

Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie

Was gibt es Neues?

- Unter der Dauereinnahme von Pergolid und Cabergolin wurden z. T. schwerwiegende Herzklappenfibrosen beschrieben. Systematische Untersuchungen mit fehlender Evidenz von Herzklappenveränderungen unter Non-Ergot-Dopaminagonisten sprechen für ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Herzklappenimmobilität unter Ergot-Dopaminagonisten mit hoher Affinität zum serotonergen 5-HT_{2b}-Rezeptor. Wenngleich die klinische Relevanz dieser Beobachtung diskussionswürdig ist, haben die Hersteller der Präparate mitgeteilt, dass Pergolid und Cabergolin ausschließlich als Second-Line-Dopaminagonisten verwendet werden dürfen. Unklar bleibt jedoch, ob dies eine für alle Dopaminagonisten mit Affinität zum 5-HT_{2b}-Rezeptor gemeinsame Komplikation darstellt. Sowohl Inzidenz, Prävalenz, Pathogenese als auch Dosis- oder Einnahmedauerabhängigkeit und Reversibilität dieser Veränderungen sind bislang nicht geklärt. Empfehlungen zur Vorgehensweise beim Einsatz von Ergot-Dopaminagonisten finden sich auf Seite 88f.
- Die tiefe Hirnstimulation ist fester Bestandteil der Therapie und gilt als eine potente Behandlungsmethode der Parkinson-Krankheit im fortgeschrittenen Stadium mit L-Dopa-sensitiven Fluktuationen. In einer randomisierten Studie des Kompetenznetzes Parkinson wurde erstmalig nachgewiesen, dass bei mit Medikamenten schwierig einzustellender Parkinson-Krankheit mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien die Nucleus-subthalamicus-Stimulation der oralen medikamentösen Therapie in Hinblick auf Verbesserung der Krankheitssymptome, der Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität signifikant überlegen ist.
- Der orale Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin wurde 2006 zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei der Parkinson-Krankheit zugelassen. Seit Ende 2007 liegt Rivastigmin als transdermale Applikationsform vor.
- Der transdermal applizierbare Non-Ergot-Dopaminagonist Rotigotin, der orale Non-Ergot-Dopaminagonist Piribedil, die retardierte Freisetzungsform des oralen Non-Ergot-Dopaminagonisten Ropinirol sowie der MAO-B-Hemmer Rasagilin stehen zur Monotherapie beim Frühstadium der Parkinson-Krankheit als auch zur Kombinationstherapie mit L-Dopa im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zur Verfügung.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Parkinson Patienten unter 70 Jahren ohne wesentliche Komorbidität: Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten (**A**). Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopaminagonisten oder Unverträglichkeit von Dopaminagonisten, bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet (**A**).
- Parkinson Patienten über 70 Jahre oder multimorbide Patienten: Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit L-Dopa (**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-Dopaminagonisten 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-Dopaminagonisten sollten halbjährlich einer körperlichen Untersuchung mit Auskultation des Herzens und der Lunge, jährlich einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen werden (**A**).
- Patienten mit medikamentös ausbehandelten Fluktuationen profitieren unter der tiefen Hirnstimulation bezüglich Beweglichkeit und Lebensqualität (**A**).

Einführung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 100– 200/100000 Einwohner in Deutschland eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den über 65-jährigen liegt die Prävalenz bei 1.800/100000. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist in Zukunft mit einer weiter steigenden Zahl an 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 wurden in den letzten Jahren Therapiestrategien entwickelt, 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 Handlungsrichtlinie.

Ziele und Anwendungsbereich

Die vorliegende Leitlinie ist eine nationale Leitlinie. Sie soll eine Entscheidungshilfe für die Betreuung (Diagnostik und Therapie) von Parkinson-Patienten im ambulanten und stationären nervenärztlich-/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.

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.

Verantwortlichkeit

Das Kompetenznetz Parkinson (KNP e.V.) 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) wurden an der Konsensus-Bildung beteiligt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie wurde im Abschnitt über die neurochirurgische Therapie einbezogen. Jeweils ein Vertreter der österreichischen und

schweizerischen Fachgesellschaft für Neurologie bzw. Parkinson-Gesellschaft wurden ernannt, um ggf. abweichende Empfehlungen oder spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz aufzuführen.

Evidenzniveau

Die Leitlinie ist in der vorliegenden Version eine Leitlinie der 2. Stufe, d. h., sie ist einer formalen Konsensusfindung im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen des KNP 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.

Gültigkeitsdauer

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

Definition und Klassifikation

Definition

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

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

- 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:

1. Das **idiopathische** Parkinson-Syndrom (IPS, Parkinson-Krankheit, ca. 75% aller PS) wird hinsichtlich der klinischen Symptome in folgende Verlaufsformen eingeteilt:
 - Akinetisch-rigider Typ
 - Äquivalenz-Typ
 - Tremordominanz-Typ
 - Monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante)
 - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK, siehe S. 107)

2. **Familiäre** Formen des Parkinson-Syndroms
3. **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
 - Essenzieller Tremor
4. 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 (DLK) (Variante des IPS). Die DLK ist höchstwahrscheinlich eine weitere Verlaufsform des IPS (siehe S. 107).

Diagnostik

Diagnostische Kriterien

Die klinische Diagnose eines IPS erfolgt in 5 Schritten:

1. Es wird das Vorliegen eines PS nachgewiesen.
2. Es wird das Vorliegen eines symptomatischen PS oder häufiger Differenzialdiagnosen ausgeschlossen.
3. Es werden typische Warnsymptome für das Vorliegen einer nichtidiopathischen Erkrankung beachtet.
4. Es wird das Vorliegen einer familiären Form des IPS erfragt.
5. Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das idiopathische PS, soweit möglich, durch ergänzende Kriterien bestätigt.

1. Schritt: Diagnose eines Parkinson-Syndroms

Bradykinese (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 bis 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 oder mit Valproinsäure oder Kalziumantagonisten wie Sibelium oder Lithium 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: Warn-Symptome, die auf ein atypisches PS hinweisen können

- Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/d) nach Ausschluss einer Malresorption (z. B. im Dünndarmbereich) über mehrere Monate
- Frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose)
- Zerebelläre Zeichen
- Positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt (z. B. Schlaganfall)
- Ausgeprägter Antekollis
- Deutliche Dysphagie
- Deutliche Dysarthrie
- Supranukleäre vertikale Blickparese
- Frühe posturale Instabilität und Stürze
- Apraxie
- Innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen
- Innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen
- Somnolenzphasen, spontan oder nach Neuroleptikagebrauch
- Okulogyre Krisen

4. Schritt: Vorliegen einer familiären Form des IPS

- Familienanamnese mit Verwandtschaftsbeziehung
- Nachgewiesene positive Gentestung für Parkinson-Krankheit bei Verwandten ersten Grades

5. Schritt: Unterstützende Kriterien für ein IPS

Wenn mindestens 3 der folgenden Symptome gegeben sind, spricht dies für ein klinisch sicheres idiopathisches PS:

- Einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf (einschließlich L-Dopa-induzierter Dyskinesien)
- Ruhetremor (s. o.)
- Eindeutig positives Ansprechen (> 30% UPDRS motorisch) 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 PS. Notwendig ist eine komplette neurologische Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit auf:

- Anamnestische Angaben zu Beginn, Dauer, autonomen Funktionen, Obstipation, Riechfunktion, Veränderung des Schriftbildes, Schulter-Arm-Schmerzen, Speichelfluss mit feuchtem Kopfkissen, Familienanamnese; fremdanamnestische Angaben zu Schlafstörungen, insbesondere Sprechen oder heftige Bewegungen im Schlaf
- Akinese, Rigor, Tremor, Standstörungen (siehe auch Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- Okulomotorikstörungen: Sakkadengeschwindigkeit, vertikale Blickparese, Fixationssuppression des VOR
- Frontale Zeichen wie Primitivreflexe inklusive „Applaus-Zeichen“ oder motorische Perseverationen
- Zerebelläre Zeichen
- Pyramidenbahnzeichen
- Symptome einer Demenz (auch fluktuierend)
- Symptome einer Apraxie
- Schellong-Test
- Symptome einer psychiatrischen Störung (insbesondere Hinweise auf eine Depression und/oder frühe [spontane] fluktuierende visuelle Halluzinationen)
- Kayser-Fleischer-Kornealring

Staging

- Hoehn & Yahr
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (ggf. Unterscheidung zwischen On- und Off-Zustand)

Zerebrale strukturelle Bildgebung

Eine Reihe von Differenzialdiagnosen können ohne Bildgebung nicht ausgeschlossen werden. Die überwiegende Mehrheit der in der Konsensusbildung beteiligten Personen empfiehlt mindestens einmal eine Bildgebung im Rahmen der Diagnostik. Mit der **Computertomographie** des Gehirns können folgende Differenzialdiagnosen ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich gemacht werden:

- (frontale) Raumforderung (CT)
- Normaldruckhydrozephalus (CT)
- Mikrogefäßerkrankung oder ischämische Läsionen (CT/MRT)

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

- Zeichen für eine **Multisystematrophie** im 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 Linsenkernes in der DWI-(Diffusion Weighted Imaging-)Gewichtung
- Zeichen für eine **progressive supranukleäre Blickparese** im MRT:
 - Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel (sog. „ Mickey-Mouse“-Zeichen)
 - Verminderter a. p.-Durchmesser des Mittelhirns (< 15 mm)
 - Verschmächtigung des rostralen Mittelhirns („ Hummingbird“-[Kolibri-]Zeichen)
- Zeichen für eine **kortikobasale Degeneration** im MRT:
 - Fokale, zu Beginn meist lateralisiert betonte parietale Atrophie

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

- Quantitative neuropsychologische Untersuchung (Schwerpunkt bezüglich Arbeitstempo, Konzentrationsfähigkeit, Exekutivfunktionen)
- 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) (ggf. Unterscheidung zwischen On- und Off-Zustand)

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 eines Morbus Wilson)
- Spaltlampenuntersuchung (Kayser-Fleischer-Kornealring)

L-Dopa-Test

Das Ansprechen auf L-Dopa gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für ein idiopathisches PS. 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 pharmakologische 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)

- Ggf. Vorbehandlung mit Domperidon 3 × 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 DDCI (Dopa-Decarboxylase-Inhibitor) p. o., bei De-novo-Patienten Gabe von 100 mg oder 200 mg L-Dopa/DDCI
- 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 der Teil III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) vor $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde nach Medikamenteneinnahme (bei Fluktuationen am besten zum Zeitpunkt des nach Meinung von Patient und Arzt besten „On“) 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%) ist mit größter Wahrscheinlichkeit von einem idiopathischen PS 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 von SPECT und PET-Techniken kann eine ätiologische Zuordnung eines PS im Frühstadium erleichtern, wobei Untersuchungen der dopaminergen Neurotransmission im Vordergrund stehen. Während das FP-CIT-SPECT und Fluorodopa-PET Informationen über die Integrität des präsynaptischen nigrostriatalen Systems liefern (FP-CIT: Dichte der Dopamintransporter im Striatum, Fluorodopa-PET: Decarboxylaseaktivität als Ausdruck der Dopaminsynthese), bilden IBZM-SPECT und Racloprid- oder Desmethoxyfallyprid-PET die Dichte bzw. Verfügbarkeit der Dopamin-2-Rezeptoren auf den postsynaptischen striatalen Neuronen ab.

Diese Techniken können bei besonderen diagnostischen Problemen indiziert sein und sollten von Neurologen veranlasst werden, die in der Diagnostik von Bewegungserkrankungen erfahren sind.

Einsatzgebiete für die Diagnostik der präsynaptischen Funktionen sind:

- Differenzialdiagnose eines atypischen isolierten Tremors oder Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber einem essenziellen oder psychogenen Tremor/Bewegungsstörung
- Vorliegen sehr diskreter Parkinson-Symptome, die die eindeutige klinische Diagnose eines PS noch nicht erlauben
- Ausschluss eines medikamenteninduzierten Parkinson-Syndroms bei unklarer Medikamentenanamnese oder bei Verdacht auf eine nigrale Degeneration bei bestehender Therapie mit Neuroleptika
- Vorliegen eines Mischbildes eines PS, eines Normaldruckhydrozephalus und/oder einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie

FP-CIT-SPECT unterscheidet nicht zwischen dem IPS und atypischen PS (MSA, PSP, CBD). Dazu können Verfahren zur Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren mit IBZM-SPECT hilfreich sein.

