

Die Therapie des M. Parkinson

EINLEITUNG

Die Behandlung des M. Parkinson beginnt ganz anders, als man üblicherweise herangeht. Der Beginn der Behandlung ist das Gespräch mit den Betroffenen und deren begleitenden und betreuenden Angehörigen. Die ersten Minuten rund um die Diagnosemitteilung sind der entscheidende Faktor für eine gute und gedeihliche gemeinsame Arbeit an und mit dieser Erkrankung.

Die uns heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten bringen uns in die Lage mit den motorischen Symptomen des M. Parkinson über Jahre gut fertig zu werden und auch in der Spätphase stehen Methoden zur Verfügung, die der Krankheit den Schrecken genommen haben. Zu den üblichen Darreichungsformen als Tablette sind Operation, Pflaster und Pumpensysteme gekommen.

Die Tiefe Hirnstimulation ist mittlerweile eine gut etablierte Methode. An den fortschrittlichsten Zentren erfolgt sie bereits in Vollnarkose, was auch den Komfort der Behandlung steigert.

Die Notwendigkeit der „Dritten Säule der Therapie“ mit Bewegungstherapie, Physiotherapie, Ergotherapie, logopädischen Behandlungen, sowie auch die psychologische Betreuung der Betroffenen und deren Angehörigen oder die Kombination dieser Maßnahmen in der Klima- und Erlebnistherapie sind integrierender Bestandteil des Gesamtkonzepts der Behandlung. (Abbildung 1)

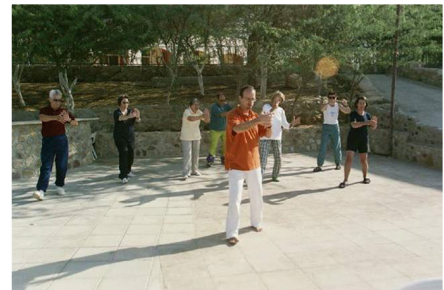


Abbildung 1

Klima- und Erlebnistherapie des M. Parkinson

Tai Chi am Toten Meer

THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Dopaminerge Therapien

Bei der Optimierung des Dopaminersatzes bei M. Parkinson stellt sich daher als Schlüsselfrage, wie eine physiologische kontinuierliche dopaminerge Stimulation herbeigeführt werden kann, denn es bieten sich mehrere Möglichkeiten zur Linderung der motorischen Fluktuationen an.

- Früher Einsatz oder die Beigabe von Dopaminagonisten
- Dosisfraktionierung (= häufigere Gaben von niedrigeren Dosen)
- Einsatz von L-Dopa in Retard-Formulierung
- Beigabe eines COMT-Hemmers
- Beigabe eines MAO-B-Hemmers

Dopa-Langzeitsyndrom und CDS (continous dopaminergic stimulation)

Das Prinzip der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation zielt auf die gleichmäßige Wirkung der Medikamente im Körper ab, man nimmt heute an, dass eine pulsatile, also immer wieder schwankende Medikamentenmenge, den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen kann und zu Langzeitnebenwirkungen führt. Aus diesem Grund ist die richtige Therapie schon in der Frühphase ein erklärtes Ziel der Behandlung.

Probleme ergeben sich in der medikamentösen Therapie im Laufe der Zeit durch das Fortschreiten der Erkrankung, die zunächst höhere Dosen von Medikamenten und kürzere Einnahmeintervalle verlangt. In vielen Fällen setzen Komplikationen ein. Die Kapazität der präsynaptischen Dopamingranula (Lagerung des Überträgerstoffes an den Nervenzellendigungen, wo sie auf ihre Freisetzung durch den Nervenimpuls warten) hat sich dann so stark verringert, dass sie nicht mehr genug Dopamin speichern können, um es bei Bedarf freizusetzen, es wird unwillkürlich freigesetzt und die Wirkungsdauer von Medikamenten auf die Bewegungsfähigkeit und andere Symptome wird dadurch verkürzt. Bei konventioneller Therapie kommt es sehr häufig dazu, dass die therapeutische Wirkung in unvorsehbarem Ausmaß unter- oder überschritten wird („ON/OFF“-Symptomatik). Die Folgen sind Steifheit oder Fehl-/Überbeweglichkeit (Dys-/Hyperkinesie) und Verkrampfungen (Dystonie). Mit der Zeit nimmt die Speicherkapazität weiter ab und die Symptome verschlimmern sich.

