

**Diplomarbeit**

**Pharmakotherapie des Morbus Parkinson**

eingereicht von

**Thomas Benedikt**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler**

und

**Ao. Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. phil. Dr<sup>in</sup>. h.c. Irmgard Lippe**

Graz, am 31.03.2021

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 31.03.2021*

*Thomas Benedikt eh.*

## Danksagungen

Ich möchte mich recht herzlich bei Univ.-Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler und Ao. Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. phil. Dr<sup>in</sup>. h.c. Irmgard Lippe für die Betreuung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir die Studienzeit um einiges verschönert haben.

Weiterer Dank gilt Mag<sup>a</sup>. Hildegard Neckermann für das Korrekturlesen der Arbeit.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis .....	IX
Zusammenfassung .....	X
Abstract.....	XI
1 Einleitung .....	1
2 Material und Methoden .....	2
3 Morbus Parkinson.....	3
3.1 Definition und Geschichte .....	3
3.2 Epidemiologie .....	4
3.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
3.4 Pathophysiologie.....	5
3.5 Neuropathologie.....	7
3.6 Genetische Aspekte.....	8
3.7 Symptomatik.....	9
3.7.1 Prämotorische Phase.....	9
3.7.2 Motorische Symptome.....	10
3.7.3 Nichtmotorische Symptome .....	14
3.8 Diagnostik und Differentialdiagnosen .....	18
3.9 Verlauf und Prognose .....	20
4 Medikamentöse Therapie .....	21
4.1 Substanzen zur Behandlung der motorischen Symptome.....	21
4.1.1 Levodopa .....	21
4.1.2 Dopaminrezeptor- Agonisten .....	27
4.1.3 Monoaminoxidase B Inhibitoren .....	32
4.1.4 COMT Inhibitoren.....	36
4.1.5 NMDA-Rezeptor-Antagonisten .....	40
4.1.6 Muscarinrezeptor Antagonisten (Anticholinergika).....	42
4.2 Behandlung der nichtmotorischen Symptome .....	43
4.2.1 Autonome Dysfunktion .....	43

4.2.2	Depression .....	45
4.2.3	Psychose .....	47
4.2.4	Kognitive Dysfunktion .....	48
4.2.5	Schlafstörungen und Müdigkeit .....	49
4.2.6	Schmerz .....	50
4.3	Behandlung von Komplikationen .....	51
4.3.1	Wearing off.....	51
4.3.2	Dyskinesien .....	52
4.3.3	Akinetische Krise .....	53
4.3.4	Impulskontrollstörungen.....	54
4.4	Infusions- und Pumpentherapien .....	55
4.4.1	Kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion.....	55
4.4.2	Intestinale Levodopa-Carbidopa-Infusion.....	56
4.5	Botulinumtoxin .....	57
5	Therapieentscheidungen .....	58
5.1	Startzeitpunkt .....	58
5.2	Initialtherapie .....	58
5.3	Erhaltungstherapie .....	59
6	Nichtmedikamentöse Therapie .....	60
6.1	Tiefe Hirnstimulation.....	60
6.2	Chirurgische Therapien.....	61
6.3	Bewegungstherapien .....	62
7	Neuartige Therapien .....	63
7.1	Gentherapie .....	63
7.2	Stammzelltransplantation.....	64
7.3	Neue medikamentöse Strategien.....	65
8	Diskussion .....	66
9	Literaturverzeichnis .....	68

## Abkürzungsverzeichnis

AADC	Aromatische Aminosäure-Decarboxylase
ADH	Antidiuretisches Hormon
AUC	Area under the curve
BoNT	Botulinumtoxin
Ca	Kalzium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Katechol-O-Methyltransferase
CSAI	Kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion (engl. Continuous subcutaneous apomorphine infusion)
DA	Dopamin-Agonist
DaT Scan	Dopamin Transporter Scan
EDS	Exzessive Tagesmüdigkeit (engl. excessive daytime sleepiness)
ESC	embryonale Stammzellen
FOG	“Freezing of gait”
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GDNF	Glial cell-derived neurotrophic factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HY	Hoehn & Yahr
ICD	Impulskontrollstörung (engl. impulse control disorder)
iPSC	induzierte pluripotente Stammzellen
LCIG	Levodopa- Carbidopa (Darm)Gel (engl. Levodopa-carbidopa intestinal gel)
LNAA	große neutrale Aminosäure (engl. large neutral amino acid)
LRRK2	Leucine-Rich Repeat Kinase 2
MAO	Monoaminoxidase
MDS	Movement Disorder Society
mGluRs	metabotrope Glutamatrezeptoren
MPP+	1-Methyl-4-phenylpyridinium
MRgFUS	MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall

MRT/MRI	Magnetresonanztomographie (engl. magnetic resonance imaging)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSMRI	Nichtselektive Monoamin- Rückaufnahme- Inhibitoren
OH	Orthostatische Hypotonie
OMD	O-Methyldopa
PDE	Phosphodiesterase
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (engl. REM-Sleep Behavior Disorder)
RLS	Restless Legs Syndrom
SNARE	engl. soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor
SNCA	Alpha-Synuclein
SSNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin -Wiederaufnahmehemmer
STN	Nucleus subthalamicus
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
TH	Tyrosinhydroxylase
THS	Tiefe Hirnstimulation
TTS	Transdermales therapeutisches System
VIM	Ventraler intermediolateraler Kern des Thalamus bzw. Nucleus ventralis intermedius
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Pathophysiologie (10).....	7
Abbildung 2 Diagnosekriterien (31).....	19
Abbildung 3 Dyskinesien und "Wearing off" (40).....	25
Abbildung 4 Zusammenfassung Therapie (40) .....	60

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Hoehn & Yahn Skala (34) .....	20
Tabelle 2 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Profile (35) .....	29

## Zusammenfassung

Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung mit Verlust dopaminerger Neuronen und Ablagerung von Lewy-Körpern in der Substantia nigra. Klinisch präsentiert sich die Erkrankung mit motorischen und nichtmotorischen Symptomen. Zu den motorischen Kardinalsymptomen gehören Bradykinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität. Nichtmotorische Symptome sind u.a. Depressionen, Psychosen, Schlafstörungen und Schmerzen sowie kognitive und autonome Dysfunktion.

Die beiden Hauptmedikamente zur Behandlung der motorischen Symptome sind Levodopa und Dopamin-Agonisten. Beide haben ihre jeweiligen Vor- und Nachteile. Mit welcher Medikation initial therapiert wird hängt von den Merkmalen der Patientinnen und Patienten, dem Alter und dem Schweregrad der Symptome ab. Weitere Pharmaka, die entweder bei initial milden Symptomen oder als Add-on verwendet werden können, sind COMT- und MAO-B- Inhibitoren sowie Amantadin und Anticholinergika.

Das Management der nichtmotorischen Symptome und Komplikationen besteht aus Dosisanpassungen, Intervallverkürzungen und den jeweils passenden Wirkstoffen bzw. deren Kombinationen. Auch kontinuierliche Applikationssysteme stehen dabei zur Verfügung. Durch Injektionen mit Botulinumtoxin können sowohl motorische als auch nichtmotorische Symptome kontrolliert werden.

Nichtmedikamentöse Behandlungen, wie z.B. die tiefe Hirnstimulation und chirurgische Verfahren, können bei Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit motorischen Komplikationen angewandt werden. Körperliche Aktivität kann sich präventiv auswirken und passende Bewegungstherapien können Symptome verbessern. Gentherapien und Stammzelltransplantationen sind neue Behandlungsmöglichkeiten, die in Studien gute Resultate erzielt haben, aber noch nicht großflächig eingesetzt werden. Auch neue Pharmaka, wie z.B. Adenosinrezeptor-A2-Antagonisten, Modulatoren der metabotropen Glutamatrezeptoren und Kalzium-Kanal-Blocker, sind in der Lage Symptome zu verbessern, benötigen aber noch weitere Studien bzw. Testungen.

## Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease with the loss of dopaminergic neurons and accumulation of Lewy bodies in the substantia nigra. Clinically, it presents with motor and non-motor symptoms. Cardinal motor symptoms include bradykinesia, tremor, rigidity and postural instability. Non-motor symptoms include depression, psychosis, sleep disturbances and pain, as well as cognitive impairment and autonomic dysfunction.

The two main drugs used to treat motor symptoms are levodopa and dopamine agonists. Both have their respective advantages and disadvantages. Which medication is used initially, depends on the patient's characteristics, age and severity of symptoms. Other drugs that can be used either for initially mild symptoms or as an add-on are COMT and MAO-B inhibitors, as well as amantadine and anticholinergics.

The management of non-motor symptoms and complications involves dose adjustments, interval reductions and the appropriate agents or combinations of them. Continuous application systems are also available. Botulinum toxin injections can be used to control both motor and non-motor symptoms.

Non-drug treatments, such as deep brain stimulation and surgical procedures, can be used for patients in advanced stages with motor complications. Physical activity can have a preventive effect and appropriate exercise therapies can improve symptoms.

Gene therapies and stem cell transplants are new treatment options that have shown good results in trials, but are not widely used yet.

New drugs such as adenosine receptor A2 antagonists, modulators of metabotropic glutamate receptors and calcium channel blockers, are also able to improve symptoms, but need further study and testing.

# 1 Einleitung

Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit. Diese Erkrankung wird durch einen Zelluntergang der dopaminproduzierenden Zellen im Gehirn ausgelöst und äußert sich vor allem mit motorischen Abnormitäten (1). Obwohl das Krankheitsbild bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt ist, konnte bis heute der Grund bzw. Auslöser der Zelldegeneration nicht eindeutig identifiziert werden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Relevanz besteht jedoch, wegen ähnlicher Klinik, für beide Geschlechter gleichermaßen (1,2).

In einkommensstarken Industrienationen mit hohem Lebensstandard wurden in den letzten Jahrzehnten immer mehr Personen mit Morbus Parkinson diagnostiziert. Aufgrund des Fakts, dass diese Erkrankung vor allem ältere Menschen betrifft und der sich verändernden demographischen Struktur, ist von einer weiteren Zunahme der Fallzahlen auszugehen (3). Da es, trotz intensiver Forschung, heutzutage noch immer keine Heilung für Morbus Parkinson gibt (4), ist es umso wichtiger die bestehenden und neuen therapeutischen Optionen zu kennen um Patientinnen und Patienten bestmöglich helfen zu können. Zur Auswahl stehen sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Therapien. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand aktueller Literatur bzw. Studien einen Überblick über Morbus Parkinson und dessen Therapiemöglichkeiten zu geben. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der medikamentösen Therapie.

## **2 Material und Methoden**

Diese Diplomarbeit basiert auf einer systematischen Literaturrecherche. Die Fachartikel stammen überwiegend aus den Datenbanken PubMed, UpToDate und ScienceDirect. Verwendete Schlagworte waren u.a. anti parkinson drugs und parkinson's disease in Verbindung mit pharmacotherapy, treatment, therapy etc. Auch renommierte Lehrbücher aus den Bereichen der Pharmakologie und Neurologie wurden zur Erstellung dieser Arbeit herangezogen.