PET-Untersuchungen mit spezifischen Liganden werden ausschließlich für Forschungsfragen und nicht zur Routinediagnostik genutzt.

Zur Differenzierung zwischen prä- und postganglionären autonomen Störungen kann die

¹²³I-MIBG-Szintigraphie zur Untersuchung der autonomen Innervation des Herzens verwendet werden. Bei Vorliegen eines IPS ist die Aufnahme von MIBG in postganglionäre sympathische kardiale Neurone in der Regel deutlich vermindert. Hingegen findet sich bei der MSA in der Regel ein normaler Befund (Cave: Monoamin-Aufnahmehemmer). Die Methode grenzt mit hoher Spezifität gegenüber Tremor-Syndromen, MSA und kortikobasaler Degeneration ab.

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 PS in 80– 100% 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 essenziellem Tremor haben auch im Verlauf der Erkrankung eine normale Riechfunktion. Auch andere neurodegenerative Erkrankungen wie der Morbus Alzheimer gehen mit Riechstörungen einher. 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 bei 90% der Patienten im transkraniellen Ultraschall-B-Bild eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Dieser Befund ist bei Patienten mit ausreichendem Schallfenster schon in der Frühphase zu erheben. Die Anwendung der Untersuchungsmethode erfordert spezielle Ultraschallkenntnisse und Gerätetypen.

Polysomnographie:

Bei Verdacht auf Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung aufgrund fremdanamnestischer Angaben, z. B. Sprechen oder Schreien im Schlaf, heftige motorische Entäußerungen im Schlaf, aus dem Bett fallen und ähnlichen Symptomen, begleitet von Alpträumen, sollte eine Schlaflaboruntersuchung mit Videoaufzeichnung durchgeführt werden. Die sichere Diagnose einer RBD (REM Sleep Behaviour Disorder) ergibt einen weiteren deutlichen Hinweis auf das Vorliegen einer Neurodegeneration, z. B. IPS oder MSA.

Sphinkter-EMG:

Oft – am häufigsten bei der MSA und der PSP – besteht eine chronische neurogene Sphinkterstörung infolge der Degeneration spezialisierter Vorderhornneurone, die die gestreifte Muskulatur der externen Blasen- und Rektumsphinkteren versorgen. Die Indikation und Durchführung

des Sphinkter-EMGs 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 nichtidiopathischer PS nützlich.

Long-latency-Reflexe der Handmuskulatur:

Die Untersuchung ist bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung nichtidiopathischer PS nützlich.

Sympathische Hautantwort und Blutdruckuntersuchung mit Kipptischprovokation:

Beide Tests dienen der Feststellung einer Beteiligung des sympathischen Nervensystems.

Kolontransitzeit:

Die Bestimmung der Kolontransitzeit erlaubt eine Objektivierung der häufig auftretenden Obstipation bei Patienten mit einem IPS.

Sonstiges:

Verwenden von etablierten und operationalisierten Skalen bei Verdacht auf Depression, Angst und Demenz.

Therapiemöglichkeiten

Therapieziele

Die Therapie der Parkinson-Krankheit sollte rechtzeitig, altersgerecht und effizient beginnen. Je nach Alter, Erkrankungsdauer und 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 nicht motorischen Komplikationen
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen

Medikamentöse Therapie

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 Dopaminagonisten belegt ($\uparrow\uparrow$) (**A**) (Goetz et al. 2002, Parkinson Study Group 2004).

L-Dopa ist als Monotherapie anderen Parkinson-Medikamenten (Amantadin, Anticholinergika, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer) in seiner symptomatischen Wirkung überlegen ($\uparrow\uparrow$) (**A**) (Levine et al. 2003). L-Dopa verzögert nach heutigem Kenntnisstand nicht die Krankheitsprogression und trägt zur Entstehung von Therapiekomplikationen (insbesondere Dyskinesien) bei. Andererseits gilt als gesichert, dass durch die Einführung der L-Dopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten infolge der Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen ist. Zu den Nebenwirkungen siehe Seite 89.

Orale Präparationen von L-Dopa

Orale Standardpräparationen stehen als Kapseln oder Tabletten zur Verfügung. Die schnell wirkende dispersible Form von L-Dopa ähnelt den Standardpräparationen in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die maximale Plasmakonzentration wird jedoch früher erreicht. Die dispersible Form ist daher – als Zusatz- oder Notfallmedikation – hilfreich bei Patienten, die nach Einnahme der Standardpräparation nur einen sehr langsamen Wirkeintritt verspüren oder unter frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese leiden.

L-Dopa Retardpräparationen setzen aufgrund einer besonderen galenischen Zubereitung L-Dopa verzögert frei. Daher werden die maximalen Plasmakonzentrationen im Vergleich zu L-Dopa Standardpräparaten bei annähernd gleichen Plasmahalbwertszeiten später erreicht. Retardpräparationen haben eine Bioverfügbarkeit von ca. 70% und werden, vor allem wegen der möglichen Interaktion mit der Nahrungsaufnahme, zur Therapie der nächtlichen Akinese eingesetzt.

L-Dopa-Infusionstherapie (Duodopa-Pumpe)

Die intrajejunale Infusionstherapie ist zur Behandlung des IPS im fortgeschrittenen Stadium mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen zugelassen (\uparrow) (**B**) (Nyholm et al. 2005). Durch die kontinuierliche Gabe wird in Matrixform gebundenes L-Dopa direkt im Jejunum aus einer perkutan gelegten Sonde freigesetzt. Dies führt zu einem gleichmäßigen L-Dopa-Spiegel im Blut. Damit entfällt sowohl die pulsatile Rezeptorstimulation als auch die Abhängigkeit der Resorption von einer regelmäßigen Magenentleerung. Die jejurale L-Dopa-Gabe wird in der Regel als Monotherapie empfohlen. Die Behandlung ist sehr teuer und technisch recht anspruchsvoll. Der Umgang erfordert persönliche Erfahrung und eine geschulte gastroenterologische Abteilung.

Formale Indikationskriterien für den Einsatz von L-Dopa-Infusionspumpen existieren nicht, jedoch empfehlen wir folgende Indikationsstellung:

1. Mit Tablettenform nicht mehr zu beherrschende Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium und
2. ausreichende soziale Versorgung für die Pflege der PEJ-(perkutan-endoskopisch-jejunalen-) Sonde selbst.

Ein plötzlicher Wirkungsverlust der Therapie spricht für eine Dislokation, Diskonnektion bzw. Verstopfung der jejunalen Sonde. Dies muss zu einer raschen Überprüfung in einem entsprechend ausgewiesenen Zentrum führen.

Dopaminagonisten

Derzeit stehen in Deutschland 10 Dopaminagonisten (5 Ergot- und 5 Non-Ergot-Derivate) für die Behandlung des IPS zur Verfügung. Zu den Ergot-Dopaminagonisten zählen Bromocriptin, Cabergolin, α -Dihydroergocriptin, Lisurid und Pergolid. Die Non-Ergot-Derivate umfassen die oralen Substanzen

Piribedil (seit 2007 in Deutschland zugelassen), Pramipexol, Ropinirol (Standard- und retardierte Freisetzungsförm), das parenteral zu verabreichende Apomorphin und das seit 2006 zugelassene transdermal applizierbare Rotigotin (Silikon-Matrix-Pflaster). Die Wirksamkeit von Dopaminagonisten in der symptomatischen Monotherapie ist in methodisch ausreichenden plazebokontrollierten Studien zumindest für die neueren Präparate gezeigt ($\uparrow\uparrow$) (**A**) (Adler et al 1997, Shannon et al. 1997). Auch eine Wirksamkeit in der *frühen* Kombinationstherapie mit L-Dopa bei gleichzeitigem L-Dopa-sparenden Effekt und eine Besserung von L-Dopa assoziierten Fluktuationen bei der späten Kombinationstherapie ist durch Studien zumindest für einige der Präparate belegt ($\uparrow\uparrow$) (**A**) (Rinne et al. 1997, Parkinson Study Group 2004). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine initiale Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie zu seltenerem Auftreten von Dyskinesien im Verlauf von mindestens 3– 5 Jahren führt ($\uparrow\uparrow$) (**A**) (Rascol et al. 2000, Oertel et al. 2006). Ein verminderter Schweregrad von Dyskinesien bei Beginn einer Behandlung mit Dopaminagonisten konnte nicht nachgewiesen werden. Daten zur initialen Therapie mit Ropinirol weisen auf eine Risikoreduktion für die Entwicklung von Dyskinesien im Vergleich zur initialen Gabe von L-Dopa über einen Zeitraum von 10 Jahren hin. Nach vorläufigen Studien spielen allerdings Dyskinesien für die Lebensqualität der meisten Parkinson-Patienten in den ersten 4 Krankheitsjahren meist eine geringe 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 (\leftrightarrow).

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Übelkeit, orthostatische Dysregulation und Psychose sind allen Dopaminagonisten gemeinsam. Beinödeme können bei Ergot- wie bei Non-Ergot-Derivaten limitierend sein. Ein Wechsel zu einem anderen Dopaminagonisten kann sinnvoll sein. In der Therapie mit Dopaminagonisten ergeben sich prinzipiell zwei sicherheitsrelevante Aspekte: Eine vermehrte Tagesmüdigkeit sowie Fibrosen der Lunge und der Herzklappen.

- **Vermehrte Tagesmüdigkeit**

Patienten unter allen dopaminergen Medikamenten müssen auf das Auftreten von vermehrter Tagesmüdigkeit und rasch auftretenden Einschlafphasen hingewiesen werden (**A**). Dies gilt insbesondere, wenn sie ein Kraftfahrzeug führen. 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 (**A**). Diese Maßnahmen gelten, bis die wiederkehrenden Schlafereignisse nicht mehr auftreten. Bei Auftreten von Tagesmüdigkeit kann ein Wechsel zu einem Präparat innerhalb derselben oder zu einem Präparat der anderen Stoffgruppe erwogen werden.

- **Fibrosen**

Raynaud-Phänomene, pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen sind bekannte, wenn auch seltene Komplikationen einer Langzeittherapie mit Ergot-Derivaten einschließlich Ergot-Dopaminagonisten. Berichte über das Auftreten von Herzklappenfibrosen bei Parkinson-Patienten unter Pergolid- und Cabergolin-Therapie lösten eine intensive Diskussion über die Sicherheit einer Behandlung mit Dopaminagonisten aus. Systematische Untersuchungen sprechen für ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Herzklappenimmobilität unter Ergot-Dopaminagonisten mit hoher Affinität zum serotonergen 5-HT_{2b}-Rezeptor. Wenngleich die klinische Relevanz dieser Beobachtung diskussionswürdig ist, haben die Hersteller der Präparate mitgeteilt, dass Pergolid und Cabergolin ausschließlich als Second-Line-Dopaminagonisten verwendet werden dürfen.

Nach experimentellen Untersuchungen ist das Auftreten fibrotischer Reaktionen eine für Dopaminagonisten mit Affinität zum 5-HT_{2b}-Rezeptor gemeinsame Komplikation (Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin). Für die Non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol wurden solche Herzklappenveränderungen bislang nicht nachgewiesen. Auch unter Lisurid, einem 5-HT_{2b}-Rezeptor-Antagonist, sind bislang keine Herzklappenfibrosen beschrieben worden. Aus den genannten theoretischen Überlegungen haben diese ein geringeres Risiko. Ausreichende klinische Sicherheitsstudien liegen für diese Agonisten wie auch für Piribedil und Rotigotin bislang noch nicht vor.

