

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuro|Neurochir|Psychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson

Katzenschlager R

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (3), 129-136

Homepage:

www.kup.at/

JNeuro|Neurochir|Psychiatr

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,-

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson

R. Katzenschlager

Kurzfassung: Derzeit stehen bei der Parkinson-Erkrankung noch keine Interventionen zur Verfügung, die die Krankheitsprogression nachweisbar beeinflussen. Dennoch können Medikamente zu einer wesentlichen symptomatischen Besserung führen. In fortgeschrittenen Stadien treten jedoch bei der Mehrzahl der Betroffenen motorische Wirksamkeitschwankungen und Dyskinesien (unfreiwillige Überbewegungen) auf. Levodopa behält seinen Platz als effektivste dopaminerge Ersatztherapie, auch aufgrund seiner relativ günstigen Verträglichkeit beim fortgeschrittenen M. Parkinson. Individuell abgestimmt können Dopaminagonisten, COMT-Hemmer, MAO-Hemmer und Amantadin zum Einsatz kommen. Bei therapieresistenten motorischen Komplikationen bestehen mit der kontinuierlichen subkutanen Apomorphintherapie, der intrajejunalen Infusion von Levodopa sowie den stereotaktischen Eingriffen weitere Optionen.

Die Krankheit ist zudem durch nichtmotorische Probleme gekennzeichnet, deren Bedeutung für die Patienten erst in den vergangenen Jahren

erkannt wurde; im Vordergrund stehen neuropsychiatrische und autonome Störungen. Dazu kommen in vielen Fällen motorische, aber nicht dopaminerge Probleme wie Gleichgewichtsstörung, Rumpffehlhaltung und Dysarthrie. Diese können die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen, die therapeutischen Möglichkeiten sind noch immer sehr eingeschränkt.

Schlüsselwörter: M. Parkinson, Therapie, motorische Komplikationen

Abstract: Medical Treatment of Advanced Parkinson's Disease. Interventions that could halt disease progression are still lacking in Parkinson's disease (PD) but medical treatment may lead to considerable symptomatic improvement. However, as the disease progresses, the majority of patients develop motor fluctuations and dyskinesia (involuntary movements). Levodopa remains the mainstay of dopaminergic treatment due to its efficacy and relatively good tolerabil-

ity even at advanced stages of the illness. Individually adjusted combinations of dopamine agonists, COMT and MAO B inhibitors as well as amantadine may also be used. If motor complications become refractory to adaptations of oral treatments, options include continuous subcutaneous infusion of apomorphine, intrajejunal levodopa, and stereotactic surgical procedures.

In addition to motor problems, PD may be associated with a number of non-motor symptoms, which have only recently been recognised as important problems for PD patients. These include neuropsychiatric and autonomic disturbances. Moreover, non-dopaminergic motor problems often emerge in advanced disease, such as balance impairment, postural abnormalities, and dysarthria. These may greatly affect quality of life and treatment options remain limited. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (3): 129–36.**

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

■ Einleitung

Bei der Parkinson-Erkrankung bestehen zahlreiche Möglichkeiten, den Dopaminmangel medikamentös auszugleichen und so für die meisten Betroffenen eine erhebliche Verbesserung der motorischen Symptome und der Lebensqualität zu erzielen. Dies kann über Jahre zu stabilem Ansprechen führen. Dennoch kann der zugrunde liegende neurodegenerative Prozess weiterhin nicht aufgehalten werden und bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten treten nach längerer Krankheitsdauer Komplikationen auf. Dazu gehören:

Motorische Komplikationen im engeren Sinne, also Änderungen im motorischen Ansprechen auf die Medikamente:

– **Motorische Fluktuationen oder ON/OFF-Fluktuationen:** Zu diesen Wirksamkeitschwankungen gehören *wearing off*, also eine merkbare Wiederkehr motorischer Probleme am Ende der Wirkdauer einzelner Dosen, und unvorhersehbare Schwankungen, z. B. fehlender oder stark verzögerter Wirkeintritt nach einer Einnahme. *Wearing off* entspricht dem Verschwinden der *long-duration response* auf Levodopa, einer langen Wirkung der Einzeldosen während der ersten Behandlungsjahre, deren Mechanismus nicht völlig geklärt

ist. Mit zunehmender Krankheitsdauer sind meist auch gastrointestinale Resorptionsunregelmäßigkeiten an der unzuverlässigen Wirkung von Einzeldosen beteiligt.

– **Dyskinesien:** Dies sind unfreiwillige Überbewegungen, meist choreatisch, aber auch dyston, die während der Medikamentenwirkdauer meist deutlicher an der vom Parkinsonismus stärker betroffenen Körperseite auftreten. Biphase Dyskinesien sind seltener und bestehen während des An- und Abflutens der Medikamentenspiegel. Dystone Verkrampfungen im OFF (z. B. Füße und Zehen betreffend) können schmerzhaft sein.

Das Auftreten motorischer Komplikationen hängt von mehreren Faktoren ab: Das Alter des Patienten zu Krankheitsbeginn sowie das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Neuronenverlustes spielen eine entscheidende Rolle; so wurden Dyskinesien bei Patienten mit jungem Erkrankungsalter in nahezu 100 % beobachtet. Auch Art und Dosierung der Antiparkinson-Medikation tragen zum Risiko bei. Daten aus Tierversuch und Klinik deuten auf eine Bedeutung einer unphysiologischen pulsatilen Wirkweise durch kurz wirksame Medikamente hin.