In den letzten Jahren wurde versucht mit kontinuierlicher dopaminergener Stimulation eine akzeptable Lösung zu finden. Dopaminagonisten stimulieren die Rezeptoren gleichmäßig, Levodopa in häufigeren Gaben und niedriger Einzeldosierung und im Bedarfsfall unter Zusatz von COMT- und MAO-B-Hemmern ist ein häufig sehr wirksames Behandlungsregime. Leider bleiben einige Betroffene übrig, die praktisch nicht mehr mit oraler Medikation einstellbar sind. Einige von ihnen sind auch einer DBS (deep brain stimulation, Tiefe Hirnstimulation) nicht mehr zuführbar.

Auch durch eine sorgsam abgestimmte Kombinationstherapie aus Dopamin-Agonisten und/oder einen COMT-Hemmer zusätzlich zur Gabe von Levodopa sowie durch sechs bis zehn Einzeldosisgaben pro Tag sind Fluktuationen (Wirkungsschwankungen) und Dyskinesien (Unwillkürliche Bewegungen) nur bedingt beherrschbar. Im fortgeschrittenen Stadium wird die Beweglichkeit des Patienten daher oft mit zusätzlichen Dyskinesien erkaufte, oder Zustände von guter (ON) und schlechter (OFF) Beweglichkeit wechseln sich ab.

DOPA und COMT-Hemmer

In Kombinationspräparaten sind das wirksame Levodopa und zwei den Abbau verhindernde Enzyme in einer Pille vereint. Levodopa kann die Bluthirnschranke passieren, die beiden Hemmstoffe Carbidopa (DDC-I – Dopa-Decarboxylase-Hemmer) und Entacapone (COMT-I – Catecholamin-O-Methyl-Transferase-Hemmer) sind aber nur davor, also im Blutkreislauf, aktiv. Es kommt so zu einer höheren Verfügbarkeit von DOPA über einen längeren Zeitraum. Es handelt sich also um eine stabilisierte DOPA-Wirkung, entgegen einer häufigen Meinung ersetzt diese Dreierkombination aber nicht die Wirkung von Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmer.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten sensibilisieren den Wirkort (Rezeptor) für das Dopamin und führen somit zu einer längeren, stabileren und stärkeren Wirkung des Medikaments L-Dopa. Es gibt zwei Gruppen, die älteren ergolinen Substanzen Bromocriptin, Lisurid, Pergolid und Cabergolin werden wegen ihrer Nebenwirkungen heute nicht mehr verwendet. Die nicht-ergolinen Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol liegen auch in der Retard-Form vor und müssen nur einmal täglich gegeben werden. Dies führt zu einem konstanteren Wirkspiegel im Sinne



Abbildung 2

Das Rotigotin-Pflaster

Gute Haftung auf der Haut, die einen direkten Übertritt der Substanz möglich macht

der CDS und zu einer besseren Kontrolle der Einnahme. Der ebenfalls nicht ergoline Dopaminagonist Rotigotin wird über ein transdermales System appliziert. Dieses auf die Haut geklebte Pflaster wirkt über 24 Stunden ganz konstant durch die gleichmäßige Wirkstoffabgabe (Abbildung 2). Es hat auch ein günstiges Nebenwirkungsprofil und kann zu jeder Tageszeit geklebt werden.

Dopaminagonisten wurden überwiegend in Kombination mit L-Dopa eingesetzt und zwar sowohl in der Frühphase, als auch in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Vor allem bei jüngeren Patienten im frühen Krankheitsstadium stellten die Dopaminagonisten heute die Therapie der ersten Wahl als Monotherapie dar. Dabei ist auf ein Einschleichen der Dosierung zu achten und auf das Nebenwirkungsprofil hinzuweisen. Erst wenn, nach einigen Jahren, die Wirkung wirklich nicht mehr ausreicht, wird mit L-Dopa kombiniert.

