

# Extrapyramidal-motorische Erkrankungen

## Parkinson-Syndrome

### *Was gibt es Neues?*

Unter der Dauereinnahme von Pergolid wurden z.T. schwerwiegende Herzklappenfibrosen beschrieben. Einzelfallberichte über ähnliche Herzklappenveränderungen unter der Therapie mit Bromocriptin und Cabergolin lassen an einen Effekt der Substanzklasse der Ergot-Dopamin-Agonisten denken. Unklar bleibt jedoch, ob dies eine für alle Dopamin-Agonisten gemeinsame Komplikation darstellt. Sowohl Inzidenz, Prävalenz, Pathogenese als auch Dosis- oder Einnahmedauerabhängigkeit und Reversibilität dieser Veränderungen sind bislang nicht geklärt. Im Abschnitt „Medikamentöse Behandlung“ finden sich die Empfehlungen zur Vorgehensweise beim Einsatz von Dopamin-Agonisten.

Untersuchungen der Lebensqualität haben gezeigt, dass Schlafstörungen, Schmerzen und Depressionen wichtige Faktoren sind. Nach vorläufigen Studien spielen Dyskinesien für die Lebensqualität von Parkinson-Patienten in den ersten 4 Krankheitsjahren keine Rolle. Ob sich dies für spätere Krankheitsstadien ändert, bleibt offen.

Die tiefe Hirnstimulation ist fester Bestandteil der Therapie und zählt zu einer der potentesten Behandlungsmethoden der Parkinson-Krankheit im fortgeschrittenen Stadium. Erste Studien über 5 Jahre zeigen eine anhaltende Wirkung auf motorische Symptome im Beobachtungszeitraum für die Stimulation des Nucleus subthalamicus.

Die bereits in einigen offenen Studien nachgewiesene Wirksamkeit des Cholinesterasehemmers Rivastigmin auf kognitive Funktionen bei Parkinson-Patienten konnte in einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multizenterstudie belegt werden.

Im Verlauf des Jahres 2005 wird der MAO-B-Hemmer Rasagilin auf dem deutschen Markt eingeführt. Vorliegende Daten zeigen einen milden symptomatischen Effekt.

Mit der Kombinationstherapie von Levodopa + Carbidopa + Entacapon in einer Tablette steht ein für die Tabletteneinnahme vereinfachtes Therapieregime bei fluktuierenden Parkinson-Patienten zur Verfügung.

Tolcapone ist 2005 unter Einschränkungen für die Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums der Parkinson-Krankheit wieder zugelassen.

### *Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick*

- Die Diagnose der Parkinson-Krankheit wird klinisch gestellt (**A**). Mindestens einmal sollte eine strukturelle zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) im Rahmen der Basisdiagnostik erfolgen (**B**). Neue Zusatzuntersuchungen erlauben eine präzisere Abgrenzung von den nichtidiopathischen Erkrankungen.
- Parkinson-Patienten unter 70 Jahre ohne wesentliche Komorbidität: Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit einem Dopamin-Agonisten (**A**). Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit, bevor eine ausreichend wirksame Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet (**A**).
- Parkinson-Patienten über 70 Jahre oder multimorbide Patienten: Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit Levodopa (**A**). Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplicationen auftreten (**A**).
- Bei Patienten, die neu auf eine Therapie mit einem Ergot-Dopamin-Agonisten eingestellt werden, ist eine kardiovaskuläre Untersuchung durch einen Kardiologen, einschließlich transthorakaler Echokardiographie, durchzuführen. Hierdurch soll eine bereits vorbestehende Herzklappenerkrankung ausgeschlossen werden (**A**).
- Patienten unter einer Therapie mit Ergot-Dopamin-Agonisten sollten halbjährlich einer körperlichen Untersuchung mit Auskultation des Herzens und der Lunge, sowie jährlich einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen werden (**B**).

## **Einführung**

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 100–200/100000 Einwohnern in Deutschland eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den über 65-Jährigen liegt die Prävalenz bei 1800/100000. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist in Zukunft mit einer weiter steigenden Zahl von Patienten zu rechnen.

Die immer vielfältiger werdenden Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie des Parkinson-Syndroms erfordern einen zuverlässigen, an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierten Standard für die Versorgung der Patienten. Zudem sind in den letzten Jahren Therapiestrategien entwickelt worden, die das Auftreten von Spätkomplikationen, die einen großen Teil der Krankheitskosten und der Morbidität verursachen, zumindest zum Teil zeitlich aufschieben können. Insofern bedarf es auch aus „präventiven“ Gesichtspunkten einer rationalen, evidenzbasierten Behandlungsrichtlinie.

## **Ziele und Anwendungsbereich**

Die vorliegende Leitlinie ist eine **nationale** Leitlinie. Sie soll eine **Entscheidungshilfe** für die Betreuung, Diagnostik und Therapie von Parkinson-Patienten im **ambulant**en und **stationären** **nervenärztlichen/neurologischen** Bereich geben.

Diese Leitlinie richtet sich vorwiegend an Neurologen und Nervenärzte, da Diagnostik und Therapie von Parkinson-Syndromen fachspezifisch sind. Diese Leitlinie wird mit der Selbsthilfeorganisation von Patienten und Angehörigen abgestimmt. Sie wird als Grundlage für ärztliche Fortbildungsmaßnahmen und Patienteninformationen dienen. Eine Differenzierung zwischen „label“- und „off label“-Gebrauch von Medikamenten wird nicht vorgenommen.

Im Zentrum der Parkinson-Syndrome steht das **Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)** oder der „Morbus Parkinson“. Daher konzentriert sich die vorliegende Version im Wesentlichen auf dieses Krankheitsbild. Andere Parkinson-Syndrome (PS) werden insoweit berücksichtigt, als dies für die Differenzialdiagnose zum IPS notwendig ist. Anmerkungen zu diesen Krankheitsbildern finden sich im Anhang. Die Leitlinien behandeln nicht die diagnostischen und therapeutischen Aspekte der Betreuung von multimorbiden Parkinson-Patienten, z. B. von Patienten mit einer Komorbidität wie z. B. einer zerebrovaskulären Erkrankung und eines IPS.

## **Verantwortlichkeit**

Das Kompetenznetz Parkinson (KNP) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als der zuständigen Fachgesellschaft innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit der Entwicklung der Leitlinien für die Parkinson-Syndrome beauftragt. Das KNP ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt, dessen Ziel es ist, wissenschaftliche und klinische Forschung sowie die klinische Praxis auf allen Versorgungsebenen bundesweit zu vernetzen. Die Leitlinienerstellung ist eine explizite Forderung des Drittmittelgebers an das KNP. Die Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG) wurde an der Konsensusbildung beteiligt. Ebenso wurden die Leitlinien der Patientenselbsthilfegruppe Deutsche Parkinson-Vereinigung e.V. (dPV) vorgelegt. Der Bund Deutscher Neurologen (BDN) und der Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) wurde an der Konsensus-Bildung beteiligt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie ist im chirurgischen Abschnitt beteiligt worden.

## **Definition**

Diese Klassifikation trennt zwischen dem Parkinson-Syndrom als syndromatischem Oberbegriff und den verschiedenen Ätiologien (idiopathisches, nichtidiopathisches Parkinson-Syndrom).

**Parkinson-Syndrome (PS)** sind definiert durch das Vorliegen einer **Akinese** und eines der folgenden, in unterschiedlicher Gewichtung auftretenden **Kardinalsymptomen**:

- Rigor,
- Ruhetremor,
- posturale Instabilität.

Fakultative Begleitsymptome sind:

- sensorische Symptome (Dysästhesien und Schmerzen),

- vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Harnblasenfunktion und sexuellen Funktionen),
- psychische Symptome (vor allem Depression),
- kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz).

## **Klassifikation**

Parkinson-Syndrome werden in 4 Gruppen klassifiziert:

- Das familiäre Parkinson-Syndrom (PARK 1 bis PARK 8, PARK 10, 11)
- Das **idiopathische** Parkinson-Syndrom (IPS, Parkinson-Krankheit; ca. 75% aller PS) wird hinsichtlich der klinischen Symptome eingeteilt in folgende Verlaufsformen:
  - akinetisch-rigider Typ,
  - Äquivalenz-Typ,
  - Tremordominanz-Typ,
  - monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante),
  - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) – siehe Anhang, „Andere degenerative Erkrankungen“,
  - **Symptomatische** (sekundäre) Parkinson-Syndrome und häufigere **Differenzialdiagnosen**:
  - vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie),
  - Normaldruckhydrozephalus,
  - medikamenteninduziert:
    - klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin,
    - Lithium,
    - Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin,
    - Valproinsäure,
  - tumorbedingt,
  - posttraumatisch,
  - toxininduziert (z. B. Kohlenmonoxid, Mangan),
  - entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden),
  - metabolisch (z. B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus),
  - Depression,
  - essentieller Tremor.
- Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer **neurodegenerativer** Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome):
  - Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C),
  - progressive supranukleäre Blickparese (PSP),
  - kortikobasale Degeneration (CBD),
  - spinozerebelläre Atrophien (einige Subtypen),
  - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB; Variante des IPS). Die DLB ist höchstwahrscheinlich eine weitere Verlaufsform des IPS (siehe Anhang, „Andere degenerative Erkrankungen“, S. 67).

## **Diagnostik**

### **Diagnostische Kriterien**

Die klinische Diagnose eines IPS erfolgt in 4 Schritten:

- Es wird das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms (PS) nachgewiesen.
- Es wird das Vorliegen eines symptomatischen PS oder häufiger Differenzialdiagnosen ausgeschlossen.
- Es werden typische Warnsymptome für das Vorliegen einer nichtidiopathischen Erkrankung beachtet.

- Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das idiopathische PS, soweit möglich, durch ergänzende Kriterien bestätigt.

#### 1. Schritt: Diagnose eines Parkinson-Syndroms

**Akinese** (Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen) *und mindestens eines der folgenden Symptome:*

- muskulärer **Rigor**,
- **Ruhetremor** (4–6, selten 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegungen),
- **posturale Instabilität**, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

**2. Schritt:** Anamnestische Kriterien, die auf ein symptomatisches PS oder häufige DD hinweisen können:

- Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorblockern, mit Valproinsäure zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Symptome,
- Nachweis eines zerebralen Tumors oder Hydrocephalus communicans im CCT,
- wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren,
- rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte,
- diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte,
- seltene Intoxikationen,
- Remissionen über längere Perioden (bei den extrem seltenen psychogenen Parkinson-Symptomen).

**3. Schritt:** Warnsymptome, die auf ein atypisches PS hinweisen können:

- Nichtansprechen auf hohe Dosen L-DOPA (1000 mg/d) nach Ausschluss einer Malresorption (z. B. im Dünndarmbereich),
- frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose),
- supranukleäre vertikale Blickparese,
- zerebelläre Zeichen,
- okulogyre Krisen,
- frühe posturale Instabilität und Stürze,
- positives Zeichen nach Babinski, soweit nicht anderweitig erklärt (z. B. Schlaganfall),
- innerhalb des 1. Jahres auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen,
- innerhalb des 1. Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen,
- Apraxie,
- Somnolenzphasen, spontan oder nach Neuroleptikagebrauch,
- ausgeprägter Antecollis,
- deutliche Dysarthrie,
- deutliche Dysphagie.

**4. Schritt:** Unterstützende Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom

*Wenn mindestens drei der folgenden Symptome gegeben sind, spricht dies für ein sicheres idiopathisches Parkinson-Syndrom:*

- einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf (einschließlich L-Dopa-induzierter Dyskinesien),
- Ruhetremor (s. o.),
- eindeutig positives Ansprechen (> 30% Verbesserung) auf L-DOPA (ohne dass das Symptom Ruhetremor ansprechen muss),
- nicht durch Zusatzsymptome (Systemüberschreitung) komplizierter klinischer Verlauf von 10 oder mehr Jahren.

## Klinische und apparative Untersuchungen

### *Basisdiagnostik*

#### **Komplette klinisch-neurologische Untersuchung**

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit wird klinisch gestellt. Zusatzuntersuchungen helfen beim Ausschluss von nichtidiopathischen Parkinson-Syndromen. Zu den notwendigen klinischen Untersuchungen gehören:

Komplette neurologische Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit auf:

- anamnestische Angaben zu Beginn, Dauer, autonomen Funktionen, Familienanamnese,
- Akinese, Rigor, Tremor, Standstörungen (siehe auch Unified Parkinson's Disease Rating Scale),
- Okulomotorikstörungen: Sakkadengeschwindigkeit, vertikale Blickparese, VOR, Fixationssuppression des VOR,
- frontale Zeichen wie Primitivreflexe oder motorische Perseverationen,
- zerebelläre Zeichen,
- Pyramidenbahnzeichen,
- Symptome einer Demenz,
- Symptome einer Apraxie,
- Schellong-Test,
- Symptome einer psychiatrischen Störung (insbesondere Hinweise auf eine Depression und/oder frühe – spontane – fluktuierende visuelle Halluzinationen).

