuverlässigen Wirkungseintritts, was bei plötzlich oder überraschend eintretenden OFF-Phasen, unangenehmen OFF-Symptomen und vor allem bei schmerzhaften OFF-Dystonien, welche überwiegend frühmorgens auftreten, von Vorteil sein kann. Lösliches L-Dopa kann auch als erste Dosis nach dem Aufwachen hilfreich sein, um schneller das morgendliche OFF zu beenden.

Dopaminagonisten

Die in Österreich zur Verfügung stehenden oral einzunehmenden Substanzen sind Bromocriptin (Umprel®), Lisurid (Dopergin®), Pergolid (Permax®), Ropinirol (Requip®), Cabergolin (Cabaseril®) und Pramipexol (Sifrol®). Für alle stehen ausreichend Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in der Indikation M. Parkinson mit motorischen Fluktuationen zur Verfügung [10–14]. Alle oralen Dopaminagonisten sind schwächer wirksam als L-Dopa. Sie führen aber in der Additivtherapie zusammen mit L-Dopa zu einer signifikanten Verbesserung des motorischen Zustandes mit Verlängerung der täglichen ON- und Verkürzung der OFF-Zeit [10–14] (wenn auch bei den älteren dieser Substanzen, zum Beispiel Bromocriptin, der Nachweis dieser Wirksamkeit nicht auf Studien beruht, die den heutigen methodologischen Standards entsprechen) [15]. Die Wahl eines bestimmten Agonisten richtet sich nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit.

An klinisch relevanten Nebenwirkungen ist aufgrund des erhöhten dopaminergen Angebots eine Zunahme be-

Tabelle 2: Nichtmotorische OFF-Symptome

Reversibel auf dopaminerge Medikamentendosis

- Dysautonom
- Mental/psychisch
- Sensorisch/Schmerz

Am häufigsten [Witjas et al., Neurology 2002]

- Angst
- Schweißausbrüche
- Verlangsamtes Denken
- Erschöpfungsgefühl
- Innere Unruhe
- Reizbarkeit

reits bestehender Dyskinesien oder das Neuauftreten von Dyskinesien möglich. In beiden Fällen kann versucht werden, durch Reduktion der L-Dopa-Dosis oder durch Umverteilung der Zeitintervalle zwischen den Einnahmen einen Kompromiß zu finden zwischen ON-Zeit-Verlängerung und eventuellen Dyskinesien.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind allen dopaminerg wirksamen Substanzen eigen: Neuropsychiatrische Symptome können neu auftreten oder zunehmen; Halluzinationen fanden sich in den meisten Studien signifikant häufiger als mit L-Dopa. Übelkeit, orthostatische Kreislaufdysregulation sowie Knöchel- und Beinödeme sind möglich. Bei den Substanzen mit ergoliner Struktur (Bromocriptin, Pergolid, Cabergolin) besteht darüber hinaus ein kleines Risiko von Lungen- und Pleurafibrosen. Wie kürzlich berichtet [16], scheinen Herzklappenveränderungen unter Pergolid häufiger aufzutreten als ursprünglich vermutet. Die unter der Therapie mit Dopaminagonisten erstmals berichteten Episoden ungeplanten Einschlafens tagsüber [17] sind bei fast allen Dopaminagonisten, aber auch unter L-Dopa-Monotherapie beobachtet worden. In bisherigen Untersuchungen fanden sich diesbezüglich keine konsistenten Unterschiede zwischen den einzelnen Agonisten [18, 19].

Apomorphin

Apomorphin hat insofern eine Sonderstellung unter den Dopaminagonisten, als es als einziger Agonist eine ebenso starke Wirkung auf die motorischen Parkinson-Symptome aufweist wie L-Dopa; andererseits muß die Substanz parenteral verabreicht werden. Der hohe First-pass-Metabolismus macht hohe orale Dosen erforderlich, welche zu schlechter Verträglichkeit und möglicherweise Nephrotoxizität führen.

Apomorphin wurde im 19. Jahrhundert in der Veterinärmedizin verwendet und bereits 1951 in der Parkinson-Therapie versucht. Die Einführung von L-Dopa drängte die Entwicklung anderer Therapien jedoch zunächst in den Hintergrund. Als in den 1970er Jahren die mit L-Dopa verbundenen Langzeitkomplikationen zum Vorschein traten, erwachte neuerlich Interesse an Apomorphin. Erst die Reduktion von Nebenwirkungen durch Domperidon (Motilium®), ein Blocker der peripheren Dopaminrezeptoren [20], ermöglichte die breitere Anwendung.

Intermittierende subkutane Injektionstherapie

Die heute verbreitetste Applikationsform ist subkutan. Die Bioverfügbarkeit erreicht hier fast 100 %. Die Wirkung tritt 5–20 Minuten (selten maximal 60 Minuten) nach Einzelinjektion ein und hält für durchschnittlich 40 (maximal 90) Minuten an. Diese Therapieform eignet sich als Rescue-Methode bei Fluktuationen, wenn möglichst rasch der OFF-Zustand beendet werden soll, oder bei unvorhersehbaren OFFs. Weitere Indikationen sind die (oft schmerzhaften) OFF-Dystonien, nichtmotorische unangenehme OFF-Symptome sowie manchmal auch Beginning- oder End-of-dose-Dyskinesien, um die Phase des Anflutens oder Absinkens von oralem L-Dopa möglichst kurz zu halten.

Der Effekt beim einzelnen Patienten ist prinzipiell gleich wie der L-Dopa-Effekt, da Apomorphin als subkutane Injektion den Wirkungsablauf von L-Dopa in zeitlich gedrängter Form widerspiegelt. Dies betrifft sowohl die Besserung der Motorik als auch die Induktion von Dyskinesien [21]. Daraus ergibt sich, daß bei Patienten mit behindernden Peak-dose-Dyskinesien die Indikation zur intermittierenden Injektionstherapie sehr vorsichtig gestellt werden muß. In Abhängigkeit von der mittleren Anzahl der täglich ver-

abreichten Injektionen finden sich in der Literatur Reduktionen der täglichen OFF-Zeit von rund 50 % [21–23].

