

Parkinson-Syndrome im Alter: neue therapeutische Strategien

Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann
Neurologisches Krankenhaus München
Rochusstr. 10, 80804 München

Die Differenzierung des idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) von anderen Parkinson-Syndromen ist gerade bei älteren Patienten schwierig, aber Grundvoraussetzung für eine rationale, sichere und gesundheitsökonomisch sinnvolle Therapie. Die Evidenz-basierten modernen Parkinson-Therapien sind nur für den Morbus Parkinson=idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) im engeren Sinne zugelassen worden, das durch stringente Diagnosekriterien klar definiert ist (operationalisierte Diagnosekriterien, siehe Ende) [5, 8].

Die Diagnose eines *unspezifischen* Parkinson-Syndroms (Synonyme: Parkinsonoide, Parkinson-Plus-Syndrome, Pseudo-Parkinson) kann in der industrialisierten Welt bei mehr als 15 % aller Menschen über 65-Jahre gestellt werden [3], wohingegen die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) nach einer Metaanalyse europäischer Studien nur bei etwa 2% der über 65 Jährigen vorliegt [5].

Gerade im Alter sind viele Parkinson-Patienten medikamentös über- bzw. fehltherapiert. Denn im Alter machen sich im Verlauf auftretende komplizierenden Überlappungen - etwa mit zerebrovaskulären Störungen oder dementielle Symptomatik besonders häufig bemerkbar. Acht Jahre nach Erstdiagnose entwickeln 75% der Patienten mit einem idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) eine Demenz [6].

Die mit einem Parkinson-Syndrom vergesellschaftete Demenz weist besondere Charakteristiken auf: Weder Gedächtnisstörungen noch ein Ruhe-Tremor sind die führenden Symptome bei Parkinson-Syndromen mit Demenz (oder Demenzen mit Parkinson-Syndrom), sondern Veränderungen der Persönlichkeit, der Aufmerksamkeit und des psychomotorischen Tempos. Die Überlappung von Demenz und Parkinson-Syndrom wurde literarisch anschaulich in der Figur von Alfred Lambert in „Die Korrekturen“ (deutsche Übersetzung 2002) von Jonathan Franzen beschrieben. Wie in diesem Roman werden wahrscheinlich viele Patienten mit Parkinson-Syndrom und Demenz falsch behandelt.

Bei älteren Menschen mit Parkinson-Syndromen gilt es folgende iatrogene Probleme zu vermeiden [6]:

1. Delire und Psychosen durch Antiparkinsonika. Parkinson-Patienten mit Demenz reagieren besonders schnell mit Verwirrtheit und Halluzinose auf Parkinson-Medikamente. Hier gilt es, weniger ist mehr: keine „Cocktails“ aus vielen Parkinson-Mitteln.
2. motorische und kognitive Verschlechterung durch Neuroleptika.

Neue Therapeutische Strategien

Rasagilin (Azilect®) und Tolcapon (Tasmar®) für Patienten mit L-DOPA Wirkungsfluktuationen

Rasagilin, ein MAO-B Inhibitor seit 7/2005 auf dem Markt, ist bei einmaliger Gabe von 1 mg am Tag einer großen Studie zufolge mindestens genauso effektiv zur Glättung von L-DOPA-Wirkungsschwankungen wie 3 – 6 x Entacapon 200 mg (Comtess®). Außerdem ist Rasagilin früh im Verlauf möglicherweise Progressionsverzögernd [2]

Das Ruhen der Zulassung von Tolcapon (Tasmar®) ist 4/2004 aufgehoben worden und seit 4/2005 auch in Deutschland wieder im Handel. Tolcapon ist für Patienten indiziert, die nicht auf Entacapon befriedigend ansprechen. Vorerst sind Kontrollen der Leberenzyme (GOT und GPT) alle zwei Wochen vorgeschrieben.

Dopaminagonisten: orale, parenterale zur subkutanen Infusion (Apomorphin, ApoGo®) und transdemale (Rotigotin, Neupro®)

Acht verschiedene orale Dopaminagonisten stehen zur Wahl. Die modernen Studien zur initialen Monotherapie mit den Dopaminagonisten Ropinerol (Requip®) und Pramipexol (Sifrol®) bei Patienten mit einem IPS zeigten zwar eine gegenüber L-DOPA deutlich verzögerte Inzidenz von Spätkomplikationen wie Dyskinesien, allerdings für ältere Patienten eine sehr relevante deutlich höhere Inzidenz von neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen wie Psychose, Verwirrtheit und Tagesmüdigkeit. Die Reihe der Dopaminagonisten wurde 4/2006 durch die EU-Zulassung des ersten transdermalen Dopaminagonisten (Rotigotin, Neupro®) bereichert, mit dem eine konstante Wirkstoff-Freisetzung über die Haut erfolgt [1].