#### **Staging**

- Hoehn & Yahr
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

#### **Zerebrale strukturelle Bildgebung**

Eine Reihe von Differenzialdiagnosen können ohne Bildgebung nicht ausgeschlossen werden. Dennoch besteht kein Konsens, ob auch bei klassischem klinischen Bild eines PS ohne offensichtliche Zusatzsymptome eine Bildgebung erforderlich ist. Die überwiegende Mehrheit der in der Konsensusbildung beteiligten Personen empfiehlt mindestens einmal eine Bildgebung im Rahmen der Diagnostik. Mit der Computertomographie (CT) des Gehirns können folgende Differenzialdiagnosen ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich gemacht werden:

- (frontale) Raumforderung (CT),
- Normaldruckhydrocephalus (CT),
- Mikrogefäßerkrankung oder ischämische Läsionen (CT/MRT).

Für die Bestätigung einiger nichtidiopathischer Parkinson-Syndrome gibt es fakultative Befunde in der Kernspintomographie, die daher bei begründetem Verdacht den Einsatz der Methode rechtfertigen.

Zeichen für eine **MSA** (MRT):

- Signalabschwächung in den dorsolateralen Anteilen des Putamens in T2-gewichteten Sequenzen,
- hyperintenses Band an der Grenze zwischen lateralem Putamen und Capsula externa in T2-gewichteten Sequenzen,
- Cross-bun sign (Kreuzungszeichen, „Semmel“-Zeichen) in der Pons,
- Kleinhirnatrophie,
- hyperdense Darstellung des Linsenkerns in der DWI (Diffusion Weighted Imaging)-Gewichtung.

Zeichen für eine **PSP** (MRT):

- Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel (sog. „Mickey-Mouse“-Zeichen),
- verminderter a.-p. Durchmesser des Mittelhirns < 15 mm.

Zeichen für eine **kortikobasale Degeneration**:

- fokale, zu Beginn meist uni-hemisphärisch betonte parietale Atrophie.

Bei Hinweisen auf Komplikationen (z. B. kognitive Störungen) oder besondere Risikofaktoren (Gefäßerkrankungen) **erweiterte Diagnostik** mit

- quantitativer neuropsychologischer Untersuchung,
- Elektroenzephalogramm,
- Doppler- und Duplexsonographie der zerebralen Arterien, extra- und intrakraniell,
- kardiale Diagnostik (EKG vor und unter Pharmakotherapie).

### *Verlaufsuntersuchungen*

#### **Klinisch-neurologische Untersuchung**

- Mindestens halbjährlich
- oder bei besonderen Therapieproblemen (s. u.).

#### **Staging**

- Hoehn & Yahr (jährlich)
- UPDRS (jährlich)

*Spezielle diagnostische Methoden, die bei Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr notwendig werden können.*

Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum und Bestimmung der Ausscheidung von Kupfer im 24-Stunden-Sammelurin (Ausschluss von Morbus Wilson).

### *L-Dopa-Test*

Das Ansprechen auf L-Dopa gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Dies kann durch optimale Einstellung auf L-Dopa innerhalb weniger Tage oder durch den L-Dopa-Test geprüft werden. Der L-Dopa-Test (oder der seltener durchgeführte Apomorphin-Test) werden als spezielle neurologische Funktionstests bei Parkinson-Patienten eingesetzt, um festzustellen, ob ein Symptom L-Dopa-sensitiv ist und daher auf die nigrostriatale Funktionsstörung zurückgeht. Er kann zur Frühdiagnose und in jedem Stadium der Erkrankung indiziert sein, wenn unklare oder atypische Symptome auftreten.

Durchführung des L-Dopa-Tests (oder des Apomorphin-Tests):

- Gegebenenfalls Vorbehandlung mit Domperidon 3 x 20 mg (nicht Metoclopramid) über 24 Stunden (mindestens aber 30 mg ca. 1 Stunde vor der L-Dopa-Gabe).
- Gabe der 1,5-fachen Morgendosis L-Dopa plus DDCl (Dopa-Decarboxylase-Inhibitor) p.o., bei De-novo-Patienten Gabe von 100 mg oder 200 mg L-Dopa/DDCl.
- Alternativ ist die Gabe von Apomorphin möglich (50 µg/kg KG s.c.). Dieser Test setzt wegen z.T. erheblicher Nebenwirkungen besondere Erfahrungen des Arztes voraus.

Bewertung des L-Dopa-Tests oder des Apomorphin-Tests:

Als Messparameter wird Teil III der „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS) vor und ½ Std. nach Medikamenteneinnahme (am besten zum Zeitpunkt des besten „ON“ (nach Meinung von Patient und Arzt) herangezogen.

Hinweise zur Interpretation:

- Ein positiver Test (> 30% Verbesserung der UPDRS-III-Scores) stützt, beweist jedoch nicht die klinische Diagnose eines IPS, sondern die Dopa-Sensitivität eines bestimmten Zielsymptoms. Bei sehr ausgeprägter Verbesserung (> 50%iger Verbesserung) ist mit größter Wahrscheinlichkeit von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom auszugehen.
- Das Symptom Tremor muss nicht auf den L-Dopa-Test ansprechen, obwohl ein IPS vorliegen kann.
- Trotz eines negativen Tests kann sich bei einem Teil zuvor unbehandelter Parkinson-Patienten eine L-Dopa-Langzeitbehandlung als effektiv erweisen.

### *Funktionelle bildgebende Verfahren: SPECT*

Der Einsatz der prä- (FP-CIT-) und postsynaptischen (IBZM-) SPECT-Techniken kann eine ätiologische Zuordnung eines PS im Frühstadium erleichtern. Während das FP-CIT-SPECT den Zustand der

präsynaptischen nigrostriatalen Dichte der Dopamintransporter im Striatum nachweist, dient das IBZM-SPECT der Darstellung der Dichte von postsynaptischen Dopamin-2-Rezeptoren auf den striatalen Neuronen. Diese Techniken können bei besonderen diagnostischen Problemen und/oder nach Durchführung eines L-Dopa-Tests indiziert sein und sollten von Neurologen veranlasst werden, die in der Diagnostik von Bewegungserkrankungen erfahren sind.

Mögliche Einsatzgebiete für ein FP-CIT-SPECT sind 1. die Differenzialdiagnose eines atypischen isolierten Tremors, 2. das Vorliegen sehr diskreter Parkinson-Symptome, die die eindeutige klinische Diagnose eines PS noch nicht erlauben, 3. ein neurologischer Normalbefund unter ausreichend angesehener Parkinson-Pharmakotherapie und der glaubhaften Aussage des Patienten, die Medikamente „wirken überhaupt nicht“ – die alternative Maßnahme ist das Absetzen der Medikation, 4. das Vorliegen eines Mischbildes eines Parkinson-Syndroms, eines Normaldruckhydrozephalus und/oder einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie.

### *Autonome Testung*

Bei Verdacht auf MSA oder klinischen Symptomen, die für eine autonome Störung sprechen, ist die Durchführung spezieller Tests indiziert.

- Posturale Hypotension: Nachweis mit dem Schellong-Test (Blutdruckmessung im Stehen und Liegen). Pathologisch ist ein systolischer Blutdruckabfall von mehr als 20 mmHg im Stehen. Bei speziellen Problemen kann eine Untersuchung mit dem Kipptisch sinnvoll sein.
- Urodynamische Untersuchung: Indiziert bei klinisch manifesten Blasenstörungen bei Parkinson-Syndromen.

### *Fakultative Zusatzdiagnostik*

Eine Reihe fakultativer Tests sind bei besonderen differenzialdiagnostischen Fragestellungen indiziert:

- Riechtest. Quantitative Riechtests zeigen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom in 80–100% der Fälle pathologische Ergebnisse (Anosmie ca. 51%, schwere Riechstörung ca. 35%, mittelgradige Riechstörung ca. 14%). Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit einer MSA zunächst eine normale Riechfunktion auf, bevor sie im weiteren Verlauf der Erkrankung ebenfalls hyposmisch werden. Patienten mit PSP und CBD und essentiellen Tremor weisen auch im Verlauf der Erkrankung eine normale Riechfunktion auf. Auch andere neurodegenerative Erkrankungen wie der Morbus Alzheimer haben Riechstörungen. Zur Durchführung der Untersuchungen sind exakt quantifizierende Verfahren erforderlich, wobei mittels standardisierten „sniffin sticks“ die olfaktorische Schwelle, Identifikation und Diskrimination untersucht werden.
- Sonographie. Bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit zeigt sich im transkraniellen Ultraschall-B-Bild eine Hyperechogenität der substantia nigra, die sich bei den nichtidiopathischen Parkinson-Syndromen mit Ausnahme der CBD nicht findet. Die Anwendung der Untersuchungsmethode erfordert spezielle Ultraschallkenntnisse und -gerätetypen und ist nur in der Hand des Erfahrenen zuverlässig.
- Sphinkter-EMG. Häufig chronisch neurogene Schädigung (Degeneration spezialisierter Vorderhornneurone, die die gestreifte Muskulatur der externen Blasen- und Rektumsphinkteren versorgen). Kommt am häufigsten bei der MSA und der PSP vor. Indikation und Durchführung erfordern spezielle Erfahrung.
- Quantitative Tremormessung. Mit der quantitativen Tremormessung lassen sich verschiedene Tremortypen objektivieren. Diese Informationen können diagnostisch verwertet werden.
- Habituation des Blink-Reflexes. Die Untersuchung ist bei der Abgrenzung nicht idiopathischer Parkinson-Syndrome nützlich.
- Long-latency-Reflexe der Handmuskulatur. Die Untersuchung ist bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung nichtidiopathischer Parkinson-Syndrome nützlich.
- Sympathische Hautantwort und Blutdruckuntersuchung mit Kipptischprovokation. Beide Tests dienen der Feststellung einer Beteiligung des sympathischen Nervensystems.

# Therapie

## Therapieziele

Die Therapie der Parkinson-Krankheit sollte rechtzeitig, altersgerecht und effizient beginnen. Je nach Alter, Erkrankungsdauer, sozialer Situation können folgende Therapieziele relevant werden:

- Therapie von motorischen, autonomen, kognitiven und kommunikativen sowie psychiatrischen Symptomen der Erkrankung (Impairment),
- Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL),
- Verhinderung/Verminderung von Pflegebedürftigkeit,
- Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz),
- Erhaltung der Berufsfähigkeit,
- Erhalt/Wiedergewinnen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen,
- Verhinderung/Behandlung von motorischen und nichtmotorischen Komplikationen,
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen.

## Medikamentöse Behandlung

Für die medikamentöse Behandlung des IPS stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung.

### L-Dopa

L-Dopa (immer in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor) ist das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS. Diese Aussage ist durch jahrelange klinische Erfahrung und durch mehrere Vergleichsstudien zwischen L-Dopa und Dopamin-Agonisten belegt (↑↑↑).

L-Dopa ist als Monotherapie auch anderen Parkinson-Medikamenten (Amantadin, Anticholinergika, Dopamin-Agonisten) in seiner symptomatischen Wirkung überlegen (↑). L-Dopa verzögert jedoch nach heutigem Kenntnisstand nicht die Krankheitsprogression und trägt möglicherweise zur Entstehung von Therapiekomplicationen (insbesondere Dyskinesien) bei. Andererseits gilt als gesichert, dass durch die Einführung der L-Dopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten durch die Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen ist.