Kontinuierliche subkutane Infusionstherapie – antidyskinetische Therapie

Patienten, die sehr viele tägliche Injektionen benötigen oder bei denen Schwierigkeiten mit der Spritzenhandhabung bestehen, profitieren häufig von einer kontinuierlichen subkutanen Verabreichung mittels eines Pumpensystems. Die Applikation erfolgt meist während des ganzen Wachtages; in manchen Fällen kommen auch nächtliche oder 24-Stunden-Verabreichungen in Frage.

Die wesentliche Sonderstellung dieser Verabreichungsform liegt jedoch darin, daß damit – im Gegensatz zu allen anderen nichtchirurgischen Behandlungsmöglichkeiten – das Prinzip der intermittierenden Rezeptorstimulation verlassen wird und nahezu kontinuierliche Spiegel einer dopaminergen Substanz am Wirkort erreicht werden können. Daß sich dies – wie vom theoretischen Hintergrund her zu erwarten – auch in der praktischen Anwendung in einer wesentlichen Reduktion von Dyskinesien ausdrückt, wurde erst vor kurzem bestätigt [24]. Voraussetzung dafür ist es, konsequent und über Monate die orale Medikation so weit wie möglich zu reduzieren oder (zumindest tagsüber) ganz abzusetzen (= Apomorphin-Monotherapie). Ein Literaturüberblick zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen zusätzlicher oraler Medikation (vor allem der Gesamt-L-Dopa-Dosis) und dem Effekt auf Dyskinesien [21–23, 25, 26].

Eine langdauernde kontinuierliche subkutane Apomorphintherapie führt zu keiner wesentlichen Steigerung der mittleren täglichen Dosis (rund 100 mg) [24, 27]. Die meisten Zentren berichten von einer etwa 50%igen Reduktion der OFF-Zeit während des wachen Tages. Im Gegensatz zur intermittierenden Injektionstherapie können aber bei Patienten, die Monotherapie erreichen, oft beträchtliche Verbesserungen der Dyskinesien erzielt werden: Nach einem Jahr lagen die mittlere Reduktion der Dyskiesiedauer bei 85 % und die Reduktion der Behinderung durch Dyskiesien bei 65 % [24]. Nach weiterem Follow-up bis zu neun Jahren lag die mittlere Reduktion des Dyskiesieschweregrades weiterhin bei 64 % [27]. Von den insgesamt 64 Patienten dieser Serie hatten 45 Monotherapie erreicht. Diese Zahlen liegen somit durchaus in einem vergleichbaren Bereich wie in der Literatur zu stereotaktischen Intervention beim M. Parkinson, insbesondere der subthalamischen Stimulation.

Nebenwirkungen

- **Haut:** Alle subkutanen Verabreichungsformen, jedoch wesentlich häufiger die kontinuierliche Infusionstherapie, können zu Hautreaktionen mit Rötungen, Knotenbildungen und, sehr selten, Ulzerationen oder Abszessen führen. Die genaue Ursache ist nicht bekannt; histologisches Substrat ist eine fokale Pannikulitis.
- **Hämatologisch:** Autoimmunologisch bedingte hämolytische Anämie ist eine seltene, aber ernstzunehmende Nebenwirkung. Sie kann prinzipiell zu jedem Zeitpunkt auftreten, wodurch Kontrollen von Blutbild und Coombs-Test notwendig bleiben. Es gibt wenige Zahlen in der Literatur zur Häufigkeit dieser Komplikation: 12,5 % von 64 Patienten aus der Londoner Serie [27] waren zu irgendeinem Zeitpunkt Coombs-positiv, während nur eine Patientin eine schwere (aber reversible) hämolytische Anämie entwickelte. Wenning (1999) berichtete von 4 von 16 Patienten mit hämolytischer Anämie [26].
- **Neuropsychiatrisch:** Wie jede dopaminerg wirksame Substanz kann Apomorphin neuropsychiatrische Sym-

ptome hervorrufen oder verschlechtern. Allerdings gibt es zunehmend Berichte von seltenerem Auftreten dieser Symptome im Vergleich zu L-Dopa und anderen Agonisten und von Verbesserungen vorbestehender Symptome nach Umstellen auf Apomorphin [27, 28].

- Übelkeit, orthostatische Kreislaufdysregulation: Diese sprechen auf Blockade peripherer Dopaminrezeptoren mit Domperidon an und zeigen daneben bei vielen Patienten eine Tendenz zur Spontanremission.

Neben dem subkutanen Zugangsweg wurden intranasale, sublinguale und rektale Applikation untersucht und wegen lokaler Reaktionen zunächst aufgegeben; eine neuartige intranasale Präparation ist derzeit im Untersuchungsstadium [29]. Erfahrungen mit intravenöser Applikation (bei kutanen Resorptionsproblemen) zeigten zwar sehr gute motorische Effekte, aber ein hohes Risiko thrombotischer Komplikationen, sodaß dieser Zugang derzeit nicht für die Praxis empfohlen werden kann [30].

Auf ähnlicher Wirkungsweise beruhen die Erfolge mit duodenaler L-Dopa-Dauerinfusion, die in manchen skandinavischen Ländern angewendet wird, bei uns aber derzeit nicht zur Verfügung steht.

COMT-Hemmer

COMT-Hemmer wirken über die Blockade eines der peripheren Abbauwege von L-Dopa, die Catechol-O-Methyl-Transferase, und bewirken dadurch eine längere Verfügbarkeit von L-Dopa. Während sich die Halbwertszeit um 30–50 % verlängert, kommt es zu keiner Verzögerung des Wirkungseintritts und nur zu einer geringen Erhöhung der Maximalspiegel bei mehrfacher Gabe im Tagesverlauf. Der Effekt auf CR-L-Dopa-Präparate ist vergleichbar mit dem auf Standardpräparate [31].