Die bisher veröffentlichten Daten zum Auftreten von Fibrosen in Form einer Herzklappenfibrose, pleuropulmonalen oder retroperitonealen Fibrose bei Parkinson-Patienten unter Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten sind noch begrenzt. Aus klinischer Erfahrung und aufgrund von Sicherheitsüberlegungen empfehlen wir folgende Vorgehensweise:

1. Pergolid und Cabergolin sollten erst nach dem Einsatz von Non-Ergot-Dopaminagonisten (z. B. bei unzureichender Wirksamkeit oder nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen) und unter Risiko-Nutzen-Abwägung begonnen werden und gelten daher als Mittel der zweiten Wahl (**A**).
2. Alle Patienten, die eine Therapie mit einem Ergot-Dopaminagonisten erhalten, müssen hinsichtlich der Möglichkeit einer Herzklappenfibrose, einer pleuropulmonalen und retroperitonealen Fibrose aufgeklärt werden (**A**).
3. Patienten, die an einer Herzklappenerkrankung leiden, sollten keine Ergot-Dopaminagonisten erhalten (**A**).
4. 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-Dopaminagonisten erhalten (**A**).
5. Bei Patienten, die neu auf eine Therapie mit einem Ergot-Dopaminagonisten eingestellt werden, sollte eine kardiovaskuläre Untersuchung durch einen Kardiologen, einschließlich transthorakaler Echokardiographie, durchgeführt werden. Hierdurch soll eine bereits vorbestehende Herzklappenerkrankung ausgeschlossen werden (**A**).
6. Patienten unter einer Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten sollten halbjährlich einer körperlichen Untersuchung mit Auskultation des Herzens und der Lunge unterzogen werden. Unter einer Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten sollte jährlich eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden (**A**). 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
7. Tritt bei Patienten unter einer Ergot-Dopaminagonisten-Therapie eines der oben genannten Symptome auf, muss eine weiterführende Diagnostik (z. B. Laboruntersuchung inkl. Blutkörperchengeswindigkeit, Röntgenaufnahmen, transthorakale Echokardiographie oder Computertomographie) durchgeführt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf eine Fibrose, müssen Ergot-Dopaminagonisten sofort abgesetzt werden (**A**).
8. Aufgrund der vermuteten Dosis-Wirkungs-Beziehung des Auftretens fibrotischer Veränderungen sollte jede Dosiserhöhung (auch innerhalb des empfohlenen Dosisrahmens) einer Nutzen-Risiko-Bewertung unterliegen (**A**).

• Impulskontrollstörung

Impulskontrollstörungen stellen eine schwerwiegende Komplikation der dopaminergen Therapie mit z. T. gravierenden Folgen für die persönlichen, sozialen und beruflichen Verhältnisse der Betroffenen dar.

Zu den Impulskontrollstörungen zählen die pathologische Spielsucht, das pathologische Kaufen, das pathologische Essverhalten und die Hypersexualität. Impulskontrollstörungen unter einer Monotherapie mit L-Dopa sind selten. Fast alle Patienten mit Impulskontrollstörungen nehmen Dopaminagonisten ein, wobei eine Kombinationstherapie mit L-Dopa vorliegen kann. Es wird angenommen, dass ca. 5– 10% aller Parkinson-Patienten irgendwann im Verlauf der Erkrankung eine Impulskontrollstörung erleiden. Zu den Risikofaktoren zählen der familiäre Substanzgebrauch, männliches Geschlecht, junges Alter bei Erkrankungsbeginn sowie eine psychiatrische Komorbidität. Die Assoziation zwischen Impulskontrollstörungen und erhöhten Scores in einer Skala für das Merkmal „ Novelty Seeking “ lassen eine prämorbid Disposition dieser Patienten vermuten. Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen Impulskontrollstörungen und der verwendeten Dopaminagonisten-Dosis beschrieben, weshalb gerade bei jüngeren Patienten der Einsatz von Hochdosistherapien überdacht werden sollte. Die therapeutischen Maßnahmen bestehen in einer Dosisreduktion oder sogar Absetzen des Dopaminagonisten. Im Einzelfall können atypische Neuroleptika oder SSRIs zum Einsatz kommen.

Intermittierende und kontinuierliche subkutane Applikation von Apomorphin

Wegen der geringen oralen Bioverfügbarkeit und der extrem kurzen Halbwertszeit steht der Non-Ergot-Dopaminagonist Apomorphin gegenwärtig nur für die subkutane Applikation bei Patienten mit motorischen Komplikationen zur Verfügung.

Dabei kann Apomorphin sowohl intermittierend ($\uparrow\uparrow$) (**B**) (Ostergaard et al. 1995, Dewey et al. 2001) als rasch wirksame Rettungsmedikation in Autoinjektionsform eingesetzt werden als auch kontinuierlich mit Hilfe einer Pumpe (\leftrightarrow) (**B**). Die subkutane Gabe von Apomorphin im Autoinjektor (Apo-Go) ist sinnvoll bei rasch einsetzenden Off-Phasen. Prinzipiell entfaltet subkutan injiziertes Apomorphin die gleiche Wirksamkeit wie lösliches L-Dopa, jedoch mit rascherem Wirkeintritt und kürzerer Wirkdauer. Daher wirkt Apomorphin auch nur auf diejenigen Symptome, z. B. Gangstörung (Freezing), die beim individuellen Patienten auch auf L-Dopa ansprechen.

Die kontinuierliche Pumpenapplikation mit Apomorphin ermöglicht die kontinuierliche Rezeptorstimulation auch in fortgeschrittenen Stadien. Eine Monotherapie ist möglich. Der finanzielle und personelle Aufwand ist hoch.

Wir empfehlen folgende Indikationsstellung:

1. Mit Tablettenform nicht mehr zu beherrschende Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium
2. Ausreichende soziale Versorgung für die kontinuierliche subkutane Applikation
3. Ausreichendes technisches Verständnis für die kontinuierliche subkutane Applikation

Ob und in welcher Reihenfolge eine der Pumpentherapien (L-Dopa intrajejunal und Apomorphin subkutan) oder die tiefe Hirnstimulation beim einzelnen Patienten zum Einsatz kommen soll, muss in erfahrenen Zentren zusammen mit dem Patienten und der Betreuungsperson diskutiert und abgewogen werden. Die Übersicht in **Tabelle 1** kann als Entscheidungshilfe dienen.

Tabelle 1 Empfehlungen für die Reihenfolge der Therapie mit Apomorphin-Pumpe, L-Dopa-Jejuralsonde und tiefer Hirnstimulation

Kriterium	Apomorphin s. c. Pumpe	L-Dopa per Jejuralsonde	Tiefe Hirnstimulation
Alter < 70 Jahre	++	++	++

Kriterium	Apomorphin s. c. Pumpe	L-Dopa per Jejunalsonde	Tiefe Hirnstimulation
Alter > 70 Jahre	+	++	-
Leichte bis mäßige Demenz	+	++*	-
Schwere Demenz (MME < 10)	+ **	+ **	- - -
Tremor (pharmakoresistent)	-	-	+++
Medikamentös induzierte Psychose	+	++	++
Testbarkeit des Verfahrens	+++	+	- - -
Unabhängigkeit des Patienten	++	+	+++
Bedienbarkeit durch Patienten	-	+	0
Betreuungsumfeld nicht vorhanden	- -	- -	+
Vermeidung chirurgischer Komplikationen	0	-	- - -

+++ *sehr gut geeignet*++ *gut geeignet*+ *mäßig geeignet*- *nicht geeignet/unvorteilhaft*- - *sehr ungeeignet/relative Kontraindikation*- - - *absolut ungeeignet/strenge Kontraindikation*0 *unzutreffend/keine Angabe*

* Bei Neigung zu Psychosen; ** Einzelfallentscheidung; cave bei Agitiertheit!

Zur Wirksamkeit der Pumpenapplikation im fortgeschrittenen Stadien liegen kleine, nicht kontrollierte Studien hinsichtlich der Wirksamkeit bei Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien vor (↔). Die Apomorphin-Pumpe läuft in der Regel während der Wachzeit. Eine 24-stündige Applikation ist möglich. Die Nadel wird täglich gesetzt. Auf die Bildung von Apomorphin-induzierten subkutanen Knötchen und die Komplikationen subkutaner Infektionen bis zur Phlegmone muss der Patient hingewiesen werden.

COMT-Inhibitoren

COMT-Inhibitoren sind in der Kombination mit L-Dopa bei Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen. In Deutschland sind derzeit die COMT-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon (seit 2005) erhältlich. Eine Verhütung oder eine Verzögerung des Auftretens von motorischen Komplikationen durch Behandlung von Patienten mit stabiler L-Dopa-Antwort mit COMT-Hemmern ist bislang nicht nachgewiesen. Diesbezügliche Studien werden derzeit durchgeführt.

Als Mittel der ersten Wahl steht Entacapon zur Verfügung (**A**). Entacapon ist nebenwirkungsärmer als Tolcapon. Zu möglichen Nebenwirkungen zählen eine Zunahme L-Dopa bedingter unerwünschter Effekte, Diarrhöen (meist 2- 4 Monate nach Therapiebeginn) sowie eine dunkle Verfärbung des Urins. Die Wirksamkeit von Entacapon und Tolcapon in der Behandlung von motorischen Fluktuationen ist durch Studien belegt (↑↑) (Kurth et al. 1997, Adler et al. 1998, Deane et al. 2004). Seit Ende 2003 ist

die feste Kombination von L-Dopa, Carbidopa und Entacapon auf dem deutschen Markt erhältlich. Die Kombination besteht aus L-Dopa, 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 (maximal zulässige Entacapon-Menge = 2000 mg/d). Diese feste Kombination vereinfacht die Medikamentengabe bei Parkinson-Patienten mit motorischen Wirkungsfluktuationen gemäß Indikation zur Entacapon-Therapie, entlässt den Arzt aber nicht aus der Verpflichtung, die Wirkung der Medikation zu überprüfen und die Höchstdosis von Entacapon zu bedenken.

Die Wiederezulassung von Tolcapon erfolgte nach Evaluierung der Effektivität und Sicherheit Anfang 2005 in Deutschland für das fortgeschrittene Stadium des IPS. Aufgrund der potenziell (extrem selten beschriebenen) schweren Hepatotoxizität ist das Präparat Mittel der zweiten Wahl (**B**) und kann dann eingesetzt werden, wenn der Patient unter Entacapon keinen Vorteil erlebte. Die regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionsparameter (Transaminasenkontrolle Monat 1– 12: 2-wöchentlich, Monat 13– 18: 4-wöchentlich, ab Monat 19: 8-wöchentlich) sind von der EMEA vorgeschrieben. Die Kombinationsbehandlung von De-novo-Parkinson-Patienten und Parkinson-Patienten unter L-Dopa-Therapie ohne Fluktuationen (nicht fluktuierende Patienten) mit einem COMT-Hemmer ist nicht zugelassen.

MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin) sind insbesondere im Frühstadium der Erkrankung symptomatisch und mild wirksam (↑↑) (**A**) (Ives et al. 2004, Stern et al. 2004). Selegilin ist seit über 10 Jahren im Einsatz. Seit Herbst 2005 ist Rasagilin als Monotherapie sowie in der Kombination mit L-Dopa zugelassen. Während Selegilin auch zu Amphetamin-Derivaten metabolisiert wird, erfolgt dies bei Rasagilin nicht. Daher wird eine geringere zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkung unter Rasagilin angenommen. Bisher liegen keine diesbezüglichen Vergleichsstudien zwischen Rasagilin und Selegilin vor.

Die Wirksamkeit von Selegilin in der Behandlung von motorischen Fluktuationen ist durch Studien belegt (↑↑) (Waters et al. 2004, Ondo et al. 2007). Rasagilin belegte in 2 kontrollierten Studien seine Wirksamkeit in der Reduktion von Off-Zeit und Gewinn von On-Zeit (↑↑) (**A**) (Rascol et al. 2005, Parkinson Study Group 2005). In einer aktiven Vergleichsstudie bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen unter L-Dopa war Rasagilin genauso wirksam wie die Kombinationsbehandlung von L-Dopa mit dem COMT-Hemmer Entacapon und signifikant wirksamer als Placebo.

Studiendaten gaben Hinweise auf eine mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung von Rasagilin und Selegilin. Diese Daten sind jedoch nicht eindeutig zu bewerten und lassen gegenwärtig nicht den Schluss zu, dass Rasagilin oder Selegilin die Krankheitsprogression verlangsamt.

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 (↑) (**B**) (Butzer et al. 1975). Amantadin reduziert (zumindest kurzfristig) L-Dopa-assoziierte Dyskinesien (↑↑) (**A**) (Crosby et al. 2003).

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 (s. S. 96). Zur i. v. Gabe von Amantadin siehe „Akinetische Krise“, Seite

99).

Budipin

Das neben Effekten auf monoaminerge Systeme ebenfalls NMDA-antagonistisch wirkende Budipin (Second-Line-Substanz) besitzt einen günstigen Effekt bei der Behandlung des Tremors (↑) (**B**) (Spieker et al. 1999). Die Nebenwirkung der QT-Zeit-Verlängerung beinhaltet jedoch die Gefahr lebensgefährlicher Herzrhythmusstörungen und erfordert engmaschig dokumentierte kardiologische Kontrollen (s. S. 98).

Anticholinergika

Die Anticholinergika sind die ältesten Parkinson-Medikamente. Daher liegen keine gut kontrollierten Studien vor. Trotz fehlender kontrollierter Studien sind Anticholinergika insbesondere bei vorherrschendem Ruhetremor als klinisch nützlich einzustufen (↔), wobei jedoch zentrale und periphere anticholinerge Nebenwirkungen die Anwendbarkeit beschränken (**B**). 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. Insbesondere bei älteren Patienten sollte der Einsatz unter strenger Beobachtung erfolgen (siehe „ Pharmakotherapie des Tremors “, S. 98).