## 3 Morbus Parkinson

### 3.1 Definition und Geschichte

In seinem 1817 erschienenen Werk "An essay on the shaking palsy" beschreibt James Parkinson erstmals ein klinisches Syndrom mit den Hauptsymptomen Tremor und Rigor. Charcot bezeichnete später die Krankheit als "maladie de Parkinson" oder Parkinson-Krankheit. Zudem unterschied er erstmals zwischen Ruhe und Intentionstremor und wies auf die Bedeutung der Akinese hin. Der Neuropathologe F.H. Lewy beschrieb 1912 die nach ihm benannten Lewy-Körper als neuropathologisches Hauptkennzeichen. 1919 wurde erstmalig die Zelldegeneration in der Substantia nigra bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson beschrieben. Die Entdeckung von Ehringer und Hornykiewicz im Jahr 1960, dass die Dopaminkonzentrationen im Striatum von Parkinson Patientinnen und Patienten deutlich verringert sind, hatte 1961 die ersten Versuche mit L- Dopa zur Folge (2,5).

Morbus Parkinson, auch bekannt als idiopathisches Parkinsonsyndrom, ist die häufigste Bewegungsstörung und stellt die zweithäufigste degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems dar. Morbus Parkinson ist neuropathologisch durch das Vorhandensein von  $\alpha$ -Synuclein-haltigen Lewy-Körpern in der Substantia nigra des Gehirns gekennzeichnet. Die  $\alpha$ -Synuclein-Akkumulation breitet sich im Verlauf der Parkinson-Krankheit im Gehirn immer weiter aus. Der Verlust von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra führt zu einer verminderten Steuerung willkürlicher Bewegungen. Zu den Hauptsymptomen gehören Muskelstarre (Rigor), Bewegungsarmut (Akinese), Muskelzittern (Ruhetremor) sowie die Störung der aufrechten Körperhaltung (posturale Instabilität) (2,6). Die Symptomatik der Parkinson-Krankheit gilt heutzutage als eher heterogen mit zahlreichen klinisch bedeutsamen, nicht-motorischen Merkmalen. Ebenso betrifft die Pathologie weite Bereiche des Nervensystems, verschiedene Neurotransmitter und andere Proteinaggregate als nur Lewy-Körper (7). Neben Morbus Parkinson können auch noch andere Affektionen ein parkinsonähnliches Zustandsbild auslösen. Diese sogenannten symptomatischen Parkinson Syndrome werden jedoch durch Intoxikationen oder Traumata ausgelöst. Zudem besitzen sie einen anderen Pathomechanismus und Symptome sind, im Gegensatz zum Morbus Parkinson, nur gering durch L-Dopa zu beeinflussen (8).

### **3.2 Epidemiologie**

Die Häufigkeit von Morbus Parkinson variiert in Abhängigkeit von den verwendeten diagnostischen Kriterien, der Studienpopulation und epidemiologischen Methoden. Eine Metaanalyse von 47 Studien ergab, dass die weltweite Prävalenz von Morbus Parkinson bei etwa 0,3 Prozent in der Allgemeinbevölkerung über 40 Jahren liegt. Die weltweite Prävalenz wurde 2016 auf 6,1 Millionen Betroffene geschätzt, etwa vier Millionen mehr als 1990. Der Anstieg in den letzten Jahrzehnten ist wahrscheinlich größtenteils auf die steigende Anzahl älterer Menschen zurückzuführen. Schätzungen der Inzidenz von Morbus Parkinson reichen von acht bis 18,6 pro 100 000 Personenjahre. In vielen epidemiologischen Studien wurde eine Dominanz des männlichen Geschlechts beobachtet, was darauf hindeutet, dass Männer ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Morbus Parkinson haben als Frauen (9).

Die Inzidenz der Parkinson-Krankheit ist vor dem Alter von 50 Jahren äußerst gering, steigt aber mit dem Alter schnell an und erreicht in den meisten Studien ihren Höhepunkt bei etwa 80 Jahren. Die jährlichen Inzidenzraten in einkommensstarken Ländern liegen bei 14 pro 100 000 Personen in der Gesamtbevölkerung und bei 160 pro 100 000 Personen bei den über 65 Jährigen. Das Lebenszeitrisiko wird in den USA für Personen im Alter von 40 Jahren auf zwei Prozent für Männer und 1,3 Prozent für Frauen geschätzt. Die altersbereinigte Prävalenz der Parkinson-Krankheit scheint in Afrika niedriger zu sein als in Europa, Asien, Nord- und Südamerika. Daten zur Inzidenz nach ethnischer Zugehörigkeit sind spärlich und uneinheitlich. In einer Studie in den USA wird berichtet, dass die Inzidenz bei Dunkelhäutigen höher ist als bei Weißen. Laut einer anderen US-amerikanischen Studie ist die Inzidenz bei hispanischen Personen am höchsten (16,6 pro 100 000 Personen), bei Afroamerikanerinnen und Afroamerikanern (10,2) hingegen am niedrigsten (3). Durch die höhere Lebenserwartung heutzutage entsteht der Eindruck, dass die Krankheit insgesamt häufiger auftritt. Dies ließe sich nur durch eine gesteigerte Inzidenz über einen gewissen Zeitraum beweisen. Daten basierend auf der Rochester Population weisen nicht auf eine solche Zunahme hin (2).

### **3.3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Bei den meisten identifizierten Parkinsonfällen ist die Ursache unbekannt (6).

Einer der wesentlichsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Morbus Parkinson ist eine positive Familienanamnese. Eine Reihe von Studien hat einen Zusammenhang zwischen Depressionen und der späteren Entwicklung von Parkinson gefunden. Ergebnisse

legen nahe, dass Depressionen entweder als Risikofaktor oder als Prodromalsymptom zu betrachten sind. Ähnliche Ergebnisse wurden bei vergangenen Episoden von Obstipation gefunden. Eine Verdichtung von Hinweisen führt zur Annahme, dass die Exposition gegenüber Pestiziden und ein hoher Konsum von Milchprodukten ebenso das Risiko für eine Erkrankung erhöhen. Für andere mutmaßliche Risikofaktoren wie reduzierte Vitamin-D Spiegel, hohe Eisenzufuhr, Diabetes oder Adipositas ist die Beweislage nicht eindeutig. Studien weisen darauf hin, dass die Mortalität des Morbus Parkinson bei Menschen mit höherem sozioökonomischem Status erhöht ist. Eine Vorgeschichte bezüglich Melanom oder Prostatakarzinom geht mit einem erhöhten Risiko für Parkinson einher (9).

Neben den Risikofaktoren sind auch noch protektive Faktoren zu nennen, unter anderem das Rauchen. In einer Metaanalyse aus 2012 war das Risiko einer Parkinson-Erkrankung für aktuelle Raucherinnen und Raucher im Vergleich zu Nie-Raucherinnen und Rauchern um mehr als das Zweifache niedriger. Darüber hinaus war das Risiko für Personen, die zumindest schon einmal geraucht hatten, im Vergleich zu Nie-Raucherinnen und Rauchern, geringer. Als eine mögliche Erklärung wurde ein neuroprotektiver Effekt von Nikotin angenommen. Andere Faktoren, die zumindest in einigen Studien mit einem reduzierten Risiko in Verbindung gebracht werden, sind Kaffee- und Koffeinkonsum, regelmäßige Bewegung und Einnahme des NSAR Ibuprofen sowie Statinen (9).

### **3.4 Pathophysiologie**

Im Kern ist Morbus Parkinson eine neurodegenerative Erkrankung mit einem frühzeitigen Untergang von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra. Der daraus resultierende Dopaminmangel innerhalb der Basalganglien führt zu einer Bewegungsstörung, die durch klassische parkinsonsche motorische Symptome gekennzeichnet ist (7).

Zu den Basalganglien zählen das Striatum samt Nucleus caudatus und Putamen, der Globus Pallidus mit Unterkernen Globus pallidus externus (GPe) und internus (GPi), der Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra pars compacta.

Neurone vom Nucleus subthalamicus zum Globus pallidus internus et externus verwenden Glutamat als Neurotransmitter, Neurone vom Striatum zum GPi Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Ebenfalls GABAerg sind die Neurone zwischen Striatum und Globus pallidus internus (10). Neuronen in der Substantia nigra pars compacta liefern den wichtigsten dopaminergen Input für das Striatum und üben sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Einflüsse auf die striatalen Ausgangsneuronen aus. Gehemmt werden

Zellen, die den Dopamin D2 Rezeptor tragen, jene mit D1 Rezeptoren werden aktiviert (9). Ebenso erfolgt eine Aktivierung der strialen Neurone durch eine glutamatfreisetzende, erregende corticostriale Verbindung. Die Neurone tragen ihrerseits Dopamin D2 Rezeptoren, die unter der inhibitorischen Kontrolle von nigrostrial freigesetztem Dopamin liegen (10).

Im Basalganglienschaltkreis sind zwei Projektionswege zu unterscheiden: der direkte und der indirekte. Der indirekte Weg wird vor allem über den hemmenden Einfluss von Dopamin auf striatale D2-Dopaminrezeptoren vermittelt. Auf dem indirekten Weg projiziert das Striatum mit Hilfe von GABA zu den Neuronen im GPe und das GPe wiederum projiziert zum STN, das über Glutamat exzitatorischen Input für den GPi liefert. GPi-Neurone sind GABAerg und projizieren zum Thalamus. Der thalamische Input zum Kortex ist erregend (9).

Der direkte Weg wird über den erregenden Einfluss von Dopamin auf striatale D1-Dopaminrezeptoren vermittelt. Im direkten Weg projiziert das Striatum direkt zum GPi und zur Substantia nigra. Bei Morbus Parkinson führt eine Reduktion der dopaminproduzierenden Neuronen von der normalen Anzahl von ca. 550.000 auf den kritisch niedrigen Wert von 100.000 zu einer Dopaminverarmung in der Substantia nigra und in der nigrostriatalen Bahn zum Nucleus caudatus und Putamen (9).

Aufgrund der corticostrialen Fasern, welche nicht mehr durch Dopamin gehemmt sind, werden die striatalen Projektionsneurone überaktiviert. D2 Rezeptor tragende Neurone des Striatums werden ebenfalls nicht gehemmt. Die normalerweise hemmende Verbindung, der indirekte Weg, zwischen Striatum und GPe ist überaktiv und hemmt verstärkt dessen Neurone. Die nun unteraktiven Neurone des GPe hemmen nun weniger stark als sonst die Neurone des Nucleus subthalamicus (STN). Der enthemmte STN überstimuliert den GPi, welcher wiederum den Thalamus verstärkt hemmt und schließlich zu einem verringerten exzitatorischen Input in den motorischen Kortex führt, was sich letztendlich in Bradykinese und andere Parkinsonsymptomen äußert. Jene Neurone im Striatum, welche Dopamin D1 Rezeptoren tragen, werden durch den Dopaminmangel in nicht ausreichendem Maße aktiviert. Der inhibitorische, direkte Weg zwischen Striatum und GPi hemmt weniger stark, wodurch das Übergewicht der erregenden Eingänge des STN noch verstärkt wird (9,10). Eine graphische Darstellung der Pathophysiologie ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Das Gehirn hat die Fähigkeit, den Dopaminmangel vor allem in der präsymptomatischen Phase zu kompensieren, indem es die Dopamin-Synthese in den überlebenden Neuronen

erhöht und die Afferenzen zu den Dendriten der dopaminergen Neuronen vergrößert. Ebenso nimmt die Anzahl der Gap Junctions, die eine schnelle Kommunikation zwischen Neuronen ermöglichen, zu. Ein weiterer kompensatorischer Mechanismus könnte die Downregulation des Dopamintransporters sein, was zu einer geringeren Dopaminwiederaufnahme und höheren synaptischen Dopaminspiegeln führt. Mit Fortschreiten der Erkrankung reichen die Kompensationsmechanismen nicht mehr aus und klinische Manifestationen machen sich verstärkt bemerkbar (9).