### Dopamin-Agonisten

Derzeit stehen in Deutschland 8 Dopamin-Agonisten (5 Ergot- und 3 Non-ergot-Derivate) für die Behandlung des IPS zur Verfügung (**Tabelle 1**). Die Wirksamkeit in der symptomatischen Monotherapie ist in methodisch ausreichenden placebokontrollierten Studien zumindest für die neueren Präparate gezeigt (↑↑). Auch eine Wirksamkeit in der **frühen** Kombinationstherapie mit L-Dopa bei gleichzeitigem L-Dopa-sparendem Effekt und eine Besserung von L-Dopa-assoziierten Fluktuationen bei der späten Kombinationstherapie ist durch Studien zumindest für einige der Präparate belegt (↑↑↑). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine initiale Behandlung mit Dopamin-Agonisten im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie zu geringeren Dyskinesien im Verlauf von maximal 5 Jahren führt (↑↑↑). Nach vorläufigen Studien spielen allerdings Dyskinesien für die Lebensqualität von Parkinson-Patienten in den ersten 4 Krankheitsjahren keine Rolle. Ob sich dies für spätere Krankheitsstadien ändert, bleibt offen.

Für eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs durch eine Agonistentherapie gibt es zwar erste mögliche Hinweise, aber keine ausreichenden Belege (↔).

Nebenwirkungen wie Übelkeit, orthostatische Dysregulation und Psychose sind allen Dopamin-Agonisten gemeinsam. Beinödeme können bei Ergot- wie bei Non-Ex-Derivaten limitierend sein. Ein Wechsel zu einem Präparat aus der jeweils anderen Gruppe kann sinnvoll sein.

In der Therapie mit Dopamin-Agonisten ergeben sich prinzipiell zwei sicherheitsrelevante Aspekte:

- vermehrte Tagesmüdigkeit und verkürzte Einschlaflatenz sowie
- Fibrosen.



## **Vermehrte Tagesmüdigkeit**

Schlafstörungen können einen Teil der Symptomatik bei der Parkinson-Krankheit darstellen. Medikamenten-Krankheits-Interaktionen mit Dopamin-Agonisten können zu diesen Schlafstörungen beitragen. Alle Dopamin-Agonisten sind mit unterschiedlichem Grad mit Tagesmüdigkeit in Zusammenhang gebracht worden. Bei einigen Patienten ist dieses Phänomen sehr ausgeprägt. Eine Kombination von Dopamin-Agonisten mit anderen Anti-Parkinson-Medikamenten kann diese Nebenwirkung verschlechtern. Daher müssen Patienten vor Einleitung einer und unter Dopamin-Agonisten-Therapie besonders auf das Auftreten von vermehrter Tagesmüdigkeit und rasch auftretenden Einschlafphasen hingewiesen werden. Dies gilt insbesondere, sofern sie ein Kraftfahrzeug führen.

Nach derzeitiger Datenlage und unter Berücksichtigung der Verbreitung der einzelnen Dopamin-Agonisten in den einzelnen Märkten und der Möglichkeit der Unter- bzw. Überanzeige dieser Nebenwirkungen besteht derzeit der Eindruck, dass die Nebenwirkungsreaktionen häufiger mit den Medikamenten Ropinirol, Pramipexol und möglicherweise auch Cabergolin beobachtet werden. Im Prinzip gilt aber, dass vermehrte Tagesmüdigkeit und rasch auftretende Einschlafphasen bei den meisten Dopamin-Agonisten und anderen Dopamimetika (z. B. L-Dopa) beschrieben werden. Die Aufklärung erfolgt nicht nur bei Therapiebeginn, sondern auch bei Dosiserhöhung, da Berichte über eine dosisabhängige Tagesmüdigkeit vorliegen. Während die Tagesmüdigkeit primär ein Verträglichkeitsproblem darstellt, ergibt sich hieraus beim Führen eines Kraftfahrzeugs und den berichteten Autounfällen ein Sicherheitsproblem. Patienten, die über Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen. Diese Maßnahmen gelten, bis die wiederkehrenden Schlafereignisse nicht mehr vorkommen. Bei Auftreten von Tagesmüdigkeit kann ein Wechsel zu einem Präparat aus der jeweils anderen Gruppe erwogen werden.

## **Fibrosen**

Raynaud-Phänomene, pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen sind bekannte, wenn auch seltene Komplikationen einer Langzeittherapie mit Ergot-Derivaten einschließlich Ergot-Dopamin-Agonisten. Berichte über das Auftreten von Herzklappenfibrosen bei Parkinson-Patienten unter Pergolid-Therapie lösten eine intensive Diskussion über die Sicherheit einer Behandlung mit Dopamin-Agonisten aus. Weitere Einzelfallberichte über ähnliche Herzklappenveränderungen unter der Therapie mit Bromocriptin und Cabergolin lassen an einen Effekt der Substanzklasse der Ergot-Dopamin-Agonisten denken.

Unklar bleibt jedoch, ob das Auftreten fibrotischer Reaktionen, insbesondere der Herzklappenfibrosen, eine pergolidspezifische Komplikation, einen Ergot-Agonisten-Effekt oder eine für alle Dopamin-Agonisten gemeinsame Komplikation darstellt. Sowohl Inzidenz, Prävalenz, Pathogenese als auch Dosis- oder Einnahmedauerabhängigkeit und Reversibilität dieser Veränderungen sind bislang nicht geklärt.

Die bisher vorliegenden Daten zum Auftreten von Fibrosen in Form einer Herzklappenfibrose, pleuropulmonalen oder retroperitonealen Fibrose bei Parkinson-Patienten unter Ergot-Dopamin-Agonisten-Therapie sind sehr begrenzt. Wissenschaftliche Empfehlungen sind nicht möglich. Aus klinischer Erfahrung und Sicherheitsüberlegungen schlagen wir in Übereinstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie folgende Vorgehensweise vor (Diese Empfehlungen gelten maximal 2 Jahre. Bei neuer Datenlage werden wir informieren):

- Alle Patienten, die eine Therapie mit einem Ergot-Dopamin-Agonisten erhalten, müssen hinsichtlich der Möglichkeit einer Fibrose in Form einer Herzklappenfibrose, einer pleuropulmonalen und retroperitonealen Fibrose aufgeklärt werden.
- Patienten, die an einer Herzklappenerkrankung beliebiger Ätiologie leiden, sollten keine Ergot-Dopamin-Agonisten erhalten.
- Patienten, die in der Vorgeschichte unter einer Therapie mit Ergotamin-Präparaten eine Fibrose in Form einer Herzklappenfibrose, einer pleuropulmonalen und retroperitonealen Fibrose erlitten haben, sollten keine Ergot-Dopamin-Agonisten erhalten.
- Bei Patienten, die neu auf eine Therapie mit einem Ergot-Dopamin-Agonisten eingestellt werden, sollte eine kardiovaskuläre Untersuchung durch einen Kardiologen, einschließlich transthorakaler Echokardiographie, durchgeführt werden. Hierdurch soll eine bereits vorbestehende Herzklappenerkrankung ausgeschlossen werden.

- Patienten unter einer Therapie mit Ergot-Dopamin-Agonisten sollten halbjährlich einer körperlichen Untersuchung mit Auskultation des Herzens und der Lunge, sowie jährlich einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen werden. Bei der körperlichen Untersuchung sollte speziell auf folgende Symptome geachtet werden:
  - Herzgeräusche oder Zeichen einer Herzinsuffizienz,
  - Symptome wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten, Brustschmerz,
  - Schmerzen in der Lendengegend, abdominale Gewebeverhärtungen, Fieber oder BSG-Erhöhung ungeklärter Ätiologie, Ödeme der unteren Extremitäten.
- Tritt bei Patienten unter einer Dopamin-Agonisten-Therapie eines der oben genannten Symptome auf, muss eine weiterführende Diagnostik (z. B. Laboruntersuchung inklusive Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Röntgenaufnahmen, transthorakaler Echokardiographie oder Computertomographie) durchgeführt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf eine Fibrose, müssen Dopamin-Agonisten sofort abgesetzt werden.
- Es ist bisher unklar, ob die fibrotische Herzklappenveränderung einen Ergot-Agonisten-Effekt oder eine für alle Dopamin-Agonisten gemeinsame Komplikation darstellt. Daher sehen wir keinen Grund – bei unauffälligem echokardiographischen Befund – die Therapie mit einem Ergot-Dopamin-Agonisten auf eine Behandlung mit einem Non-Ergot-Dopamin-Agonisten umzustellen. Umstellungen lange „eingefahrener“ Therapien bei Parkinson-Patienten können langwierig und unangenehm für den Patienten sein.
- Aufgrund der vermuteten Dosis-Wirkungs-Beziehung des Auftretens fibrotischer Veränderungen sollte jede Dosiserhöhung (auch innerhalb des empfohlenen Dosisrahmens) einer Nutzen-Risiko-Bewertung unterliegen.
- Bis weitere Erfahrungen vorliegen, sollten im Falle des Absetzens der Ergot-Dopamin-Agonisten weitere Kontrollen im Abstand von 2 Jahren erfolgen.

#### COMT-Inhibitoren

In Deutschland sind derzeit die COMT-Inhibitor Entacapon und Tolcapon erhältlich. Die Wirksamkeit dieser Medikamente in der Behandlung von Fluktuationen ist durch Studien belegt (↑). Eine Verhütung oder eine Verzögerung des Auftretens von Wirkungsfluktuationen durch Behandlung von Patienten mit stabiler L-Dopa-Antwort mit COMT-Hemmern ist bislang nicht gezeigt. Diesbezügliche Studien werden derzeit durchgeführt (vgl. „Hypokinetische Wirkungsfluktuationen, S. 59)).

Seit Ende 2003 ist die feste Kombination von L-Dopa, Carbidopa und Entacapon auf dem deutschen Markt erhältlich. Die Kombination besteht aus L-Dopa und Carbidopa in einem festen Verhältnis von 1:4 (50 mg L-Dopa + 12,5 mg Carbidopa/100 mg L-Dopa + 25 mg Carbidopa/150 mg L-Dopa + 37,5 mg Carbidopa) sowie jeweils 200 mg Entacapon (die maximal zulässige Entacapon-Menge ist 2000 mg/d). Diese feste Kombination vereinfacht die Medikamentengabe bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen gemäß Indikation zur Entacapon-Therapie.

Die Wiederzulassung von Tolcapone ist nach erfolgter Evaluierung unter Berücksichtigung von Effektivität und Sicherheit Anfang 2005 in Deutschland für das fortgeschrittene Stadium des IPS erfolgt. Tolcapone verlängert bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen die ON-Zeiten um 10–30% bei entsprechender Verkürzung der OFF-Zeiten (↑↑). Aufgrund der potenziellen Hepatotoxizität müssen in den ersten 12 Monaten einer Tolcapone-Therapie die Leberwerte (Transaminasen) alle 2 Wochen, für weitere 6 Monate alle 4 Wochen und danach alle 8 Wochen kontrolliert werden.

#### MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer sind wirksam in der symptomatischen Therapie des IPS im frühen Stadium (↑), allerdings ist der Effekt gering. Zur Wirksamkeit von MAO-B-Hemmern in der Kombinationstherapie mit L-Dopa oder in der Behandlung von motorischen Fluktuationen liegen keine ausreichenden kontrollierten Studien vor. Allerdings spricht die klinische Erfahrung für einen milden positiven Effekt (⇔).

Im Verlauf des Jahres 2005 wird der MAO-B-Hemmer Rasagilin auf dem deutschen Markt wahrscheinlich eingeführt. Vorliegende Daten zeigen einen milden symptomatischen Effekt, so dass grundsätzlich die gleichen Empfehlungen wie für Selegilin zu geben sind (↑).

Selegilin liegt neben der konventionellen Tablettenform auch als Schmelztablette vor. Unter Umgehung des First-Pass-Effekts wird Selegilin prägastral resorbiert, wodurch Schwankungen der

Bioverfügbarkeit um das 25-fache und der Abbau zu Amphetamin-Metaboliten um ca. 90 % reduziert werden können. Auch Rasagilin wird nicht zu Amphetamin-Derivaten metabolisiert. Hierdurch könnten mögliche Nebenwirkungen (Blutdruck- und Pulssteigerung) wie unter der konventionellen Tablettenform von Selegilin vermieden werden.

NMDA-Antagonisten

### **Amantadin**

Die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten Amantadin in der symptomatischen Behandlung des IPS sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen Medikamenten ist durch Studien belegt (↑). Amantadin reduziert (zumindest kurzfristig) L-Dopa-assoziierte Dyskinesien (↑).

Amantadin wird zu über 90% unverändert renal eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Akkumulation und zu vermehrten Nebenwirkungen kommen.

Amantadin-HCl wird rascher resorbiert und erreicht höhere Spitzenkonzentrationen als Amantadinsulfat, das verzögert aufgenommen wird. Entsprechend unterscheiden sich die Dosierungsempfehlungen (siehe „Therapieeinleitung“, S. 58). Siehe auch „Akinetische Krise“, S. 60 – Akinetische Krise – Amantadin i.v. Gabe.