Operative Behandlungsverfahren

Die tiefe Hirnstimulation (tHS) hat die funktionelle neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert. Läsionelle Verfahren sind zwar 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.

Tiefe Hirnstimulation

Bei der tHS werden Elektroden stereotaktisch implantiert, die mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren elektrischen Stimulation verbunden werden. Die drei motorischen Kernsymptome Akinese, Rigor und Tremor der Parkinson-Krankheit können durch die 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 Wirkungsfluktuationen lassen unter der Behandlung nach oder verschwinden. Vorbestehende L-Dopa-induzierte Dyskinesien werden durch die nach Stimulation mögliche Medikamentenreduktion gemindert. Einzelsymptome wie Gangstörungen oder eine Parkinson-Dysarthrie sprechen manchmal schlechter an oder können sich verschlechtern. 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 (NST). Stimulationsort ist meist der Nucleus subthalamicus. Der Stimulationsort Globus pallidus internus oder Nucleus ventralis intermedius des Thalamus wird nur in besonderen Fällen empfohlen und ist durch die speziellen Zentren zu indizieren.

Die Letalität oder bleibende schwere Morbidität der Operation liegt zentrumsspezifisch zwischen 0,5% und 3% (in 5 großen deutschen Zentren unter 0,5%). Perioperative reversible Komplikationen liegen unter 5%. Psychiatrische, in der Regel passagere Nebenwirkungen kommen vor, psychosoziale

Anpassungsstörungen in der postoperativen Periode ebenfalls. Neuropsychologisch kann sich das Parkinson-typische frontale dysexekutive Syndrom verschlechtern. Eine Demenz entsteht durch die tHS nicht.

Eine kontrollierte Studie hat gezeigt, dass die tHS bei fortgeschrittenen Patienten mit Fluktuationen die Motorik und die Lebensqualität auch dann noch bessert, wenn die medikamentöse Standardbehandlung dies nicht mehr vermag (↑) (**A**) (Deuschl et al. 2006).

Besondere Indikationen

für die Behandlung mit der tHS sind gegeben bei Patienten mit idiopathischem PS und

- mit medikamentös nicht behandelbaren hypokinetischen oder hyperkinetischen Fluktuationen (**A**),
- mit medikamentös nicht einstellbarem Tremor (**A**),
- in Ausnahmefällen bei Patienten, bei denen die motorischen Symptome wegen der Gefahr einer dopaminerg induzierten Psychose nicht ausreichend mit Dopaminergika behandelt werden können (Cave: kognitives Defizit) (**B**).

Die bislang geringen Erfahrungen mit NST-tHT 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 ohne Demenz sind keine Kontraindikation.

Die Stellung der Operationsindikation sowie 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. 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 teils belegt (↔). Sie gründen sich überwiegend auf Klasse-II- und -III-Studien, wobei die klinische Relevanz der Outcome-Kriterien der jeweiligen Studie sowie langfristige Therapieeffekte nicht sicher beurteilt werden können.

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 Stunde vor oder $1\frac{1}{2}$ – 2 Stunden danach) eingenommen werden. 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 Bestandteil der Behandlung des Parkinson-Syndroms, wobei anhand der Studienlage das Ausmaß des klinischen Nutzens nicht sicher beurteilt werden kann. Offene Studien lassen vermuten, dass ein früher Beginn krankengymnastischer Übungsbehandlungen die Dosierungen der benötigten medikamentösen Therapie reduziert.

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 Schluck- und Sprechstörung bei Parkinson-Syndromen dar. Zu den charakteristischen Sprechstörungen zählen ungenaue Artikulation, reduzierte und fehlende Modulation der Lautstärke sowie gestörte Sprechgeschwindigkeit.

Die Logopädie verfügt über Therapiemaßnahmen zur Verbesserung der Sprechstörung (Dysarthrophonie) und der Schluckstörung bei Parkinson-Syndromen. 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, die Voraussetzung für die Erhaltung der sozialen Kontakte ist.

Das „ Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) “ 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 das Erhöhen der Sprechlautstärke („ think loud/shout “) erzielt. Die jeweiligen Therapieinhalte werden schrittweise in die alltäglichen Sprechsituationen des Patienten übertragen. Die Datenlage belegt die Evidenz dieses Verfahrens für das IPS und im Einzelfall auch für atypische Parkinson-Syndrome.

Die Schluckstörung ist charakterisiert durch verringerte Schluckfrequenz und Sialorrhö, verlängerte orale Transitzeit sowie verminderte Kehlkopfhebung und Aufmerksamkeit. Seltener treten gravierende sensible Defizite auf. Bezogen auf die Schluckstörungen ist es das Ziel der Logopädie, die am Schlucken beteiligte Muskulatur zu kräftigen und die Aufmerksamkeit bewusst auf die Schluckabläufe zu richten, um so Pneumonien vorzubeugen und eine orale Ernährung möglichst lange aufrecht zu erhalten.

Praktische Therapie

Eine **symptomatische dopaminerge Therapie** sollte dann eingeleitet werden, wenn sich aus der motorischen Symptomatik

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

ergibt.

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. Hinsichtlich der Empfehlungsstärken und Evidenzklassen der einzelnen Parkinson-Medikamente in der Monotherapie bzw. Therapieeinleitung verweisen wir auf die ausführliche Darstellung im Abschnitt „Medikamentöse Therapie“ (S. 88ff.). Für eine initiale Behandlung mit Dopaminagonisten spricht die verminderte Häufigkeit von motorischen Spät komplikationen im Verlauf im Vergleich zu einer L-Dopa-Therapie. Hingegen ist die L-Dopa-Therapie symptomatisch wirksamer und nebenwirkungsärmer als ein Dopaminagonist (↑↑). Agonisten besitzen ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als L-Dopa, insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten.

Cave

Bei Vorliegen einer Demenz ist das Risiko einer dopaminerg induzierten Psychose unter Dopaminagonisten erhöht.

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 Jahren* ohne wesentliche Komorbidität

Therapieeinleitung

Standardtherapie: Monotherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten (A)

Die Monotherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten ist die Therapie der ersten Wahl. Hier stehen die oralen Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol (Standard und retardierte Freisetzungsf orm) sowie Rotigotin in transdermaler Pflasterapplikation zur Verfügung. Seit 2007 ist weiterhin der orale Non-Ergot-Dopaminagonist Piribedil in Deutschland zugelassen. Während das transdermale Pflaster einmal täglich appliziert werden kann, ist aufgrund der Halbwertszeiten von Pramipexol, Ropinirol (Standard) und Piribedil eine dreimal tägliche Gabe erforderlich (**Tab. 2**). Die Zulassung der retardierten Freisetzungsf orm von Ropinirol erfolgte Anfang 2008 und ermöglicht eine einmal tägliche Gabe.

*Gemeint ist das „biologische“ Alter, das durchaus vom kalendarischen Alter abweichen kann.

Tabelle 2 Pharmakologische Charakteristika von Dopaminagonisten

Substanz	Gruppe	HWZ (h)	Elimination
Apomorphin s. c.	Non-Ergot	0,5	
Bromocriptin	Ergot	6	Hepatisch
Cabergolin	Ergot	65	Hepatisch
α -Dihydroergocriptin	Ergot	15	Hepatisch
Lisurid	Ergot	2– 3	Hepatisch/renal
Pergolid	Ergot	7– 16	Hepatisch/renal
Piribedil	Non-Ergot	12	Hepatisch/renal
Pramipexol	Non-Ergot	8– 12	Renal
Ropinirol	Non-Ergot	6	Renal
Rotigotin transdermal	Non-Ergot	5– 7	Renal

Im Falle einer nicht zufriedenstellenden Wirksamkeit oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen der Non-Ergot-Derivate können Ergot-Dopaminagonisten oder eine andere Monotherapie (s. u.) eingesetzt werden. Allerdings ist zu erwähnen, dass die meisten Nebenwirkungen, die unter Non-Ergot-Derivaten auftreten, auch unter Ergot-Derivaten erscheinen können, ergänzt um das Fibroserisiko. Auf die Frage, welcher Dopaminagonist eingesetzt werden soll, kann keine verbindliche Antwort gegeben werden. Wirksamkeit und Verträglichkeit können interindividuell stark variieren. Praktische Gesichtspunkte, wie eine kurze Zeit der Aufdosierung bis zur wirksamen Tagesdosis, die Möglichkeit zur einmal 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 (siehe **Tabelle 2**). Zu Dosierungsrichtlinien und Äquivalenzdosen siehe **Tabelle 3** und **4**.

Hinsichtlich Nebenwirkungen und sicherheitsrelevanter Aspekte siehe Seite 89.

Tabelle 3 Dosierungsrichtlinien für die orale Therapie mit Dopaminagonisten. Im Einzelfall kann nach Abwägung von Wirksamkeit und potenziellen Nebenwirkungen sowie unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen die vom Hersteller vorgesehene Maximaldosis von Non-Ergot-Dopaminagonisten insbesondere bei jüngeren Patienten überschritten werden. Bei Ergot-Dopaminagonisten sollten die zugelassenen Maximaldosen wegen des potenziellen Fibroserisikos nicht überschritten werden

Substanz	Beginn	Wöchentliche Steigerung	Erhaltungsdosis	Gesamtdosis	Erfahrungen bis
Bromocriptin (Kirim, Pravidel)	1,25 mg	1,25– 5 mg	3 × 2,5– 10 mg	7,5– 30 mg	50– 60 mg
Cabergolin (Cabaseril)	0,5– 1 mg morgens	1 mg	1 × 3– 6 mg	3– 6 mg	6– 16 mg
α -Dihydroergocriptin (Almirid, Cripap)	2 × 5 mg	5 mg	3 × 20– 40 mg	60– 120 mg	60– 120 mg

Substanz	Beginn	Wöchentliche Steigerung	Erhaltungsdosis	Gesamtdosis	Erfahrungen bis
Lisurid (Dopergin)	0,1 mg abends	0,1- 0,2 mg	3 × 0,4- 1 mg	1,2- 3 mg	5 mg
Pergolid (Parkotil)	0,05 mg abends	0,05 mg ab 0,75 mg: 0,25 mg	3 × 0,5- 1,5 mg	1,5- 5 mg	5- 16 mg
Piribedil (Clarium)	50 mg abends	50 mg alle 2 Wochen	2- 3 × 50 mg, bis 100- 50- 100 mg	150- 250 mg	300 mg
Pramipexol (Sifrol)	3 × 0,088 mg	2. Woche: 3 × 0,18 mg 3. Woche: 3 × 0,35 mg Weiter wöchentlich um 3 × 0,18 mg	3 × 0,35- 0,7 mg	1,05- 3,3 mg	3,5- 5 mg
Ropinirol Standard (Requip)	1 mg morgens	1 mg ab 6 mg: 1,5- 3 mg	3 × 3- 8 mg	6- 24 mg	16- 40 mg
Ropinirol retardiert (Requip Modutab)	2 mg morgens	2 mg	6- 24 mg	6- 24 mg	24 mg
Rotigotin (Neupro)	2 mg/24 h	2 mg/24 h	4- 8 mg/24 h	8- 16 mg/24 h	40 mg/24 h

Tabelle 4 Äquivalenzdosen. Die angegebenen Äquivalenzdosen beruhen auf klinischer Erfahrung, sind als grober Anhaltspunkt zu verstehen und können im Einzelfall erheblich von den angegebenen Dosen abweichen. Außerdem ist zu beachten, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht über den gesamten Dosierungsbereich linear ist

Äquivalenzdosen (klinische Erfahrung)	Einzeldosis
L-Dopa	100 mg
Apomorphin	3- 5 mg (40- 50 µg/kg)
Bromocriptin	10- 15 mg
Cabergolin	1,5- 2 mg
α-Dihydroergocriptin	20- 40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg
Pramipexol	0,7- 1 mg (freie Base)

Äquivalenzdosen (klinische Erfahrung)	Einzeldosis
Piribedil	60– 90 mg
Ropinirol	3– 5 mg
Rotigotin	4 mg/24 h

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 s. S. 96).

Nach maximal 4– 6 Wochen Beginn einer zusätzlichen Dopaminagonisten-Therapie und Reduktion von L-Dopa auf die minimal benötigte Dosierung.