Initiale Monotherapie

Die Dopaminagonisten-Monotherapie ist mit signifikant seltenerem Auftreten von Dyskinesien vergesellschaftet. Dieser Vorteil besteht nicht nur für die reine Monotherapie, sondern bleibt auch nach einer im Verlauf erfolgten Zusatztherapie mit L-Dopa erhalten. Die motorische Wirksamkeit einer Monotherapie mit späterer Zugabe von L-Dopa ist über den untersuchten 5-Jahreszeitraum einer L-Dopa-Monotherapie praktisch äquivalent.

Kombinationstherapie mit L-Dopa

Weiterhin bleibt mit den Dopamin-Agonisten die Möglichkeit der Kombinationstherapie erhalten. Diese ist insbesondere dann sinnvoll, wenn bei einer schon über Jahre bestehenden L-Dopa-Therapie Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien aufgetreten sind. Hier kann man auf eine Dopa-Dosisreduktion hinarbeiten und eine Verminderung der ON/OFF-Phänomene und eine Verlängerung der ON-Zeit hoffen.

MAO-B-Hemmer

Rasagilin ist ein starker, irreversibler selektiver MAO-B-Hemmer. Es ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen und Dyskinesien zugelassen, aber auch im frühesten Stadium der Erkrankung indiziert. Die Fluktuationen werden durch Rasagilin verkürzt. Es kann vom Beginn an in einer festen einmal täglichen Dosis von 1 mg gegeben werden. Die bei früheren MAO-B-Hemmern beobachteten unerwünschten Amphetamin-Metaboliten treten nicht auf, sodass keine negativen Auswirkungen auf den Nachtschlaf zu erwarten sind.

Es ist bislang die einzige Substanz, für die nicht nur ein symptomatischer Effekt nachgewiesen wurde, sondern in Langzeitstudien auch eine gewisse Beeinflussung des Verlaufes der Erkrankung. Auch nach sechs Jahren ist die Gruppe der früher mit Rasagilin Behandelten noch etwas besser als jene, die Rasagilin erst sechs Monate später erhalten hatten.

Anti-Glutamaterge Therapien

Glutamat ist ein im Gehirn erregend wirkender Neurotransmitter und der Gegenspieler von Dopamin. Die Hemmung des Glutamats führt zu einer Besserung der Symptome, weil der durch den Dopaminmangel relativ erhöhte Glutamatspiegel so wieder ins Gleichgewicht gebracht wird.

Amantadin

Der Glutamat-Antagonismus wird durch eine Rezeptorblockade des NMDA-Rezeptors hervorgerufen. Amantadin wirkt in der Frühphase bei leichten Symptomen, wobei hier vor allem die rasche Wirkung auf alle Kardinalsymptome zu nennen ist, wengleich auch beim Tremor ein besonders gutes Ansprechen zu verzeichnen ist, glücklicherweise, denn im Gegensatz zu Akinese und Rigor spricht der Tremor auf reine Dopa-Substitution schlecht an.

Der Einsatz als Monotherapie am Anfang ist möglich, oft wird aber eine Kombinationstherapie gewählt.

Neben der Therapie in der Frühphase ist auch die Gabe in späten Stadien von Wichtigkeit, da Amantadin sehr gut

die Dyskinesien lindern kann, was sonst nur unter Reduktion der dopaminergen Therapie erreicht werden kann, allerdings meist um den Preis der Symptom-Akzentuierung. Dieser antidyskinetische Effekt hält auch bei einer Nachkontrolle nach mehr als einem Jahr noch an, es kommt also zu keinem Wirkverlust. Auch das die Dyskinesien oft begleitende Symptom des wearing-off ist eine gute Indikation für die Substanz.

Unter dopaminergem Therapie werden außer den Wirkungsfluktuationen auch akinetische Krisen beobachtet. Hier ist der klassische Einsatz von Amantadin als Infusionstherapie gegeben, da eine rasche Wirkung angestrebt wird, um den Zustand zu beenden, aber auch eine orale Gabe gar nicht möglich ist. Ähnlich verhält es sich auch bei Patienten mit Schluckstörungen und im perioperativen Zeitraum, wenn orale Therapien aus diversen chirurgischen Gründen nicht zum Einsatz kommen können. Auch bei bestehendem Speichelfluss wirkt Amantadin sehr günstig ohne eine massive Mundtrockenheit, wie sie beim Einsatz anticholinerg wirkender Substanzen störend hervortritt.