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

Nichtdopaminerge, aber ebenfalls die Motorik betreffende Probleme: Diese sprechen auf dopaminerge Therapie nicht oder kaum an. Dazu gehören Gleichgewichtsstörung mit Stürzen, Freezing im ON, Dysarthrie und Rumpffehlhaltung-

Eingelangt am 8. Jänner 2014; angenommen nach Revision am 28. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 18. März 2014

Aus der Neurologischen Abteilung und dem Karl-Landsteiner-Institut für neuroimmunologische und neurodegenerative Erkrankungen, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Regina Katzenschlager, Neurologische Abteilung und Karl-Landsteiner-Institut für neuroimmunologische und neurodegenerative Erkrankungen, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: regina.katzenschlager@wienkav.at

gen wie Camptocormie. Diese Beschwerden können das klinische Bild vollständig bestimmen, entziehen sich aber großteils noch immer einer verlässlichen Behandelbarkeit.

Nichtmotorische Komplikationen: Dazu zählen unter anderem: kognitive Beeinträchtigung, Halluzinose, Depression, impulsassoziierte repetitive Verhaltensstörungen, autonome Störungen wie Blasenstörung, Obstipation, erektile Dysfunktion, orthostatische Dysregulation, Schlafstörungen und Schmerzen.

Zwar können viele nichtmotorische Probleme sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten, auch Jahre vor Beginn der typischen motorischen Symptome, dennoch nimmt die Zahl nichtmotorischer Probleme, mit denen Patienten zu kämpfen haben, im Verlauf zu.

Darüber hinaus entwickeln viele Patienten mit motorischen Fluktuationen speziell mit dem OFF assoziierte nichtmotorische Symptome, wie Angst, langsames Denken, Depression, Schmerzen oder autonome Symptome. Dies wird von den Betroffenen nicht immer spontan erkannt und muss manchmal gezielt erfragt werden, z. B. mit der Formulierung, ob es Symptome gibt, die regelmäßig durch die Einnahme von Parkinson-Medikamenten gebessert werden. In manchen Fällen (gastrointestinale Symptome, Sensibilitätsstörungen, Schmerz) kann die Diagnose nichtmotorischer Fluktuationen erst nach Ausschluss anderer organischer Ursachen gestellt werden.

Nach langjähriger Krankheitsdauer stellen nichtmotorische Symptome ein größeres Problem für Lebensqualität und Management dar als motorische Fluktuationen und Dyskinesien.

■ Medikamentöse Therapieoptionen beim fortgeschrittenen M. Parkinson

Levodopa

Levodopa ist (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) auch ca. 50 Jahre nach seiner Einführung die wirksamste Substanz unter den Parkinson-Medikamenten. In fortgeschrittenen Stadien des M. Parkinson behält Levodopa seinen Stellenwert vor allem aufgrund seines relativ günstigen Verträglichkeitsprofils auch bei Vorliegen von neuropsychiatrischen Komplikationen oder orthostatischer Hypotonie.

Seine Wirksamkeit auf die motorischen Kardinalsymptome des M. Parkinson (Bradykinesie, Tremor, Rigor) bleibt auch nach langer Krankheitsdauer in vollem Umfang erhalten. Die Schwierigkeiten der Levodopa-Langzeittherapie ergeben sich einerseits aus motorischen Komplikationen und andererseits aus Problemen, die schon primär nicht auf Levodopa ansprechen.

Slow-release- (CR-) Präparate

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-Levodopa und weniger zuverlässig, was zu einem weniger gut kalkulierbaren klinischen Effekt führen kann. Die Vergleichsstudien waren meist klein und lassen aufgrund des Studiendesigns keine sicheren Aussagen zu, zeigten

aber meist keinen oder nur einen geringen Vorteil gegenüber Standard-Levodopa [1, 2].

Lösliche Levodopa-Präparate

Lösliche Levodopa-Präparate haben den Vorteil eines raschen und meist sehr zuverlässigen Wirkeintritts, was bei plötzlich oder überraschend eintretenden OFF-Phasen und unangenehmen OFF-Symptomen wie schmerzhaften Dystonien von Vorteil sein kann. Lösliches Levodopa kann auch als erste Dosis nach dem Aufwachen hilfreich sein, um schneller das morgendliche OFF zu beenden.

Dopaminagonisten

Die in Österreich zur Verfügung stehenden Substanzen sind Ropinirol, Pramipexol und das transdermale Rotigotin sowie unter den ergolinen Agonisten Bromocriptin und Cabergolin. Für alle stehen ausreichend Daten zur Verfügung, was die Wirksamkeit in der Indikation motorische Fluktuationen betrifft [1–3]. Alle oralen und transdermalen Dopaminagonisten sind schwächer wirksam als Levodopa. Sie führen aber in der Additivtherapie zusammen mit Levodopa zu einer signifikanten Verlängerung der täglichen ON- und Verkürzung der OFF-Zeit [1–3]. Die Wahl eines bestimmten Agonisten richtet sich nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit. Allerdings werden ergoline Agonisten nur mehr mit großer Zurückhaltung als zweite Wahl eingesetzt, weil sie zu restriktiven Herzklappenveränderungen führen können [4].

Die retardierten Formen von Pramipexol und Ropinirol sind gleich wirksam wie ihre Standardpräparate und bieten – ebenso wie das transdermale Rotigotin – den Vorteil einer 1× täglichen Anwendung [5–7].

Nebenwirkungen

An klinisch relevanten Nebenwirkungen ist aufgrund des erhöhten dopaminergen Angebots eine Zunahme bereits bestehender Dyskinesien oder deren Neuauftreten möglich. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind neuropsychiatrische Symptome; Halluzinationen fanden sich in den meisten Studien signifikant häufiger als unter Levodopa. Impulskontrollstörungen sind eng mit Dopaminagonistherapie assoziiert und können auch bei Gabe niedriger Dosen auftreten [8]. Übelkeit, orthostatische Kreislaufdysregulation sowie Beinödeme sind möglich. Episoden ungeplanten Einschlafens tagsüber sind bei allen Dopaminagonisten beobachtet worden, was Auswirkungen auf die Fahrtauglichkeit haben kann und worüber alle Patienten aufgeklärt werden müssen. Transdermal appliziertes Rotigotin kann zu lokaler Hautunverträglichkeit führen.