Alternativtherapie bei milder Symptomatik

Bei geringgradig ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer Therapie mit L-Dopa häufig hinausgezögert werden durch:

- Monotherapie mit einem **MAO-B-Hemmer (B)**: 1 mg Rasagilin oder 5 mg Selegilin morgens als Einzeldosis
- Monotherapie mit **Amantadin (B)**: 100 mg morgens, Steigerung um 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.

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

Erhaltungstherapie

Dopaminagonisten-Monotherapie

Eine Monotherapie mit Dopaminagonisten kann im günstigen Fall in einer Minderheit über Jahre zufriedenstellend sein. Ausreichende Dosierungen (**Tab. 3**) müssen erzielt werden.

Kombinationstherapie

Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopaminagonisten oder Unverträglichkeit, bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet (Eindosierung s. u.). Ziel ist die ausreichende, durchgehend wirksame symptomatische Behandlung bei geringer L-Dopa-Dosis (soviel wie nötig, so wenig wie möglich) (**A**).

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.

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

Therapieeinleitung

Standardtherapie: Levodopa-Monotherapie (A)

- Beginn: 50 mg L-Dopa morgens
- Steigerung: 50 mg alle 3 Tage
- Gesamtdosis: 3– 4 × 100– 200 mg

Die erforderliche Dosis am Anfang der Erkrankung liegt meist zwischen 300 mg und 600 mg L-Dopa pro Tag, in seltenen Fällen aber auch darüber.

Alternativtherapie bei milder Symptomatik

Bei geringgradig ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer Therapie mit L-Dopa manchmal hinausgezögert werden durch:

- Monotherapie mit einem **MAO-B-Hemmer (B)**: 1 mg Rasagilin oder 5 mg Selegilin morgens als Einzeldosis
- Monotherapie mit **Amantadin (B)**: 100 mg morgens, Steigerung um 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.

Besonders bei multimorbiden Patienten ist das nicht unerhebliche Nebenwirkungspotenzial von Amantadin und Selegilin zu beachten.

Bei mangelnder Wirksamkeit einer ausreichend dosierten dopaminergen Therapie sollte immer die Diagnose nochmals überprüft und ein atypisches Parkinson-Syndrom (meist MSA oder PSP) nach Möglichkeit ausgeschlossen werden (bei Patienten älter als 70 Jahren eher PSP als MSA).

Erhaltungstherapie

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

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 und Dyskinesien

Die Empfehlungsstärken der Therapieleitlinien für Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien hängen maßgeblich von der bereits vorbestehenden Parkinson-Medikation, dem individuellen Beschwerdebild des Patienten, der Komorbidität sowie der Komedikation ab. Daher können keine Empfehlungsstärken für die hier aufgeführten generellen therapeutischen Schritte ohne individuellen „ Fall-Bezug “ gegeben werden. Hinsichtlich der Empfehlungsstärken und Evidenzklassen der einzelnen Parkinson-Medikamente und Therapiestrategien in der Kombinationstherapie verweisen wir auf die ausführliche Darstellung im Abschnitt „ Medikamentöse Therapie “, Seite 88f.

Gemeint ist das „ biologische “ Alter, das durchaus vom kalendarischen Alter abweichen kann.

Wirkungsfluktuationen

Definition der 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:

- Frühmorgendliche Akinese vor der ersten Medikamenteneinnahme
- Nächtliche Akinese
- 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.

Therapie der Wirkungsfluktuationen

Wearing-off-/End-of-Dose-Akinese:

Folgende Maßnahmen sind einzeln oder in Kombination möglich:

- Zusätzliche Gabe eines Dopaminagonisten (bei L-Dopa-Monotherapie) oder Erhöhung der Dopaminagonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis)
- Erhöhung der Zahl der L-Dopa-Tagesdosen bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosis
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers
- Zusätzliche Gabe eines MAO-B-Hemmers
- Umstellung auf L-Dopa-Retardpräparationen

Cave

Variable Resorption von L-Dopa Retard am Tage (Mahlzeiten), daher schlechte Steuerbarkeit!

- Bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese: lösliches L-Dopa
- Konsequente Medikamenteneinnahme 30– 60 Minuten vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption
- Intermittierend Apomorphin s. c.
- Tiefe Hirnstimulation bei Therapieresistenz (siehe S. 92) und entsprechender Behinderung

Paroxysmale „On-off“-Fluktuationen:

Zusätzlich zu oben genannten Maßnahmen:

- Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion)
- Intraduodenale L-Dopa-Infusion

- Wenn L-Dopa-sensitiv, sprechen diese Fluktuationen auf die Tiefenhirnstimulation (siehe S. 92) an.

Freezing im Off:

- 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 zu veranlassen.
- Die tiefe Hirnstimulation bessert nur die Freezing-Formen, die auch auf (höhere) Dosen von L-Dopa ansprechen.

Bei Freezing im On kann eine Dosisreduktion der dopaminergen Therapie teils eine Verbesserung erzielen.

Dyskinesien

Definition der Dyskinesien

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 dopaminergen 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 dopaminergen Stimulation auf.

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

Therapie der Dyskinesien

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 dopaminergen Stimulation an, was aber wegen der dann oft zunehmenden Akinese nicht toleriert wird. Wenn darüber hinaus eine Therapie der Dyskinesien erforderlich ist:

- L-Dopa-Dosisreduktion soweit möglich, vor allem bei hohen Einzeldosen
- Zusätzliche Gabe von Amantadin
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers mit nachfolgender L-Dopa-Dosisreduktion
- Zusätzliche Gabe eines Dopaminagonisten, gleichzeitige Reduktion der L-Dopa-Dosis

Cave

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

- Falls gegeben, Reduktion oder Absetzen von Rasagilin und Selegilin
- Tiefe Hirnstimulation bei Therapieresistenz und entsprechender Behinderung
- Apomorphin-Pumpe s. c.
- Intraejunale L-Dopa-Infusion

Off-Dystonien:

Ziel ist es, die dopaminerge Stimulation zu steigern:

- Dopaminagonist mit längerer Wirkdauer
- Dopaminagonist zur Nacht
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers
- 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
- Tiefe Hirnstimulation bei Therapieresistenz und entsprechender Behinderung ggf. erwägen
- Intraejunale L-Dopa-Infusion

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 Dopaminagonisten)
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers
- Lösliches L-Dopa oder Apomorphin s. c., um die Dauer der biphasischen Dyskinesien kurz zu halten
- Tiefe Hirnstimulation bei Therapieresistenz und entsprechender Behinderung
- Intraejunale L-Dopa-Infusion

Spezielle Behandlungsprobleme

Pharmakotherapie des Tremors

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

Ruhetremor

- Anticholinergika:
 - Biperiden: 3 × 2– 4 mg (↔)
 - Bornaprin: 3 × 2– 4 mg (↑)
 - Metixen: 3 × 2,5– 5(– 10) mg (↔)
 - Trihexyphenidyl: 3 × 2– 5 mg (↔)

Cave

Anticholinerge Nebenwirkungen, insbesondere kognitive Störungen, bei älteren Patienten!

- NMDA-Antagonist:
 - Budipin: 3 × 10 bis 3 × 30 mg (↑)

Cave

Wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerung mit der Folge von lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen ist 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

- Betablockern (Propranolol 3 × 20– 80 mg) (↑)
- Trizyklischen Antidepressiva, soweit auch eine antidepressive Behandlung erforderlich ist.

Bei weiterer Therapieresistenz:

- Clozapin: 12,5– 75 mg (↑) (Off-Label-Use, zugelassen nur für die Behandlung der Parkinson-Psychose)

Cave

Wegen möglicher reversibler Agranulozytose ist eine wöchentliche Kontrolle des Blutbildes in den ersten 18 Behandlungswochen, danach monatlich notwendig. (Reservemedikament! Einzelheiten s. S. 99, dopamimetische Psychose.)

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung:

- Tiefe Hirnstimulation

Die Stimulation des Nucleus subthalamicus hat sich weitgehend durchgesetzt, da hierdurch auch Akinese und Rigor behandelt werden. In seltenen Fällen bei reiner Tremordominanz im höheren Lebensalter kann noch die Stimulation des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus durchgeführt werden, weil die Patienten nach VIM-Stimulation einen rascheren und komplikationsärmeren Wirkungseintritt haben und im Falle einer sehr langsamen Progression im hohen Alter die Spätstadien nicht mehr erleben. (Siehe auch DGN-Leitlinie „ Tremor “.)

Ruhe- und Haltetremor

- Betablocker:
 - Propranolol: 3 × 20– 80 mg (↑)
- Primidon: 25– 250 mg/d; meist genügt die abendliche Einnahme (↔).

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung:

- Tiefe Hirnstimulation

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
 - Schluckstörungsprophylaxe
 - Dekubitusprophylaxe
 - Behandlung internistischer Grunderkrankungen und Komplikationen
 - Fiebersenkung

Durchbrechung der akinetischen Krise

- Amantadin i. v. **(A)**:
 - Dosis: 1– 2 × 200 mg (über je 3 Stunden)
 - Maximal: 3 × 200 mg/d

Cave

Hohes Psychose-Risiko unter Amantadin bei älteren, akut allgemeinerkrankten Parkinson-Patienten (renale Eliminierung).

- Apomorphin s. c. **(B)**:
 - Einmalige Bolusinjektion: 2– 10 mg Wirkungseintritt: 10– 15 min Wirkungsdauer: 30– 60 min
 - Weiterführung mit s. c. Dauerinfusion Initiale Dosierung: 1– 2 mg/h; optional 8– 12 h Pause in der Nacht Steigerung: 0,5– 1 mg/h alle 12 h Maximale Raten: 10 mg/h (= 170– 240 mg/d)
 - Gleichzeitige Gabe von Domperidon: nicht notwendig, wenn dopaminerge Langzeittherapie
- L-Dopa per nasoduodener Sonde, wobei sich die tägliche Dosis an der vorherigen Dosis orientiert. Auch bei Gaben über die Magensonde auf Interaktion mit Sondenkost achten **(B)**.

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.

Verwirrheitszustände mit Desorientiertheit sind vornehmlich bei Vorliegen einer Demenz oder unter Therapie mit Anticholinergika zu beobachten. Visuelle Halluzinationen und psychotische Symptome treten bei Patienten mit kognitiven Störungen häufiger auf als bei Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (siehe Anhang, Demenz vom Lewy-Körper-Typ, S. 107).

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

Schweregrade medikamentös induzierter psychotischer Erscheinungen:

1. Unruhiger Schlaf, lebhaftere Träume
2. Illusionäre Verkennungen
3. Halluzinationen
4. Paranoide Symptome

5. Verwirrheitszustände

Häufig beginnen optische Halluzinationen gegen Abend oder in der Nacht. Hier muss an eine beginnende medikamentös induzierte Psychose gedacht werden und kurzfristig eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung erfolgen. Das Auftreten von illusionären Verkennungen/Pseudohalluzinationen erfordert die Einleitung folgender differenzierter Therapiemaßnahmen:

- **Allgemeine Maßnahmen:**
 - Suche nach akuter Zweiterkrankung
 - Hydratation und Elektrolyte des Patienten überprüfen, ggf. orale bzw. parenterale Gabe von Flüssigkeiten
 - 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

Treten Halluzinationen oder eine beginnende paranoide Psychose erstmals im Rahmen einer Medikationsänderung auf, sollte zunächst die letzte Änderung der Medikation zurückgenommen werden (A). Möglicherweise remittiert hierdurch die psychiatrische Symptomatik nicht vollständig.

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

- 1) Absetzen von Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva
- 2) Absetzen oder Reduktion von Budipin, Amantadin, MAO-B-Hemmern
- 3) Absetzen oder Reduktion von Dopaminagonisten
- 4) Absetzen oder Reduktion von COMT-Hemmern
- 5) Als letzte Maßnahme Reduktion von L-Dopa auf die niedrigstmögliche Dosierung in

Cave

Die abrupte Beendigung der oben genannten Medikation (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. Im Extremfall kann ein malignes L-Dopa-Entzugssyndrom mit zusätzlicher Hyperthermie, Tachykardie und Bewusstseinsminderung (fakultativ: CK-Erhöhung, Transaminasenanstieg, Leukozytose) resultieren. Diese kann bei Dopaminagonisten mit längerer Halbwertszeit (z. B. Cabergolin) auch erst nach Tagen einsetzen.

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.