Der einzige derzeit in der EU zugelassene Vertreter dieser Gruppe ist Entacapone (Comtan®), nachdem Tolcapone (Tasmar®) aufgrund seltener – aber in drei Fällen letaler – Hepatotoxizität suspendiert wurde (in anderen Ländern, z. B. den USA, ist Tolcapone bei strenger Indikationsstellung weiter erhältlich).

Entacapone hat eine ähnliche Wirkdauer wie L-Dopa (1,5–2 Stunden) und wird daher immer zugleich mit einer L-Dopa-Dosis verabreicht. Als günstigste Dosierung hat sich eine fixe Dosis von 200 mg erwiesen. Die Verlängerung der Wirkdauer von L-Dopa bewirkt bei Patienten mit motorischen Fluktuationen einen Ausgleich der Schwankungen. Die tägliche ON-Dauer war in mehreren randomisiert-kontrollierten 6-Monats-Studien [32–35] um 1–1,7 Stunden verlängert (bei entsprechender Verkürzung der OFF-Dauer); eine 1monatige Studie fand eine ON-Verlängerung um 2,5 Stunden (22 %) [36]. Die durchschnittlichen UPDRS-Werte für Motorik und Aktivitäten des täglichen Lebens waren in mehreren publizierten Studien signifikant besser als mit Placebo [32, 34].

Nebenwirkungen umfassen einerseits eine verstärkte L-Dopa-Wirkung: Übelkeit, Müdigkeit, Orthostaseneigung, Zunahme oder Neuaufreten von neuropsychiatrischen Problemen. Bei ca. 25–50 % der Patienten wird eine Zunahme oder ein Neuaufreten von Dyskinesien beobachtet. In diesem Fall hat es sich als zielführend erwiesen, zunächst die L-Dopa-Dosis zu reduzieren; dadurch kann in vielen Fällen eine Rückkehr zum Dyskinesie-Ausgangsniveau erzielt werden.

Die zweite Gruppe möglicher Nebenwirkungen ist substanzspezifisch. In etwa 15–20 % kommt es zu – meist vorübergehender – Diarrhoe, die aber nur in 3–4 % zum Absetzen führt. Bei 10–40 % der Patienten tritt eine Harnverfärbung auf, die von manchen Patienten als inakzeptabel

empfundene wird. Ein seit kurzem erhältliches Kombinationspräparat von L-Dopa, einem Decarboxylasehemmer und Entacapone (Stalevo®) ist in drei verschiedenen Dosierungen verfügbar und hat sich in bisherigen Studien als gut verträglich und leicht zu handhaben erwiesen [37, 38].

Amantadin

Amantadin war ursprünglich als antivirales Medikament im Einsatz, der klinische Effekt auf die motorischen Parkinsonsymptome ist einer zufälligen Beobachtung an einem Patienten zu verdanken. In der Parkinsontherapie wird es seit 1969 verwendet. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht zur Gänze aufgeklärt. Im Vordergrund steht jedenfalls eine antiglutamaterge Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor; daneben gibt es Hinweise auf eine Hemmung der Wiederaufnahme und vermehrte Freisetzung von L-Dopa im synaptischen Spalt sowie eine mögliche anticholinerge Wirkkomponente. Nach der Entwicklung anderer Präparate mit zum Teil stärkerer dopaminergischer Wirksamkeit trat Amantadin zunächst in den Hintergrund. Der Nachweis seiner antidyskinetischen Effekte hat jedoch das Interesse an der Substanz in den letzten Jahren deutlich belebt.

Bei M. Parkinson mit motorischen Fluktuationen hat eine randomisiert-kontrollierte Studie eine zwar mäßiggradige, aber statistisch signifikante Reduktion der täglichen OFF-Zeit demonstriert [39]; eine kleinere Studie berichtete keinen signifikanten Unterschied [40].

Einige frühe Studien untersuchten Amantadin als Add-on zu Anticholinergika. Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien, die auch Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung umfaßten, zeigten zwar mäßiggradige, aber im Vergleich zu Placebo signifikant bessere motorische Resultate mit Amantadin; dies betraf auch die Präferenz der Patienten [41–46].

Mehrere, meist kleinere randomisiert-kontrollierte Studien haben eine signifikante Reduktion von Dyskinesien unter Amantadin berichtet: Eine tägliche Dosis von 300 mg führte zu 50%iger Dyskiesiereduktion [40]. Andere Gruppen zeigten ähnliche Resultate, sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Anwendung [39, 47–49].

Amantadin nimmt also insofern eine gewisse Sonderstellung unter den heute zur Verfügung stehenden Parkinsonmedikamenten ein, als es sich dabei um die einzige oral verabreichbare Substanz handelt, die zu einer signifikanten Reduktion von Dyskinesien führen kann, ohne gleichzeitig die Motorik zu verschlechtern, sondern die im Gegenteil auch die motorischen Symptome positiv beeinflusst. Dies hat zu der Empfehlung geführt, bei allen dyskinetischen Patienten, bei denen keine Kontraindikation vorliegt, einen Therapieversuch mit Amantadin durch mindestens sechs Wochen durchzuführen, bevor invasive Methoden, wie kontinuierliches subkutanes Apomorphin oder stereotaktische Eingriffe erwogen werden [50].

Darüber hinaus bietet Amantadin den Vorteil einer parenteralen Verabreichbarkeit. In den Ländern, wo Amantadin zur intravenösen Anwendung zur Verfügung steht, kann es zur Überbrückung eingesetzt werden, wenn eine orale Medikamenteneinnahme nicht möglich ist, z. B. perioperativ.