Abbildung 3
Apo-Go chrono Pumpe

Über eine kleine Pumpe wird der Dopaminagonist Apomorphin kontinuierlich subkutan appliziert.

Spezielle Therapien in der Spätphase

Apomorphin

(Abbildung 3)

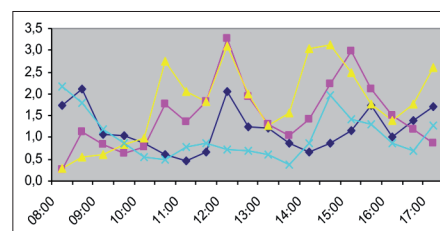
Apomorphin ist ein hochpotenter unspezifischer Dopamin-Agonist. Diese subkutan gespritzte Substanz wird seit vielen Jahren in England mit Erfolg durchgeführt. Mitte der 80er Jahre wurde versucht, die Therapie wieder aufleben zu lassen, was aber an der mangelhaften Infusionstechnik und dem Fehlen eines geeigneten und zugelassenen Apomorphins scheiterte. Die Anwendung bei plötzlichen OFF-Phasen erfolgt mittels Pen-Injektion mit einem Ansprechen in wenigen Minuten (Abbildung 1), die Wirkung hält etwa eine Stunde an.

Erst durch die Anwendung der APO-go Apomorphinampullen in Pen-Form und der APO-go-Crono-Pumpe konnte die Therapie erstmals standardisiert werden, um die Therapie auch für Patienten wieder einfach und praktikabel zu gestalten. Die Indikation ist das späte Stadium des M. Parkinson, in dem eine ausreichende Therapie mit Standardmedikamenten alleine nicht mehr erzielt werden kann.

LCIG (duodenale DOPA-Infusion)

Für Patienten, die oral austherapiert sind, gibt es aber eine weitere praktikable Lösung: ein automatisches, parenterales Behandlungssystem zur Dopamingabe (LCIG – Levodopa-/Carbidopa-Gastrointestinal-Gel). Dadurch, dass die Patienten eine kontinuierliche und gleichmäßige Dopaminsubstitution direkt in den Dünndarm erhalten, können sie sich wieder normal bewegen. (Abbildung 5) Mit Hilfe einer außen getragenen Pumpe wird das Medikament über eine Sonde dem Darm zugeführt (Die übliche PEG-Sonde ist mit einem zusätzlichen Schlauch versehen (PEJ-Sonde), der in den Dünndarm gelegt wird, die Punktionsstelle ist wie bei der herkömmlichen PEG-Sonde und hat nur 2 Lumina). Auf diese Weise wird, unabhängig von Magenentleerungen, ein gleichmäßiger Dopaminzufluss erreicht. Die positiven therapeutischen Effekte sind in zahlreichen Studien belegt. So wurden in einer randomisierten

Orales DOPA



duodopa

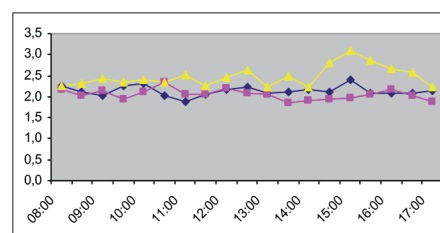


Abbildung 4
Plasmaspiegel von DOPA

bei verschiedenen Applikationsformen beim selben Patienten

Crossover-Studie 24 Patienten mit schweren hyperkinetischen Fluktuationen jeweils drei Wochen mit dem neuen Therapiekonzept behandelt. Bei diesen Patienten stieg die Zeit der weitgehend normalen Beweglichkeit um 81 bis 100 Prozent.