Derzeit werden Clozapin und Quetiapin (Off-Label-Use) als Mittel der ersten Wahl zur Therapie medikamentös induzierter Psychosen bei Parkinson-Patienten empfohlen. Die gute Wirksamkeit von

Clozapin ist durch mehrere Studien belegt (↑↑) (Parkinson Study Group 1999, Morgante et al. 2002), davon mehrere kontrolliert doppelblind. Gleichzeitig kommt es nur in Ausnahmefällen zu einer Verschlechterung der Motorik. Die Tagesdosen liegen mit 12,5– 100 mg/d (mittlere Dosis 25 mg/d) 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. Nach Beginn der Behandlung mit Clozapin müssen Blutbildkontrollen während der ersten 18 Wochen der Behandlung einmal wöchentlich, später alle 4 Wochen während der gesamten Dauer der Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden.

Wegen der Restriktionen beim Einsatz von Clozapin (Agranulozytoserisiko) wird Quetiapin als Alternative eingesetzt. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin bei medikamentös induzierten Psychosen existieren kontroverse Studienergebnisse, die eine allgemeine Empfehlung nicht rechtfertigen (↔).

Die Verwendung von anderen sogenannten atypischen Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Sulpirid, Ziprasidon, Aripiprazol, Thioridazin oder auch Melperon und ähnlichen niederpotenten Neuroleptika wird nicht empfohlen, da diese Medikamente ausgeprägte akinetisch rigide Symptome, auch in niedrigen Dosen und mit einer Latenz von mehreren Wochen, 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 (**A**).
- Quetiapin (Off-Label-Use): 25– 100 mg Quetiapin zur Nacht, Dosiserhöhung um 25 mg jeden 2. bis 3. Tag, wenn notwendig Dosissteigerung bis zu einem Maximum von 300 mg/d, unter EKG-Kontrolle (**B**).
- Bei ungenügender Wirkung auf die paranoide Symptomatik: Umstellung auf Clozapin
- Bei ausgeprägter Psychose, insbesondere bei ausgeprägter Halluzinose, Verwirrtheit oder delirantem Syndrom kann kurzfristig Clomethiazol gegeben werden (**C**).
- Zur reinen Sedierung kann vorübergehend Lorazepam 0,5– 1,0 mg verabreicht werden; das Risiko gelegentlich auftretender paradoxer Reaktionen ist zu beachten (**C**).

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

Cave

Verwirrtheit unter Clozapin und Quetiapin! Dies kann bei dementen Patienten durch die anticholinergen Nebenwirkungen hervorgerufen werden.

Impulskontrollstörung, dopaminerges Dysregulationssyndrom, Punding

Im Krankheitsverlauf können spezielle Verhaltensstörungen auftreten, die mit der dopaminergen Therapie in Zusammenhang stehen. Hierzu gehören Impulskontrollstörungen (s. S. 90), das dopaminerge Dysregulationssyndrom sowie Punding. Das **dopaminerge Dysregulationssyndrom** ist durch ein Verhaltensmuster gekennzeichnet, das zu einer stetigen Zunahme der dopaminergen Dosis führt, über das Ausmaß hinaus, das zur Kontrolle der motorischen Symptome erforderlich ist. Dosissteigerungen werden häufig eigenmächtig und heimlich vorgenommen. Prädisponierende Faktoren sind ähnlich wie bei den Impulskontrollstörungen eine hohe dopaminerge Dosierung, ein jüngeres Erkrankungsalter, Substanzgebrauch, Depression sowie Persönlichkeitsmerkmale aus dem Bereich Risikofreude. „ **Punding** “ beschreibt eine spezifische Verhaltensstörung, die mit einem dopaminergen Dysregulationssyndrom assoziiert sein kann, aber auch unter (meist höher dosierter) dopaminergem Therapie ohne Steigerungstendenz durch die Patienten auftreten kann. Es handelt sich

um spezifische, komplexe, stereotyp wiederholte Tätigkeiten (z. B. Ordnen, Sammeln von Gegenständen, Manipulation von technischen Geräten) ohne Zielorientierung. Die Aktivitäten können nur schwer unterbrochen werden und werden vom Patienten als entspannend und angenehm empfunden.

Die Therapie des dopaminergen Dysregulationssyndroms und Pundings gestaltet sich fast immer schwierig, da die angestrebte Dosisreduktion der dopaminergen Therapie von Patientenseite meist nicht erwünscht und durchgeführt wird. Zur Therapie der Impulskontrollstörung siehe Seite 90.

Depression

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Störung bei der Parkinson-Krankheit. Depressive Episoden erschweren häufig den Verlauf der Erkrankung und reduzieren deutlich die Lebensqualität der Patienten. Die in der Literatur vorliegenden Prävalenzschätzungen variieren zwischen 7 und 76% und depressive Episoden treten deutlich häufiger auf als bei Patienten mit anderen nicht neurologischen Erkrankungen. Es besteht keine klare Korrelation zwischen dem Grad der motorischen Behinderung und der Ausprägung der depressiven Symptomatik.

Therapie

Die Therapie der depressiven Symptome ist vielfältig. Es gibt verschiedene Ansatzpunkte zur Therapie beim IPS, die sich miteinander kombinieren lassen: Aufklärung über die Krankheitsbilder Depression und Parkinson-Krankheit (Psychoedukation) sowie spezielle psychotherapeutische Verfahren, Psychopharmakotherapie, andere somatische Verfahren, wie Schlafentzug, transkranielle Magnetstimulation (TMS) und Elektrokrampftherapie (EKT). Zur Bewertung nichtpharmakologischer Therapieansätze sei auf die Literatur verwiesen.

Pharmakotherapie

Die dopaminerge Behandlung des Parkinson-Syndroms kann gelegentlich schon eine Besserung der depressiven Symptomatik bewirken, wobei hier einigen Substanzen, wie z. B. Pramipexol, selbst eine antidepressive Wirksamkeit zugeschrieben wird. Eindeutige Belege hierfür gibt es jedoch nicht. Die depressive Symptomatik kann aber auch nach Einleiten einer erfolgreichen dopamimetischen Therapie fortbestehen. Häufig wird dann eine zusätzliche antidepressive Therapie notwendig.

Antidepressiva:

Es liegen nur wenige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei der Depression im Rahmen eines Parkinson-Syndroms vor. Eine Metaanalyse konnte keine sichere Wirksamkeit von Antidepressiva überhaupt nachweisen (Weintraub et al. 2005) (\leftrightarrow). Parkinson-Patienten scheinen deutlich schlechter auf die Medikation anzusprechen als ältere Patienten ohne Parkinson-Syndrom. Die Empfehlungen zu ihrem Einsatz basieren daher im Wesentlichen auf Erfahrungswerten. Die individuelle Auswahl eines Medikamentes sollte aufgrund seines pharmakologischen Profils und der spezifischen Klinik des Patienten erfolgen.

SSRIs:

Der antidepressive Effekt von SSRIs konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden. Allerdings waren die entsprechenden Studien teilweise nicht ausreichend gepowert. Da die Verträglichkeit besser ist als die von Trizyklika, werden sie diesen in der Praxis oft vorgezogen (**A**). Die gleichzeitige Einnahme von Fluvoxamin und Fluoxetin sowie MAO-B-Hemmern ist aufgrund der Gefahr eines akuten serotonergen Syndroms kontraindiziert. Eingesetzt werden unter anderem:

- Paroxetin: 20– 40 mg/d
- Sertralin: 50– 100 mg/d

- Citalopram: 20– 40 mg/d

Trizyklische Antidepressiva:

Trizyklische Antidepressiva, vor allem Amitriptylin, sind der Studienlage nach möglicherweise wirksam. Aufgrund ihrer anticholinergen Nebenwirkungen (Psychoserisiko, kognitive Beeinträchtigung) sind sie aber oft schlecht verträglich (C). Am häufigsten werden folgende Substanzen verwendet:

- Amitriptylin: 75– 150 mg/d
- Doxepin: 75– 150 mg/d

Sonstige Antidepressiva (B):

- Mirtazepin (tetrazyklisches Antidepressivum): 15– 30 mg/d (schlafanstoßende Komponente bei niedriger Dosis nützlich)
- Venlafaxin (SNRI): 75– 150 mg/d
- Reboxetin (NRI): 8– 12 mg/d
- Moclobemid (MAO-A-Inhibitor): 300– 600 mg/d
- Bupropion (Katecholamin-RI): bis 300 mg/d

Cave

Die gleichzeitige Einnahme von Moclobemid mit MAO-B-Inhibitoren ist kontraindiziert.

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

Etwa 30– 40% der Parkinson-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine Demenz. **DLK (Demenz vom Lewy-Körper-Typ)** und **PKD (Parkinson-Krankheit und Demenz)** sind klinisch definierte Syndrome. Für die DLK existieren gegenwärtig validierte Konsensus-Kriterien (siehe Anhang: Demenz vom Lewy-Körper-Typ, S.107), nicht jedoch für die PKD. Weder die ICD-10 Klassifikation noch das DSM-IV stellen operationalisierte Kriterien vor.

Die PKD unterscheidet sich von der DLK durch das zeitlich unterschiedliche Auftreten der extrapyramidal-motorischen Symptome: Bei Parkinson-Patienten sollten definitionsgemäß motorische Symptome ein Jahr vor der demenziellen Entwicklung auftreten, während Patienten mit einer Demenz vom Lewy-Körper-Typ die Parkinson-Symptome oftmals gleichzeitig oder nach der Demenz entwickeln. Diese 1-Jahres-Regel ist „ willkürlich “. Bei Patienten mit PKD und DLK finden sich in der neuropsychologischen Untersuchung Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Sprache, der psychomotorischen Performance, Störung der exekutiven Funktionen und ausgesprochen auffällige Defizite in den visuell-räumlichen und visuell-konstruktiven Fähigkeiten. Letztere sind weitaus stärker ausgeprägt als bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ, während die Gedächtniseinbußen deutlich geringer ausgebildet sind als bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ.

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 plazebokontrollierten Multizenterstudie belegt werden (↑) (Emre et al. 2004). Rivastigmin wurde 2006 zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei der Parkinson-Krankheit zugelassen. Die Cochrane Collaboration bewertet Rivastigmin trotz der ungenügenden Datenlage als ein Medikament mit einem moderaten, aber klinisch bedeutsamen Effekt bei 15% der Patienten (A). Kleine plazebokontrollierte oder offene Studien liegen

zur Wirksamkeit der Cholinesterase-Hemmer Donepezil (Off-Label-Use) und Galantamin (Off-Label-Use) vor. Eine signifikante Verschlechterung akinetisch-rigider Symptome wurde unter Cholinesterase-Hemmern nicht beschrieben, jedoch findet sich eine transiente Zunahme des Tremors nur in der Aufdosierungsphase.

Die Nebenwirkungen, die unter Therapie mit Cholinesterase-Hemmern auftreten, dürfen nicht vernachlässigt werden. Entsprechend halten wir in den ersten 4 Wochen nach Eindosierung von Cholinesterase-Hemmern einen engen Kontakt mit den Parkinson-Patienten und deren Angehörigen. Gegenwärtig fehlen Daten zur Langzeitwirkung von Rivastigmin und anderen Cholinesterase-Hemmern, insbesondere existieren auch keine Daten, wann die Therapie beendet werden soll.

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 demenziellen Syndroms.

Autonome Funktionsstörungen

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

Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit medikamentöser Maßnahmen bei autonomen Funktionsstörungen im Rahmen eines Parkinson-Syndroms liegen kaum vor (\leftrightarrow). Die Empfehlungen zu ihrem Einsatz basieren daher im Wesentlichen auf Erfahrungswerten.

Orthostatische Hypotonie

Die orthostatische Hypotonie zählt zu den nichtmotorischen Symptomen des IPS und kann sich unter dopaminergischer Therapie verschlechtern. Folgende Maßnahmen werden empfohlen:

- Domperidon: 3 \times 10– 20 mg/d
- Tragen von Kompressionsstrümpfen
- Salzreiche Diät
- Schlafen mit angehobenem Oberkörper in der Nacht

Bei Persistenz der Beschwerden oder Versagen der oben genannten Maßnahmen empfehlen wir:

- Midodrin: 2– 3 \times 2,5 mg, maximal 30 mg/d
- Fludrocortison: 0,05– 0,3 mg/d

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

Störungen der Blasenfunktion

Rund 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:

- Trosipiumchlorid: 2– 3 × 10– 20 mg
- Tolterodin 2 × 2 mg
- Oxybutynin 2 × 2,5– 5 mg/d (unter Kontrolle des Restharns)

Cave

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

Störungen der männlichen Sexualfunktion

Häufig stellen Medikamente (Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva, SSRIs, Betablocker) 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. Die dopaminerge Medikation führt bei einem Teil der Patienten zu einer gesteigerten Libido.