COMT-Hemmer

Catechol-O-Methyl-Transferase- (COMT-) Hemmer wirken über die Blockade eines der peripheren Abbauege von Levodopa und bewirken dadurch seine längere Verfügbarkeit. Während sich die Halbwertszeit verlängert, kommt es zu keiner Verzögerung des Wirkeintritts und nur zu geringer Erhöhung der Maximalspiegel.

Entacapon

Entacapon hat eine ähnliche Wirkdauer wie Levodopa und wird daher immer zugleich mit Levodopa verabreicht, üblicherweise in Form einer Dreifachkombination mit Carbidopa.

Die tägliche ON-Dauer war in mehreren randomisiert-kontrollierten 6-Monats-Studien [1–3, 9] signifikant verlängert bei entsprechender Verkürzung der OFF-Dauer. Die durchschnittlichen UPDRS-Werte für Motorik und Aktivitäten des täglichen Lebens waren signifikant besser als mit Placebo [1–3, 9].

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen umfassen eine verstärkte Levodopa-Wirkung: Übelkeit, Müdigkeit, Orthostaseneigung sowie Zunahme oder Neuauftreten von neuropsychiatrischen Problemen. Bei ca. 25–50 % der Patienten wird eine Zunahme oder ein Neuauftreten von Dyskinesien beobachtet. In diesem Fall sollte zunächst die Levodopa-Dosis reduziert werden. In etwa 3–4 % kommt es zu ausgeprägter Diarrhö, sodass das Medikament abgesetzt werden muss; eine neuerliche Verschreibung zu einem späteren Zeitpunkt ist dann nicht sinnvoll. Sehr häufig ist eine Harnverfärbung, die von manchen Patienten als inakzeptabel empfunden wird.

Tolcapon

Tolcapon ist – soweit sich aus indirekten Vergleichen ableiten lässt – möglicherweise stärker wirksam als Entacapon [10]. Seine Zulassung war eine Zeit lang in der EU suspendiert aufgrund von seltener, aber in 3 Fällen letaler Hepatotoxizität, ist aber bei ansonsten refraktären Fluktuationen unter genauer Einhaltung von Leberkontrollen und Absetzregeln wieder verschreibbar.

Monoaminoxidase-B- (MAO-B-) Hemmer

Diese Substanzen blockieren einen der zentralen Abbauewege von Dopamin und führen so zu vermehrtem dopaminergem Angebot. Vor allem in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen ist grundsätzlich das Risiko eines Serotonin-Syndroms zu bedenken.

Rasagilin

Rasagilin ist die neuere Substanz und hat daher robustere Studiendaten, auch zur Wirkung bei motorischen Fluktuationen: Zwei große placebokontrollierte Studien zeigten eine signifikante Reduktion der täglichen OFF-Dauer (um 0,8 bzw. 0,9 Stunden für Placebo bereinigt), wobei nur in einer eine Zunahme der ON-Zeit mit Dyskinesien auftrat [11, 12]. Die Verträglichkeit ist am Allgemeinen sehr gut; mögliche unerwünschte Wirkungen sind Verstärkung von Dyskinesien und gastrointestinale Symptome; eine neuropsychiatrische Verschlechterung kann in seltenen Fällen auftreten.

Selegilin

Selegilin wurde vorwiegend beim frühen und unkomplizierten M. Parkinson untersucht. Das sublingual lösliche Präparat ist nicht mehr erhältlich, orales Selegilin hat keine Daten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit auf motorische Fluktuationen [1, 3]. Ob das Risiko neuropsychiatrischer Probleme höher liegt als bei Rasagilin (etwa aufgrund des Abbaus zu Amphetaminderivaten), ist aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht sicher zu beantworten.

Amantadin

Der Wirkmechanismus ist nicht zur Gänze aufgeklärt. Im Vordergrund steht eine antiglutamaterge Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor; daneben gibt es Hinweise

auf eine Hemmung der synaptischen Wiederaufnahme und vermehrte Freisetzung von Levodopa und eine anticholinerge Wirkkomponente.

Die meisten Studien zur motorischen Wirksamkeit datieren aus Zeiten vor gut kontrollierten randomisierten Designs, sind aber ausreichend, um eine mäßige, im Vergleich zu Placebo signifikant deutlichere motorische Besserung zu belegen. Bei motorischen Fluktuationen ist die Evidenzlage widersprüchlich mit mäßiggradiger, aber signifikanter OFF-Reduktion in einer randomisierten Studie und Fehlen eines Effekts in einer anderen.

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien fanden eine signifikante Besserung von Dyskinesien unter Amantadin: Eine tägliche Dosis von ca. 300 mg führte zu einer 50%igen Reduktion [13–16]. Diese Wirkung bleibt über zumindest ein Jahr erhalten, wie eine Studie zeigte, in der Patienten zu einer weiter bestehenden Amantadin-Medikation oder Placebo randomisiert wurden und Dyskinesien sich nur in der Placebogruppe signifikant verschlechterten [16].

Amantadin nimmt somit insofern eine Sonderstellung ein, als es sich dabei (neben Clozapin) um die einzige, oral verabreichbare Substanz handelt, die zu einer signifikanten Reduktion von Dyskinesien führen kann, ohne die Motorik zu verschlechtern, sondern die im Gegenteil auch die motorischen Symptome positiv beeinflusst. Daher sollte vor invasiveren Maßnahmen bei dyskinetischen Patienten ein Therapieversuch mit Amantadin erwogen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

Nebenwirkungen

Diese entsprechen einerseits den typischen Nebenwirkungen dopaminerger 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 bringt auch ein klinisch relevantes Risiko mit sich, neuropsychiatrische Symptome auszulösen oder zu verschlechtern. Dies ist auch unbedingt zu bedenken, wenn Amantadin intravenös eingesetzt werden soll, weil es bei älteren Patienten und perioperativ häufig zu neuropsychiatrischer Verschlechterung führt und bei kognitiver Beeinträchtigung kontraindiziert ist.