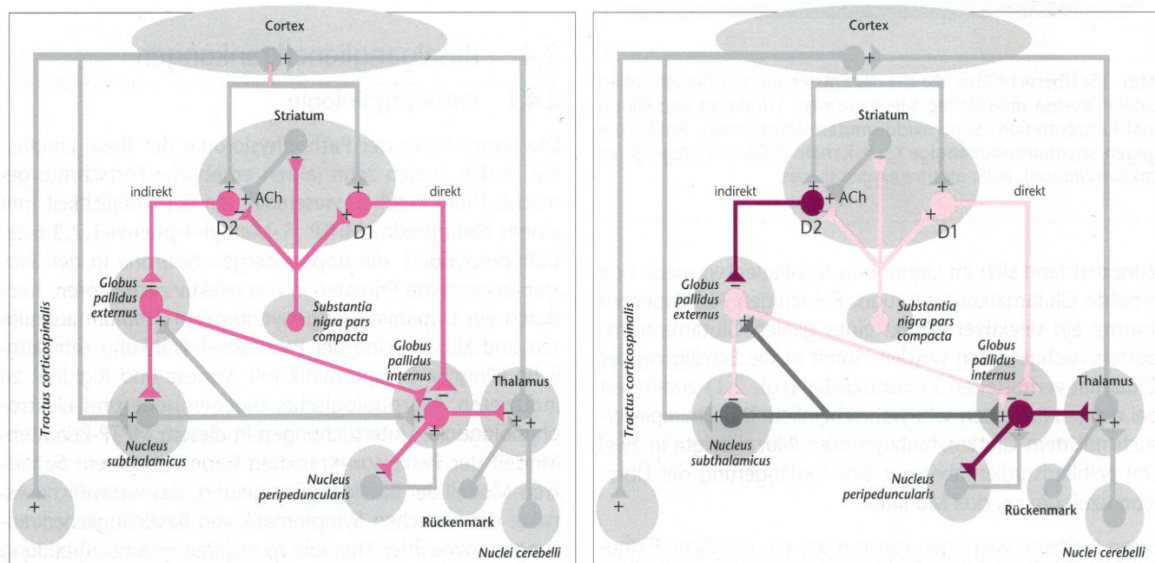


Abbildung 1 Pathophysiologie (10), links normal, rechts pathologisch

### 3.5 Neuropathologie

Wie bereits beschrieben, ist Morbus Parkinson definiert als ein Verlust dopaminergere Zellen. In der Substantia nigra, aber auch im Nucleus ceruleus, kommt es typischerweise zu Depigmentierung, Neuronenverlust und Gliose. Aufgrund der Differenz zwischen dem Verlust von Dopamin im Striatum (>80 Prozent) und von Neuronen in der Substantia nigra (50 bis 60 Prozent) vermuten einige, dass der ursprüngliche Ort der Pathologie im Striatum liege und dass eine retrograde Degeneration für den neuronalen Verlust in der Substantia nigra verantwortlich sein könnte. Ein weiteres Attribut der Erkrankung ist die Ablagerung intraneuronaler Aggregate von  $\alpha$ -Synuclein in sogenannten Lewy-Körpern. Lewy-Körper sind runde, eosinophile, intrazytoplasmatische neuronale Einschlüsse. Sie haben einen Durchmesser von drei bis 25 Nanometern und bestehen hauptsächlich aus  $\alpha$ -Synuclein und Ubiquitin (9). Die Lewy-Pathologie bei Morbus Parkinson betrifft nicht nur dopaminerge Zellen, sondern auch cholinerge, noradrenerge, serotonerge, histaminerge und glutaminerge Zellen, was das breite klinische Spektrum erklärt (11). Bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson werden Lewy-Körper in der Substantia nigra, dem basalen

Meynert-Kern, dem Locus ceruleus, der Großhirnrinde, den sympathischen Ganglien, dem dorsalen vagalen Kern und im Plexus myentericus des Darms gefunden (9). Es wird vermutet, dass sich die Lewy-Pathologie entlang einer bestimmten Bahn durch das Gehirn ausbreitet. Beginnend im Bulbus olfactorius und im dorsalen motorischen Vaguskern breitet sich die Pathologie rostrokaudal durch den Hirnstamm ins Mittelhirn aus, erreicht Strukturen des Vorderhirns und schließlich den temporalen Kortex und Regionen des Neokortex. Diese sogenannte Braak-Hypothese ist jedoch nicht in vollem Maße gültig, da die Neuropathologie nicht immer diesem Muster folgt. Die Mechanismen, welche die Ausbreitung der Pathologie bei Morbus Parkinson vorantreiben, sind noch unklar. Beobachtungen einer frühen Pathologie im Gastrointestinaltrakt sowie im Bulbus olfactorius im Prodromalstadium legen nahe, dass ein umweltbedingter Auslöser die erste Umwandlung von  $\alpha$ -Synuclein in diesen Regionen verursachen könnte (11). Lewy-Körper sind aber nicht spezifisch für Morbus Parkinson, da sie auch bei bis zu 10 Prozent aller älteren Menschen sowie bei Patientinnen und Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen vorkommen (9).

### **3.6 Genetische Aspekte**

Mutationen in mehr als 20 Genen wurden mit der Krankheit in Verbindung gebracht, von denen die meisten eine hohe Penetranz aufweisen und oft einen frühen Ausbruch oder atypische Symptome verursachen (12). Die genetischen Risiken können in solche, die mit einem hohen Risiko für Morbus Parkinson verbunden sind, und solche, die das Parkinson-Risiko nur geringfügig erhöhen, unterteilt werden. Mutationen, die mit einem hohen Risiko für Morbus Parkinson verbunden sind, werden oft als monogen bezeichnet und liegen 5 bis 10 Prozent aller Fälle zugrunde (13).

Mechanismen der Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) -Funktion und Pathogenität sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. LRRK2 enthält mehrere funktionelle Domänen, darunter eine Kinasedomäne. Eine erhöhte LRRK2-Aktivität steigert die Kinase-Aktivität und geht mit nigrostriataler Degeneration und der Bildung von Lewy-Körpern einher. Von allen LRRK2 Mutationen ist G2019S die am besten beschriebene. Trägerinnen und Träger dieser Mutation zeigen häufiger eine posturale Instabilität als Nicht-Trägerinnen und Träger. Über ein gutes Ansprechen auf Levodopa wurde berichtet, obwohl es mit Levodopa-induzierten Dyskinesien in Verbindung gebracht wurde. G2019S Trägerinnen und Träger haben weniger nichtmotorische Manifestationen als Nicht-Trägerinnen und Träger (13).

Alpha-Synuclein (SNCA) Mutationen besitzen eine hohe Penetranz und haben sich als seltene, aber wichtige Ursache für autosomal dominante Parkinson Erkrankungen herausgestellt. Insgesamt zeichnet sich der klinische Verlauf durch ein früheres Erkrankungsalter und eine schnelle Progression aus. Gutes Ansprechen auf Levodopa, frühe motorische Fluktuationen und schwere Depressionen werden beobachtet. Der Pathomechanismus ist nach wie vor unklar, aber angesichts der Tatsache, dass SNCA-assoziiertes Parkinson einen Gendosierungseffekt zeigt, wird ein Funktionsgewinn (Gain of function) vermutet. Bei Untersuchungen fiel der neuronale Verlust in der Substantia nigra auf, jedoch war keine prominente Lewy Körper Pathologie zu erkennen (13).

Parkin-Mutationen sind die häufigste Ursache für autosomal rezessiven Parkinson und treten besonders häufig bei Morbus Parkinson mit Beginn vor dem 30. Lebensjahr auf. Der Phänotyp zeichnet sich durch relativ milde Formen von Tremor, Rigor und Bradykinese aus. Nicht-motorische Symptome sind weniger stark ausgeprägt, eine Demenz oder autonome Dysfunktionen wurden nicht festgestellt. Parkin Trägerinnen und Träger können jedoch schwerwiegendere Störungen der Impulskontrolle aufweisen. Ein ausgezeichnetes Ansprechen auf Levodopa wurde festgestellt, allerdings mit häufigen Levodopa-induzierten Dyskinesien. Der Pathomechanismus bleibt unklar. Parkin ist ein E3-Ubiquitin-Ligase-Protein, das die Übertragung von Ubiquitin auf sein spezifisches Zielprotein katalysiert (13).

PINK1-Mutationen sind die zweithäufigste Ursache für autosomal-rezessiven Parkinson. In Studien wurde ein typischer Parkinsonismus mit langsamer Progression, gutem und anhaltendem Ansprechen auf Levodopa und minimaler kognitiver Beteiligung festgestellt. Hyposmie scheint ein häufiger Befund zu sein (13).

### **3.7 Symptomatik**

Sind 70 Prozent der zum Striatum projizierenden dopaminergen Zellen der Substantia nigra untergegangen, tritt die typische Parkinson-Symptomatik ein (14). Oft kann den klassischen motorischen Merkmalen eine Reihe von anderen Symptomen vorausgehen. Man spricht dabei von der prämotorischen Phase (15).

#### **3.7.1 Prämotorische Phase**

Die meisten der frühen bzw. prämotorischen Merkmale sind nicht motorisch.

In den letzten Jahrzehnten haben sowohl epidemiologische als auch klinische Studien Daten geliefert, die für die Existenz dieser prämotorischen Phase sprechen. Während dieser Phase schreitet der neuropathologische Prozess ohne begleitende motorische

Manifestationen voran. Zu den prämotorischen Symptomen bei Morbus Parkinson gehören Obstipation, Geruchsverlust, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) und Stimmungsstörungen wie Depressionen. Andere vermutete prämotorische Symptome, die jedoch weniger gut dokumentiert sind, sind Angstzustände, Schmerzen, Apathie, Müdigkeit und das Restless-Legs-Syndrom (15).

Die Dysfunktion des autonomen Nervensystems ist ein bekanntes nichtmotorisches Merkmal. Schwere Störungen liegen in der Regel in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung vor. Eine dieser Störungen ist die Obstipation, wobei mehrere epidemiologische Studien gezeigt haben, dass sie den motorischen Symptomen über viele Jahre hinweg vorausgehen kann. Studien deuten darauf hin, dass die Ablagerung von Alpha-Synuclein im dorsalen Vaguskern und im Plexus mesentericus noch vor der Beteiligung der Substantia nigra stattfindet. Andere gastrointestinale Probleme wie Regurgitation und Übelkeit sollen in einigen Fällen den motorischen Symptomen vorausgehen. Seltener in frühen Stadien der Krankheit sind orthostatische Hypotonie und Störungen der Harnentleerung (15).