Therapie der erektilen Dysfunktion:

- Sildenafil: 50 mg eine Stunde vor Geschlechtsverkehr
- Tadalafil: 10 mg eine halbe Stunde bis 12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr
- Vardenafil: 10 mg eine halbe Stunde bis 1 Stunde vor dem Geschlechtsverkehr
- In Einzelfällen intrakavernosale Injektion von Papaverin

Gastrointestinale Funktionsstörungen

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

Etwa ein Drittel der unter 60-jährigen und zwei Drittel der über 60-jährigen Parkinson-Patienten sind von Erkrankungen der intestinalen Funktion, besonders Obstipationen, betroffen. Diese nehmen mit steigendem Alter zu. Anticholinergika 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. Danach individuelle Anpassung

Sialorrhö

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

- Optimierung der dopamimetischen Therapie, da L-Dopa und Dopaminagonisten die Sialorrhö durch Behandlung der Akinese verbessern
- Bei Persistenz der Beschwerden: lokale Injektionen von Botulinum-Toxin
- Einsatz von Anticholinergika (z. B. Biperiden 2 mg/d) oder peripher wirksamen Anticholinergika wie Atropin-Derivaten (Scopolamin-Plaster), wenn keine Kontraindikationen bestehen, da sie die Speichelproduktion reduzieren.

Schlafstörungen

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Beschwerden, die Parkinson-Patienten vortragen. Diese sind 1. Teil der Krankheit selbst, 2. bedingt durch die Pharmakotherapie und 3. treten sie als Komorbidität auf.

Im Rahmen des IPS werden Schlafstörungen bei De-novo-Patienten, aber auch bei behandelten Patienten während des Abklingens der Medikamentenwirkung in der zweiten Hälfte der Nacht unter anderem durch die dann auftretende nächtliche Akinese bzw. das Wiederauftreten des Ruhetremors bedingt. Auch Dystonien bei Beginn der Off-Phasen werden sowohl im Früh- als auch im Spätstadium während der Nacht beklagt. Schlafstörungen, die durch eine Akinese oder schmerzhafte Dystonie bedingt sind, können durch Anpassung der Parkinson-Medikation gebessert oder behoben werden (retardierte L-Dopa-Präparationen, langwirksame oder kontinuierlich applizierbare Dopaminagonisten, schnell wirksames dispersibles L-Dopa am Morgen).

Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) kann in einem hohen Prozentsatz bei ansonsten motorisch unauffälligen Individuen das zukünftige Auftreten eines Parkinson-Syndroms (Alphasynukleinopathie – Parkinson-Krankheit, Demenz vom Lewy-Körper Typ, Multisystematrophie) voraussagen. Die Kombination einer gestörten Geruchswahrnehmung und einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung stellt möglicherweise einen Prädiktor mit hoher Voraussagekraft für das Auftreten eines Subtyps der Parkinson-Krankheiten dar. Bei Verdacht auf Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung durch fremdanamnestic Angaben, z. B. Sprechen oder Schreien im Schlaf, heftige motorische Entäußerungen im Schlaf, aus dem Bett fallen, und ähnlichen Symptomen, begleitet von Albträumen, sollte eine Schlaflaboruntersuchung mit Videoaufzeichnung durchgeführt werden. Ein Therapieversuch der REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann mit Clonazepam erfolgen.

Aus der Gruppe der Pharmakotherapeutika führen insbesondere die Dopamimetika zur Zunahme von intensiven Traumphasen bis zu Halluzinationen. Diese dopamimetikainduzierten Psychosen sind in der Regel der therapielimitierende Faktor im Spätstadium. Andererseits führen Dopamimetika, insbesondere die Dopaminagonisten, zu einer Schlafverkürzung und entweder hierdurch bedingt oder aber auch unabhängig zu einer Tagesmüdigkeit bis zu Schlafattacken während des Tages (siehe Nebenwirkungen Dopaminagonisten, S. 89).

In die dritte Kategorie fallen die Komorbiditäten von IPS und Restless-Legs-Syndrom, Narkolepsie und Schlafapnoe, nicht zu sprechen von den Komorbiditäten der pulmologischen und kardiologischen Erkrankungen bei Parkinson-Patienten. Schlafstörungen sind auch bedingt durch Blasenentleerungsstörungen, die – wenn verbunden mit akinetischen Zuständen – oft zu einem Einnässen führen oder den Patienten zwingen, rechtzeitig und häufig den Schlaf zu unterbrechen, um die Blasenentleerung zu garantieren.

Anhang

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

Andere degenerative Erkrankungen

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

- Multisystematrophien (MSA)

- Progressive supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy, PSP)
- Kortikobasale Degeneration (CBD)

Eine Demenz vom Lewy-Körper-Typ (diffuse Lewy body disease, DLK) ist von der Parkinson-Krankheit mit Demenz (s. S. 101) abzugrenzen.

Sämtliche unten angegebenen Therapieempfehlungen (bis auf DLK, s. S. 107) beruhen auf Ergebnissen von Pilotstudien, die weder plazebokontrolliert, noch randomisiert, noch prospektiv durchgeführt wurden, sowie auf empirischen Erfahrungswerten (\leftrightarrow).

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 in **Tabelle 5** und **6** aufgelisteten Diagnosekriterien werden 2008 gemäß einer Internationalen Konsensuskonferenz publiziert (Gilman et al. 2008).

Tabelle 5 Diagnostische Kriterien der Multisystematrophie (MSA)

Diagnose	Kriterien und Symptome
Mögliche MSA	Parkinson-Syndrom (Bradykinesie mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität) oder zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung) plus zumindest ein Symptom hinweisend auf autonome Störung (sonst nicht erklärbare Blaseninkontinenz oder unvollständige Blasenentleerung, erektile Dysfunktion oder signifikanter orthostatischer Blutdruckabfall ohne Erfüllung der Kriterien für wahrscheinliche MSA) plus mindestens ein Zusatzsymptom für mögliche MSA
Wahrscheinliche MSA	Autonome Störung mit Blaseninkontinenz (Unfähigkeit, die Blasenentleerung zu steuern, begleitet von erektiler Dysfunktion bei Männern) oder orthostatischer Abfall des Blutdrucks bei 3-minütigem Stehen von > 30 mmHg systolisch oder > 15 mmHg diastolisch plus Parkinson-Syndrom mit fehlendem/geringem Ansprechen auf L-Dopa oder zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)
Definitive MSA	Pathologischer Nachweis einer hohen Dichte an α -Synuklein-positiven glialen

Diagnose	Kriterien und Symptome
	zytoplasmatischen Einschlüssen in Verbindung mit degenerativen Veränderungen im nigrostriatalen und olivopontozerebellären System

Tabelle 6 Zusatzsymptome für eine mögliche Multisystematrophie des Parkinson-Typs (MSA-P) oder des zerebellären Typs (MSA-C)

Mögliche MSA-P oder MSA-C	Babinski-Zeichen mit Reflexsteigerung Stridor
Mögliche MSA-P	Schnell progressives Parkinson-Syndrom Fehlendes/geringes Ansprechen auf L-Dopa Posturale Instabilität innerhalb von 3 Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebelläre Okulomotorikstörung Dysphagie innerhalb von 5 Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Pons oder Zerebellum in der MRT Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm oder Zerebellum in der FDG-PET
Mögliche MSA-C	Parkinson-Syndrom (Bradykinesie und Rigor) Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel oder Pons in der MRT Hypometabolismus im Putamen in der FDG-PET Präsynaptische striatonigrale dopaminerge Denervation in der SPECT oder PET

Medikamentöse Therapie

Eine eigenständige medikamentöse Behandlung ist nicht bekannt. Bei einem Teil der Patienten bessern, vor allem in der Initialphase, L-Dopa und Dopaminagonisten 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 Dopaminagonisten erfahren. Um eine Verschlechterung der orthostatischen Hypotonie zu vermeiden, sollte das Eindosieren von L-Dopa oder Dopaminagonisten unter Domperidon-Schutz geschehen. Reagiert der Patient weder auf L-Dopa noch auf Dopaminagonisten, kann Amantadin versucht werden. Bezüglich des Einsatzes anderer Antiparkinsonmittel gibt es keine empirische Grundlage.

Cave

Alle Parkinsonmedikamente 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 Dopaminagonist (s. o.)
 - Wenn ≥ 6 Monate unwirksam, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- **Amantadin:**
 - $3 \times 100\text{--}200$ mg/d
 - Möglicherweise günstige Wirkung auf Ataxie
 - Als Monotherapie oder Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten

Weitere Maßnahmen

Blepharospasmus:

- Botulinum-Toxin A

Inspiratorischer Stridor:

- Botulinum-Toxin A (in Einzelfällen)
- Tracheostomie (bei $\leq 5\%$ aller MSA-Patienten erforderlich)
- CPAP

Symptomatische orthostatische Hypotension:

- Stützstrümpfe
- Erhöhte Salzzufuhr
- Schlafen mit erhöhtem Oberkörper
- Langsames Aufstehen
- Fludrocortison: 0,05– 0,3 mg
- Midodrin: 15– 30 mg

Dranginkontinenz:

- Trosipiumchlorid: $2\text{--}3 \times 10\text{--}20$ mg
- Tolterodin: 2×2 mg
- Oxybutynin: $2 \times 2,5\text{--}5$ mg /d (unter Kontrolle des Restharns)
- Regelmäßige Restharnkontrolle obligat

Cave

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

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Diagnosekriterien

Die in **Tabelle 7** und **8** aufgelisteten Diagnosekriterien wurden nach einer internationalen Konsensuskonferenz 1996 publiziert (Litvan et al. 1996) und finden derzeit trotz kontroverser Diskussion weiterhin Anwendung.

Tabelle 7 Obligate Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)

Mögliche PSP	Allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr
	Entweder vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn
	Kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Wahrscheinliche PSP	Allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr
	Vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn
	Kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Definitive PSP	Klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologische Zeichen einer typischen PSP

Archiv - alte Auflage

Tabelle 8 Supportive Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)

- Symmetrische Akinese oder Rigidität, proximal mehr als distal
- Abnorme Kopf- bzw. Nackenhaltung, insbesondere Retrokollis
- Kaum oder nur geringes Ansprechen des Parkinsonismus auf eine L-Dopa-Therapie
- Frühe Dysphagie und Dysarthrie
- Früher Beginn einer kognitiven Beeinträchtigung mit dem Vorliegen von zumindest zwei der folgenden Symptome: Apathie, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, reduzierte verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten, Frontalhirnzeichen

Nach Williams et al. (2007) lassen sich klinisch 3 Phänotypen der PSP unterscheiden: Richardson's Syndrom (RS), PSP-Parkinson Syndrom (PSP-P) und Pure Akinesia with Gait Freezing (PAGF). Das RS ist durch posturale Instabilität, Stürze, supranukleäre Blickparese und kognitive Dysfunktion in den ersten 2 Jahren der Erkrankung charakterisiert. Die PSP-P ist durch einen asymmetrischen Beginn, Tremor oder Extremitätendystonie sowie ein initial positives Ansprechen auf L-Dopa gekennzeichnet. PAGF präsentiert sich klinisch mit einem progredienten Freezing, während Blickparese, Extremitätenrigor, Ansprechen auf L-Dopa oder Demenz in den ersten 5 Jahren der Erkrankung nicht vorherrschen.

Sind die klinischen Kriterien für eine mögliche oder eine wahrscheinliche PSP erfüllt, handelt es sich am ehesten um ein RS. PSP-P ähnelt in seiner klinischen Manifestation in den ersten Jahren der Parkinson-Krankheit und bereitet daher besondere Schwierigkeiten in der initialen Differenzialdiagnosestellung.

Medikamentöse Therapie

Maximal 10% der Patienten mit PSP profitieren von einer Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten. 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 Amantadingabe 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 Dopaminagonist (s. o.)
 - Wenn ≥ 6 Monate unwirksam, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- **Amantadin:**
 - 3 \times 100– 200 mg/d
 - Als Monotherapie oder Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten
- **Antidepressiva:**
 - Amitriptylin 75 – max. 150 mg/d
 - Ggf. SSRIs (Therapieempfehlung siehe S. 101)

Weitere Maßnahmen

Blepharospasmus:

- Botulinumtoxin A

Schwere Dysphagie:

- Ernährung über gastroduodenale Sonde.