Anticholinergika

Die Studien stammen zum größten Teil aus der Zeit vor heutigen Standards und belegen zwar ausreichend die Wirksamkeit auf die Parkinson-Motorik, Daten zu motorischen Komplikationen liegen aber nicht vor. Der Einsatzbereich dieser Substanzgruppe ist stark limitiert durch ihr Sicherheitsprofil: Kognitive Verschlechterung wurde nicht nur bei bestehender Demenz gezeigt und ist bei älteren Patienten häufiger. Bei neuropsychiatrischen und kognitiven Problemen sind diese Medikamente kontraindiziert. Zu den peripheren anticholinergen Effekten gehören Obstipation, Mundtrockenheit, Harnverhalten, Herzrhythmusstörungen und erhöhtes Risiko bei Glaukom und Prostatahyperplasie. Bei abruptem Absetzen kann es zu Rebound mit motorischer Verschlechterung kommen. Prinzipiell ist der Einsatz von Anticholinergika zwar bis zu mittlere

ren Krankheitsstadien möglich, ihr Stellenwert ist aber sehr in den Hintergrund gerückt.

Atypische Neuroleptika als Antidyskinetika

Die „typischen“ Neuroleptika dämpfen zwar Dyskinesien, führen jedoch zu inakzeptabler motorischer Verschlechterung; dies gilt auch für die meisten neueren Substanzen wie Olanzapin. Bei Quetiapin fand sich in niedriger Dosis kein antidyskinetischer Effekt [17]. Für Clozapin wurde eine antidyskinetische Wirksamkeit in einer randomisierten placebokontrollierten Studie nachgewiesen, allerdings ist die praktische Handhabung durch das Risiko einer Leukopenie und obligatorische Blutbildkontrollen eingeschränkt [18].

■ Invasive medikamentöse Therapieformen bei motorischen Komplikationen

Patienten mit motorischen Fluktuationen, die auf Adaptationen der oralen/transdermalen Medikation nicht ausreichend ansprechen, z. B. weil jede Dosiserhöhung Dyskinesien verschlechtert, können von einer kontinuierlichen Verabreichung dopaminerger Substanzen mittels eines Pumpensystems profitieren. Dafür stehen Levodopa intrajejunal und der Dopaminagonist Apomorphin subkutan zur Verfügung. Bei diesen Verabreichungsformen wird das Prinzip der intermittierenden Rezeptorstimulation verlassen. Dies wirkt sich – wie vom theoretischen Hintergrund her zu erwarten – auch in der praktischen Anwendung in einer Reduktion sowohl von Fluktuationen als auch von Dyskinesien aus.

Prinzipiell dieselbe Indikation besteht für die tiefe Hirnstimulation von Nucleus subthalamicus oder Globus pallidus, welche nicht Gegenstand dieser Zusammenfassung ist. Im Vergleich zur Hirnstimulation bestehen für die beiden Pumpenverfahren jedoch wesentlich weniger Kontraindikationen, so gibt es etwa keine Altersgrenze. Gleichgewichtsstörungen und kognitive Einschränkung sind keine absoluten Kontraindikationen. Wenn das soziale Umfeld und die Betreuung gewährleistet sind, ist auch bei leicht bis mäßig dementen Personen ein Versuch mit intrajejunalem Levodopa möglich, während Apomorphin als Dopaminagonist ein höheres Risiko einer kognitiven Unverträglichkeit mit sich bringt.

Intrajejunales Levodopa

Levodopa kann mittels einer äußerlich getragenen Pumpe in Gelform kontinuierlich direkt an den Ort seiner Resorption, das Jejunum, appliziert werden. Dies wird zumeist während der Tagesstunden durchgeführt. Damit werden die bei Parkinson-Patienten häufig verzögerte Magenentleerung und die davon abhängige verminderte Levodopa-Aufnahme umgangen.

Mehrere offene und kleine randomisierte Studien [19, 20] hatten eine gute Wirkung dieser Verabreichungsform von Levodopa gezeigt. Dies konnte nun in einer großen placebokontrollierten Studie mit *Double-dummy*-Design eindeutig nachgewiesen werden, die neben einer deutlichen Reduktion der täglichen OFF-Dauer um 1,9 Stunden mehr als Placebo (4,04 versus 2,14 Stunden) auch eine signifikante Zunahme der ON-Zeit ohne störende Dyskinesien in derselben Größenordnung zeigte [21].

Die Therapie macht das Setzen einer PEG-Sonde erforderlich und ist mit den entsprechenden, möglichen lokalen Komplikationen einschließlich Peritonitis assoziiert. Eine gute lokale Expertise und die Zusammenarbeit mit einer gastroenterologischen Abteilung sind erforderlich, um technischen Problemen rasch begegnen zu können. Weitere, mögliche unerwünschte Wirkungen sind Gewichtsverlust sowie ein erhöhtes Risiko von Polyneuropathien. Kontrolle und gegebenenfalls Substitution von Vitamin B₁₂ oder Folat sowie eine elektrophysiologische Basisuntersuchung sind zu empfehlen.

Apomorphin

Apomorphin hat eine Sonderstellung unter den Dopaminagonisten, da es als einziger Agonist eine ebenso starke Wirkung auf die motorischen Parkinson-Symptome aufweist wie Levodopa; andererseits muss es aufgrund geringer oraler Bioverfügbarkeit parenteral verabreicht werden.

Intermittierende subkutane Injektionstherapie

Die Bioverfügbarkeit erreicht subkutan fast 100 %. Die Wirkung tritt nach 5–20 Minuten ein, hält für durchschnittlich 40 Minuten an und wurde in placebokontrollierten Studien nachgewiesen [22, 23]. Diese Therapie eignet sich bei Fluktuationen, wenn möglichst rasch der OFF-Zustand beendet werden soll, und z. B. bei OFFs mit unangenehmen Symptomen wie Dystonie. Der Effekt beim einzelnen Patienten ist gleich wie der Levodopa-Effekt sowohl in Bezug auf die Besserung der Motorik als auch auf Dyskinesien. Daher muss bei Patienten mit *Peak-dose*-Dyskinesien die Indikation sehr vorsichtig gestellt werden. In Abhängigkeit von der Anzahl der täglich verabreichten Injektionen finden sich in der Literatur Reduktionen der täglichen OFF-Zeit von rund 50 % [24].