Die Mehrheit der Parkinson Patientinnen und Patienten leidet unter einer Beeinträchtigung der Geruchserkennung und -identifikation. Sie erinnern sich häufig an eine Verringerung ihres Geruchssinns, die innerhalb weniger Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome aufgetreten ist (15).

In retrospektiven Fallberichten wird festgestellt, dass eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) vor allem in den frühen Stadien auftritt und den motorischen Symptomen des Morbus Parkinson mehrere Jahre vorausgeht (15).

Depressionen können bei bis zu 40 Prozent der Parkinson Patientinnen und Patienten in den frühen Stadien der Erkrankung vorhanden sein. Mehrere Studien haben gezeigt, dass depressive Symptome vor den motorischen Manifestationen eintreten können. Etwa 20 Prozent der Patientinnen und Patienten klagen Jahre vor dem Auftreten motorischer Anzeichen über Stimmungsstörungen (15).

### **3.7.2 Motorische Symptome**

Die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson sind Tremor, Bradykinese und Rigor. Ein viertes Merkmal, die posturale Instabilität, wird häufig erwähnt, obwohl sie im Allgemeinen erst viel später im Verlauf auftritt. Zusätzlich zu den gerade erwähnten Manifestationen gibt es eine Reihe weiterer motorischer Merkmale, die auftreten können. Sie betreffen unter anderem die Gangart (sogenannte „festination“ und „freezing“) (16).

Die anfängliche Präsentation von Morbus Parkinson kann variieren, wobei der Tremor das häufigste motorische Symptom bei Patientinnen und Patienten ist, bei denen die Diagnose postmortal bestätigt wurde. Eine Studie identifizierte Tremor als das anfängliche Leitsymptom bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten. Bis zu 44 Prozent zeigten einen akinetisch-rigiden Phänotyp, während sich nur 7 Prozent initial mit Gangstörungen präsentierten. Klassischerweise entwickeln sich die motorischen Symptome des Morbus Parkinson unilateral, entsprechend der asymmetrischen striatonigralen Denervierung. Jedoch weist ein Teil der Parkinson Patientinnen und Patienten ein symmetrisches akinetisch-rigides Syndrom auf. Die Asymmetrie geht im Allgemeinen mit der Zeit verloren (17).

Begriffe wie Bradykinese, Akinese und Hypokinese werden manchmal als Synonyme verwendet, um die grundlegenden motorischen Anomalien bei Morbus Parkinson zu beschreiben, ohne die Unterschiede zwischen ihnen zu berücksichtigen (18).

Obwohl der Begriff Bradykinese oft als Oberbegriff verwendet wird, um einen Mangel an einem bestimmten Aspekt automatischer oder willkürlicher Bewegungen zu beschreiben, bezieht er sich speziell auf eine Verlängerung der Bewegungszeit oder der Zeit vom Beginn bis zum Abschluss einer willkürlichen Bewegung. Im Allgemeinen ist dies gleichbedeutend mit einer langsamen Bewegungsgeschwindigkeit. Nicht die Akinese sondern die Bradykinese ist für den allgemeinen Eindruck der Langsamkeit bei Bewegungen verantwortlich, der bei Betroffenen beobachtet wird. Es wird angenommen, dass die Basalganglien bei einem Dopaminmangel den motorischen Kortex nicht effizient und ausreichend mit Energie versorgen können, um die Aktivierungsschwelle zu erreichen, die für die Ausführung einer Bewegung mit der gewünschten Größe und Geschwindigkeit erforderlich ist. Dies könnte die Ursache für die Akinese sein, die auch bei Parkinson Patientinnen und Patienten auftritt (18). In den Armen beginnt die Bradykinese typischerweise distal mit einer verminderten Geschicklichkeit der Finger. Die Patientinnen und Patienten klagen oft über Schwierigkeiten bei der Durchführung einfacher Aufgaben, wie z. B. dem Zuknöpfen von Kleidung, dem Binden von Schnürsenkeln oder dem Doppelklicken einer Computermaus. In den Beinen sind häufige Beschwerden im Zusammenhang mit der Bradykinese das Ziehen der Beine beim Gehen, kürzere (schlurfende) Schritte oder ein Gefühl der Unsicherheit. Die Patientinnen und Patienten können auch Schwierigkeiten haben, von einem Sessel aufzustehen oder aus einem Auto auszusteigen. Mit dem Fortschreiten der Krankheit können sich „freezing of gait (FOG)“ und „festination“ entwickeln (16).

Der Begriff Akinese ("Bewegungslosigkeit"), kann sich auf eine Abnahme der automatischen bzw. unwillkürlichen Bewegungen oder auf eine Verzögerung bei der Einleitung von gewollten Bewegungen beziehen. Im Gegensatz zu Parkinson Patientinnen und Patienten bewegen sich gesunde Menschen recht häufig, selbst wenn sie ruhig sitzen oder sich unterhalten, sofern sie nicht bewusst versuchen alle Bewegungen zu unterdrücken. Veränderungen der Mimik und bei kleinen Gesten machen sich bei Betroffenen bemerkbar (18).

Hypokinese bezieht sich auf eine inadäquat kleine Bewegungsamplitude. Defizite in der kinästhetischen Wahrnehmung sowie die unzureichende Erregung der Muskeln und das Fehlen der Anfangskraft bei einer Bewegung tragen wahrscheinlich zur Hypokinese bei. Zu den klinisch bemerkten Manifestationen der Hypokinese gehören Hypomimie (reduzierter Gesichtsausdruck bzw. Maskengesicht), Mikrographie (kleine Handschrift), Hypophonie und Dysphagie (18).

Der Begriff Rigor bezieht sich auf den Widerstand gegen passive (von außen aufgezwungene) Bewegungen, der aufgrund eines erhöhten Muskeltonus im Ruhezustand auftritt. Patientinnen und Patienten beschreiben oft eine gewisse Steifigkeit als ein frühes Symptom. Bei der Bewegung eines Gelenks im Rahmen seines Bewegungsumfanges kann man bei Betroffenen einen konstanten Widerstand feststellen, der über den gesamten Bewegungsbereich des Gelenks und die Bewegungsstrecke gleichmäßig ist (18). Rigor beginnt, wie Tremor und Bradykinese, oft einseitig und typischerweise auf der gleichen Seite wie der Tremor, falls dieser vorhanden ist. Die Rigidität kann auch die kontralaterale Seite befallen, bleibt jedoch während der gesamten Erkrankung asymmetrisch. Merkmale wie die striatale Hand (engl. striatal hand), verminderter Armschwung beim Gehen und die typische gebückte Haltung resultieren aus der Rigidität. Bei der striatalen Hand kommt es zur Streckung der proximalen und distalen Interphalangealgelenke bei gleichzeitiger Beugung an den Metakarpophalangealgelenken (16). Von allen Kardinalmerkmalen des Morbus Parkinson wird die Verbesserung der Rigidität auf Levodopa oft als eines der zuverlässigsten Merkmale zur Bestimmung eines Ansprechens auf dopaminerge Medikation angesehen (18).

Der charakteristische parkinsonsche Ruhetremor ist ein niederfrequenter (4-6 Hz) Tremor (Zittern), der sich in völlig ruhenden Gliedmaßen manifestiert und sich bei Bewegungseinleitung abschwächt (17). Da der Tremor bei zielgerichteten Handlungen abnimmt, ist er in der Regel die am wenigsten beeinträchtigende Manifestation der Kardinalsymptome. Wenn der Tremor jedoch stark ausgeprägt ist, kann es schwierig sein,

einen primären Ruhetremor von einem primären Aktionstremor zu unterscheiden. Tremor tritt bei etwa 70 bis 80 Prozent aller Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson auf und beginnt in der Regel unilateral in einer der beiden Hände und breitet sich dann einige Jahre später auf die kontralaterale Seite aus. Jene Seite, die zuerst betroffen ist, ist tendenziell stärker betroffen. Der Tremor im Frühstadium des Morbus Parkinson ist meist intermittierend und wird von anderen Menschen möglicherweise nicht wahrgenommen. Die Aktivierbarkeit durch Ablenkung (z. B. Rechenaufgaben) oder Emotionen ist charakteristisch. Betroffen sind, neben Händen, meist Arme, Beine, Lippen, Kiefer und Zunge. Der Kopf ist nur sehr selten betroffen (16).

Bei der posturalen Instabilität handelt es sich um eine Beeinträchtigung der zentral vermittelten Haltungs- bzw. posturalen Reflexe, die ein Gefühl des Ungleichgewichts und eine Sturzneigung mit erheblichem Verletzungsrisiko verursachen. Patientinnen und Patienten mit leichten Symptomen berichten über häufiges Stolpern. Wenn die Haltungsreflexe im fortgeschrittenen Stadium verloren gehen, sind die Betroffenen in der Regel an einen Rollstuhl gebunden. Die posturale Instabilität wird klinisch mit dem „Pull-Test“ getestet, bei dem der Untersucher hinter der Patientin/dem Patienten steht und diese/diesen fest an den Schultern zieht. Personen mit normalen Haltungsreflexen sollten in der Lage sein, das Gleichgewicht zu halten (16,18).

Auch der Gang ist betroffen. Im Frühstadium bemerken die Patientinnen und Patienten meist eine Abnahme der Gehgeschwindigkeit und haben eine Tendenz beim Gehen mit anderen hinterherzuhinken bzw. den Anschluss zu verlieren. Oft wird ein Gefühl des Nachziehens eines Beines beschrieben. Mit dem Fortschreiten der Krankheit entwickeln die Patientinnen und Patienten eine gebeugte und gebückte Haltung mit einem langsamen, schlurfenden Gang und einer verringerten Schrittlänge. Schwierigkeiten beim Aufstehen von einem niedrigen Sofa oder beim Ein- und Aussteigen aus einem Auto sind typisch. Ein Aspekt des Gangs, der für den Parkinsonismus einzigartig ist, ist die Festination (18).

Festination ist ein Phänomen, bei dem die gebückte Haltung und die hypometrische Schrittgröße von Patientinnen und Patienten dazu führen, dass sich der Schwerpunkt vor den Füßen befindet, was zu einer erhöhten Schrittgeschwindigkeit führt (18).

Im Allgemeinen bezieht sich „freezing of gait“ (FOG) auf eine kurze und plötzliche episodische Unfähigkeit, einen effektiven Schritt zu erzeugen oder einen Gang einzuleiten, wenn man zu gehen beabsichtigt. Typisch ist eine zitternd erscheinende Standphase und das Gefühl, die Füße nicht hochheben zu können. Bei schwerer Ausprägung kann ein „Freeze“ zu einer totalen Akinese führen (18).