### **Budipin**

Das neben anderen Effekten auf monoaminerge Systeme ebenfalls NMDA-antagonistisch wirkende Budipin besitzt einen günstigen Effekt in der Behandlung des Tremors. Die Nebenwirkung der QT-Zeit-Verlängerung beinhaltet jedoch die Gefahr lebensgefährlicher Herzrhythmusstörungen und erfordert engmaschig dokumentierte kardiologische Kontrollen (siehe „Pharmakotherapie des Tremors“, S. 60).

Anticholinergika

Die Anticholinergika sind die ältesten Parkinson-Medikamente. Daher liegen gut kontrollierte Studien nicht vor. Trotz fehlender Studien sind Anticholinergika insbesondere bei vorherrschendem Ruhetremor als klinisch nützlich einzustufen, wobei jedoch zentrale und periphere anticholinerge Nebenwirkungen die Anwendbarkeit beschränken. Der Ruhetremor kann in der Regel auch durch die unten dargestellte dopaminerge Standardtherapie ausreichend behandelt werden. Nur wenn dies nicht der Fall ist, sollten Anticholinergika unter Beachtung ihres besonderen Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden (siehe „Pharmakotherapie des Tremors“, S. 60).

## **Operative Behandlungsverfahren**

Die tiefe Hirnstimulation (tHS) hat die funktionelle neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert. Läsionelle Verfahren sind zwar schon lange bekannt. Sie können aber in der Regel nur einseitig und hauptsächlich gegen das Symptom Tremor eingesetzt werden. Operative Komplikationen und Nebenwirkungen, vor allem die Sprechstörung, sind häufiger als bei der tiefen Hirnstimulation und vor allem irreversibel. Seit Einführung der tiefen Hirnstimulation werden die läsionellen Verfahren nur noch für Sonderindikationen durchgeführt.

Bei der tiefen Hirnstimulation werden Elektroden stereotaktisch implantiert, die mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren elektrischen Stimulation verbunden werden. Alle vier motorischen Kernsymptome der Parkinson-Krankheit (IPS) können durch die tiefe Hirnstimulation (tHS) beeinflusst werden.

Es handelt sich um eine potente Behandlungsmethode des fortgeschrittenen Stadiums der Parkinson-Krankheit. Das Ausmaß der Besserung der OFF-Symptome liegt bei etwa 50–70% und erreicht die Wirkungsstärke von L-Dopa. Der Hauptvorteil liegt darin, dass die Wirkung über 24 Stunden anhält. Die Wirkungsflektuationen lassen unter der Behandlung nach oder verschwinden. Einzelsymptome wie ein Freezing oder eine Parkinson-Dysarthrie sprechen manchmal schlechter an. Das Verfahren ist für die Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen. Erste 5-Jahres-Studien zeigen eine anhaltende Wirkung im Beobachtungszeitraum für die Stimulation des Nucleus subthalamicus. Wie häufig bei chirurgischen Behandlungsverfahren gibt es bisher keine doppelblinden Vergleichsstudien mit der konservativen Behandlung. Eine erste randomisierte Studie wird 2005 beendet sein. Stimulationsort ist meist der Nucleus subthalamicus. Der Stimulationsort Globus pallidus internus oder Nucleus ventralis intermedius des Thalamus wird nur bei besonderen Fällen empfohlen und ist durch die speziellen Zentren zu indizieren.

Die Letalität oder bleibende schwere Morbidität der Operation liegt zentrumsspezifisch zwischen 0,5–3%. Perioperative reversible **Komplikationen** liegen unter 5%. Psychiatrische, in der Regel passagere Nebenwirkungen kommen vor, psychosoziale Anpassungsstörungen in der postoperativen Periode ebenfalls.

**Indikationen** für die Behandlung mit der tHS sind gegeben vor allem bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und

- mit anders nicht behandelbaren hypokinetischen oder hyperkinetischen Fluktuationen,
- mit medikamentös nicht einstellbarem Tremor oder
- bei Patienten, die wegen Psychosegefahr nicht ausreichend mit Dopaminergika behandelt werden können.

Die bislang geringen Erfahrungen bei Patienten mit nichtidiopathischen Parkinson-Syndromen (MSA, PSP etc.) sind negativ, weshalb diese Patientengruppen ausgeschlossen werden.

**Voraussetzungen** für die Operation sind:

- Die Zielsymptome müssen nachgewiesenermaßen Dopa-sensitiv sein (formaler, ggf. wiederholter L-Dopa-Test erforderlich).
- Es muss eine schwere und objektive Beeinträchtigung bestehen.
- Schwere Allgemeinerkrankungen, eine ausgeprägte Depression und eine Demenz müssen ausgeschlossen sein.
- Neurochirurgische Kontraindikationen (ausgeprägte Hirnatrophie, Blutungsneigung) müssen ausgeschlossen werden.
- Durch Dopaminergika induzierte Psychosen sind keine Kontraindikation (nach Ausschluss einer Demenz vom Lewy-Körper-Typ).

Die Stellung der OP-Indikation und die nachfolgende Beratung des Patienten und des unmittelbar betreuenden Neurologen ist eine verantwortungsvolle interdisziplinäre neurologisch-neurochirurgische Aufgabe, die stationär erfolgen muss und spezieller Erfahrung bedarf. Mit (ggf. mehrfachen) L-Dopa-Tests kann festgestellt werden, ob die für den individuellen Patienten störendsten Symptome L-Dopa-sensitiv sind. Nur die Symptome werden gebessert, die auch auf L-Dopa ansprechen. Das perioperativ betreuende Team aus Neurologen und Neurochirurgen muss den Patienten und seine wichtigsten Symptome genau kennen, um über die beste Elektrodenplatzierung entscheiden und die Ersteinstellung vornehmen zu können.

## **Nichtmedikamentöse Therapie**

Die Empfehlungen zum Einsatz nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen sind durch Studienergebnisse nur schlecht belegt. Sie gründen sich überwiegend auf empirische Erfahrungswerte und auf einzelne, meist nicht kontrollierte Studien.

### **Diätetische Maßnahmen**

L-Dopa konkurriert bei der Aufnahme ins Blut und ins ZNS mit neutralen Aminosäuren um aktive Transportmechanismen in der Darmwand und der Blut-Hirn-Schranke. Proteinreiche Nahrung kann zu verminderten Plasmaspiegeln von L-Dopa und einer verminderten zerebralen Verfügbarkeit führen. L-Dopa sollte daher immer zeitlich versetzt von der Mahlzeit (d. h.  $\frac{1}{2}$ -1 h davor oder  $1\frac{1}{2}$ -2 h danach) eingenommen werden. Gegebenenfalls ist eine proteinarme Diät indiziert.

Ergänzend kann bei gestörter Motilität versucht werden, eine Verbesserung der Resorption über eine Steigerung der gastrointestinalen Motilität mit Domperidon zu erreichen.

### **Krankengymnastik**

Krankengymnastik ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des Parkinson-Syndroms. Offene Studien weisen darauf hin, dass ein früher Beginn krankengymnastischer Übungsbehandlungen die Dosierungen der benötigten medikamentösen Therapie reduzieren kann.

Physikalische Therapie fördert die Beweglichkeit und beugt bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium Gelenkkontrakturen vor. Die Therapie soll weiterhin dazu dienen, krankheitsspezifische Störungen der Bewegungsinitiierung und -ausführung sowie der Haltungsreflexe zu kompensieren.

Laufbandtraining mit partieller Gewichtsabnahme unter einer Ganggeschwindigkeit zwischen 0,5 und 3 km/h fördert Flüssigkeit und Schrittlänge des Gangbildes. Die Patienten können durch die Nutzung

externer rhythmischer, akustischer Stimuli (lautes Zählen, Metronom) oder optischer Stimuli (aufgeklebte Leuchtstreifen) lernen, in **freezing**-Perioden das Gehen zu initiieren. Repetitives Training korrekativer Stützreaktionen mittels Posturographie sowie protektiver Reaktionen (z. B. Ausfallschritt) kann einen positiven Effekt auf die posturale Stabilität erzielen. Weiterhin kann eine Gruppentherapie den Ausgleich für reduzierte soziale Kontakte fördern.

## Logopädie

Die Logopädie stellt eine Therapiemaßnahme zur Verbesserung der Sprechstörung bei Parkinson-Syndromen dar. Zu den charakteristischen Sprechstörungen zählen: ungenaue Artikulation, reduzierte und fehlende Modulation der Lautstärke sowie gestörte Sprechgeschwindigkeit. Ziel der Logopädie ist, die Muskeln für das Stimmvolumen, die Atemtechnik und die Artikulation zu trainieren. Bewusstes Wiedererlernen von Zeitabläufen während der Sprachproduktion und die besondere Beachtung der Artikulationsschärfe sind in diesen Therapien enthalten. Logopädie fördert daher die verbale Kommunikation der Patienten, welche Voraussetzung für die Erhaltung der sozialen Kontakte ist.

Das „Lee Silverman Voice Treatment“ stellt ein auf die Stimme fokussiertes, intensives Trainingsprogramm dar. Das Sprechen wird nach einer Übungshierarchie bis hin zur Ebene freier Konversation trainiert. Eine Verbesserung der Verständlichkeit wird allein über Erhöhen der Sprechlautstärke („think loud/shout“) erzielt. Die jeweiligen Therapieinhalte werden schrittweise in die alltäglichen Sprechsituationen des Patienten übertragen.

## Praktische Therapie

Indikation zur medikamentösen Therapie

Eine symptomatische dopaminerge Therapie sollte dann eingeleitet werden, wenn sich aus der motorischen Symptomatik Folgendes ergibt:

- eine signifikante Beeinträchtigung im Beruf oder in den wesentlichen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) oder
- soziale Einschränkungen oder
- eine signifikante Minderung der Lebensqualität.

Es gibt keine zuverlässigen Daten, die beweisen, dass ein späterer Behandlungsbeginn die Entwicklung von Behandlungskomplikationen hinauszögert. Die Expertengruppe empfiehlt daher die frühe Therapieeinleitung.

Wenn die grundsätzliche Entscheidung zur Therapieeinleitung getroffen ist, so muss die Wahl der Therapiestrategie in jedem Fall individuell unter Berücksichtigung von Alter und Komorbidität getroffen werden. Für eine initiale Behandlung mit Dopamin-Agonisten bei jüngeren Patienten spricht die verminderte Häufigkeit und Schwere von motorischen Spät komplikationen im Verlauf im Vergleich zu einer L-Dopa-Therapie. Andererseits besitzen Agonisten jedoch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als L-Dopa, insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten und sind weniger wirksam als L-Dopa. Wichtige Faktoren für die Lebensqualität sind Schlafstörungen, Schmerzen und Depressionen. Nach vorläufigen Studien spielen allerdings Dyskinesien für die Lebensqualität von Parkinson-Patienten in den ersten 4 Krankheitsjahren keine Rolle. Ob sich dies für spätere Krankheitsstadien ändert, bleibt offen.

Initiale Therapie bei Patienten unter 70 Jahre\* ohne wesentliche Komorbidität

## Therapieeinleitung

a) Standardtherapie: Monotherapie mit einem Dopamin-Agonisten

Die Monotherapie mit einem Dopamin-Agonisten ist die Therapie der ersten Wahl. Auf die Frage, welcher Dopamin-Agonist eingesetzt werden soll, kann keine verbindliche Antwort gegeben werden. Wirksamkeit und Verträglichkeit können interindividuell stark variieren. Praktische Gesichtspunkte, wie die Möglichkeit zur 1x täglichen Gabe bei jungen berufstätigen Patienten oder die Wahl eines Agonisten mit kürzerer Halbwertszeit mit dem Ziel der besseren Steuerbarkeit bei älteren Patienten können ausschlaggebend sein (vgl. **Tabelle 1**).

Hinsichtlich Nebenwirkungen und sicherheitsrelevanten Aspekten siehe „Dopamin-Agonisten“, S. 53. Zu Dosierungsrichtlinien und Äquivalenzdosen siehe **Tabelle 2** und **Tabelle 3**.

Im Einzelfall kann nach Abwägung von Wirksamkeit und potenziellen Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen die vom Hersteller vorgesehene Maximaldosis von Dopamin-Agonisten, insbesondere bei jüngeren Patienten, überschritten werden.