Kontinuierliche subkutane Infusionstherapie

Die Applikation erfolgt meist während des ganzen Wachtages; in manchen Fällen kommt auch eine 24-Stunden-Verabreichung infrage. Es existieren derzeit keine Daten aus randomisierten Studien zur Apomorphin-Infusion. In zahlreichen offenen Studien berichten Zentren von einer mindestens 50%igen Reduktion der OFF-Zeit [25–28]. Im Gegensatz zur intermittierenden Injektionstherapie konnten in unkontrollierten Studien zudem bei Patienten, die eine wesentliche Reduktion der oralen Medikamente oder sogar Apomorphin-Monotherapie tagsüber erreichen, auch beträchtliche Verbesserungen der Dyskinesien erzielt werden [27, 28]. Eine langdauernde Therapie scheint zu keiner wesentlichen Steigerung der mittleren täglichen Dosis zu führen. Die Studien, die über deutliche Dyskinesiereduktion berichteten, verwendeten meist mittlere Tagesdosen von rund 100 mg.

Nebenwirkungen

Hautreaktionen sind häufig, aber meist mild bis mäßiggradig ausgeprägt. Dazu gehören Rötungen und subkutane Knotenbildungen, selten Ulzerationen oder Abszesse. Hygienemaßnahmen und eine häufige Rotation der Einstichstelle sind notwendig; Massagen, stärkere Verdünnung des Medikaments oder therapeutischer Ultraschall können empfohlen werden. Hämolytische Anämie ist eine seltene (< 1 %) Nebenwirkung [25] und macht Kontrollen des Blutbildes (und gegebenenfalls anderer Parameter) erforderlich. Wie andere Dopaminagonisten kann Apomorphin neuropsychiatrische Symptome

einschließlich Impulskontrollstörungen hervorrufen. Ob diese im Vergleich zu oralen Agonisten häufiger sind, kann derzeit nicht beantwortet werden [29]. Dopaminerge Dysregulation kann ebenso wie unter Levodopa auftreten. Übelkeit zeigt meist Spontanremission und spricht auf die Blockade peripherer Dopaminrezeptoren mit Domperidon an. Dies wird allerdings mit einer möglichen QT-Verlängerung in Zusammenhang gebracht und soll daher nur so kurz und niedrig dosiert wie notwendig angewendet werden (bis zu 60 mg/d).

Praktisches Vorgehen bei motorischen Fluktuationen

1. Als Aminosäure konkurriert Levodopa mit anderen Aminosäuren aus proteinhaltiger Nahrung um den intestinalen Transportmechanismus. Levodopa sollte deshalb mit möglichst großem zeitlichem Abstand von Mahlzeiten eingenommen werden. Eiweißreduzierte Nahrung wird im Allgemeinen nicht mehr empfohlen; ein reduzierter Eiweißgehalt einzelner Mahlzeiten des Tages kann sinnvoll sein.
2. Eine Umverteilung der Levodopa-Einnahmezeiten mit kürzeren Dosierungsintervallen ist zu erwägen. Die Aufsplitzung der Dosen stößt oft an praktische Grenzen, je nach Lebensstil und Präferenz des Betroffenen.
3. Die Erhöhung zumindest einzelner Dosen Levodopa (zeitlich vor typischerweise auftretenden OFFs oder fehlendem Wirkeintritt, wie z. B. am Nachmittag) kann notwendig sein.
4. Eine Kombinationstherapie mit Substanzen, die die Levodopa-Wirkung verlängern oder ergänzen, ist anzustreben, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (COMT- und MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten, Amantadin). Die Kombination von COMT- und MAO-B-Hemmern führt zu einem additiven Effekt.
5. CR-Levodopa-Präparate können versucht werden; allerdings muss die Gesamtdosis meist um ca. 30 % gesteigert werden, zudem ist die gastrointestinale Resorption nicht so zuverlässig wie mit Standard-Levodopa-Präparaten; Fluktuationen können sich auch verschlechtern.
6. Lösliches Levodopa kann als Notfallpräparat eingesetzt werden. Für viele Patienten ist dies eine sinnvolle Ergänzung der ersten Morgenmedikation für einen schnelleren *kick start*.
7. Apomorphin kann als subkutane Injektion eingesetzt werden.
8. Bei refraktären OFFs kann eine Pumpentherapie auch ohne Dyskinesien sinnvoll sein, dies gilt für subkutanes Apomorphin ebenso wie für intrajejunales Levodopa. Darüber hinaus ist die Notwendigkeit sehr häufiger Apomorphin-Injektionen – auch wenn jede einzelne zu gutem Ansprechen führt – eine Indikation für eine der Pumpentherapien.

Dyskinesien

1. Bei *Peak-dose*-Dyskinesien, der bei weitem häufigsten Form, ist oft eine Verkürzung der Dosierungsintervalle mit kleineren Levodopa-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, so sollte versucht werden, die Levodopa-Dosen zu reduzieren.
2. Oft ist es notwendig, zusätzliche Substanzen wie MAO-B- und COMT-Hemmer oder Dopaminagonisten zu reduzieren oder abzusetzen.