### 3.7.3 Nichtmotorische Symptome

Mittlerweile ist bekannt, dass es sich bei Morbus Parkinson um eine komplexe Erkrankung mit vielfältigen klinischen Merkmalen handelt, die auch neuropsychiatrische und nichtmotorische Manifestationen umfasst. In einer groß angelegten Studie berichten 97 Prozent der Patientinnen und Patienten über nichtmotorische Symptome, wobei jede Patientin/jeder Patient im Durchschnitt etwa acht nichtmotorische Symptome aufwies. Am häufigsten betroffen ist der psychiatrische Bereich (16).

Kognitiver Abbau ist heute als ein häufiges nichtmotorisches Symptom der Parkinson Krankheit anerkannt. Kognitive Defizite werden unterteilt in Dopamin vermittelte exekutive Dysfunktion in den frühen Stadien und globale Demenzsyndrome in späteren Stadien. Neben Dopamin spielen auch andere Neurotransmittersysteme wie das noradrenerge, serotonerge und cholinerge System im Rahmen des kognitiven Abbaus eine Rolle. Der Einfluss bestimmter genetischer Variationen auf die kognitive Funktion wurde ebenfalls festgestellt (19). Kognitive Defizite manifestieren sich in der Regel in den späten Stadien der Erkrankung, insbesondere mit zunehmendem Alter der Betroffenen. Die geschätzte Prävalenz der kognitiven Beeinträchtigung bzw. Demenz variiert je nach Studie zwischen 24 und 36 Prozent (20). Eine leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment) bezieht sich auf eine Verschlechterung in einer kognitiven Domäne, die nicht so schwerwiegend ist, dass sie den Alltag beeinträchtigt (19). Eine leichte kognitive Beeinträchtigung muss nicht zwangsläufig in eine Demenz übergehen (16). Im Vergleich dazu ist die Demenz mit schwerwiegenderen Defiziten bei der Exekutivfunktion und der Aufmerksamkeit verbunden (19). Die Demenz des Morbus Parkinson wird klassischerweise als eine subkortikale Demenz mit psychomotorischer Retardierung, Gedächtnisschwierigkeiten und veränderter Persönlichkeit angesehen. Patientinnen und Patienten berichten über Probleme mit exekutiven Funktionen (Entscheidungsfindung oder Multitasking), Gedächtnis und visueller Fehlwahrnehmung. Neuropathologische Studien haben gezeigt, dass demente Parkinson Patientinnen und Patienten eine Mischung aus kortikalen Lewy-Einschlusskörpern und den typischen Amyloid-Plaques der Alzheimer-Krankheit aufweisen (16). Zu den etablierten Risikofaktoren gehört ein hohes Alter bei Krankheitsbeginn (20).

Im Rahmen von Morbus Parkinson sind Psychosen ein häufiges Erscheinungsbild. Obwohl von Person zu Person unterschiedlich, ist das typische klinische Bild von frühen Phänomenen, die sich zu Halluzinationen entwickeln, zunächst von erhaltener Einsicht geprägt. Unter Einsicht (engl. Insight) versteht man, dass die Erfahrungen bzw.

Halluzinationen als nicht real erkannt werden. Im weiteren Verlauf kommt es zu Verlust der Einsicht, komplexen Halluzinationen und Wahnvorstellungen (21). Wahnvorstellungen können ein bedeutendes Merkmal der Psychose sein und sind in der Regel paranoider Natur. Oft bezweifeln dabei Patientinnen und Patienten die sexuelle Treue des Ehepartners/der Ehepartnerin. Zu den allgemein bekannten Risikofaktoren gehören die Einnahme hoher Dosen von Antiparkinson-Medikamenten, das Vorhandensein einer Demenz, hohes Alter und Depressionen (16). Die Prävalenzschätzungen der Parkinson-Psychose variieren je Studie und Population. Die Prävalenz der Parkinson Psychose lag in einer großen Studie bei 26 Prozent. Schätzungen für komplexe visuelle Halluzinationen liegen bei 22 bis 38 Prozent, für geringfügige Phänomene bei 42 Prozent (21). Wenn eine Psychose auftritt, ist sie auf die zugrundeliegende Lewy-Körper-Pathologie, auf die medikamentöse Antiparkinson-Therapie oder auf eine Kombination von beiden zurückzuführen. Alle Antiparkinson-Medikamente können Psychosen auslösen, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit bei bestimmten Medikamenten wie Dopaminagonisten höher als bei anderen (16). Die Parkinson-Psychose ist multifaktoriell bedingt und es bleibt unklar, welche Faktoren direkt zum Mechanismus der Psychose beitragen (21).

Depressionen sind die häufigste psychiatrische Störung, die bei Parkinson beobachtet wird (16). Die geschätzte Prävalenzrate variiert, je nach Studie, extrem zwischen 2,7 und 90 Prozent. Eine aktuelle Studie ergab eine Prävalenz von 17 Prozent für eine schwere depressive Störung (major depression), 22 Prozent für eine leichte Depression und 13 Prozent für eine Dysthymie. Klinisch signifikante depressive Symptome waren bei 35 Prozent der Patientinnen und Patienten vorhanden. Depressionen sind eine wichtige Determinante für eine verminderte Lebensqualität bei Morbus Parkinson und werden auch mit Schlafstörungen und Fatigue in Verbindung gebracht (22). Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson, die eine Depression entwickeln, präsentieren sich in der Regel mit Traurigkeit, Anhedonie und vermindertem Interesse an jeglichen Aktivitäten. Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit treten weniger häufig auf. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Suizidrate bei depressiven Parkinson Patientinnen und Patienten nicht erhöht (16). Die Ursache der Depression ist nach wie vor unbekannt und es ist nach wie vor eine Herausforderung, sie bei Parkinson Patientinnen und Patienten korrekt zu diagnostizieren. Die Diagnose kann durch eine Überlappung der motorischen Merkmale und der depressiven Merkmale erschwert sein. Einige typische Symptome wie Maskengesicht, Bradyphrenie, Schlaflosigkeit und Gewichtsverlust können bei euthymen Patientinnen und Patienten fälschlicherweise als eine Depression gedeutet werden (22).

Ein weiteres, häufig auftretendes Symptom ist Angst bzw. sind Angststörungen. Angstzustände können sich in Form von Panikattacken, Phobien oder einer generalisierten Angststörung äußern. Sowohl Angstzustände als auch Depressionen können episodisch oder nicht-episodisch auftreten. Ein gehäuftes Vorkommen in „Off“ Phasen wird beobachtet (22). Im Gegensatz zur Demenz oder den motorischen Symptomen, sind Angstzustände und Depressionen nicht unbedingt dauerhaft und schreiten auch im weiteren Krankheits-verlauf nicht fort (23). Angstzustände können unabhängig von Depressionen auftreten, haben einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität und werden häufiger bei Patientinnen und Patienten mit motorischen Fluktuationen sowie einem früheren Erkrankungsalter (unter 55 Jahre) diagnostiziert (24). Die berichtete Prävalenz von Angst bei Morbus Parkinson schwankt je nach untersuchter Population zwischen 4 und 50 Prozent. Jene Medikamente, die in der Allgemeinbevölkerung zur Behandlung von Ängsten eingesetzt werden, werden in der Regel auch bei Morbus Parkinson verwendet. Die Datenlage bezüglich Verträglichkeit oder Vorteilen für Patientinnen und Patienten ist jedoch unzureichend. Viele nicht-medikamentöse Therapien haben sich bei der Behandlung von Angstzuständen bei Parkinson als wirksam erwiesen (23).

Schlafstörungen sind häufige und stark beeinträchtigende Merkmale der Parkinson-Krankheit. Sie können durch mehrere Faktoren, wie z. B. nächtliche motorische Symptome, Schmerzen, Nykturie und Medikamente verursacht werden (25). Da die abendliche Levodopa-Dosis oft nicht bis zum Morgen reicht, kehren die motorischen Symptome in der Nacht zurück (23). Die Prävalenz von Schlafstörungen bei Morbus Parkinson beträgt zwischen 40 und 90 Prozent. Schlafstörungen können in jedem Stadium auftreten, wobei die Häufigkeit bei Fortschreiten der Erkrankung zunimmt. Zu den pathologischen Veränderungen gehört die Degeneration der regulatorischen Zentren des Hirnstamms. Die Degeneration der cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn und im Hirnstamm führt zu einer Verringerung des REM-Schlafs und damit zu RBD (25). Exzessive Tagesmüdigkeit (EDS) ist ein häufiges beobachtetes Problem, das ungefähr 15 bis 50 Prozent der Patientinnen und Patienten betrifft. Auch das Restless legs Syndrom ist ein häufig auftretenden Symptom, das Insomnie verursacht und durch einen Drang die Beine zu bewegen gekennzeichnet ist. Bis zu 60 Prozent der Patientinnen und Patienten berichten von Schlafapnoe. Das Obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSAS), das normalerweise nur bei Übergewichtigen auftritt, ist bei Parkinson Patientinnen und Patienten auch bei normalem Body-Mass-Index möglich (23). Bei der REM-Schlafverhaltensstörung ist der Muskeltonus auch im REM Schlaf noch voll erhalten.

Betroffene bewegen sich während des Schlafes intensiver und stellen für sich selbst und ihre Bettpartnerin/ihren Bettpartner eine Verletzungsgefahr da (2).

Auch Schmerzen treten gehäuft auf. Die Prävalenz liegt, abhängig von der Art des Schmerzes, bei 24 bis 85 Prozent. Über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet, berichtet etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten über zumindest einmalige, mäßige bis starke Schmerzepisoden (26). Der Schmerz kann stechend, brennend oder kribbelnd sein und kann generalisiert oder auf verschiedene Körperbereiche lokalisiert sein (16). Episoden treten häufiger in fortgeschrittenen Stadien auf, wobei jedoch bis zu 40 Prozent von Schmerzen noch vor den motorischen Symptomen schildern. Betroffene, die seit mehr als 5 Jahren an Morbus Parkinson erkrankt sind, haben, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten in frühem Krankheitsstadium, eine um 35 Prozent höhere Inzidenz. Das dopaminerge System könnte aufgrund der verschiedenen kortikalen Verbindungen zu den Basalganglien an der Schmerzmodulation beteiligt sein. Schmerz bei Parkinson wird in die folgenden Kategorien eingeteilt: muskuloskelettale, radikuläre/neuropathische, dystoniebedingte und zentrale Schmerzen. Muskuloskelettale Schmerzen gelten als die häufigste Schmerzart. Diverse muskuläre, gelenks- und haltungsbedingte Ätiologien werden hierbei als Auslöser betrachtet. Eine schmerzhafte Dystonie entwickelt sich bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Levodopa erhalten. Zu den klinischen Risikofaktoren für Schmerzen bei Morbus Parkinson gehören weibliches Geschlecht, frühes Erkrankungsalter, motorische Komplikationen, depressive Symptome und Komorbiditäten wie Diabetes (26).