Kortikobasale Degeneration (CBD)

Diagnosekriterien

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

Medikamentöse Therapie

Kontrollierte Studien zur Therapie der CBD wurden bislang nicht durchgeführt. 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 heraus. Bei der Beurteilung des Therapieeffekts ist allerdings auf eine ausreichend hohe Dosierung von L-Dopa zu achten. Der Einsatz von Dopaminagonisten erscheint in der Therapie der CBD derzeit nicht gerechtfertigt.

Der Myoklonus besserte sich in etwa 20– 25% 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 ≥ 6 Monate unwirksam, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- **Benzodiazepine bei Myoklonien:**
 - 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 (DLK)

Hinsichtlich ausführlicherer Informationen zur Diagnose und Therapie der Demenz vom Lewy-Körper-Typ verweisen wir auf die Leitlinie „ Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körpern “.

Diagnosekriterien

Obwohl die klinische Differenzialdiagnose gegenüber der Parkinson Krankheit mit Demenz kontrovers diskutiert wird (s. S. 101), kommen die 2005 publizierten Diagnosekriterien weiterhin zur Anwendung (**Tab. 9**). Unserer Einschätzung nach ist die DLK eine Variante der Parkinson-Krankheit.

Tabelle 9 Konsensuskriterien für die Diagnose der Demenz vom Lewy-Körper-Typ (nach McKeith 2005)

Hauptmerkmale (bestimmend für die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen DLK)

- 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 exekutiven Funktionen und der räumlich-visuellen Fähigkeit nachzuweisen

Kernmerkmale (zwei zusätzliche Merkmale sind ausreichend für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLK, ein Merkmal für die Diagnose einer möglichen DLK)

- Fluktuierende Bewusstseinslage mit ausgeprägten Schwankungen in der Aufmerksamkeit und Wachheit
- Wiederkehrende visuelle Halluzinationen, die typischerweise Gestaltcharakter haben und detailliert sind
- Spontane Parkinson-Symptomatik

Verdachtsmerkmale

- REM-Schlafstörung
- Ausgeprägte Empfindlichkeit auf Neuroleptika
- Reduzierte Speicherung des Dopamin-Transporter-Liganden in den Basalganglien (SPECT oder PET)

Unterstützende Merkmale

- Häufige Stürze und Synkopen
- Transienter Bewusstseinsverlust
- Schwere autonome Funktionsstörung
- Halluzinationen in anderen Modalitäten
- Wahn
- Depression
- Medialer Temporallappen im CT/MRT wenig verändert
- Niedrige Aufnahme im SPECT/PET-Perfusionsscan bei reduzierter okzipitaler Aktivität
- Abnorme niedrige Aufnahme in der MIBG-Myokardszintigraphie
- Prominente Slow-Wave-Aktivität im EEG mit temporalen transienten scharfen Wellen

Befunde, die die Diagnose wenig wahrscheinlich machen

- Schlaganfall
- Andere medizinische oder neurologische Erkrankungen
- Wenn Parkinson-Symptome zum ersten Mal im schweren Stadium der Demenz auftreten

Zeitliche Abfolge der Symptome

Die Diagnose der DLK sollte erfolgen, wenn die Demenz vor oder gleichzeitig mit den Symptomen der Parkinson-Krankheit auftritt. Der Begriff „ Parkinson mit Demenz “ sollte verwendet werden, um eine Demenz zu beschreiben, die im Rahmen einer lange bestehenden Parkinson-Krankheit auftritt.

In wissenschaftlichen Studien sollte die 1-Jahres-Regel verwendet werden, um eine Unterscheidung zwischen DLK und Parkinson-Erkrankung mit Demenz zu treffen.

Medikamentöse Therapie

Die motorische Beschwerdesymptomatik im Rahmen des Parkinson-Syndroms kann initial auf

dopaminerge Therapie ansprechen, meist ist aber der therapeutische Effekt nicht so ausgeprägt wie beim idiopathischem Parkinson-Syndrom. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit dopaminerger Substanzen liegen derzeit nicht vor (\leftrightarrow). 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 Dopaminagonisten immer vorgezogen werden (**A**).

Kognitive Funktionen und Halluzinationen können sich bei der DLB unter der Therapie mit Cholinesterase-Hemmern bessern. Eine doppelblinde plazebokontrollierte Multizenterstudie zur Wirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern bei DLK-Patienten liegt allerdings nur für Rivastigmin vor (\uparrow) (**A**) (McKeith et al. 2000). Für die Wirkung anderer Cholinesterase-Hemmer liegen bisher nur Studien mit kleineren Fallzahlen vor. Sowohl bei Galantamin als auch bei Donepezil waren keine verschlechternden Effekte auf die motorischen Symptome, eine antidementive Wirkung war anhand der verwendeten Skalen zur Messung kognitiver Funktionen nachweisbar. Die Nebenwirkungen, die unter Therapie mit Cholinesterase-Hemmern auftreten, dürfen nicht vernachlässigt werden. Die Patienten sollten in den ersten 4 Wochen nach Eindosierung von Cholinesterase-Hemmern engmaschig überwacht werden. Gegenwärtig fehlen Daten zur Langzeitwirkung von Rivastigmin und anderen Cholinesterase-Hemmern.

Zur Behandlung der Halluzinationen stehen atypische Neuroleptika zur Verfügung (**B**). Konventionelle Neuroleptika dürfen bei Patienten mit DLB aufgrund der Gefahr extrapyramidaler Krisen (z. B. neuroleptisch malignes Syndrom) nicht eingesetzt werden (**A**). Bei 80% treten diese Nebenwirkungen auf klassische Neuroleptika auf, bei ca. 54% sind diese als schwer einzustufen. Nebenwirkungen treten bei neueren atypischen Neuroleptika in geringerem Maß auf, wurden jedoch auch für Risperdal, Olanzapin, Clozapin und Quetiapin beschrieben. Die beiden letzteren sind aber derzeit Mittel der Wahl. Inwieweit Cholinesterase-Hemmer für die genannten Beschwerden indiziert sind, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Motorik

- Dopaminerg:
 - L-Dopa Beginn: 50 mg L-Dopa morgens Steigerung: 50 mg alle 3 Tage Gesamtdosis: 3– 4 \times 100– 200 mg Ggf. in Kombination mit einem COMT-Hemmer
 - Dopaminagonisten vermeiden (können Auftreten von Halluzinationen fördern).

Demenz/Halluzinationen

- Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin (**Tab. 10**)

Tabelle 10 Cholinesterase-Hemmer zur Behandlung der Demenz vom Lewy-Körper-Typ

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Anzahl der Tagesdosen	1	2	2
Initialdosis	5 mg	1,5– 3 mg	8 mg
Dosissteigerung	4– 6 Wochen	2 Wochen	4 Wochen
Klinisch wirksame Dosis	5– 10 mg	6– 12 mg	16– 24 mg
Gabe zum Essen	+	+/-	+
CYP450	+	(+/-)	+
Proteinbindung	96%	40%	18%

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Leber-/Niereninsuffizienz	+	+	(-)
Nebenwirkungen	Cholinerg: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (10– 17%), Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel (> 5%)	Cholinerg: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (10– 17%), Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel (> 5%)	Cholinerg: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (27– 35%), Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel (> 5%)

Halluzinationen

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

Cave

Andere Neuroleptika verstärken oft die akinetisch-rigide Symptomatik dramatisch.

Spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz

Österreich

Inhaltlich ergeben sich keine fachlichen Unterschiede zur Leitlinie der Österreichischen Neurologischen Gesellschaft. Die Konsensusfindung erfolgte hier ohne den Einbezug von Selbsthilfeorganisationen der Patienten und Angehörigen.

In Österreich sind folgende Medikamente nicht zugelassen: Budipin, α -Dihydroergocriptin, und Piribedil.

Schweiz

Die deutschen Richtlinien unterscheiden sich von denen der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft inhaltlich kaum (Referenz Schweiz. Archiv, wird 2008 publiziert).

Bei den nichtmotorischen Symptomen gehen die Schweizer Richtlinien noch spezifisch auf das Problem der Angststörungen und der Apathie als eigenständige Symptome ein. Als Behandlungsmodalitäten empfohlen werden bei den Angststörungen die SSRIs und niedrig dosierte Benzodiazepine. Bei der Apathie wird darauf hingewiesen, dass wahrscheinlich nichtdopaminerge Schaltkreise, die den präfrontalen Kortex miteinbeziehen, eine wesentliche Rolle spielen. Prospektive Therapiestudien fehlen, als möglicherweise wirksam werden stimulierende Substanzen wie MAO-B-Hemmer oder Amantadin aufgeführt bzw. zentral wirksame Cholinesterase-Hemmer empfohlen.

Der hauptsächliche Unterschied der Richtlinien liegt in der Verfügbarkeit der Medikamente. Folgende Medikamente sind in der Schweiz nicht zugelassen: Lisurid und Piribedil.

Expertengruppe

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

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

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

PD Dr. Guy Arnold, Klinik für Neurologie, Kliniken Sindelfingen

PD Dr. Horst Baas, Klinik für Neurologie, Klinikum Stadt Hanau

PD Dr. Daniela Berg, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Neurologische Klinik,
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Prof. Dr. Stefan Braune, Klinik für Neurologie, Neurozentrum Prien

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

Prof. Dr. Richard Dodel, Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg

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

Prof. Dr. Manfred Gerlach, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universität Würzburg

PD Dr. Günther Höglinger, Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. Wolfgang Jost, Klinik für Neurologie, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH,
Wiesbaden

Prof. Dr. Maximilian Mehdorn, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Kiel

Dr. Martina Müngersdorf, Neurologische Praxis, Berlin

Prof. Dr. Horst Przuntek, Klinik für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum

Dr. Dr. med. habil Paul Reuther, Ambulantes Neurologisches Rehabilitationszentrum Bad Neuenahr

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

Prof. Dr. Jörg Schulz, Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung, Universität
Göttingen

PD Dr. Sybille Spieker, Neurologische Klinik, Städtisches Klinikum Dessau

Prof. Dr. Alexander Storch, Klinik für Neurologie, Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden

Prof. Dr. Klaus Tatsch, Klinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Claudia Trenkwalder, Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel

Federführend: Therapie-Teil: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel, Sprecher des Kompetenznetzes
Parkinson, Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg, Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35039
Marburg, Tel. 06421/58- 65272

E-Mail: oertelw@med.uni-marburg.de

Diagnostik-Teil: Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Tel. 0351/458-3565

E-Mail: heinz.reichmann@mailbox.tu-dresden.de

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:

- Kompetenznetz Parkinson (KNP)

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG)
- Patientenselbsthilfegruppe Deutsche Parkinson-Vereinigung e. V. (dPV)
- Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN)
- Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie/Parkinson Gesellschaft
- Schweizerische Gesellschaft für Neurologie

Patientenbeteiligung: Die Leitlinie wurde betroffenen Mitgliedern der Parkinson Selbsthilfegruppe DPV vorgelegt und deren Anmerkungen nach Konsensusfindung integriert.

Literatur

Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:393– 399.

Adler CH, Singer C, O'Brien C. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol* 1998;55:1089– 1095.

Butzer JF, Silber DE, Sans AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study with long-term follow-up. *Neurology* 1975;5:603– 606.

Crosby NJ, Deane KHO, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2: CD 003467.

Deane KHO, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD 004554.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355: 896– 908.

Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001;58: 1385– 1392.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351: 2509– 2518.

Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008, in press.

Goetz CG, Koller WC, Poewe KW, Rascol O, Sampaio C, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17: S 1-S 166.

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *Br Med J* 2004;329:593.

Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology* 1997;48:81– 87.

Levine CB, Fahrback KR, Siderowf AD et al. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Evidence Report/Technology Assessment* 2003;57:1– 306.

Litvan I, Agid Y, Calne D et al. Clinical Research Criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996;47:1– 9.

McKeith I, Del Ser T, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031– 2036.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863– 1872.

Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:S 89-S 90.

Nyholm D, Nilsson Remahl AI, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216– 223.

Oertel WH, Wolters E, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET

study. *Mov Disord* 2006;21:343– 353.

Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and wearing off symptoms. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:295– 300.

Ostergaard L, Werdelin L, Odin P. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58: 681– 687.

Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757– 763.

Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498– 2508.

Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1044– 1053.

Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62:241– 248.

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484– 1491.

Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947– 954.

Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS 009 Collaborative Study Group. *Neurology* 1997;48: 363– 368.

Shannon KM, Bennett JP jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997;49:724– 728.

Spieker S, Eisebitt R, al. Tremorolytic activity of budipine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:115– 119.

Stern MB, Marek KL, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004;19:916– 923.

Waters CH, Sethi KD, Hauser RA et al. Zydys Selegiline Study Group. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:426– 302.

Weintraub D, Morales KH, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005;20: 1161– 1169.