Die Nebenwirkungen entsprechen den typischen Nebenwirkungen dopaminergischer Substanzen, wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Beinödeme. Amantadin scheint häufiger als andere in der Parkinson-Therapie verwendete Medikamente zu kutanen Nebenwirkungen zu führen (Hautausschläge, Livedo) und besitzt auch ein klinisch relevantes Potential, neuropsychiatrische Symptome auszulösen oder zu verschlechtern.

Selegilin (= Deprenyl)

Der Monoaminoxidase-B-(MAO-B-)Hemmer Selegilin (Jumex®, Amboneural®, Selegilin genericon®) blockiert einen der zentralen Abbauwege von Dopamin und führt so zu vermehrtem dopaminergem Angebot im synaptischen Spalt. Eine symptomatische Wirksamkeit als Add-on zu L-Dopa bei motorischen Komplikationen ist zwar nachgewiesen, ist allerdings meist nur mild bis mäßiggradig und bezieht sich in den meisten Studien auf subjektive Faktoren und L-Dopa-Einsparung, nicht aber auf eine Verlängerung der täglichen ON-Zeit [50–52]. Neben der rein motorischen Wirkung wurde immer wieder auch ein positiver Effekt auf Stimmungslage und Antrieb postuliert [50]. Die Anwendung ist grundsätzlich in allen Stadien des M. Parkinson möglich.

Dopaminerge Nebenwirkungen sind wie in den anderen Substanzgruppen zu erwarten; das Risiko neuropsychiatrischer Probleme liegt etwa zwischen dem der Dopaminagonisten und Amantadin.

In Kombination mit L-Dopa-Präparaten wurden Hinweise auf ein mögliches Risiko bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und erhöhter Mortalität berichtet [53–57]. Mehrere andere Studien fanden allerdings keine Assoziation [58].

Der hepatische Abbau von Selegilin ist mit der Bildung von Amphetaminderivaten verbunden. Dieser First-pass-Metabolismus läßt sich prinzipiell durch eine neuartige sublinguale Anwendungsform vermeiden (Xilopar®). Ob diese tatsächlich zu klinischen Vorteilen führt, die über die einfachere (und nur einmal tägliche) Einnahme hinausgehen, läßt sich derzeit noch nicht sicher beurteilen.

Anticholinergika

Ihre Anti-Parkinson-Wirkung wurde 1867 zufällig von Charcot beobachtet und von Ordenstein beschrieben. Bis zur Einführung von L-Dopa stellten die Anticholinergika durch ein Jahrhundert die einzig wirksame Gruppe von Parkinson-Medikamenten dar. Die in Österreich zugelassenen Präparate sind Benzhexol (Artane®), Bornaprin (Sormodren®), Biperiden (Akineton®), Benztropin (Cogentin®) und Procyclidin (Kemadrin®).

Die existierenden Studien zu Anticholinergika bei M. Parkinson datieren zum größten Teil aus einer Zeit, als Durchführung und Beschreibung von klinischen Studien noch nicht den heute gültigen Standards entsprachen, weshalb nur limitierte Schlüsse aus der Literatur möglich sind. Die Datenlage belegt ausreichend eine signifikante Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo. Allerdings ist aus den publizierten randomisiert-kontrollierten Studien kein Beweis für eine selektive Wirkung auf den Parkinson-Tremor im Vergleich zu den anderen motorischen Kardinalsymptomen des M. Parkinson [59] abzuleiten. Es liegen keine Daten speziell zur Wirkung auf motorische Komplikationen oder zur Mortalität vor.

Trotz nachgewiesener Wirksamkeit ist der Einsatzbereich dieser Substanzgruppe durch häufige und potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen stark limitiert: Eine Verschlechterung der kognitiven Leistung wurde nicht nur bei bereits bestehender Demenz nachgewiesen, sondern kann auch bei primär nicht dementen Patienten auftreten und ist bei älteren Patienten häufiger [60, 61]. Bei bestehenden neuropsychiatrischen Problemen sind diese Medikamente kontraindiziert. Bei psychotischen Symptomen sollten Anticholinergika in jedem Fall abgesetzt werden, bevor eine spezifische antipsychotische Therapie erwogen wird.

Weitere häufige Nebenwirkungen ergeben sich aus der peripheren anticholinergen Wirkung und umfassen Obsti-

pation, Mundtrockenheit (die zu Karies und Zahnausfall führen kann), Harnverhalten, Temperaturregulationsstörungen (tödlicher Hitzestau wurde bei psychotischen Patienten berichtet), Herzrhythmusstörungen und erhöhtes Risiko bei Glaukom und Prostatahyperplasie; Dyskinesien können verstärkt werden [62]. Als weitere Schwierigkeit in der praktischen Handhabung kann es bei abruptem Absetzen zu einem Rebound-Phänomen mit dramatischer Verschlechterung der Motorik kommen, sodaß das Absetzen sehr langsam und schrittweise (über Wochen bis Monate) erfolgen muß [63].

Prinzipiell ist der Einsatz von Anticholinergika zwar als Teil eines Kombinationsregimes in frühen und mittleren Stadien des M. Parkinson möglich, aus den genannten Gründen ist ihr Stellenwert allerdings sehr in den Hintergrund gerückt. Ihr Einsatz kann nur in einzelnen Fällen bei jüngeren Patienten empfohlen werden, wobei keine Kontraindikationen vorliegen dürfen und die Entwicklung der genannten unerwünschten Wirkungen immer im Auge behalten werden sollte.