Die autonome Dysfunktion bei Morbus Parkinson ist häufig und umfasst gastrointestinale Fehlfunktionen, kardiovaskuläre Dysregulation, Störungen der Harnwege sowie sexuelle Dysfunktion (27). Sie kann in jedem Stadium auftreten, aber einige Symptome können sich bereits Jahre vor der motorischen Dysfunktion zeigen. Orthostatische Hypotonie ist der am weitesten verbreitete Aspekt der kardiovaskulären Dysfunktion. Sie tritt bei fast 60 Prozent der Patientinnen und Patienten auf, obwohl nur eine Minderheit tatsächlich Symptome zeigt. Nicht alle Betroffenen erleben das klassische Symptom der Benommenheit beim Aufstehen, sondern berichten stattdessen u.a. von verminderter Sehfähigkeit. Gastrointestinale Dysfunktion bei Morbus Parkinson kann in einer Vielzahl von Erscheinungsformen auftreten, einschließlich Dysphagie, Gastroparese und Obstipation. Urodynamische Untersuchungen konnten gehäuft Anomalien bei Parkinson Patientinnen und Patienten feststellen. Detrusorüberaktivität ist die häufigste urodynamische Anomalie und führt zu gesteigertem Harndrang, Nykturie und

Dranginkontinenz (28). Die sexuelle Dysfunktion kann von Hypoaktivität bis hin zu Hypersexualität reichen und betrifft bis zu 25 Prozent der Patientinnen und Patienten. Männer sind meist nicht in der Lage eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten, während Frauen häufig über vaginale Trockenheit klagen (16). Vermuteter Auslöser der Symptome ist eine Lewy Körper Neurodegeneration in den autonomen Kerngebieten des Hirnstamms. Diese Degeneration betrifft den dorsalen Vagus Kern, sympathische und parasymphatische Efferenzen sowie diverse andere Strukturen (2).

### **3.8 Diagnostik und Differentialdiagnosen**

Die Diagnose des Morbus Parkinson beruht immer noch auf der Beobachtung typischer klinischer Merkmale. Es gibt keinen spezifischen Test für die Krankheit. In der Vergangenheit waren die UK Brain Criteria die am weitesten verbreiteten Diagnosekriterien für Morbus Parkinson. Aufgrund der sich ändernden Konzepte der Erkrankung in den letzten 20 Jahren hat die Movement Disorder Society (MDS) eine Arbeitsgruppe eingerichtet, um eine Reihe von aktuellen Diagnosekriterien zu erstellen. Die Diagnose basiert nun auf diesen MDS-Kriterien und erfordert Parkinsonismus (Bradykinese mit Rigor oder Ruhetremor) in Verbindung mit sowohl unterstützenden Kriterien (Vorteile durch dopaminerge Therapie, Vorhandensein von Levodopa-induzierten Dyskinesien, beobachtetem Ruhetremor, Riechverlust etc.) als auch dem Fehlen von Ausschlusskriterien und "Red flags". Bei Vorhandensein von mindestens zwei unterstützenden Kriterien, dem Fehlen von absoluten Ausschlusskriterien und keinen "Red Flags" kann eine Person als klinisch etablierte/r Parkinson-Patient/in gesehen werden (4). „Red flags“ sind potenzielle Anzeichen einer alternativen Pathologie. Dazu gehören u.a. schnelles Fortschreiten der Gangstörung samt Verwendung eines Rollstuhls innerhalb von fünf Jahren, vollständiges Ausbleiben einer Progression motorischer Symptome über fünf oder mehr Jahre bei nicht ausreichender Behandlung, frühe bulbäre Dysfunktion (Dysphonie, Dysarthrie oder Dysphagie) und das Fehlen der üblichen nicht-motorischen Merkmale nach fünf Jahren. Zu den absoluten Ausschlusskriterien gehören u.a. eindeutige Kleinhirnanomalien, eine abwärts gerichtete Blicklähmung, die Diagnose einer frontotemporalen Demenz oder einer primär progredienten Aphasie innerhalb der ersten fünf Jahre, die Behandlung mit Dopaminrezeptorblockern vereinbar mit medikamentös induziertem Parkinsonismus, das Fehlen von Reaktionen auf hochdosiertes Levodopa und normale funktionelle Bildgebung (29). In Abbildung 2 sind unterstützende Kriterien, „Red flags“ und Ausschlusskriterien noch einmal detaillierter dargestellt.

Die MDS Arbeitsgruppe kam auch zu anderen Schlussfolgerungen. So wurden auch die Krankheitsstadien definiert. Der frühe Parkinson wird in präklinische, prodromale und klinische Erkrankung unterteilt. Die präklinische Erkrankung bezieht sich auf einen Zustand, in dem die Neurodegeneration begonnen hat, aber keine Symptome erkennbar sind. Klinischer Morbus Parkinson wird mit dem Vorhandensein von neurodegenerativem Parkinsonismus definiert. Im Prodromalstadium sind Symptome der Neurodegeneration vorhanden, erreichen aber nicht die Schwelle zum klinischen Morbus Parkinson. Es wurde festgestellt, dass nichtmotorische Merkmale für die Diagnose früher Stadien entscheidend sind und dass Kriterien für die Prodromalstadien geschaffen werden sollen. Es gibt inzwischen viele potentielle diagnostische Marker, die in prospektiven Kohortenstudien nachweislich Prodromalstadien identifizieren. Ein Großteil dieser Marker bezieht sich auf die bereits beschriebenen nichtmotorischen Symptome (30).

### **MDS clinical diagnostic criteria (2015) – clinically established Parkinson's disease**

Specificity at least 90%

- Parkinsonism – bradykinesia plus either rigidity or rest tremor<sup>1</sup>
- **Clinically established PD:**<sup>1</sup>
  - **Absence of absolute exclusion criteria; at least 2 supportive criteria; no 'red flags'**

#### **Absolute exclusion criteria<sup>1</sup>**

- Cerebellar signs
- Supranuclear gaze palsy
- Established diagnosis of BVFTD
- Parkinsonism restricted to the lower limbs only for >3 years
- Treatment with an antidopaminergic, or with dopamine-depletion agents
- Absence of response to levodopa
- Sensory–cortical loss
- No evidence for dopaminergic deficiency on functional imaging
- Other parkinsonism-inducing condition

#### **Red flags<sup>1</sup>**

- Rapid deterioration of gait
- Absence of motor symptom progression over 5 years
- Early bulbar dysfunction
- Respiratory dysfunction
- Early severe autonomic failure
- Early recurrent falls due to misbalance
- Disproportionate anterocollis
- Absence of common non-motor features of disease during >5 years
- Pyramidal tract signs
- Bilateral symmetric presentation

#### **Supportive criteria<sup>1</sup>**

- A clear and dramatic positive response to dopaminergic therapy
- Levodopa-induced dyskinesia
- Documentation of resting tremor of a limb
- A positive diagnostic test of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on scintigraphy

**Abbildung 2 Diagnosekriterien (31)**

Bildgebende Verfahren dienen eher der Differentialdiagnostik als der Frühdiagnose (2). So kann das konventionelle MRT bestimmte strukturelle Anomalien ausschließen, eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beurteilt die Integrität der dopaminergen Neuronen und ein DaT-Scan kann Morbus Parkinson von anderen Parkinsonsyndromen unterscheiden (29).

Kardinalsymptome des Morbus Parkinson können auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten. Als mögliche Differentialdiagnosen kommen die Lewy-Body Demenz, eine kortikobasale Degeneration, multiple Systematrophie und progressive supranukleäre Blickparese in Frage (29).

### 3.9 Verlauf und Prognose

Die Studienlage zu Prognose und Verlauf ist unzureichend. Schätzungen aus den 1990er Jahren ergaben, dass eine Patientin/ein Patient, die/der bei der Erstdiagnose durchschnittlich 63 Jahre alt ist, noch ungefähr 20 Jahre zu leben haben wird (2).

Die Sterblichkeitsraten in Studien schwanken stark, aber fast alle zeigen eine erhöhte Sterblichkeit, die etwa um das 1,5-fache erhöht ist. Die Dauer vom Ausbruch der Krankheit bis zum Tod reicht in diesen Studien von 7 bis 14 Jahren (32). Faktoren, die mit einer früheren und höheren Sterblichkeit assoziiert werden, sind u.a. höheres Lebensalter bei der Diagnose, männliches Geschlecht, Hoehn & Yahr-Stadium über 2,5 und eine kognitive Beeinträchtigung (33). Die HY-Skala war ursprünglich als einfache deskriptive Stufenskala konzipiert, die eine allgemeine Einschätzung der klinischen Funktion bei Morbus Parkinson wiedergeben sollte. Sie kombiniert funktionelle Defizite (Behinderung, disability) und objektive Anzeichen (Beeinträchtigung, impairment). Die Skala basiert auf dem Konzept, dass der Schweregrad der parkinsonschen Störung mit der bilateralen motorischen Beteiligung und der Beeinträchtigung des Gleichgewichts/Gangs zusammenhängt. Sie reicht von Stadium 1 (unilaterale Erkrankung) bis Stadium 5 (Gebundenheit an den Rollstuhl oder das Bett). Die restlichen Stadien sind Tabelle 1 zu entnehmen. In den 1990er Jahren wurde die Skala um zwei 0,5er-Schritte ergänzt (34).

Hoehn and Yahr scale	Modified Hoehn and Yahr scale
1: Unilateral involvement only usually with minimal or no functional disability	1.0: Unilateral involvement only
2: Bilateral or midline involvement without impairment of balance	1.5: Unilateral and axial involvement
3: Bilateral disease: mild to moderate disability with impaired postural reflexes; physically independent <sup>a</sup>	2.0: Bilateral involvement without impairment of balance
4: Severely disabling disease; still able to walk or stand unassisted	2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
5: Confinement to bed or wheelchair unless aided	3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
	4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
	5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

**Tabelle 1 Hoehn & Yahn Skala (34)**

Bei Morbus Parkinson gibt es verschiedene Subtypen, die sich auf den Verlauf und die Prognose der Erkrankung auswirken können. Beim Akinese-Rigor Typ kommt es zwar zu einem späteren Erkrankungsbeginn, kognitive und psychiatrische Störungen treten jedoch früher als bei anderen Subtypen ein. Generell ist dieser Typ mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet, besonders wenn Gang- und Sprechstörungen dominieren. Der tremordominante Subtyp weist eine langsamere Progression und mildere Krankheitsschwere auf. Der schwerbehandelbare Tremor dieser Form wird durch eine mildere akinetisch rigide Komponente ausgeglichen (2).

## 4 Medikamentöse Therapie

Die Therapie des Morbus Parkinson ist komplex und umfasst sowohl die Behandlung der motorischen als auch der nichtmotorischen Aspekte in frühen und fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Die Therapie soll dabei individualisiert und auf die spezifischen Bedürfnisse jeder Patientin/jedes Patienten zugeschnitten sein (4).

### 4.1 Substanzen zur Behandlung der motorischen Symptome

Bei den eingesetzten Wirkstoffen gibt es im Wesentlichen drei verschiedene Wirkmechanismen. Fehlendes Dopamin wird durch Gabe der Vorstufe L-Dopa bzw. Levodopa, Aktivierung von Dopaminrezeptoren mittels Dopaminagonisten sowie Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) und der Katechol-O-Methyltransferase (COMT) ersetzt. Die beiden anderen Mechanismen beinhalten die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (35).