3. Biphassische Dyskinesien sind schwieriger zu managen. Gelegentlich hilft eine Erhöhung der Einzeldosen, um den Levodopa-Spiegel möglichst rasch über das mit Dyskinesien assoziierte Niveau zu heben. Allerdings haben in der Praxis viele Patienten gleichzeitig *Peak-dose*-Dyskinesien, welche dadurch verstärkt werden können.
4. Amantadin hat als einziges orales Antiparkinson-Mittel eine direkt antidyskinetische Wirkung. Ein Versuch sollte gemacht werden (Dosis mindestens 300 mg täglich bei guter Verträglichkeit), solange keine Kontraindikationen wie neuropsychiatrische Probleme bestehen.
5. Clozapin kann bei sonst refraktären Dyskinesien versucht werden (z. B. 25–50 mg/d), es muss aber das Risiko einer Leukopenie bedacht werden, Blutbildkontrollen laut Fachinformation sind obligatorisch.
6. Apomorphin in der kontinuierlichen subkutanen und Levodopa in der intrajejunalen Verabreichungsform stehen als aufwendigere, aber oft wirksame Behandlungsmöglichkeiten für motorische Fluktuationen und Dyskinesien zur Verfügung.
7. Refraktäre Fluktuationen und Dyskinesien sind die grundsätzliche Indikation für stereotaktische Verfahren.

■ Nichtmotorische Probleme beim fortgeschrittenen M. Parkinson

Demenz, Halluzinose

Bis zu 80 % der Patienten entwickeln eine Demenz, dieses Risiko steigt mit dem Alter. Die Symptome sind Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sowie frontal-exekutive Funktionsstörungen. Eine zusätzliche Alzheimer-Pathologie findet sich häufig. Demenz und Psychose sind die stärksten Prädiktoren für eine Betreuung in einem Pflegeheim und stellen eine große Belastung für die Betreuer dar.

Cholinesterasehemmer

Eine große placebokontrollierte Studie mit Rivastigmin zeigte signifikante, aber mäßiggradige Verbesserungen von Kognition und neuropsychiatrischen Symptomen [30]. Donepezil erfüllte den primären Endpunkt nicht, zeigte aber Hinweise auf kognitive Besserungen [31].

Illusionäre Verkennungen, Halluzinationen (meist optisch) oder Wahn treten bei bis zu 70 % dementer Parkinson-Patienten auf, sind aber auch ohne Demenz möglich. Der folgende therapeutische Stufenplan ist zu empfehlen:

- Auslösende Faktoren beseitigen: z. B. Infektionen, Dehydratation
- Medikamentöse Faktoren berücksichtigen: Sedativa, Anxiolytika, Anticholinergika
- Absetzen von Antiparkinson-Mitteln mit hohem psychotogenem Risiko in folgender Reihenfolge: Anticholinergika, Amantadin, MAO-Hemmer, Dopaminagonisten, Levodopa (\pm COMT-Hemmer). Dies bedeutet, dass Patienten mit psychotischen Symptomen in aller Regel nur mit Levodopa-Präparaten behandelt werden sollten.

Eine spezifisch antipsychotische Therapie kann erforderlich sein. Unter den Cholinesterasehemmern zeigte Rivastigmin eine signifikante antipsychotische Wirksamkeit ohne motorische Verschlechterung [30]. Donepezil zeigte keine signifi-

kante Änderung psychotischer Symptome. Bei floriden Symptomen sind Neuroleptika erforderlich, manchmal initial auch in Kombination mit Sedativa. Oft kann dies nur stationär durchgeführt werden. Neuroleptika können die Motorik verschlechtern, weshalb klassische grundsätzlich kontraindiziert sind. Zu atypischen Neuroleptika gibt es die robustesten Daten aus kontrollierten Studien für Clozapin, das zur Psychosebesserung ohne Verschlechterung des Parkinsonismus führt [32, 33]. Wegen des Risikos einer Agranulozytose ist jedoch ein engmaschiges Monitoring erforderlich. Quetiapin war in unkontrollierten Studien wirksam, während 2 mittelgroße randomisierte Studien (mit bis 200 mg/d) keine Wirksamkeit zeigten. Der Stellenwert von Quetiapin ist noch nicht eindeutig definiert, aber bei ausgeprägter Psychose ist es nicht als erste Wahl anzusehen. Olanzapin muss bei Parkinson-Patienten wegen nachgewiesener negativer Wirkung auf die Motorik und fehlendem Wirkungsnachweis vermieden werden [33, 34]. Auch für Risperidon und Aripiprazol wurden motorische Verschlechterungen berichtet.

Depression

Eine Depression tritt bei etwa 40 % der Patienten auf und hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität. Klinisch unterscheidet sie sich von der Depression bei ansonsten gesunden Personen z. B. durch mehr Angst und Reizbarkeit.

Randomisierte Studien zeigten eine Wirksamkeit von Sertralin, Paroxetin, Venlafaxin, Nortriptylin, Desipramin und Citalopram [34, 35]. Die klinische Praxis orientiert sich an den Erfahrungen bei Depression ohne M. Parkinson, obwohl nicht gesichert ist, dass die pathophysiologischen Grundlagen ident sind. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer werden derzeit als Therapie der ersten Wahl angesehen. Trizyklika können zwar eingesetzt werden, sind aber gerade bei älteren Patienten durch anticholinerge Nebenwirkungen limitiert.

Es gibt zudem den Nachweis einer antidepressiven Wirkung von Pramipexol, die über die motorische Verbesserung hinausgeht [36]. Die Wirksamkeit von Lichttherapie (7500 Lux) wurde in einer placebokontrollierten Studie nachgewiesen [37].

Impulsassoziierte repetitive Verhaltensstörungen

Repetitive impulsassoziierte Verhaltensstörungen beim M. Parkinson bleiben trotz schwerwiegender sozialer und psychischer Konsequenzen oft unterdiagnostiziert, weil sie nur selten spontan berichtet werden. Es ist wichtig, an diese Möglichkeit zu denken und Patienten bzw. Angehörige gezielt zu befragen, um frühzeitig entgegenwirken zu können.