Praktisches Vorgehen bei Patienten mit motorischen Komplikationen

Wearing-off

1. Als erster Schritt ist meist eine Umverteilung der Einnahmezeiten mit kürzeren Dosierungsintervallen und gegebenenfalls kleineren Einzeldosen zu empfehlen.
2. Eine Kombinationstherapie mit Substanzen, die die L-Dopa-Wirkung verlängern oder ergänzen, ist anzustreben, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (COMT-Inhibitoren, Dopaminagonisten, Selegilin, Amantadin).
3. CR-L-Dopa-Präparate können zum Einsatz kommen, allerdings muß beachtet werden, daß die Gesamtdosis dann in den meisten Fällen um ca. 30 % gesteigert werden muß, um dieselbe Wirkung zu erzielen, und daß die gastrointestinale Resorption nicht so zuverlässig ist wie mit Standard-L-Dopa-Präparaten.
4. Apomorphin kann als Rescue-Injektion eingesetzt werden; bei sehr vielen täglichen Injektionen und sonst refraktären OFFs kann eine Pumpentherapie auch ohne Dyskinesien in Einzelfällen sinnvoll sein.

Unvorhersehbare OFFs

1. Eine Verbesserung der Medikamentenresorption sollte wenn möglich angestrebt werden: Als Aminosäure konkurriert L-Dopa mit anderen Aminosäuren aus proteinhaltiger Nahrung um den gastrointestinalen Transportmechanismus. L-Dopa sollte deshalb in möglichst großem zeitlichen Abstand zu Mahlzeiten eingenommen werden, insbesondere wenn diese proteinreich sind. Eiweißreduzierte Nahrung kann in Einzelfällen sinnvoll sein.
2. Kohlensäurehaltige Getränke können die gastrointestinale Aufnahme fördern.
3. Domperidon (Motilium®) kann die intestinale Motilität normalisieren und zu einer besseren Resorption beitragen.
4. Alle unter Wearing-off angeführten Maßnahmen können sinnvoll sein, solange keine oder nur geringe Dyskinesien bestehen.
5. Bei völligem Ausbleiben der Wirkung einer Einzeldosis oder bei gehäuften OFFs zu bestimmten Tageszeiten (oft am Nachmittag) ist eine höhere Dosierung zu diesem Zeitpunkt zu erwägen.
6. Zum raschen Wiedererlangen eines ON-Zustandes stellen sowohl lösliche L-Dopa-Präparate als auch Apomorphin-Injektionen eine Rescue-Möglichkeit dar.

7. Die kontinuierliche Apomorphin-Pumpentherapie stellt eine Option für diese Patienten dar, auch weil sie Unabhängigkeit von der gastrointestinalen Resorption bietet.

Dyskinesien

1. Bei Peak-dose-Dyskinesien, der bei weitem häufigsten Form, ist oft eine Verkürzung der Dosierungsintervalle mit kleineren L-Dopa-Einzeldosen hilfreich. Um die Wirkdauer dieser einzelnen Dosen zu verlängern, können alle unter Wearing-off angeführten Maßnahmen getroffen werden. Sollten sich dabei die Dyskinesien verstärken, kann versucht werden, die L-Dopa-Dosen zu reduzieren.
2. Biphasische Dyskinesien sind üblicherweise schwieriger zu managen. Gelegentlich hilft eine Erhöhung der Einzeldosen, um den L-Dopa-Spiegel möglichst rasch über das mit Dyskinesien assoziierte Niveau zu heben. Allerdings haben in der Praxis viele Patienten gleichzeitig Peak-dose-Dyskinesien, welche durch diese Maßnahme verstärkt werden können.
3. Amantadin hat als einziges orales Anti-Parkinson-Mittel eine direkt antidyskinetische und gleichzeitig eine milde Anti-Parkinson-Wirkung. Ein Versuch sollte immer gemacht werden (Dosis mindestens 300 mg täglich bei guter Verträglichkeit, Dauer mindestens 6 Wochen), solange keine Kontraindikationen, wie relevante neuropsychiatrische Probleme, bestehen. Andere Glutamantagonisten sind derzeit in Untersuchung.
4. Neuroleptika wurden als mögliche dyskinesiedämpfende Substanzen untersucht. Die „typischen“ Neuroleptika führen durchwegs zu einer inakzeptablen motorischen Verschlechterung; dies gilt auch für Olanzapin (Zyprexa®) [64]. Bei Quetiapin (Seroquel®) fand sich kürzlich in niedriger Dosis kein selektiv antidyskinetischer Effekt; höhere Dosen bedürfen weiterer Untersuchungen [65]. Derzeit mag ein Versuch im Einzelfall sinnvoll sein, es kann aber keine allgemeine Empfehlung für die genannten Substanzen als antidyskinetische Therapie abgegeben werden. Für Clozapin (Leponex®) wurde eine antidyskinetische Wirksamkeit in einer ganz rezenten Studie erstmals unter kontrolliert-randomisierten Bedingungen nachgewiesen [66]. Allerdings ist die praktische Handhabung von Clozapin durch das Risiko einer Leukopenie und damit verbundenen obligatorischen Blutbildkontrollen eingeschränkt.
5. Apomorphin in der kontinuierlichen subkutanen Verabreichungsform steht als aufwendigere, aber oft wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.
6. Die Indikationen zu stereotaktischen Verfahren werden an anderer Stelle in dieser Ausgabe diskutiert. Der relative Stellenwert der Apomorphin-Pumpentherapie im Vergleich zu den invasiveren stereotaktischen Verfahren soll demnächst Gegenstand einer kontrolliert-randomisierten Multicenter-Studie werden.

Autonome Störungen

Blasenstörungen

Am häufigsten finden sich Nykturie und vermehrter Harnrang; eine Inkontinenz ist selten und meist erst in späten Stadien vorhanden. Andere zugrundeliegende Ursachen, v. a. im urologischen Bereich, sollten vor einer symptomatischen Therapie immer ausgeschlossen werden, eine detaillierte urodynamische Abklärung kann bei der Wahl des Therapeutikums hilfreich sein. Vor allem bei Anwendung von Parasympathikolytika ist die Möglichkeit einer Restharnbildung zu bedenken und gegebenenfalls zu moni-

torisieren. Anticholinergika und trizyklische Antidepressiva können zu Detrusorhypoaktivität führen. Vor allem bei älteren Patienten ist bei allen Substanzen mit anticholinergischer Wirkkomponente das Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen zu bedenken.