#### 4.1.1 Levodopa

In den späten 1950er Jahren beobachtete Arvid Carlsson, dass mit Reserpin (Noradrenalin und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer) behandelte Kaninchen ein klinisches Bild mit parkinsonschen Zügen zeigten und dass diese Symptome durch Injektion des Noradrenalin-Vorläufers DL-Dopa rückgängig gemacht werden konnten (36). Die Entdeckung von Hornykiewicz, dass die Dopaminkonzentrationen im Striatum von Personen mit Morbus Parkinson extrem niedrig waren, legte nahe, dass ein Ersatz von Dopamin die Symptome der Krankheit reduzieren würde. Dopamin überwindet jedoch die Blut-Hirn-Schranke nicht und kann daher den striatalen Dopaminspiegel nicht erhöhen (37).

Die Vorstufe Levodopa hingegen ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Levodopa oder Dihydroxyphenylalanin (DOPA) ist eine große neutrale Aminosäure (large neutral amino acid, LNAA), welche die Vorstufe der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Epinephrin ist. DOPA benötigt lediglich eine Decarboxylierung durch das Enzym Aromatische Aminosäure-Decarboxylase (AADC), um in Dopamin umgewandelt zu werden. Der klinische Durchbruch in der Levodopa-Behandlung von Morbus Parkinson beruht auf der Arbeit des Amerikaners Cotzias. Dieser wies 1967 nach, dass in hohen oralen Dosen verabreichtes L-DOPA den Parkinsonismus deutlich verbessert. Bald darauf wurde die biologisch aktive Form von DOPA, das Levo-Isomer L-DOPA oder Levodopa verfügbar, das heute die Hauptstütze der Behandlung ist (36,37). Oral verabreichtes Levodopa wird aktiv im Dünndarm resorbiert. Die Resorption wird durch ein aktives Transportsystem, das LNAA-Transportsystem, vermittelt. Mehrere

Faktoren limitieren die Menge des resorbierten Levodopa. Zum einen kann die Geschwindigkeit der Magenentleerung durch autonome Dysfunktionen verringert sein. Zum anderen kann der Transport durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert werden, wobei andere LNAAs mit Levodopa konkurrieren (36). Bei Betroffenen im frühen Stadium ist diese kompetitive Interaktion im Allgemeinen nicht von Bedeutung. Bei fortgeschrittener Erkrankung können jedoch spezielle Diäten mit Eiweißrestriktion das Ansprechen auf Levodopa verbessern (38). Nach der Resorption wird Levodopa peripher durch AADC und COMT zu Dopamin und 3-O-Methyldopa (3-OMD) umgewandelt, was zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit führt. Levodopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke wiederum über ein LNAA-Transportsystem. Aufgrund der Konkurrenzsituation und des peripheren Abbaus erreicht nur 1 Prozent des oral verabreichten Levodopa das zentrale Nervensystem (ZNS). Nach dem Transfer über die Blut-Hirn-Schranke wird Levodopa durch AADC zu Dopamin decarboxyliert. Obwohl der größte Teil der striatalen AADC in den nigrostriatalen dopaminergen Nervenendigungen lokalisiert ist, sind wahrscheinlich auch Endigungen serotonerger und noradrenerger Neuronen an der Decarboxylierung von exogenem Levodopa beteiligt. Dies ist vor allem für spätere Stadien von Bedeutung, da die AADC-Aktivität mit der fortschreitenden nigrostriatalen Zelldegeneration abnimmt. Sowohl das endogene als auch das exogene Dopamin werden in Vesikeln gespeichert und später in den synaptischen Spalt abgegeben (36). Da nur sehr wenig des verabreichten Levodopa das ZNS erreicht, mussten anfangs sehr hohe Dosen verwendet werden. Aufgrund der peripheren Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin traten bei den Patientinnen und Patienten unerträgliche Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Hypotonie auf, die aus der Stimulation der peripheren Dopaminrezeptoren resultierten. Schließlich wurde entdeckt, dass die Hemmung der peripheren Decarboxylase die Konzentration der zerebralen Katecholamine erhöht. Durch die Verabreichung von Levodopa gemeinsam mit einem Decarboxylase-Inhibitor konnte die verwendete Dosis massiv reduziert werden, was letztendlich zu verminderten dopaminergen Nebenwirkungen führte. Die Pharmakokinetik der Decarboxylase-Inhibitoren Carbidopa und Benserazid ist unterschiedlich. Benserazid erreicht in Verbindung mit Levodopa früher eine höhere Maximalkonzentration. Die Spiegel fallen im Vergleich zu Carbidopa jedoch früher ab. Die pharmakologischen Unterschiede spiegeln sich meist nicht klinisch wider. Die Plasmahalbwertszeit wird hauptsächlich durch die Verteilung in den Geweben und den hepatischen First-Pass-Effekt bestimmt und variiert zwischen einer und 1,5 Stunden (36).

## **Einsatz und Effektivität**

Von allen derzeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien besitzt L-Dopa den größten symptomatischen Effekt auf die motorischen Kardinalsymptome. In Kombination mit Decarboxylasehemmern ist L-Dopa besonders wirksam gegen Akinese und Rigor. Andere Symptome wie posturale Instabilität, Sprechstörungen und Dysarthrie werden weniger stark beeinflusst, wobei auch der Tremor im Vergleich zu den Kardinalsymptomen ein schlechteres Ansprechen aufweist (2,14). Studien haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit L-Dopa (inkl. Dekarboxylasehemmer) in den ersten drei bis fünf Jahren einer Therapie mit Dopaminagonisten in Sachen Symptomenkontrolle überlegen ist. Levodopa wird derzeit in allen Stadien der Erkrankung entweder als Monotherapeutikum oder Kombinationspräparat eingesetzt. Durch Reduzierung von Krankheitskomplikationen ist zwar die Lebenserwartung gestiegen, jedoch konnte keine Verzögerung der Krankheitsprogression festgestellt werden (2).

## **Nebenwirkungen**

Zu den häufigsten nicht-motorischen Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Hypotonie und neuropsychiatrische Symptome. Die häufigste Nebenwirkung bei mit Levodopa behandelten Patientinnen und Patienten ist Übelkeit, die bei bis zu 30 Prozent der Behandelten auftritt. Je höher die verabreichte Dosis, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Übelkeit. Übelkeit und Erbrechen gehören zu den peripheren Nebenwirkungen und werden über eine dopaminerge Stimulation der Area postrema, welche sich außerhalb der Blut-Hirn-Schranke befindet, vermittelt. Bei den Meisten verschwindet die Übelkeit innerhalb von kurzer Zeit. Falls sie anhält, kann über eine vorübergehende Dosisreduktion nachgedacht werden. Darüber hinaus stehen Medikamente wie Domperidon zur Verfügung, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren. Domperidon ist ein peripher wirkender Dopamin D2-Rezeptor-Antagonist, der die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet. Zudem hat es keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dopamin. Seit der Einführung von Levodopa wurde von orthostatischer Hypotonie als Nebenwirkung berichtet. Die Verabreichung höherer Dosen von Levodopa oder Dopaminagonisten sowie eine Levodopa-Langzeitbehandlung konnten mit orthostatischer Hypotonie in Verbindung gebracht werden. Die Levodopa-Behandlung bei Morbus Parkinson kann auch eine Reihe von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen verursachen. Dazu gehören Halluzinationen, paranoide Psychosen und impulsiv-zwanghaftes Verhalten. Während der ersten Jahre der Behandlung ist die Inzidenz mit drei

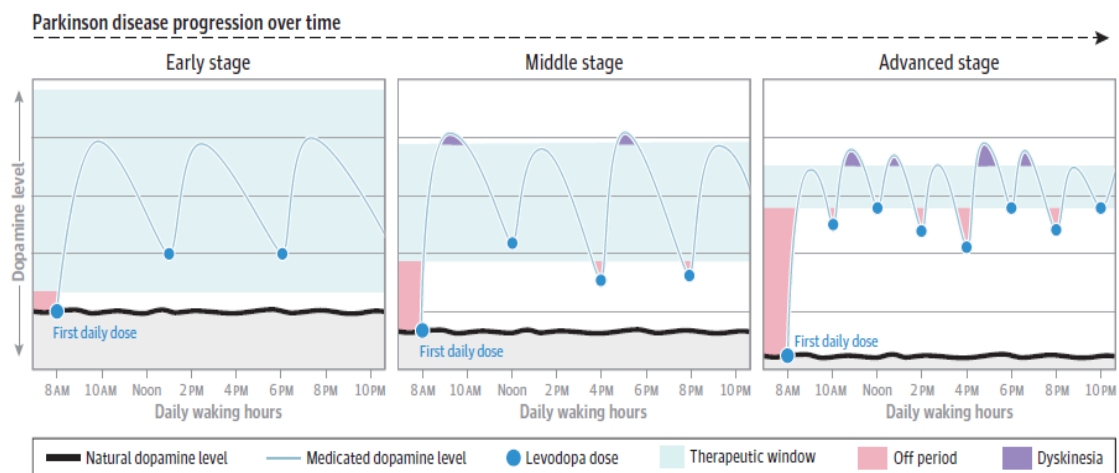
bis fünf Prozent eher gering. In späteren Krankheitsstadien, die mit höheren Dosen einhergehen, treten solche Nebenwirkungen bei etwa 30 bis 50 Prozent der Patientinnen und Patienten auf. Im Zusammenhang mit einer dopaminergen Therapie können sich Defizite in der Impulskontrolle entwickeln. Zustände, die dabei auftreten können, sind u.a. aggressive Störungen, Kleptomanie oder pathologisches Glücksspiel. Ebenfalls zu nennen sind Hypersexualität und Zwangshandlungen. Es wird vermutet, dass die Behandlung mit Levodopa mit der Entwicklung eines malignen Melanoms in Zusammenhang steht. Weiters wurden erhöhte Homocysteinspiegel im Zusammenhang mit Levodopa Therapien beschrieben. Hyperhomocysteinämie ist potenziell neurotoxisch und ein Risikofaktor für Gefäßerkrankungen und Demenz (36). In Studien wurden auch Herzrhythmusstörungen beobachtet. Somnolenz ist eine weitere unerwünschte Wirkung, die bei der Anwendung eintreten kann (39).

Eine Vielzahl von motorischen Komplikationen wird mit einer Langzeittherapie mit Levodopa in Verbindung gebracht. Die beiden am häufigsten auftretenden sind das "Wearing off" (motorische Fluktuationen) und die Levodopa-Spitzendosis (peak dose)-Dyskinesien (38). In Studien wurde festgestellt, dass nach fünfjähriger Behandlung etwa 50 Prozent und nach 10 Jahren 80 bis 100 Prozent der Patientinnen und Patienten motorische Komplikationen entwickelten (36).