LCIG (Levodopa und der Decarboxylase-Hemmer Carbidopa in einem Verhältnis von 4:1) gelangt über die Sonde direkt in den Dünndarm, wo Levodopa sehr schnell von einem Hochleistungs-Transportsystem für Aminosäuren aufgenommen wird. Die direkte intestinale Bioverfügbarkeit entspricht jener der Tabletten. Dank der Ausschaltung der Magenpassage mit ihrer intermittierenden Magenentleerung fallen die Schwankungen der Plasmaspiegel (Abbildung 4) beim einzelnen Patienten wesentlich geringer aus. Mit den so erzielten, gleichmäßigeren Blutspiegeln bessern sich die motorischen Fluktuationen, und die ON-Phasen werden verlängert. Trotz fortgesetzter Behandlung fehlen nicht nur Hinweise für ein Toleranzphänomen, sondern man kann sogar die Levodopa-Dosis bei gleichbleibender klinischer Wirksamkeit senken.

Der Vorteil der LCIG-Therapie ist, dass eine sehr stabile Blut- und damit Gehirnkonzentration von L-Dopa erreicht wird. Dadurch verschwinden die bei anderen Parkinson-Medikamenten häufig beobachteten Wirkungsfluktuationen, und die Patienten haben für einen erheblich größeren Teil des Tages eine gute Beweglichkeit ohne Überbewegungen.

Duodopa beweist einmal mehr, dass die vor mehr als 50 Jahren in Wien erstmals eingesetzte Substanz Levodopa nach wie vor seinen Stellenwert hat und ein unverzichtbarer Bestandteil unserer Therapiekonzepte bleibt.



Abbildung 5
Duodopa Pumpe

DBS – deep brain stimulation, Tiefe Hirnstimulation

(Abbildung 6)

1990 wurde die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung der Parkinson-Krankheit durch den französischen Neurochirurgen Alim Louis Benabid erstmalig durchgeführt. Die hohe Wirksamkeit der Methode hat rasch zu deren globalen Beliebtheit geführt. Mittlerweile ist die Operation zum fixen Bestandteil im Spektrum der Möglichkeiten in der Behandlung der Parkinson-Krankheit geworden. Die Implantationstechnik und die Elektroden wurden in den letzten Jahren stetig verfeinert.



Abbildung 6
Tiefe Hirnstimulation

Vorwiegend im Nucleus subthalamicus wird über beidseitig implantierte Elektroden eine elektrische Stimulation durchgeführt. Der Stimulator wird ebenso wie die Verbindungskabel vollständig subkutan implantiert. Die Parameter der Stimulation sind mit Steuergeräten von außen änderbar.

Die bildgebenden Verfahren, allen voran die Kernspintomographie und Bildfusionen zwischen Kernspin- und Computertomographie wurden immer mehr bei der Operationsplanung eingesetzt. Neue Geräte mit einem besonders starken Magnetfeld (3 Tesla) liefern Bilder von einer hervorragenden Güte und Schärfe. Auch physiologische Methoden wie die Mikroelektrodenableitung, das heißt die Ableitung von Hirnströmen aus den betroffenen Hirnarealen während der Operation, konnten die (Treff-)Sicherheit weiter verbessern. Diese Verbesserungen in der Mikroelektronik zusammen mit den aus den gespeicherten Daten vieler Patienten

gewonnener Zielpunkt-„Landkarten“ führt nun zur Möglichkeit auf die aktive Mithilfe des Patienten während der Operation und damit auf seine Wachheit zu verzichten.

Einer Narkose für die gesamte Dauer der Operation stand damit nichts mehr im Wege.

Seit vielen Jahren werden die Eingriffe zur tiefen Hirnstimulation in unserer Gruppe in allgemeiner Narkose durchgeführt. Die funktionellen Ergebnisse sind im Wesentlichen gleich geblieben, die Belastung für die Patienten nahm dadurch deutlich ab. Es können nun auch Patienten operiert werden, bei welchen der Eingriff bisher aus gesundheitlichen oder Altersgründen nicht möglich war. Durch Verwendung einer speziellen Technik wird diese Art von Narkose auch von Parkinson-Patienten gut vertragen.