Impulskontrollstörungen

Unter Impulskontrollstörungen versteht man die Unfähigkeit, einem Impuls zu widerstehen, Handlungen auszuführen, die den Betroffenen oder ihrem Umfeld Schaden zufügen. Beim M. Parkinson werden hauptsächlich 4 etwa gleich häufige Impulskontrollstörungen beobachtet: Glücksspiel, Hypersexualität sowie impulsartiges Geldausgeben und Essen. Es besteht eine deutliche Assoziation mit der Dopaminagonistentherapie [10]. Impulskontrollstörungen können auch beim frühen M. Parkinson auftreten.

Dopaminerges Dysregulationssyndrom

Das dopaminerge Dysregulationssyndrom ist eine Komplikation des fortgeschrittenen M. Parkinson, bei der eine Substanzabhängigkeit bezüglich stark wirksamer dopaminergere Medikamente auftritt, meist Levodopa, aber auch Apomorphin betreffend, in Verbindung mit Verhaltensauffälligkeiten. Die Therapie ist schwierig und besteht in Versuchen einer Dosisreduktion und -kontrolle sowie psychosozialen Maßnahmen [38].

Punding

Punding ist eine Verhaltensauffälligkeit, die aus repetitiven, scheinbar sinnvollen, aber exzessiv ausgeübten Tätigkeiten besteht, die oft in Zusammenhang mit einem früheren Beruf oder Hobby stehen (putzen, sammeln, ordnen, reparieren, Computer). Die Häufigkeit hängt mit der dopaminergen Gesamtdosis und einer eventuellen Dopaminagonistentherapie zusammen. Die Behandlung besteht aus der Reduktion der dopaminergen Medikation, Absetzen von Bedarfsmedikation und gegebenenfalls atypischen Neuroleptika und Hypnotika [38].

Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit

Schlafstörungen

Schlafstörungen sind bei M. Parkinson ausgesprochen häufig (mindestens 60 % der Patienten) und können verschiedene Ursachen haben, nach denen gezielt gesucht werden sollte:

1. Nächtliche OFF-Perioden können zur Beeinträchtigung aufgrund mangelnder Beweglichkeit oder nichtmotorischer Symptome wie Schmerzen führen. Eine Erhöhung der dopaminergen Medikation am Abend, retardierte Dopaminagonisten oder transdermales Rotigotin [39], CR-Levodopa oder COMT-Hemmer können versucht werden. Eine Pumpentherapie mit Levodopa oder Apomorphin kann in Einzelfällen auf die Nachtstunden ausgedehnt werden.
2. Nykturie kann zu Schlafunterbrechungen führen. Anticholinerge Beeinflussung der Blasenmotorik kann hilfreich sein. Allgemeinmaßnahmen sind Vermeiden später Flüssigkeitsaufnahme oder Diuretikaeneinnahme, Blasenentleerung vor dem Zubettgehen und eventuell das Bereitstellen eines Leibstuhles. Desmopressin-Nasenspray kommt nach Ausschluss von Kontraindikationen infrage [34].
3. Depression und Angstzustände können Schlafstörungen verursachen. Sedierend wirkende Antidepressiva eignen sich prinzipiell oft gut zur Schlafinduktion beim M. Parkinson.
4. Andere psychische Ursachen sind psychotische Zustände mit illusionären Verkennungen, Halluzinationen oder auch Wahnvorstellungen.
5. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine Störung der REM-Schlafarchitektur, die beim M. Parkinson häufiger als in der Gesamtbevölkerung auftritt und zu einem „Ausleben“ der Träume mit Sprechen, Schreien und Umsichschlagen führt, weil die normale Muskelatonie während des REM-Schlafes wegfällt. Es besteht Verletzungsgefahr. Therapeutisch ist Clonazepam 0,5–2 mg die erste Wahl [34].
6. Ein direkter Medikamenteneinfluss auf die Schlafqualität ist bei allen dopaminergen Substanzen möglich. Amantadin sollte nicht nach dem späten Nachmittag eingenommen werden.
7. *Punding* kann sich vor allem nachts äußern.

Exzessive Tagesmüdigkeit

Die exzessive Tagesmüdigkeit stellt bei vielen Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson eine Beeinträchtigung dar. Die Häufigkeit wurde in einer Studie mit 29 % angegeben; weitere 15 % hatten milde Tagesmüdigkeit [40]. Ungeplante Schlafepisoden tagsüber können zu Verkehrsunfällen führen. Sie werden zwar unter Levodopa ebenfalls beobachtet, sind aber unter Dopaminagonisten häufiger, weshalb Patienten vor jeder Verschreibung aufgeklärt werden müssen.

Therapie

Zunächst muss die laufende Medikation überprüft werden. Das bei Narkolepsie wirksame Modafinil wurde in randomisierten Studien bei M. Parkinson klinisch und polysomnographisch untersucht, die Ergebnisse waren widersprüchlich und die Substanz ist in dieser Indikation nicht zugelassen [34]. Koffein wurde in dieser Indikation placebokontrolliert untersucht und erbrachte einen Wirknachweis.

Autonome Störungen

Blasenstörungen

Am häufigsten finden sich Nykturie und Urge-Symptomatik. Andere Ursachen, v. a. im urologischen Bereich, sollten vor einer symptomatischen Therapie ausgeschlossen werden, eine urodynamische Abklärung kann hilfreich sein. Bei Anwendung von Parasympathikolytika ist die Möglichkeit einer Restharnbildung zu bedenken. Vor allem bei älteren Patienten kommt dazu bei allen Substanzen mit zentraler anticholinergischer Wirkkomponente das Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen.

Es existieren derzeit keine randomisierten Studien zur Therapie von Blasenstörungen bei M. Parkinson. Substanzen, die bei Detrusorhyperaktivität anderer Ursache untersucht wurden, sind anwendbar, wobei Trosipiumchlorid wahrscheinlich zu weniger kognitiven und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen führt als Oxybutynin und Tolterodin [34]. Intermittierende Selbstkatheterisierung ist gelegentlich erforderlich, aber oft durch motorische Probleme erschwert; dann kann ein Dauerkatheter notwendig werden.