Die angegebenen Äquivalenzdosen beruhen auf klinischer Erfahrung und sind als grober Anhaltspunkt zu verstehen; sie können im Einzelfall erheblich von den angegebenen Dosen abweichen. Außerdem ist zu beachten, dass die Dosis-Wirkung-Beziehung nicht über den gesamten Dosierungsbereich linear ist.

b) Alternativtherapie, wenn ein besonders schneller Therapieeffekt benötigt wird

Wird ein besonders rascher Therapieeffekt benötigt, (z. B. bei Gefahr des Arbeitsplatzverlustes), so kann die Behandlung im Einzelfall auch mit L-Dopa begonnen werden (Durchführung siehe „Initiale Therapie bei Patienten über 70 Jahre“, S. 58).

Nach maximal 4–6 Wochen Beginn einer zusätzlichen Dopamin-Agonisten-Therapie und Reduktion der L-Dopa auf minimal benötigte Dosierung.

c) Alternativtherapie bei milder Symptomatik

Bei geringgradig ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer dopamimetischen Therapie häufig hinausgezögert werden durch:

- Monotherapie mit Amantadin 100 mg morgens. Steigerung: 100 mg alle 3 Tage. Gesamtdosis: bis 400 mg (Amantadin-HCl) oder bis 600 mg (Amantadinsulfat). Die letzte Amantadindosis sollte nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.
- Monotherapie mit Selegilin 5 mg morgens als Einzeldosis.

Bei mangelnder Wirksamkeit einer dopaminergen Therapie sollte immer die Diagnose nochmals überprüft und ein atypisches Parkinson-Syndrom (meist MSA oder PSP) nach Möglichkeit ausgeschlossen werden.

### **Erhaltungstherapie**

a) Dopamin-Agonisten-Monotherapie: Eine Monotherapie mit Dopamin-Agonisten kann im günstigen Fall in einer Minderheit über Jahre zufriedenstellend sein. Ausreichende Dosierungen (siehe **Tabelle 2**) müssen erzielt werden.

b) Kombinationstherapie: Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit, bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet (Eindosierung siehe „Initiale Therapie bei Patienten über 70 Jahre“, S. 58). Ziel ist die ausreichende symptomatische Behandlung bei niedriger, aber wirksamer L-Dopa-Dosis.

Ob und in welchem Umfang zu dieser dopaminergen Basis-Kombinationstherapie im Stadium einer stabilen Therapieantwort ohne Fluktuationen weitere Medikamente zur Behandlung der motorischen Parkinson-Symptomatik hinzugefügt werden sollen, muss im Einzelfall entschieden werden. Eine Polypharmakotherapie sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Initiale Therapie bei Patienten über 70 Jahre\* oder multimorbiden Patienten jeder Altersgruppe

### **Therapieeinleitung**

a) Standardtherapie: L-Dopa-Monotherapie

Beginn: 50 mg L-Dopa morgens

Steigerung: 50 mg alle 3 Tage

Gesamtdosis: 3–4 x 100–200 mg

Die Dosis sollte üblicherweise 600 mg nicht überschreiten.

b) Alternativtherapie bei milder Symptomatik

Bei geringgradig ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer dopamimetischen Therapie manchmal hinausgezögert werden durch die nachfolgenden Medikamente:

- Monotherapie mit **Amantadin** 100 mg morgens Steigerung: 100 mg alle 3 Tage Gesamtdosis: bis 400 mg (Amantadin-HCl) oder bis 600 mg (Amantadinsulfat) Die letzte Amantadindosis sollte nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.

- Monotherapie mit **Selegilin** 5 mg morgens als Einzeldosis

Besonders bei multimorbiden Patienten ist das nicht unerhebliche Nebenwirkungspotenzial beider Medikamente zu beachten.

#### Hinweis

Bei mangelnder Wirksamkeit einer dopaminergen Therapie sollte immer die Diagnose nochmals überprüft und ein atypisches Parkinson-Syndrom (meist MSA oder PSP) nach Möglichkeit ausgeschlossen werden.

#### Erhaltungstherapie

Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplicationen auftreten (s. u.).

#### Hinweis

In allen Therapiesituationen obsolet sind: L-Dopa ohne Decarboxylase-Hemmer, COMT-Hemmer als Monotherapie, Anticholinergika bei alten oder kognitiv eingeschränkten Patienten.

Therapie bei Auftreten von Wirkungsfluktuationen

#### Hypokinetische Wirkungsfluktuationen

##### a) Definition der hypokinetischen Wirkungsfluktuationen

*Wearing off/End-of-dose-Akinese:* Die häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Form der Wirkungsschwankungen ist ein Nachlassen der Medikamentenwirkung ca. 4–6 Stunden nach Einnahme ("wearing-off/end-of-dose-Effekt"). Dieses Phänomen manifestiert sich am häufigsten als:

- nächtliche Akinese,
- frühmorgendliche Akinese vor der ersten Medikamenteneinnahme,
- nachmittägliche Akinese.

Im weiteren Krankheitsverlauf können andere Formen der Fluktuation der Beweglichkeit auftreten:

*"on-off":* Darunter versteht man einen sehr raschen Wirkungsverlust (mit oder ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme), der akzentuiert werden kann durch Resorptionsprobleme bei Nahrungsaufnahme. Die Beweglichkeit kann ähnlich schnell wieder eintreten.

*Freezing:* Plötzliche Blockade des Gehens (häufig beim Passieren von Engstellen) oder Unfähigkeit der Ganginitiierung.

##### b) Therapie der hypokinetischen Wirkungsfluktuationen

*Wearing-off/End-of-dose-Akinese*

Folgende Maßnahmen sind einzeln oder in Kombination möglich:

- Medikamenteneinnahme 30-60 Minuten vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption.
- Zusätzliche Gabe eines Dopamin-Agonisten (bei L-Dopa-Monotherapie) oder Erhöhung der Dopamin-Agonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis).
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers.
- Erhöhung der Zahl der Tagesdosen bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosis.
- Zusätzliche Gabe von Selegilin.
- Umstellung auf L-Dopa-Retardpräparationen.

#### Cave

Variable Resorption am Tage (Mahlzeiten), daher schlechte Steuerbarkeit!

- Bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese: lösliches L-Dopa.
- Tagsüber proteinarme Kost.
- Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung tiefe Hirnstimulation.

*Paroxysmale "On-off"-Fluktuationen*

Zusätzlich zu o.g. Maßnahmen:

- Weniger, dafür höher dosierte L-Dopa-Einzeldosen (können in dieser Krankheitsphase günstiger sein, da jetzt der Effekt einer hohen Einzeldosis für den Patienten wesentlich besser voraussagbar ist).
- Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion).
- Auch diese Fluktuationen sprechen auf die Tiefenhirnstimulation an.
- Intraduodenale L-Dopa-Infusion.

*Freezing*

- Behandlungsstrategien wie bei Wearing-off-/End-of-dose-Akinesien.
- Physikalische Therapie: Gangschulung, Nutzung externer Stimuli (musikalische Taktgeber, Antifreezing-Stock).
- Beim seltenen „On-Freezing“ ist es wichtig, keine weitere Steigerung der dopaminergen Stimulation vorzunehmen, sondern gelegentlich sogar eine Reduktion der Medikamente.
- Die tiefe Hirnstimulation bessert nur die Freezing-Formen, die auch auf (höhere) Dosen von L-Dopa ansprechen.

### **Hyperkinetische Fluktuationen (dopaminerg induzierte Dyskinesien)**

a) Definition der hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen

*On-Dyskinesien* treten bei relativ guter Beweglichkeit auf. Meist choreatische, nicht schmerzhaft Dyskinesien:

- „Peak-dose-Dyskinesien“
- „Plateau-Dyskinesien“ (im On, sistieren mit Beginn der Off-Phase)

*Off-Dyskinesien*: Treten bei niedriger dopaminerg Stimulation im Off auf. Meist schmerzhaft Dystonien.

- „Early-morning“-Dystonie (häufigste Form, in den frühen Morgenstunden).

*Biphasische Dyskinesien*: Treten zu Beginn und/oder am Ende der On-Phase in Zeiten intermediärer Beweglichkeit und wechselnder dopaminerg Stimulation auf.

Oft dystone, seltener ballistische Dyskinesien oder repetitive Bewegungen der Beine oder Arme, die als sehr unangenehm empfunden werden.

b) Therapie der hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen

*Choreatische „Peak-dose“- und „Plateau“-Dyskinesien*

Manche Patienten ziehen es vor, längere Zeit im „on“ zu verbringen, damit aber gleichzeitig vermehrt dyskinetisch zu sein. Diese Form der Dyskinesien spricht meist auf eine Reduktion der dopaminerg Stimulation an, was aber wegen verstärkter Akinese oft nicht toleriert wird. Wenn darüber hinaus eine Therapie der Dyskinesien erforderlich ist:

- Dosisreduktion, soweit möglich,
- zusätzliche Gabe von Amantadin,
- zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (z. B. Entacapon 200 mg zu jeder L-Dopa Dosis),
- zusätzliche Gabe eines Dopamin-Agonisten, gleichzeitige Reduktion der L-Dopa-Dosis,

#### **Cave**

Initial kann es zunächst zu einer Verstärkung der Dyskinesien kommen. Erst bei (mittleren bis) hohen Dopamin-Agonisten-Dosen stellt sich im Verlauf eine Abnahme der Dyskinesien ein.

- falls gegeben, Reduktion oder Absetzen von Selegilin,
- bei therapierefraktären On-Fuß-Dystonien: Botulinumtoxin,
- bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung tiefe Hirnstimulation,
- Apomorphin-Pumpe s.c.,
- duodenale L-Dopa-Infusion.

*Off-Dystonien*

Ziel ist es, die dopaminerg Stimulation zu steigern:



- Dopaminagonist mit längerer Wirkdauer,
- Dopaminagonist zur Nacht,
- zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (z. B. Entacapon 200 mg zu jeder L-Dopa Dosis),
- lösliches L-Dopa in der Akutsituation (Die Bewegungsstörung sistiert typischerweise, sobald der Patient im "On" ist.),
- Apomorphin s. c.,
- L-Dopa-Retardpräparation zur Nacht,
- Amantadin,
- Anticholinergika.

Gegebenenfalls erwägen:

- Baclofen (5-40 mg/d),
- lokale Injektion von Botulinumtoxin (besonders bei Off-Fuß-Dystonien, aber auch gelegentlich bei Torticollis, Blepharospasmus oder anderen Dystonien),
- bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung tiefe Hirnstimulation.

#### *Biphasische Dyskinesien*

Die dopaminerge Stimulation sollte hier relativ hoch und vor allem gleichmäßig sein, was oft durch dann hinzutretende On-Dyskinesien begrenzt wird.

- Höhere dopaminerge Gesamtdosis (fraktioniertes L-Dopa oder Dopamin-Agonisten)
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers
- Lösliches L-Dopa oder Apomorphin s. c., um die Dauer der biphasischen Dyskinesien kurz zu halten.
- Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung tiefe Hirnstimulation.

Spezielle Behandlungsprobleme

#### **Pharmakotherapie des Tremors**

Zunächst Basistherapie, wie oben beschrieben, bis die Symptome Akinese und Rigor ausreichend gebessert sind. Wenn dann noch ein therapiebedürftiger Tremor besteht, werden folgende Therapiemaßnahmen empfohlen:

##### *Ruhetremor*

Anticholinergika

- Biperiden 3 x 2–4 mg
- Bornaprin 3 x 2–4 mg
- Metixen 3 x 2,5–5 (-10) mg
- Trihexyphenidyl 3 x 2–5 mg

#### **Cave**

Anticholinerge Nebenwirkungen, besonders kognitive Störungen bei älteren Patienten.

NMDA-Antagonist

- Budipin 3 x 10 bis 3 x 30 mg

#### **Cave**

Wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerung mit der Folge von lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen sind eine kardiologische Mitbehandlung und eine regelmäßige Kontrolle des EKG erforderlich. Budipin ist nur über kontrollierte Verschreibung verfügbar und wird deswegen als Reservemedikament angesehen.

Falls Emotion oder psychologische Belastung den Ruhetremor deutlich verstärken, zusätzliche Gabe von

1. Beta-Blocker (Propranolol 3 x 20–80 mg)
2. Trizyklische Antidepressiva, soweit auch eine antidepressive Behandlung erforderlich ist.