Es existieren derzeit keine publizierten Studien, die sich der medikamentösen Therapie von Blasenstörungen bei M. Parkinson gezielt widmen. Substanzen, die bei Detrusorhyperaktivität bei anderen neurologischen Ursachen gut untersucht sind (v. a. Oxybutinin = Ditropan® und Tolteridon = Detrusitol®) sind prinzipiell bei M. Parkinson anwendbar. Intermittierende Selbstkatheterisierung ist gelegentlich erforderlich, aber oft durch motorische Probleme erswert; dann kann ein suprapubischer Katheter notwendig werden.

Gastrointestinale Störungen

Grundsätzlich können gastrointestinale Probleme beim M. Parkinson durch die geänderte Magen-Darm-Motilität selbst bedingt sein oder durch Medikamente (dopaminerge und andere, z. B. Analgetika) hervorgerufen werden. Gegebenenfalls ist immer eine gastroenterologische Abklärung zu erwägen.

Von den zur Verfügung stehenden symptomatisch wirksamen Substanzen ist Domperidon (Motilium®) derzeit am besten untersucht. Positive Effekte konnten in vier Studien (davon zwei randomisiert-kontrolliert) bei Dosen zwischen 60 und 150 mg täglich nachgewiesen werden [67]. Bei hohen Dosen (150 mg) wurden aufgrund einer dopaminantagonistischen Wirkkomponente Verschlechterungen der Parkinson-Motorik beobachtet.

Andere untersuchte Medikamente (Cisaprid = Prepidid® und Metoclopramid = Paspertin®) scheinen im Vergleich mit einem höheren Risiko einherzugehen, durch eine antidopaminerge Wirkung die Parkinson-Symptomatik zu verschlechtern [67]. Bei Cisaprid besteht darüber hinaus ein Risiko kardialer Arrhythmien. Bei Obstipation hat sich in der klinischen Praxis (neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Faser- und Quellstoffen) das osmotische Laxativ Macrogol (Movicol®) in vielen Fällen gut bewährt [50]. Anticholinergika sollten abgesetzt werden.

Sialorrhoe

Diese ist meist auf einen unzureichenden und zu seltenen Schluckakt zurückzuführen und wahrscheinlich selten oder kaum durch erhöhte Speichelproduktion bedingt. Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva und lokale Botulinumtoxininjektionen stellen therapeutische Möglichkeiten dar.

Orthostatische Regulationsstörung

Beim M. Parkinson gibt es nur wenige kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie dieses klinischen Problems. Allgemeinmaßnahmen umfassen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, salzreiche Kost, mehrere kleine Mahlzeiten (zur Vermeidung einer postprandialen Hypotonie), langsames Aufrichten und Kompressionsstrümpfe. Domperidon (Motilium®) kann durch dopaminerge Stimulation ausgelöste Hypotonie bei manchen Patienten verbessern.

Midodrin (Gutron®) ist ein Alpha-Rezeptoren-Agonist mit Wirkung auf das periphere arterielle und venöse Gefäßsystem ohne kardiale Wirksamkeit. Es liegen nur sehr eingeschränkt Daten zur Anwendung bei M. Parkinson vor. In mehreren kleinen Studien war eine Subgruppe an Parkinson-Patienten enthalten: Eine randomisiert-kontrollierte Studie zeigte ein Ansprechen auf 30 mg Midodrin täglich mit signifikanter Blutdrucksteigerung bei 11 von 16 Parkinson-Patienten; hypertensive Werte als unerwünschte

Wirkung traten bei 8 % der Patienten auf Midodrin auf [68]. Eine zweite randomisiert-kontrollierte Studie, die 19 Parkinson-Patienten umfaßte, zeigte ebenfalls eine signifikante Blutdrucksteigerung unter 30 mg Midodrin; 4 % der Patienten wurden hypertont. Aufgrund dieser relevanten Nebenwirkung kann ein Therapieversuch mit Midodrin nur unter engmaschigen Blutdruckkontrollen empfohlen werden. Andere beobachtete Nebenwirkungen waren Juckreiz, Parästhesien und Harnblasenentleerungsstörungen [68].

Ein weiteres Präparat, das zur Behandlung orthostatischer Kreislaufdysregulation bei M. Parkinson untersucht wurde, ist Fludrocortison (Astonin-H®). Hier ist die vorliegende Datenlage noch spärlicher: Eine einzige offene Studie mit 6 Patienten zeigte relevante Blutdruckanstiege mit 0,05–0,2 mg täglich während eines Zeitraumes von bis zu 10 Monaten. Hypokaliämie, Hypertonie und Ödeme traten auf [68]. Andere potentiell blutdrucksteigernde Substanzen wurden bisher nicht an Patienten mit M. Parkinson untersucht.

Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit

Exzessive Tagesmüdigkeit

Diese stellt bei vielen Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson eine Beeinträchtigung dar. Die Häufigkeit wurde in einer Studie mit 29 % nach 4jährigem Verlauf angegeben; weitere 15 % hatten milde Tagesmüdigkeit, gemessen anhand der Epworth-Sleepiness-Scale [69]. Das Auftreten korreliert mit Krankheitschweregrad und Demenz.

Ungeplante Schlafepisoden tagsüber können zu Behinderung führen und waren gelegentlich mit Verkehrsunfällen assoziiert [17]. Derartige Schlafepisoden wurden sowohl unter L-Dopa als auch allen üblichen Dopaminagonisten beobachtet [18, 19]. Die Empfehlungen bezüglich des Autofahrens variieren in verschiedenen Ländern. In jedem Fall sollten Patienten vor dieser möglichen Nebenwirkung dopaminerger Substanzen gewarnt werden und Autofahren in schläfrigen Zustand unbedingt vermeiden.