DBS – Deep Brain Stimulation

Einschlusskriterien

- Patienten mit idiopathischem M. Parkinson und ausgezeichnetem Ansprechen auf L-Dopa
- Hoehn und Yahr Stadium im ON nicht schlechter als III
- Wirkfluktuationen und L-Dopa induzierte Dyskinesien
- Therapierefraktärer Tremor

DBS – Deep Brain Stimulation

Ausschlusskriterien

- Demenz: MMSE < 24 Punkte/DSM-IV-Kriterien
- Major depression mit akuter Suizidalität
- Schwere Persönlichkeits-/Verhaltensstörung (homeostatische hedonistische Dysregulation)
- Non IPS
- Strukturelle Hirnläsionen: Hirnatrophie, Hydrocephalus, hypertensive Vaskulopathie, Tumor, Fehlbildungen, AV-Malformationen, Aneurysmen
- Internistische Kontraindikationen

SCHLUSSBEMERKUNG

Nichts ist so interessant wie Sensationen und Neuigkeiten. Das stimmt für Gentherapie genauso wie für Nanotechnologie und sonstige „space“ Neuerungen in der virtuellen Welt. In der Realität scheitern dann diese Ideen oft jahrelang. Nicht, dass es nicht Fortschritte gäbe und die nicht in den Konzepten der neueren Behandlungsmethoden enthalten wären! In den letzten Jahren wurden verschiedene Parkin-Gene entdeckt und das Protein Alpha-Synuclein ist in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Man muss sich also von der Vorstellung trennen, es gäbe eine Genveränderung, die Parkinson auslösen würde – das Gegenteil ist bereits bewiesen. Und die Anzahl der Parkinson-Familien hält sich im Gegensatz zu den sporadischen Fällen sehr in Grenzen. In der Tat haben wir mehr Ehepaare mit Parkinson, als Eltern/Kinder oder Geschwister. Hier scheinen Umweltfaktoren einen größeren Einfluss zu haben, der direkte Erbgang tritt in den Hintergrund.

Parkinson gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Es ist zu erwarten, dass in einigen Jahren der Krankheitsprozess gestoppt werden kann, neuroprotektive (Nervenzellen schützende) Therapiemöglichkeiten werden kommen, aber neurorestorative (Nervenzellen wiederherstellende) Ansätze lassen noch auf sich warten. Es war aber immer so, dass eine Entwicklung andere Fortschritte nach sich zieht. Je mehr es krankheitsverzögernde

Möglichkeiten geben wird, desto wichtiger wird die Früherkennung werden, Projekte, an denen derzeit abseits der Sensationen intensiv gearbeitet wird. Denn: Je früher wir den Ansatz einer Neurodegeneration erkennen, desto mehr funktionierende Nervenzellen können wir noch schützen und umso weniger Behinderung entwickeln die Betroffenen im Laufe der Zeit. Seit einiger Zeit wissen wir, dass Geruchs-/Geschmacksstörungen einige Zeit VOR den motorischen Beschwerden beginnen, dass vegetative Störungen (Blutdruckabfall beim Aufstehen, bestimmte Veränderungen im Schlafprofil, Obstipation, Erektionsstörungen) auch vor den ersten Anzeichen eines Parkinson-Syndroms beginnen.

Jeder chronisch Kranke ist auf der Suche nach einem Heilmittel. Im Falle neurodegenerativer Erkrankungen werden wir uns wohl noch einige Zeit in Geduld üben müssen. Wir haben aber ein Arsenal von symptomatisch wirksamen und zum Teil auch neuroprotektiven Medikamenten zur Verfügung, die es sinnvoll einzusetzen gilt. Bei guter Auswahl der Patienten werden diese neuen Methoden für eine gewisse Anzahl von Menschen ein großer Gewinn an Lebensqualität und Lebensfreude sein. Das sollte auch das Ziel der Therapie sein, denn die Anpassung der Lebenserwartung an die der gleichaltrigen „Normalbevölkerung“ ist schon mit der Einführung der DOPA-Therapie durch Birkmayer und Hornykiewicz 1961 gelungen.

(Herzlichen Dank Herrn Univ. Prof. Dr. François Alesch, Facharzt für Neurochirurgie, Wien, für seinen Beitrag zur DBS. www.alesch.at)