Bei weiterer Therapieresistenz

## 1. Clozapin 12,5–75 mg

(Reservemedikament! Einzelheiten siehe S. 61, medikamentös induzierte, dopaminetische Psychose)

### **Cave**

Wegen möglicher reversibler Agranulozytose ist eine regelmäßige wöchentliche Kontrolle des Blutbildes notwendig.

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung

- tiefe Hirnstimulation

*Ruhe- und Haltetremor*

- Beta-Blocker
- Propranolol 3 x 20–80 mg
- Primidon 25–250 mg/d, meist genügt abendliche Einnahme

Weitere Details der Tremorbehandlung werden in den Therapieleitlinien zum Tremor abgehandelt.

### **Akinetische Krise**

Identifizierung des Auslösers:

- Dehydrierung,
- Infekt,
- Einnahmefehler,
- Gabe von Neuroleptika,
- Störungen der Resorption,
- Ileus, Diarrhö, Gastroenteritis,
- Antibiotikagabe.

Allgemeine Maßnahmen:

- Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich,
- ausreichende Kalorienzufuhr,
- Thromboseprophylaxe,
- Pneumonieprophylaxe,
- Dekubitusprophylaxe,
- Behandlung internistischer Grunderkrankungen und Komplikationen,
- Fiebersenkung.

Durchbrechung der akinetischen Krise

- Amantadin i.v.

Dosis: 1–2 x 200 mg (über je 3 Stunden)

Maximal: 3 x 200 mg/d

- L-Dopa per nasoduodenaler Sonde, wobei sich die tägliche Dosis an der vorherigen oralen Dosis orientiert. Auch bei Gaben über die Magensonde auf Interaktion mit Sondenkost achten.

Zusätzliche Option unter intensivmedizinischen Bedingungen:

- Apomorphin s. c.

Einmalige Bolusinjektion 2–10 mg

Wirkungseintritt: 10–15 min

Wirkungsdauer: 30–60 min

Weiterführung mit s. c. Dauerinfusion

Initiale Dosierung: 1–2 mg/h; ggf. 8–12 h Pause in der Nacht

Steigerung: 0,5–1 mg/h alle 12 h

Maximale Raten: 10 mg/h (=160–240mg/d)

Gleichzeitige Gabe von Domperidon: nicht notwendig

wenn dopaminerge Langzeittherapie.

### **Medikamentös induzierte Psychose**

Eine exogene, medikamenteninduzierte Psychose kann grundsätzlich durch alle Parkinson-Medikamente verursacht werden. Etwa 10-30 % aller Patienten mit einem Parkinson-Syndrom entwickeln visuelle Verkennungen bis Halluzinationen oder seltener auftretende paranoide Störungen während der Langzeittherapie. Psychotische Symptome kommen bei Patienten mit nichtidiopathischem Parkinson-Syndrom häufiger vor als bei Patienten mit IPS.

Verwirrheitszustände mit Desorientiertheit sind vornehmlich bei Vorliegen einer Demenz oder unter Therapie mit Anticholinergika zu beobachten.

Psychotische Symptome treten in der Regel in der unten genannten zeitlichen Abfolge auf.

Schweregrade medikamentös induzierter psychotischer Erscheinungen:

1. Unruhiger Schlaf, lebhafte Träume
2. Illusionäre Verkennungen
3. Halluzinationen
4. Paranoide Symptome
5. Verwirrheitszustände

Bereits beim Auftreten lebhafter Träume muss an eine beginnende medikamentös induzierte Psychose gedacht werden und kurzfristig eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung erfolgen. Das Auftreten von illusionären Verkennungen/Pseudohalluzinationen erfordert die sofortige Einleitung folgender differenzierter Therapiemaßnahmen.

Allgemeine Maßnahmen:

1. Suche nach akuter Zweiterkrankung,
2. Hydratation und Elektrolyte des Patienten überprüfen, ggf. orale bzw. parenterale Gabe von Flüssigkeiten,
3. frühzeitige antibiotische Behandlung bei febrilen Temperaturen und Verdacht auf bakteriellen Infekt.

Spezifische Maßnahmen:

In jedem Fall muss eine individuelle Risikoabschätzung des therapeutischen Potenzials der Parkinson-Medikation gegenüber dem Psychoserisiko erfolgen. In der Regel ist eine partielle Verschlechterung der Motorik eher zu tolerieren als eine manifest psychotische Symptomatik.

Reduktion von Anti-Parkinson-Medikamenten

Tritt eine Psychose erstmals im Rahmen einer Medikationsänderung auf, sollte zunächst die letzte Änderung der Medikation zurückgenommen werden.

Tritt die Psychose ohne vorherige Medikationsänderung auf, sollte eine Änderung der Medikation in der folgenden Reihenfolge durchgeführt werden:

- Absetzen von Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva
- Absetzen oder Reduktion von Selegilin, Amantadin, Budipin
- Absetzen oder Reduktion von Dopamin-Agonisten
- Absetzen oder Reduktion von COMT-Hemmern
- Als letzte Maßnahme Reduktion von L-Dopa auf die niedrigstmögliche Dosierung

#### **Cave**

Warnung: Die abrupte Beendigung der o.g. Medikationen (besonders Anticholinergika, Amantadin oder trizyklische Antidepressiva mit einer anticholinergen Komponente) können in Einzelfällen zu einem Entzugssyndrom und zur Verschlechterung der Verwirrtheit führen. Bei plötzlichem Absetzen der Dopaminergika kann es zu einer starken Verschlechterung der Motorik kommen.

Therapie mit antipsychotischen Medikamenten

Antipsychotische Medikamente werden immer dann eingesetzt, wenn die Psychose durch Absetzen/Reduktion der Parkinson-Medikamente nicht hinreichend gebessert werden kann oder wenn es zu einer nicht tolerablen Verschlechterung der Motorik kommt. Zum Einsatz kommen bevorzugt atypische Neuroleptika.

Mehrheitlich wird derzeit Clozapin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie medikamentös induzierter Psychosen bei Parkinson-Patienten empfohlen. Die gute Wirksamkeit von Clozapin ist durch mehrere Studien belegt, gleichzeitig kommt es nur in Ausnahmefällen zu einer Verschlechterung der Motorik. Die Tagesdosen liegen mit 12,5–100 mg/Tag für die Behandlung medikamentös induzierter Psychosen deutlich niedriger als die Dosen für die Behandlung der Schizophrenie. Clozapin ist wegen des Agranulozytoserisikos nur zur kontrollierten Verschreibung zugelassen.

Wegen der Restriktionen beim Einsatz von Clozapin, insbesondere wegen des Agranulozytoserisikos wird in jüngerer Zeit aus pragmatischen Gründen z.T. Quetiapin als Alternative eingesetzt. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin bei medikamentös induzierten Psychosen existieren derzeit nur Daten aus Pilotstudien. Diese Studienergebnisse und die bislang vorliegenden klinischen Erfahrungen sind allerdings vielversprechend.

In einer 12-wöchigen open-label-Studie an 45 Parkinson-Patienten mit dopaminerg induzierter Psychose, die randomisiert Clozapin oder Quetiapin erhalten haben, zeigten sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit. Die mittlere Dosis von Quetiapin war 91 mg, von Clozapin 26 mg.

Die Verwendung von anderen sog. atypischen Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Sulpirid, Thioridazin oder auch Melperon und ähnlichen niederpotenten Neuroleptika wird nicht empfohlen, da diese Medikamente ausgeprägte akinetisch rigide Symptome, auch in niedrigen Dosen, hervorrufen können.

Praktisches Vorgehen:

- Clozapin: Initiierung von 6,25–12,5 mg zur Nacht, wenn notwendig Dosissteigerung bis zu 100 (125) mg /d; 2/3 der Dosis zur Nacht, 1/3 über den Tag verteilt (↑).
- Quetiapin: 25–50 mg Quetiapin zur Nacht, Dosiserhöhung um 25 mg jeden 2.-3. Tag bis zu einem Maximum von 2 x 125 mg/d, unter EKG-Kontrolle.
- Bei ungenügender Wirkung oder Auftreten eines akinetisch-rigiden Syndroms: Umstellung auf Clozapin.
- Bei ausgeprägter Psychose, insbesondere bei ausgeprägter Halluzinose, Verwirrtheit oder delirantem Syndrom kann kurzfristig Clomethiazol gegeben werden.
- Zur reinen Sedierung kann vorübergehend Lorazepam 0,5–1,0 mg verabreicht werden, das Risiko gelegentlich auftretender paradoxer Reaktionen ist zu beachten.

Kontraindiziert sind alle hochpotenten klassischen Neuroleptika, da diese bereits in geringen Dosen die akinetisch-rigiden Beschwerden erheblich verstärken können.

## Depression

Die Häufigkeit depressiver Symptome liegt bei 20–40% aller Patienten. Es besteht keine klare Korrelation zwischen dem Grad der motorischen Behinderung und der Ausprägung der depressiven Symptomatik. Die depressive Symptomatik kann somit auch nach Einleiten einer erfolgreichen dopaminetischen Therapie fortbestehen. Häufig wird deshalb eine zusätzliche antidepressive Therapie notwendig.

Antidepressive Eigenschaften werden z.T. auch dopaminergen Substanzen, wie L-Dopa, Pramipexol oder Selegilin, zugeschrieben, ohne dass diese bislang in ausreichend kontrollierten Studien an Parkinson-Patienten belegt wurden. Zur Wirksamkeit von Antidepressiva liegen kontrollierte Studien kaum vor, so dass sich die Empfehlungen zum Einsatz von Antidepressiva überwiegend auf klinische Erfahrung gründen. Verwendet werden Antidepressiva aus den folgenden verschiedenen Substanzgruppen.

*Trizyklische Antidepressiva* (↑):

- Amitriptylin (75-max. 150 mg/d)
- Doxepin (75-max. 150 mg/d)
- Desipramin (bis 100 mg/d)
- Nortriptylin (bis 150 mg/d)

### Cave

Trizyklische Antidepressiva können wegen anticholinergischer Nebenwirkungen mit Psychoserisiko schlecht verträglich sein.

*SSRIs* (↔):

- Paroxetin (bis 40 mg/d)
- Sertralin (bis 50 mg/d)

Anmerkung: SSRIs besitzen keine anticholinergen Nebenwirkungen.

**Cave:**

SSRIs dürfen nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden.

MAO-A-Hemmer (↑):

- Moclobemid (600 mg/d)

**Cave**

Moclobemid (600 mg/d) darf nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden.

Andere (↔):

- Mirtazapin (15–30 mg/d, in niedriger Dosierung schlafanstoßende Wirkung)
- Venlafaxin (bis 150 mg/d)
- Reboxetin (bis 12 mg/d)

**Cave**

Venlafaxin darf nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden.

Kontraindiziert sind wie in der Psychotherapie alle herkömmlichen Neuroleptika, da diese bereits in geringen Dosen die akinetisch-rigiden Beschwerden verstärken können. Auch Lithium kann zu einer derartigen Verschlechterung führen.

**Demenz**

Circa 30–40% der Parkinson-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine Demenz. Das Erscheinungsbild der Demenz bei Parkinson-Patienten überschneidet sich mit den kognitiven Defiziten der Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB; siehe „Demenz vom Lewy-Körper-Typ“, S. 67). Im Vordergrund der Parkinson-Demenz stehen Aufmerksamkeitsdefizite sowie Einschränkungen in den Exekutiv- und visuospatialen Funktionen. Gedächtnisstörungen beziehen sich meist weniger auf das Speichern als vielmehr auf den Abruf von Inhalten.

Im Gegensatz zur DLB existieren für die Demenz bei der Parkinson-Krankheit keine formalen klinischen Diagnosekriterien. Obwohl die klinische Differenzialdiagnose zwischen den beiden Demenzentwicklungen kontrovers diskutiert wird, richtet sich die Differenzierung häufig nach einer „1-Jahres-Regel“. Dabei wird für die DLB gefordert, dass die dementielle Entwicklung spätestens innerhalb des ersten Jahres nach Beginn des Parkinson-Syndroms auftritt (DLB-Diagnosekriterien siehe „Demenz vom Lewy-Körper-Typ“, S. 67).

Die bereits in einigen offenen Studien nachgewiesene Wirksamkeit des Cholinesterase-Hemmers Rivastigmin (3–12 mg) auf kognitive Funktionen bei Parkinson-Patienten konnte in einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multizenterstudie bestätigt werden (↑), ohne dass es zu einer signifikanten Verschlechterung der UPDRS-Werte kam. Nur kleine placebokontrollierte oder offene Studien liegen zur Wirksamkeit der Cholinesterase-Hemmer Tacrin, Donepezil und Galantamin vor.