Obstipation

Grundsätzlich können gastrointestinale Probleme beim M. Parkinson durch die geänderte Magen-Darm-Motilität selbst bedingt sein oder durch Medikamente (z. B. mit anticholinergischer Wirkung, Morphine) hervorgerufen werden. Gegebenenfalls ist eine gastroenterologische Abklärung zu erwägen. Neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Faser- und Quellstoffen sind Laxantien wie Laktulose möglich; einen Wirknachweis aus einer randomisierten placebokontrollierten Studie gibt es für das osmotische Laxativ Macrogol [41]. Defäkationsprobleme nehmen im OFF zu, sodass auch die motorische Einstellung eine Rolle spielt.

Orthostatische Regulationsstörung

Allgemeinmaßnahmen umfassen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, salzreiche Kost, mehrere kleine Mahlzeiten, langsames Aufrichten, Kompressionsstrümpfe bzw. abdominelle Bandagen und Schlafen mit erhöhtem Kopfteil.

Midodrin ist ein Alpha-Rezeptoragonist mit Wirkung auf das periphere arterielle und venöse Gefäßsystem. Zwei kleine ran-

domisierte Studien zeigten ein Ansprechen auf 30 mg täglich [34, 42]; hypertensive Werte traten jedoch auf, weiters Juckreiz, Parästhesien und Harnblasenentleerungsstörungen. Für das Mineralokortikoid Fluorhydrokortison gibt es offene Daten, die Blutdruckanstiege um 0,05–0,2 mmHg täglich zeigten; Hypokaliämie, Hypertonie und Ödeme traten auf. Eine randomisierte Cross-over-Studie verglich Domperidon 30 mg und Fludrokortison 0,1 mg täglich (ohne Placeboarm) über 3 Wochen mit jeweils signifikanter klinischer Besserung [43]. Weitere positive Daten aus offenen Studien gibt es für Etilefrin (7,5–15 mg/d) [34]. Aufgrund des Risikos des Entstehens einer Hypertonie im Liegen müssen alle symptomatischen Therapieversuche unter Blutdruckkontrollen empfohlen werden.

■ Relevanz für die Praxis

Die Parkinson-Erkrankung ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die weit mehr umfasst als die Bewegungsstörung.

Für die Therapie motorischer Komplikationen wie Fluktuationen und Dyskinesien steht eine Reihe von symptomatisch wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung, die je nach Verträglichkeit und Kontraindikationen individuell in jedem Stadium angepasst werden müssen. Refraktäre Fluktuationen und Dyskinesien können auf kontinuierliche subkutane Infusion mit Apomorphin, intrajeunales Levodopa oder tiefe Hirnstimulation ansprechen.

Weitreichende neuropsychiatrische und autonome Probleme wie Demenz, Depression, Schmerz, Blasenstörung, Obstipation, Schlafstörung, Tagesmüdigkeit und impulsassoziierte repetitive Verhaltensstörungen kennzeichnen fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung. Sie sind zum Teil behandelbar und haben oft einen wesentlich größeren Einfluss auf die Lebensqualität als die eigentlichen motorischen Symptome. Deshalb sollten nichtmotorische Probleme – neben der Erfassung der motorischen Funktion – immer Inhalt des Gespräches mit Betroffenen und Angehörigen sein.

■ Interessenkonflikt

RK hat Forschungsförderungen von Novartis, Bial und Schering-Plough sowie Vortrags- bzw. Beraterhonorare im Rahmen klinischer Entwicklungsprogramme für Parkinson-Medikamente von Abbvie, Novartis, AOP Orphan, Biogen, Britannia, Ever Pharma, Lundbeck, Stada und UCB erhalten.

Literatur:

1. 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.
2. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 3): S2–S41.
3. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523–39.
4. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, et al. A re-assessment of risks and benefit of dopamine

agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 929–37.

5. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, et al.; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 767–74.

6. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 513–20.

7. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007; 68: 1262–7.

8. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589–95.
9. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al.; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 245–55.
10. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 83–93.
11. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–54.
12. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241–8.
13. Luginger E, Wenning GK, Bosch S, et al. Beneficial effects of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 873–8.
14. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–6.
15. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, et al. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 82–5.
16. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1357–63.
17. Katzenschlager R, Manson AJ, Evans A, et al. 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.
18. Durif F, Debilly B, Galitzky M. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62: 381–8.
19. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–23.
20. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993–1000.
21. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.; for the LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 141–9.
22. Pahwa R, Koller WC, Troesch RM, et al.; APO303 Study Investigators. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci* 2007; 258: 137–43.
23. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385–92.
24. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine. An evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004; 21: 687–709.
25. Garcia Ruiz PJ, Sesar IA, Ares PB, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130–6.
26. Morgante L, Basile G, Epifanio A, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; (9): 291–6.
27. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 1235–41.
28. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20: 151–7.
29. van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 71–2.
30. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–18.
31. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27: 1230–8.
32. Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689–95.
33. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, et al. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 331–42.
34. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 3): S42–S80.
35. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al.; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1229–36.
36. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573–80.
37. Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, et al. Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1495–8.
38. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1561–70.
39. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26: 90–9.
40. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1544–6.
41. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord* 2007; 22: 1239–44.
42. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997; 277: 1046–51.
43. Schoffer KL, Henderson RD, O'Malley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1543–9.

PD Dr. med. Regina Katzenschlager

Ausbildung zur praktischen Ärztin und Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie in Wien. 1999–2002 Research Fellow am National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. 2006 Habilitation an der Universität Wien. 2011 Additivfach Geriatrie. Seit April 2011 interimistische Leiterin der Neurologischen Abteilung des Donauspitals/SMZ-Ost in Wien. Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie, Sekretärin der Österreichischen Parkinsongesellschaft, Mitglied der Evidence-Based Medicine Task Force der International Parkinson and Movement Disorder Society.



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](#)