Medikamenten-Pumpen für Patienten mit schweren L-DOPA-Wirkungsschwankungen

Ein L-DOPA/Carbidopa Gel (Duodopa®) zur intraduodenalen Infusion über eine spezielle PEG-Sonde ist seit 8/2004 zugelassen. Das L-DOPA/Carbidopa wird kontinuierlich über eine kleine äußerlich tragbare Pumpe durch die PEG in den Dünndarm infundiert [10].

Langzeitverläufe mit Apomorphin (ApoGO®, seit 2002 zugelassen) subkutan kontinuierlich über Mikropumpe oder als Penject bei Bedarf zeigen die gute Praktikabilität dieser Therapieoption. Auffallend ist die relativ geringe Rate von psychiatrischen UAW. Die Bildung von Noduli an den Injektionsstellen ist das häufigste Problem [4]

Cholinesterase-Hemmer bei idiopathischem Parkinson-Syndrom mit assoziierter Demenz

Cholinesterasehemmer sind hilfreich bei kognitiven und nicht kognitiven Demenz-Symptomen wie deliranter Symptomatik sowie Störungen des Affekts und Verhaltens. Hier gibt es ansonsten nur sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten, da Neuroleptika das Parkinson verschlechtern und die nicht Parkinson-induzierenden Atypika Clozapin (Leponex®) und Quetiapin (Seroquel®) bei Demenz delirogen wirken können. April 2006 kam nach einer Studie mit 541 Patienten die europäische Zulassung von Rivastigmin (Exelon®) für die Indikation Demenz bei Parkinson-Syndrom. UAW wie Übelkeit (29 versus 11% bei Placebo), Erbrechen (17 versus 2%) und Tremor (10 versus 4 %) sind zu berücksichtigen [7].

Chronische hochfrequente Hirnstimulation mit implantierten Elektroden und Impulsgeber

Ende 2003 wurden die ersten 5 Jahres Beobachtungen unter Ncl. subthalamicus (STN)-Stimulation (n=49) veröffentlicht [9]. Im Vergleich zum Ausgangswert waren die Patienten um 54 % in der Motorik und 49 % in Aktivitäten des täglichen Lebens noch nach 5 Jahren verbessert. Probleme waren unerwünschte psychiatrische Wirkungen und die fehlende positive Wirkung auf axiale Symptome wie Sprechen.

1. PSG (2003) A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. Arch Neurol 60:1721-1728

2. PSG (2004) A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 61:561-566
3. Bennett et al. (1996) Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 334:71-76
4. Ceballos-Bauman AO (2005) Apomorphin bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Akt Neurol* 32, Suppl 2:S1-S9
5. Ceballos-Baumann AO (2005) Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds) *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart .New York, p 33-70
6. Ceballos-Baumann AO, Kurz A (2005) Parkinson-Syndrome mit Demenz. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds) *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart, New-York, p 106-127
7. Emre et al. (2004) Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2509-2518
8. Hughes et al. (1992) What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study [published erratum appears in *Neurology* 1992 Jul;42(7):1436] [see comments]. *Neurology* 42:1142-1146
9. Krack et al. (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349:1925-1934
10. Nyholm et al. (2005) Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 64:216-223

Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms frei übersetzt nach UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria, in [8])

1. Schritt: Lässt sich ein unspezifisches Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus) diagnostizieren?

Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit Verlangsamung und Amplitudenreduktion bei Bewegungen)

+ eines der folgenden Leitsymptome:

- Ruhetremor (4-6 Hz)
- Rigor
- Haltungsinstabilität (gestörte posturale Reflexe), die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist

2. Schritt: Liegen **Ausschlusskriterien** für ein IPS vor?

- anamnestisch: apoplektiformer Verlauf
- anamnestisch: Schädel-Hirn-Trauma
- anamnestisch: Enzephalitis
- okulogyre Krisen
- Remissionen
- Neuroleptika bei Beginn der Symptome,
- mehr als 1. Verwandter mit Parkinson-Syndrom
- ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren
- supranukleäre Blickparese
- zerebelläre Zeichen
- früh ausgeprägte autonome Störungen
- positives Babinski-Zeichen
- Tumor oder Hydrozephalus communicans im CCT
- frühe Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen u. Apraxie
- fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von L-DOPA (Malabsorption ausgeschlossen)
- Exposition mit MPTP

3. Schritt: Liegen **prospektive positive Kriterien** für ein IPS vor? (drei oder mehr erforderlich für die Diagnose eines IPS = „definite Parkinson’ disease“)

- einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- progressive Erkrankung
- persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf
- sehr gutes Ansprechen (70-100%) auf L-Dopa
- schwere Dopa-induzierte Dyskinesien
- positiver L-DOPA Effekt länger als 5 Jahre
- Verlauf > 10 Jahre

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann
Neurologisches Krankenhaus München
Zentrum für Parkinson und Bewegungsstörungen
Tristanstrasse 20, 80804 München
089/36087-131, Fax -197

Email: andres.ceballos-baumann@nk-m.de a.ceballos@lrz.tum.de