Bei Patienten mit behindernder Tagesmüdigkeit sollte die Medikation überprüft werden. Alle dopaminergen Substanzen können Müdigkeit hervorrufen oder verstärken, und gezielte Reduktion – zunächst von Dopaminagonisten, aber auch von L-Dopa – kann sinnvoll sein.

Das bei Narkolepsie nachgewiesene wirksame Medikament Modafinil (Modasomil®) wurde in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei M. Parkinson klinisch und polysomographisch untersucht und führte zu signifikanter Verbesserung der Tagesmüdigkeit [70]. Die Substanz ist in dieser Indikation allerdings bisher nicht zugelassen.

Schlafstörungen

Diese sind bei M. Parkinson ausgesprochen häufig (mindestens 60 % der Patienten) [71] und können verschiedenartige Ursachen haben, nach denen vor einer rein schlaf-fördernden medikamentösen Therapie immer gezielt gesucht werden sollte:

1. Nächtliche OFF-Perioden können zu Beeinträchtigungen aufgrund mangelnder Beweglichkeit (Umdrehen im Bett, Aufstehen zum Toilettengang) oder aufgrund von nichtmotorischen OFF-Symptomen wie Schmerzen, Dystonie oder Sensibilitätsstörungen führen.

Eine Erhöhung der dopaminergen Medikation am späteren Abend sowie die Verwendung lang wirksamer Präparate wie CR-L-Dopa, COMT-Hemmer oder Cabergolin sollten versucht werden. Eine Apomorphin-Pumpentherapie kann in Einzelfällen mit Erfolg auf die Nachtstunden ausgedehnt werden.

2. Nykturie kann zu Schlafunterbrechungen führen. Neben spezifischen Maßnahmen zur Beeinflussung der Blasenmotorik (siehe dort) können trizyklische Antidepressiva, v. a. Amitriptylin (Saroten®) hilfreich sein. Allgemeinmaßnahmen umfassen Vermeiden später Flüssigkeitsaufnahme oder Diuretikaeneinnahme, Blasenentleerung vor dem Zubettgehen, Kondomkatheter und eventuell das Bereitstellen eines Leibstuhles in Bett-nähe. Desmopressin-Nasenspray (Minirin®) kommt nach Ausschluß von Kontraindikationen in Frage.
3. Depression und Angstzustände können primär Schlafstörungen verursachen und müssen entsprechend behandelt werden. Sедierend wirkende Antidepressiva eignen sich prinzipiell gut zur Schlafinduktion bei M. Parkinson.
4. Andere psychische Ursachen für nächtliche Probleme bei M. Parkinson sind psychotische Zustände mit illusionären Verkennungen, Halluzinationen oder auch Wahnvorstellungen. In ihrer mildesten Form äußern sich diese zunächst oft als sehr lebhaftes Träumen, die der Patient nicht sofort von der Realität unterscheiden kann. Die antipsychotische Therapie wird in einem anderen Kapitel dieser Ausgabe behandelt. Nächtliche Panik-attacken können auf Benzodiazepine oder Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer ansprechen; wenn sie mit OFFs assoziiert sind, ist die dopaminerge Medikation zu erhöhen.
5. Störungen der REM-Schlaf-Architektur, periodic limb movements in sleep (PLMS), Schlafapnoe und Restless legs (Eisenhaushalt, Diabetes abklären) sind schlaf-assoziierte Störungen, die bei M. Parkinson häufiger als in der Gesamtbevölkerung auftreten.
Bei Verdacht auf REM-Schlafstörung ist meist eine genaue Abklärung mit Hilfe eines Schlaflabors notwendig; therapeutisch kommen Benzodiazepine, v. a. Clonazepam (Rivotril®), in Frage.
6. Ein direkter Medikamenteneinfluß auf die Schlafqualität ist bei allen dopaminergen Substanzen möglich. Amantadin sollte nicht nach dem späten Nachmittag eingenommen werden. Selegilin und Anticholinergika können Schlafstörungen, v. a. Alpträume, auslösen [72].
7. Eine weitere, offenbar für den M. Parkinson hochcharakteristische nächtliche Verhaltensauffälligkeit wurde kürzlich näher beschrieben [73]: Unter „Punding“ versteht man repetitive, scheinbar sinnvolle, aber exzessiv ausgeübte Tätigkeiten, die oft in Zusammenhang mit früherem Beruf oder Hobby stehen (Putzen, Sammeln, Ordnen, Reparieren), von der dopaminergen Gesamtdosis abhängen und zu einem Gefühl der Befriedigung und Entspannung führen, ohne mit Zwangsverhalten erklärbar zu sein. Diese Beschäftigungen können zu beträchtlicher Störung der Nachtruhe führen und werden von den Patienten kaum je spontan berichtet. Die Behandlung ist schwierig und besteht aus Reduktion der dopaminergen Abend- und Nachtmedikation, Absetzen jeder L-Dopa-Bedarfsmedikation und gegebenenfalls atypischen Neuroleptika und Hypnotika.

Literatur

1. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y, on behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomised trial. *Neurology* 2001; 57: 1687–94.
2. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–58.
3. Blanchet PJ, Allard P, Gregoire L, Tardif F, Bedard PJ. Risk factors for peak dose dyskinesias in 100 L-dopa treated parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci* 1996; 23: 189–93.

4. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community based study. *Brain* 2000;123: 2297–305.
5. Chase TN, Justin DO. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann Neurol* 2000; 47 (Suppl 1): S122–S130.
6. Nutt JG, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (Suppl): S109–S115.
7. Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesias in MPTP-treated primates. *Ann Neurol* 2000; 47 (Suppl 1): S90–S104.
8. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: non-levodopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*, in press.
9. Hughes AJ, Lees AJ. The evolution of the acute response to L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; Suppl 5: S97.
10. Clarke CE, Deane KHO. Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Library). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
11. Clarke CE, Speller JM. Lisuride versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2): CD001514.
12. Clarke CE, Speller JM. Pergolide for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
13. Clarke CE, Speller JM, Clarke JA. Pramipexole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
14. Clarke CE, Speller JM. Cabergoline versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
15. Hilten JJ va, Ramaker C, Beek WJT van de, Finken MJJ. Bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
16. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, van Zandijc M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179–83.
17. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–10.
18. Homan CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Br Med J* 2002; 324: 1483–7.
19. Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004; 61: 97–102.
20. Corsini GU, Del Zompo M, Gessa GL, Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 1: 945–6.
21. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 96–101.
22. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Lees AJ. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993; 8:165–70.
23. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 709–16.
24. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573–6.
25. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol* 1993; 60: 656–9.
26. Wenning GK, Bosch S, Luginger E, Wagner M, Poewe W. Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999; 80: 545–8.
27. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine Monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's Disease – A long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 1235–41.
28. Ellis CM LG, Parker J, Abbot R, Pye IF, Ray Chaudhuri K. Use of Apomorphine therapy in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral therapy. *Parkinsonism and Related Disorders* 1997; 3: 103–7.
29. Wickremaratchi M, Hajikoutis S, Lambert P, Freear S, Wareham K, Weiser R. A seven day tolerability study of apomorphine 5 mg nasal powder in subjects with Parkinson's disease complicated with motor fluctuations. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl) [abstract].
30. Manson AJ, Hanagasi H, Turner K, Patsalos P, Carey P, Ratnaraj N, Lees AJ. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001; 124: 331–40.
31. Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Entacapone in combination with standard or controlled-release levodopa/carbidopa: a clinical and pharmacokinetic study in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1995; 2: 341–7.
32. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 747–55.
33. Poewe W, Deuschl G, Gordin A, and the Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a six-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 1–11.
34. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm Petersen J, and the Nomecomt Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51: 1309–14.
35. Brooks DJ, Sagar H, and the UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo-controlled, double-blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1071–9.
36. Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double-blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 36–40.
37. Brooks DJ. SIMCOM Study: presented at EFNS, Helsinki, August 2003.
38. Brooks DJ. TC-INIT Study: presented at EFNS, Helsinki, August 2003.
39. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van der Munkhof P, Chaser TN. Blockade of glutamatergic transmission as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–6.
40. Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 873–8.
41. Appleton DB, Eadie MJ, Sutherland JM. Amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinsonism. *A controlled trial. Med J Aust* 1970; 2: 626–9.
42. Bauer RB, McHenry JT. Comparison of amantadine, placebo, and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1974; 24: 715–20.
43. Barbeau A, Mars H, Botez ML. Amantadine-HCl (Symmetrel) in the management of parkinson's disease: a double-blind cross-over study. *Can Med Assoc J* 1971; 105: 42–7.
44. Jorgenson PB, Bergin JD, Haas L. Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *N Z Med J* 1971; 73: 263–7.
45. Walker JE, Albers JW, Tourtelotte WW, Henderson WG, Potvin AR, Smith A. A qualitative and quantitative evaluation of amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1972; 25: 149–82.
46. Forssmann B, Kihlstrand S, Larsson LE. Amantadine therapy in parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1972; 48: 1–18.
47. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharm* 2000; 23: 82–5.
48. DelDotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman JV, Chase TN, Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001; 16: 515–20.
49. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, Kumar R, Uitti RJ, Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 1998; 13: 851.
50. Lees AJ. Drugs for Parkinson's disease. Oldies but goodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 607–10.
51. Lees AJ, Shaw KM, Kohout LJ, Stern G. Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2: 791–5.
52. Lieberman AN, Gopinathan G, Neophytides A, Foo SH. Deprenyl versus placebo in Parkinson's disease. A double-blind study. *NY State J Med* 1987; 87: 646–9.
53. Golbe LI, Lieberman AN, Muentner MD, Ahlskog JE, Gopinathan G, Neophytides AN, Foo SH, Duvoisin RC. Deprenyl in the treatment of symptomatic fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 45–55.
54. Lees AJ, on behalf of the Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *Br Med J* 1995; 311: 1602–7.

55. Churchyard A, Mathias CJ, Lees AJ. Selegiline-induced postural hypotension in Parkinson's disease: a longitudinal study on the effects of drug withdrawal. *Mov Disord* 1999; 14: 246–51.
56. Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongcheun P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: Possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 228–34.
57. Thorogood M, Armstrong B, Nichols T, Hollowell J. Mortality in people taking selegiline: observational study. *Br Med J* 1998; 317: 252–4.
58. Task Force Commissioned by the Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): S38–S44.
59. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees AJ. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
60. Sadeh M, Braham J, Modan M. Effects of anticholinergic drugs on memory in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1982; 39: 666–7.
61. Sydulko K, Gilden ER, Hansch EC, Potvin AR, Tourtelotte WW, Potvin JH. Decreased verbal memory associated with anticholinergic treatment in Parkinson's disease patients. *Int J Neurosci* 1981; 14: 61–6.
62. Horrocks PM, Vicary DJ, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. Anticholinergic withdrawal and benzhexol treatment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 936–41.
63. Birket-Smith E. Abnormal involuntary movements induced by anticholinergic therapy. *Acta Neurol Scand* 1974; 50: 801–11.
64. Manson AJ, Schrag A, Lees AJ. Low dose olanzapine for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 795–9.
65. Katzenschlager R, Manson A, Evans A, Watts H, Lees AJ. Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 295–7.
66. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, Thobois S, Broussolle E, Rascol O. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62: 381.
67. Task Force Commissioned by the Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): S110–S111.
68. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. J Am Med Assoc* 1997; 277: 1046–51.
69. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1544–6.
70. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Wenning G, Poewe W. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002; 25: 905–9.
71. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen KH. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 895–9.
72. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 775–81.
73. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*, in press.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)