**Cave**

Bei Parkinson-Patienten mit Demenz sollten Medikamente mit anticholinergischer Wirkung vermieden werden. Anticholinergika können zu einem akuten deliranten Syndrom führen. Weiterhin steigt das Risiko einer dopaminerg induzierten Psychose bei Vorliegen eines dementiellen Syndroms.

**Autonome Funktionsstörungen**

Schwere autonome Störungen, die zu Beginn oder in einem frühen Erkrankungsstadium auftreten, sprechen gegen die Diagnose eines IPS und für eine MSA. Störende vegetative Symptome können sich jedoch auch bei Patienten mit IPS entwickeln, dann meist erst im Erkrankungsverlauf.

*Orthostatische Hypotension*

Eine orthostatische Hypotonie tritt häufig erst bei der Eindosierung von L-Dopa oder einem Dopamin-Agonisten erstmals auf. Bis zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber der dopamimetischen Therapie werden folgende Maßnahmen empfohlen:

- Domperidon 3 x 10–20 mg/d
- Tragen von Kompressionsstrümpfen
- Salzreiche Diät
- Schlafen mit angehobenem Oberkörper in der Nacht
- Vorsichtiges und langsames Aufstehen aus dem Liegen bzw. Sitzen

Bei Persistenz der Beschwerden oder Versagen der oben genannten Maßnahmen empfehlen wir Fludrokortison (0,05–0,3 mg zur Nacht).

Therapien mit Ephedrin, Midodrin, Octreotid und Yohimbin zeigen keine konstant positiven Behandlungseffekte.

#### *Blasenfunktion*

Circa 60% der Patienten mit IPS leiden unter Blasenstörungen. Alters- und geschlechtsspezifische Ursachen müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Zu den Blasensymptomen beim IPS zählen Harndrang, eine erhöhte Miktionsfrequenz sowie Nykturie. Die häufigste Form der Blasenstörung ist eine Detrusorhyperaktivität, die klinisch als Dranginkontinenz ohne Restharnbildung imponiert. Detrusorhypoaktivität ist bei Parkinson-Patienten selten und dann meist medikamentös durch Anticholinergika oder trizyklische Antidepressiva hervorgerufen. Eine ausgeprägte Inkontinenz bei IPS findet sich ebenfalls nur selten und ist allenfalls ein Symptom im deutlich fortgeschrittenen Stadium oder auf die Akinese zurückzuführen.

Therapie der Detrusorhyperaktivität:

Oxybutynin 2 x 2,5–5 mg/d (unter Kontrolle des Restharns).

#### **Cave**

Aufgrund der anticholinergen Wirkung von Oxybutynin kann es in Einzelfällen zu psychotischen Erscheinungen kommen.

Therapie der Detrusorhypoaktivität:

Ob Cholinergika, wie Carbachol oder Azetylcholinesterase-Inhibitoren (Galantamin, Donezepil, Rivastigmin) bei Einsatz für dieses Symptom zu einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome führen, wurde bisher nicht detailliert untersucht. Daher sollte die Anwendung dieser Medikamente mit Vorsicht erfolgen.

Bei ausgeprägter Restharnbildung (> 150 ml) Selbstkatheterisierung. In einem fortgeschrittenen Stadium kann ein Dauerkatheter oder besser ein suprapubischer Katheter notwendig werden.

#### *Männliche Sexualfunktion*

Häufig stellen Medikamente (Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva, Beta-Blocker) die Ursache einer Störung der männlichen Sexualfunktion dar, sie tritt aber auch spontan auf. Eine früh im Verlauf auftretende Impotenz sollte allerdings den Verdacht auf eine Multisystematrophie lenken. Die häufigsten Beschwerden der männlichen Sexualfunktion sind Erektionsstörungen. Gelegentlich berichten Patienten über Besserung unter Therapie mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten. Diese Medikamente führen bei einem Teil der Patienten zu einer gesteigerten Libido.

Therapie der erektilen Dysfunktion:

- Yohimbin 2 mg eine Stunde vor Geschlechtsverkehr
- Sildenafil 50 mg eine Stunde vor Geschlechtsverkehr
- Tadalafil 10 mg 1/2–12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr
- Intrakavernosale Injektion von Papaverin
- Penis-Implantat
- Gegebenenfalls Versuch mit Apomorphin sublingual oder als subkutane Injektion

#### *Gastrointestinale Funktionsstörungen*

Neben Schluckstörungen ist die Entleerung des Magens bei Patienten mit IPS häufig verzögert. Eine Therapie mit L-Dopa, Dopamin-Agonisten, Anticholinergika, trizyklischen Antidepressiva, Amantadin und Antihistaminika kann dieses Symptom verstärken und zu verminderter Bioverfügbarkeit der Medikamente führen. Domperidon (3 x 10–20 mg/d) besitzt hierbei eine motilitätssteigernde Wirkung.

Circa 1/3 der unter 60-Jährigen und 2/3 der über 60-Jährigen sind von Erkrankungen der intestinalen Funktion, besonders Obstipationen, betroffen. Diese nehmen mit steigendem Alter zu. Anticholinergika und Amantadin verstärken Häufigkeit und Intensität der Obstipation.

Therapie der Obstipation:

- Steigerung der Einnahme von Flüssigkeiten und Ballaststoffen
- Steigerung der körperlichen Aktivität
- Polyethylenglykol (Macrogol), Beginn mit 1–3 Beuteln/d. Nach einigen Wochen Reduktion auf 1/2–1 Beutel/d

#### *Sialorrhoe*

Patienten mit IPS klagen häufig über Sialorrhoe, die durch die Akinese beim Schlucken hervorgerufen wird. Zur Besserung der Beschwerden empfehlen wir folgende Maßnahmen:

- Optimierung der dopamimetischen Therapie, da L-Dopa und Dopamin-Agonisten die Sialorrhoe durch Behandlung der Akinese verbessern.
- Einsatz von Anticholinergika (z. B. Biperiden 2 mg/d) oder peripher wirksamer Anticholinergika wie Atropin-Derivate (Scopolamin-Plaster), da sie die Speichelproduktion reduzieren.

#### **Cave**

Die Speichelproduktion ist beim Parkinson-Patienten an sich reduziert.

Bei Persistenz der Beschwerden: Bestrahlung der Speicheldrüsen oder lokale Injektionen von Botulinum-Toxin.

## **Anhang**

Der folgende Abschnitt behandelt neurodegenerative Erkrankungen, die ein Parkinson-Syndrom als Teilsymptomenkomplex führen.

### **Andere degenerative Erkrankungen**

Die nachfolgend aufgelisteten Krankheitsbilder stellen eigenständige Entitäten mit akinetisch-rigider Störung dar, bei denen zusätzliche, über ein PS hinausgehende, neurologische Symptome vorliegen:

- Multisystem-Atrophien (MSA),
- progressive supranukleäre Blickparese („progressive supranuclear palsy“, PSP),
- kortikobasale Degeneration (CBD),
- Demenz vom Lewy-Körper-Typ („diffuse Lewy body disease“, DLB), siehe Klassifikation, S. 67.

Sämtliche unten angegebenen Therapieempfehlungen beruhen auf Ergebnissen von Pilotstudien, die weder placebokontrolliert noch randomisiert noch prospektiv durchgeführt worden sind, sowie auf empirischen Erfahrungswerten.

Da die medikamentöse Behandlung bei allen Krankheiten häufig nur eine geringe Wirksamkeit zeigt, sollten auf jeden Fall ergänzende Maßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie, Logotherapie und psychosoziale Maßnahmen ergriffen werden.

### *Multisystematrophie, Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)*

#### Diagnosekriterien

Die **Tabellen 4** und **5** zeigen die nach einer Internationalen Konsensuskonferenz von Gilman u. Mitarb. 1999 publizierten Diagnosekriterien.

#### Medikamentöse Therapie

Eine eigenständige medikamentöse Behandlung ist nicht bekannt. Bei einem Teil der Patienten verbessern aber, vor allem in der Initialphase, L-Dopa und Dopamin-Agonisten sowie Amantadin die extrapyramidalmotorische Symptomatik in begrenztem Umfang. Es existieren keine spezifischen Behandlungsverfahren für die Kleinhirnfunktionsstörungen und die Pyramidenbahnbeteiligung im Rahmen der MSA.

Im Gegensatz zu Patienten mit der Parkinson-Krankheit reagieren etwa zwei Drittel der MSA-Patienten nicht oder nur sehr gering auf eine Behandlung mit L-Dopa. Ein geringer Effekt ist in der Regel besser zu erkennen, wenn die Substanz abgesetzt wird. Das restliche Drittel zeigt eine mittlere bis gute Antwort auf L-Dopa. Etwa 10% aller Patienten mit MSA berichten über eine Besserung der Symptome, wie sie sonst nur bei der Parkinson-Krankheit beobachtet wird. Jede Art von Reaktion auf L-Dopa nimmt in der Regel jedoch über 1–2 Jahre ab. Die Tatsache, dass bis zu einem Drittel aller Patienten mit MSA-P auf

L-Dopa ansprechen, rechtfertigt es, in jedem Fall einen Therapieversuch mit einer ausreichenden Tagesdosis (bis 1000 mg) vorzunehmen. In sehr seltenen Fällen können MSA-Patienten, die auf eine adäquate Dosis von L-Dopa nicht reagieren, eine Besserung auf die Gabe von Dopamin-Agonisten erfahren. Um eine Verschlechterung der orthostatischen Hypotonie zu vermeiden, sollte das Eindosieren von L-Dopa oder Dopamin-Agonisten unter Domperidon-Schutz geschehen. Reagiert der Patient weder auf L-Dopa noch auf Dopamin-Agonisten, kann Amantadin versucht werden. Bezüglich des Einsatzes anderer Antiparkinson-Mittel gibt es keine empirische Grundlage.

#### **Cave**

Alle Parkinson-Medikamente können die autonomen Funktionen verschlechtern.

#### Dopaminerg

- L-Dopa, bis zu 1000 mg/d Beginn: 50 mg L-Dopa morgens Steigerung: 50 mg alle 3 Tage
- Ggf. zusätzlich Dopamin-Agonist (s.o.)

Wenn  $\geq 6$  Monate unwirksam, sollte Therapie abgebrochen werden.

- Amantadin

Amantadin 3 x 100–200 mg/d

Möglicherweise günstige Wirkung auf Ataxie

Als Monotherapie oder Kombination mit L-Dopa oder

Dopamin-Agonisten

Weitere Maßnahmen

Blepharospasmus

- Botulinumtoxin A

Inspiratorischer Stridor

- Botulinumtoxin A (in Einzelfällen)
- Tracheostomie (bei  $\leq 5\%$  aller MSA-Patienten erforderlich)
- Perkutane endoskopische Gastrektomie (PEG)

Symptomatische orthostatische Hypotension

- Stützstrümpfe
- Erhöhte Salzzufuhr
- Schlafen mit erhöhtem Oberkörper
- Langsames Aufstehen
- Fludrocortison 1–3 x 0,1 mg/d
- Midodrin 15–30 mg

Dranginkontinenz

- Oxbutynin 2–3 x 2,5–5 mg/d
- Regelmäßige Restharnkontrolle obligat.

### *Progressive supranukleäre Blickparese*

#### Diagnosekriterien

Folgende Diagnosekriterien wurden nach einer internationalen Konsensuskonferenz 1996 publiziert (Litvan et al. 1996; **Tabellen 6 und 7**). Nach Williams et al. (2005) lassen sich klinisch zwei Phänotypen der PSP unterscheiden: Richardson's-Syndrom (RS) und PSP-Parkinson-Syndrom (PSP-P). Das letztere Syndrom ist durch einen asymmetrischen Beginn, Tremor und eine initial mäßige therapeutische Antwort auf L-Dopa-Gabe charakterisiert.

#### Medikamentöse Therapie

Maximal 10% der Patienten mit PSP (vermutlich PSP-P-Typ nach Williams et al. 2005) profitieren von einer Behandlung mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten. Der Effekt ist in der Regel gering und nicht lange andauernd. Ähnlich ernüchternd sind die Ergebnisse mit Anticholinergika. In Einzelfällen wird eine leichte Abnahme der Beschwerden unter Amantadiningabe beobachtet. Initial leichte bis mittelgradige Verbesserungen werden auch bei einem Teil der Patienten mit Amitriptylin beobachtet.



Die Veränderungen können entweder nur einzelne klinische Symptome, wie die Okulomotorikstörung, andererseits aber das Gesamtbild betreffen. In jedem Fall erscheint diese Substanz für die Therapie der Affektinkontinenz und der psychomotorischen Verlangsamung geeignet.

#### **Cave**

Dopaminergika und Amantadin beinhalten ein erhebliches Psychoserisiko.

#### Dopaminerg

- L-Dopa, bis zu 1000 mg/d Beginn: 50 mg L-Dopa morgens Steigerung: 50 mg alle 3 Tage
- Ggf. zusätzlich Dopamin-Agonist (s. o.)

Wenn  $\geq 6$  Monate unwirksam, sollte Therapie abgebrochen werden.

- Amantadin

Amantadin 3 x 100–200 mg/d: als Monotherapie oder

Kombination mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten

#### Antidepressiva

- Amitriptylin 75-max. 150 mg/d
- ggf. SSRIs (Therapieempfehlung siehe „Depression“, S. 62)

#### Weitere Maßnahmen

#### Blepharospasmus

- Botulinumtoxin A

Schwere Dysphagie: Ernährung über gastroduodenale

Sonde

### *Kortikobasale Degeneration*

#### Diagnosekriterien

Bislang sind noch keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien definiert worden. Die CBD ist durch ein nicht auf L-Dopa ansprechendes PS mit zusätzlichen atypischen Symptomen gekennzeichnet (alien-limb-Phänomen, fokale Dystonien, Myoklonie, irregulärer Halte- und Aktionstremor).

#### Medikamentöse Therapie

Kontrollierte Studien zur Therapie der CBD sind bislang noch nicht durchgeführt worden. Die Krankheit kann in ihrem Verlauf nicht aufgehalten werden. Dennoch sollte versucht werden, einzelne Aspekte der Erkrankung symptomatisch zu behandeln. Als effektivstes Medikament stellte sich L-Dopa in Verbindung mit einem Decarboxylase-Hemmer heraus. Bei der Beurteilung des Therapieeffekts ist allerdings auf eine ausreichend hohe Dosierung von L-Dopa zu achten. Der Einsatz von Dopamin-Agonisten erscheint in der Therapie der CBD derzeit nicht gerechtfertigt.

Der Myoklonus besserte sich in etwa 23% der Fälle auf die Gabe von Benzodiazepinen, d. h. üblicherweise von Clonazepam. Betablocker wie Propranolol können den Aktions-/Haltetremor im Frühstadium leicht bessern, ihre Wirkung nimmt jedoch mit fortschreitender Erkrankung ab, insbesondere wenn der Tremor durch einen Myoklonus überlagert wird.

#### Dopaminerg

- L-Dopa, bis zu 1000 mg/d

Beginn: 50 mg L-Dopa morgens

Steigerung: 50 mg alle 3 Tage

Wenn  $\geq 6$  Monate unwirksam, sollte Therapie abgebrochen werden.

#### Benzodiazepine bei Myokloni

- Clonazepam-Versuch 2–6 mg/d Betablocker bei Aktions-/Haltetremor
- Propranolol-Versuch 80–120 mg/d, Maximaldosis 320 mg/d

#### Dystonie

- Botulinumtoxin A ( bei schmerzhaften Arm- und Handdystonien effizient)

- Baclofen-Versuch 40 mg/d (Senkung des Muskeltonus)

### *Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB)*

Hinsichtlich ausführlicher Informationen zu Diagnose und Therapie der Demenz vom Lewy-Körper-Typ verweisen wir weiterhin auf die Leitlinie „Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen“.

#### Diagnosekriterien

Obwohl die klinische Differenzialdiagnose gegenüber der Parkinson-Krankheit mit Demenzentwicklung kontrovers diskutiert wird (siehe „Demenz“, S. 62), gelten weiterhin die 1996 nach einer Internationalen Konsensuskonferenz publizierten Diagnosekriterien (McKeith et al., 1996).

A. Progressive kognitive Einbuße, die mit der normalen sozialen oder beruflichen Funktion interferiert:

Eine prominente oder persistierende Gedächtnisstörung muss in den frühen Stadien der Erkrankung nicht vorhanden sein, tritt aber bei Fortschreiten der Erkrankung meist auf.

Defizite sind besonders bei Tests der Aufmerksamkeit, der frontalen subkortikalen Fähigkeiten und der räumlich-visuellen Fähigkeit nachzuweisen.

B. Zwei der folgenden Hauptsymptome sind wesentlich für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB (ein Hauptsymptom ist notwendig für die Diagnose einer möglichen DLB):

- fluktuierende Bewusstseinslage (Aufmerksamkeit und Wachheit),
- wiederkehrende visuelle Halluzinationen, die typischerweise geformt und detailliert sind,
- spontane Parkinson-Symptomatik.

C. Befunde, die die Diagnose unterstützen:

- häufige Stürze,
- Synkope,
- transienter Bewusstseinsverlust,
- Empfindlichkeit auf Neuroleptika,
- Wahn,
- Halluzinationen in anderen Modalitäten.

D. Befunde, die die Diagnose wenig wahrscheinlich machen:

- Schlaganfall,
- andere medizinische oder neurologische Erkrankungen.

#### Medikamentöse Therapie

Die motorische Beschwerdesymptomatik im Rahmen des Parkinson-Syndroms spricht meist initial gut auf dopaminerge Therapie an. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit dopaminerger Substanzen liegen derzeit nicht vor. Aufgrund der Gefahr des Auftretens bzw. der Entgleisung der psychotischen Symptomatik sollte L-Dopa in möglichst niedriger Dosierung (ggf. in Kombination mit einem COMT-Hemmer) den Dopamin-Agonisten immer vorgezogen werden.

Kognitive Funktionen und Halluzinationen können sich bei der DLB unter Cholinesterase-Hemmern bessern. Eine doppelblinde placebokontrollierte Multizenterstudie zur Wirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern bei DLB-Patienten liegt allerdings nur für Rivastigmin (↑) vor. Zur Behandlung der Halluzinationen stehen atypische Neuroleptika zur Verfügung. Konventionelle Neuroleptika dürfen bei Patienten mit DLB aufgrund der Gefahr extrapyramidaler Krisen nicht eingesetzt werden.

#### *Motorik*

##### Dopaminerg

- L-Dopa: Beginn: 50 mg L-Dopa morgens Steigerung: 50 mg alle 3 Tage Gesamtdosis: 3–4 x 100–200 mg
- Gegebenenfalls in Kombination mit einem COMT-Hemmer (z. B. Entacapon 200 mg zu jeder L-Dopa Dosis)
- Dopamin-Agonisten vermeiden (können Auftreten von Halluzinationen fördern)

*Demenz/Halluzinationen*

Cholinesterase-Hemmer

- Rivastigmin: 3–12 mg/d (↑)
- Donepezil: 5–10 mg/d
- Galantamin: 8–16 mg/d

*Halluzinationen*

Atypische Neuroleptika

- Clozapin: 6,25–50 mg/d
- Quetiapin: 25–150 mg/d

#### **Cave**

Andere Neuroleptika verstärken oft die akinetisch-rigide Symptomatik dramatisch.

## **Verfahren zur Konsensbildung**

Die Leitlinie ist in der vorliegenden Version eine Leitlinie der 2. Stufe, d. h. sie ist einer formalen Konsensusfindung im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen des Kompetenznetzes Parkinson und folgender Organisationen (DPG, BDN) entsprungen.

Es wird angestrebt, dass in der nächsten Auflage alle wesentlichen Elemente einer systematischen Leitlinienentwicklung (3. Stufe; evidenzbasierte Begründungen, Entscheidungsanalysen etc.) enthalten sind.

Diese Leitlinie gilt für 2 Jahre oder bis zur Revision dieser Leitlinie.

## **Expertengruppe**

*Dr. K. M. Eggert, Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg*

*Prof. Dr. G. Deuschl, Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel*

*Prof. Dr. T. Gasser, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Neurologische Klinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen*

*Prof. Dr. W. H. Oertel, Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg*

*PD Dr. G. Arnold, Städtisches Krankenhaus Sindelfingen*

*PD Dr. H. Baas, Klinik für Neurologie, Klinikum Stadt Hanau*

*PD Dr. R. Dodel, Klinik für Neurologie, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn*

*Prof. Dr. H. M. Mehdorn, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel*

*Prof. Dr. H. Przuntek, Klinik für Neurologie, Ruhr Universität Bochum*

*Prof. Dr. H. Reichmann, Klinik für Neurologie, Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden*

*Prof. Dr. P. Riederer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Neurochemie, Bayerische Julius Maximilians Universität Würzburg*

*PD Dr. S. Spieker, Neurologische Klinik, Städtisches Klinikum Dessau*

*Prof. Dr. C. Trenkwalder, Paracelsus Elena Klinik Kassel*

**Federführend:** *Prof. Dr. W. H. Oertel, Sprecher des Kompetenznetzes Parkinson, Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg, Tel. 06421 28–65272*

[e-mail: oertelw@med.uni-marburg.de](mailto:oertelw@med.uni-marburg.de)

## Literatur

1. Burn D. J., McKeith I. G. (2003): Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 20, Sep 18 Suppl 6, 72–79.
2. Deuschl, G., J. Volkmann, P. Krack (2002): Deep brain stimulation for Movement Disorders. *Movement Disorders*, Vol. 17, Suppl. 3, 1–211.
3. Eggert, K., P. Odin, T. Gasser, T. Meinertz, R. H. Strasser, A. Osterspey, G. Deuschl, W. H. Oertel (2005): Herzklappenerkrankungen und andere fibrotische Reaktionen als Nebenwirkung von Dopamin-Agonisten: Klinische Konsequenzen beim jetzigen Stand (8/2004) der Erkenntnisse. *DÄB*, Jg. 102, 1–2, 10. Januar.
4. Emre, M., D. Aarsland, A. Albanese et al. (2004): Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 351, 2509–2518.
5. Gerlach, M., H. Reichmann, P. Riederer (2003): *Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen, Klinik, Therapie*, Springer Verlag, Wien, 2. Auflage, 1–298.
6. Gilman, S., P. A. Low, N. Quinn et al. (1999): Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.* 163, 94–98.
7. Goetz, C. G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. (2005): Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement Disorders*, Vol. 20, Suppl. 5, 523–539.
8. Goetz, C. G., W. C. Koller, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, M. F. Brin, A. J. Lees, A. Lozano, Y. Mizuno, J. Nutt, W. H. Oertel, C. W. Olanow, E. Tolosa (2002): Management of Parkinson's disease. An evidence based review. *Movement Disorders*, Vol. 17, Suppl. 4, 1–166.
9. Holloway, R. G., I. Shoulson, S. Fahn et al. (2004): Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.* 61, 1044–1053.
10. Litvan, I., Bhatia KP, Burn D. J., Goetz C. G., Lang A. E., McKeith I., Quinn N., Sethi K. D., Shults C., Wenning G. K. (2003): Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003, 18, 467–86.
11. Litvan, I., Y. Agid, D. Calne et al. (1996): Clinical Research Criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 47, 1–9.
12. McKeith I, Del Ser T., Spano P., Emre M., Wesnes K., Anand R., Cicin-Sain A., Ferrara R., Spiegel R. (2000): Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled, international study. *Lancet* 356 (9247), 2031–2036.
13. McKeith I. G., Galasko D., Kosaka K., Perry E. K., Dickson D. W., Hansen L. A., Salmon D. P., Lowe J., Mirra S. S., Byrne EJ, Lennox G., Quinn N. P., Edwardson J. A., Ince P. G., Bergeron C., Burns A., Miller B. L., Lovestone S., Collerton D., Jansen E. N., Ballard C., de Vos R. A., Wilcock G. K., Jellinger K. A., Perry R. H. (1996): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113–1124.
14. Oertel, W. H., J. Schulz (2003): Parkinson-Syndrom. In: Brandt, T., J. Dichgans, H. C. Diener (Hrsg.): *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Kapitel H 2, 4. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart. 847–880.
15. Rascol, O., C. Goetz, W. Koller, W. Poewe, C. Sampaio (2002): Treatment interventions for Parkinson's disease: An evidence based assessment. *Lancet* 359 (9317), 1589–1598.
16. Williams, D. R., De Silva, R., Paviour, D. C., Pittmann, A., Watt, H. C., Kilford, L., Holton, J. L., Revesz, T., Lees, A. J. (2005) Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128, 1247–1258.