Die am frühesten im Krankheitsverlauf auftretende motorische Komplikation ist das „Wearing-off“-Phänomen. Perioden, in denen die motorischen Symptome zurückkehren werden als „off“ Phasen, Perioden mit normalisierten Bewegungen als „on“ Phasen bezeichnet (36,38). Die Patientinnen und Patienten erleben im Rahmen des „Wearing off“ ein Wiederauftreten der motorischen Symptome vor der Einnahme der nächsten L-Dopa Dosis. Dies kann tagsüber oder nachts vorkommen und präsentiert sich klinisch oft als frühmorgendliche Akinese. In fortgeschrittenen Stadien kann das Ansprechen immer unvorhersehbarer werden und Patientinnen und Patienten erleben symptomatische Perioden von unterschiedlicher Dauer zu jedem Zeitpunkt während des Dosisintervalls (On-Off Phänomen) (36). Die Theorie hinter diesem Phänomen steht im Zusammenhang mit dem zunehmenden Verlust der neuronalen Dopaminspeicherkapazität sowie der kurzen Halbwertszeit von Levodopa. Durch den fortschreitenden Verlust von Neuronen und die reduzierte Synthese von endogenem Dopamin werden die Patientinnen und Patienten zunehmend abhängig von exogenem Levodopa. Mit fortschreitender Krankheit verkürzt sich aber die Wirkungsdauer jeder einzelnen Dosis zunehmend und kann bereits nach

weniger als einer Stunde keine Wirkung mehr zeigen. Infolgedessen muss die Dosisfrequenz erhöht werden, um „Off“-Phasen zu minimieren und die „On“-Zeit zu maximieren (38).

Eine weitere Komplikation der Levodopa-Therapie sind Dyskinesien (choreatische Bewegungen), die während der „On“-Phasen auftreten. Im späteren Verlauf können sie zu praktisch jedem Zeitpunkt des Dosisintervalls auftreten (36). Wenn Patientinnen und Patienten über Zittern klagen, ist es wichtig zu klären, ob es sich dabei um Tremor oder Dyskinesien handelt. Dyskinesien sind in der Regel mit dem Spitzenwert des striatalen Dopaminspiegels assoziiert (Peak-Dose-Dyskinesie) und die Verwendung niedrigerer Levodopa-Dosen ist daher oft Teil der Behandlungsstrategie. Die Verringerung der Dosis verbessert zwar die Dyskinesien, allerdings kehren die motorischen Parkinson Symptome zurück (38). Weiters können auf schwere „Off“-Zustände mit ausgeprägter Immobilität abrupt einsetzende Perioden mit heftigen Dyskinesien folgen. Auch sogenannte "Off"-Phasen-Dystonien, die sich bei zu niedrigen Levodopa-Spiegeln am Ende eines Dosisintervalls entwickeln, treten auf (36). „Wearing off“ und Dyskinesien werden in Abbildung 3 graphisch dargestellt.



**Abbildung 3 Dyskinesien und "Wearing off" (40)**

Ein abruptes Absetzen ist mit einem erhöhten Risiko für ein malignes neuroleptisches Syndrom verbunden. Dieser Zustand wird im englischsprachigen Raum auch als „parkinsonism hyperpyrexia syndrome“ bezeichnet. Hyperthermie, unwillkürliche Bewegungen und Muskelsteifigkeit wurden in schweren Fällen beobachtet (39).

### Kontraindikationen

Personen mit Engwinkelglaukom sollten Levodopa nur mit Vorsicht anwenden, da es den Augendruck erhöhen kann. Besondere Vorsicht ist bei Patientinnen und Patienten mit atrialen oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen (z.B. Tachykardien) geboten. Die

Anwendung von Levodopa ist auch bei vorbestehender Polyneuropathie kontraindiziert, da sich die Symptome verschlimmern können. Das Risiko von Magen-Darm-Blutungen erhöht sich bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine Vorgeschichte mit peptischer Ulkuskrankheit haben. Levodopa kann das Risiko einer Psychose bei jenen Personen erhöhen, bei denen bereits eine schwere psychotische Störung diagnostiziert wurde. Levodopa sollte nicht bei Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom in der Vorgeschichte angewendet werden, da das Risiko einer Melanomaktivierung besteht. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um den Zusammenhang zwischen Levodopa und dermatologischen Wirkungen zu verifizieren (39).

Weitere Kontraindikationen sind eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion (35). Eine gute Leberfunktion ist bei Patientinnen und Patienten, die Levodopa einnehmen, von entscheidender Bedeutung, da das Medikament dort decarboxyliert wird. Daher ist eine regelmäßige Kontrolle der Kreatinin- und Leberwerte erforderlich. Bei schwangeren Frauen passiert Levodopa die Plazenta und kann möglicherweise vom Fötus metabolisiert werden. Leider liegen keine ausreichenden Informationen vor, um eine angemessene Entscheidung über die Anwendung bei schwangeren Frauen zu treffen. Das Medikament wird auch in die Muttermilch abgegeben (39).

### **Wechselwirkungen**

Da kein CYP Metabolismus vorliegt, sind Wechselwirkungen von pharmakodynamischer Natur. Bei der Kombination von Levodopa mit Antihypertensiva (insbesondere Resperitin) oder Sympathomimetika kommt es zu einer Wirkungsverstärkung. Eine gemeinsame Einnahme mit einigen Antipsychotika führt zu einer Wirkungsverminderung. Wie bereits beschrieben, ist von proteinreicher Ernährung abzuraten, da diese die Resorption negativ beeinträchtigen könnte (35). Die Anwendung von Levodopa ist bei gleichzeitiger Anwendung von nicht selektiven Monoaminoxidase-Hemmern kontraindiziert, da sie zu einer hypertensiven Krise führen kann. Bei der Umstellung von Levodopa auf einen MAO Inhibitor oder umgekehrt sollte eine 14-tägige Auswaschphase eingehalten werden (39). Blutdrucksenkende Wirkstoffe können die hypotensive Wirkung von Levodopa verstärken. Der Dopaminantagonist Metoclopramid kann die therapeutische Wirkung von Anti-Parkinson-Mitteln vermindern (41).

### **Darreichungsformen und Dosierung**

Orale Standardpräparate sind als Tabletten oder Kapseln erhältlich und haben eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 Prozent. Dispersible Formen erreichen schneller die maximale

Plasmakonzentration und kommen in Notfällen oder bei Patientinnen und Patienten mit langsamen Wirkungseintritt zum Einsatz. Des Weiteren stehen orale Retardpräparate zur Verfügung. Diese setzen Levodopa verzögert frei, haben eine niedrigere Bioverfügbarkeit und erreichen die maximale Plasmakonzentration erst später. Aufgrund dieser Eigenschaften werden derartige Präparationen bei nächtlichen Akinesen eingesetzt (2). Die Behandlung sollte mit kleinen Dosen beginnen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 bis 1200 mg pro Tag, aufgeteilt auf drei bis 12 Dosen. Die Einnahme sollte gemeinsam mit einer Mahlzeit erfolgen, um gastrointestinale Störungen zu verhindern. Fettige, kalorienreiche und proteinhaltige Mahlzeiten sind dabei zu vermeiden. Die orale Inhalation wurde als Zusatztherapie zu Levodopa/Carbidopa zugelassen. Inhaliertes Levodopa in Form eines Trockenpulvers umgeht die intestinale Absorption und den hepatischen Metabolismus (39).

Im fortgeschrittenen Stadium mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen ist eine intrajeunale Infusionstherapie zugelassen. Eine kontinuierliche Stimulation dopaminergerezeptoren führt, im Vergleich zur pulsatilen Stimulation, zu weniger motorischen Komplikationen, was auch durch mehrere Studien belegt werden konnte. In einer schwedischen Phase-I-Studie wird derzeit eine neuartige Levodopa-Carbidopa-Lösung, die eine kontinuierliche intravenöse und subkutane Infusion ermöglicht, getestet (42,43).

#### **4.1.2 Dopaminrezeptor- Agonisten**

Auch nach vielen Jahrzehnten ist Levodopa nach wie vor der Goldstandard der Parkinson Therapie. Dennoch wird die anfänglich gute therapeutische Wirksamkeit von Levodopa oft innerhalb weniger Jahre nach Behandlungsbeginn durch die Entwicklung motorischer Komplikationen beeinträchtigt. Daher wurden einige andere therapeutische Optionen entwickelt. Dopaminrezeptor-Agonisten gehören dabei zu den am weitverbreitetsten Medikamenten (44). Dopaminrezeptor-Agonisten kamen 1978 für die Behandlung von Morbus Parkinson auf den Markt. Sie enthalten einen Ethanolamin-Anteil und können anhand ihrer Rezeptorspezifität in Ergot- und Nicht-Ergot-Derivate eingeteilt werden (45). Insgesamt sind 10 Dopaminagonisten (5 Non-Ergot-Derivate, 5 Ergot-Derivate) zugelassen. Die Non- Ergot-Derivate sind Mittel der ersten Wahl und umfassen Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin und Apomorphin. Ergot-Derivate sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils Mittel der zweiten Wahl. Vertreter dieser Gruppe sind Cabergolin,  $\alpha$ -Dihydroergocriptin, Lisurid, Bromocriptin und Pergolid (2).

## **Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Dopaminrezeptor-Agonisten stimulieren die Aktivität des Dopaminsystems durch Bindung an die dopaminergen Rezeptoren und müssen, anders als Levodopa, nicht in Dopamin umgewandelt werden (45).

Alle Vertreter haben spezifische pharmakodynamische und pharmakokinetische Profile. Diese Profile sind in Tabelle 2 dargestellt. Dopamin-Agonisten (DA) unterscheiden sich in ihren Affinitäten zu Dopamin D1-, D2- und D3 Rezeptoren. Bromocriptin ist ein D2-Agonist und ein schwacher D1-Antagonist (partieller Agonist). Apomorphin und Pergolid sind als gemischte D2- und D1-Agonisten bekannt. Andere Wirkstoffe, wie Ropinirol und Pramipexol, gelten als selektive D2- (und bevorzugt D3-) Agonisten. Die Dopamin-Agonisten, die zur Familie der Ergot-Derivate gehören, haben eine hohe bis mäßige Affinität zu einer Vielzahl von nicht-dopaminergen Rezeptoren wie  $\alpha$ -adrenergen und serotonergen (5-HT1 und 5-HT2) Rezeptoren. Diese Gruppe ist daher weniger selektiv als die Nicht-Ergot Derivate. Die meisten DA, mit Ausnahme von Apomorphin, werden oral absorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit der Ergot-Derivate ist aufgrund eines umfangreichen hepatischen First-Pass-Metabolismus gering. Wegen der schlechten oralen Resorption und der geringen Bioverfügbarkeit wird Apomorphin nur subkutan angewendet. Die Nicht-Ergot Derivate haben hingegen eine bessere Bioverfügbarkeit. Alle oral wirksamen DA haben längere Eliminationshalbwertszeiten als Levodopa. Die kürzeste Halbwertszeit für einen oralen Agonisten weist Lisurid auf (zwei bis sechs Stunden). Cabergolin hat hingegen mit 65 bis 110 Stunden die längste. Die restlichen Vertreter besitzen eine Halbwertszeit in der Spanne von 6 bis 20 Stunden. Insgesamt sollen die DA eine kontinuierlichere Stimulation der Dopaminrezeptoren bieten als Levodopa (44). Apomorphin ist extrem lipophil und kann, im Gegensatz zu Levodopa, die Blut-Hirn-Schranke ungehindert passieren. Durch seine recht schnelle Metabolisierung und Clearance hat Apomorphin eine Halbwertszeit von etwa 33 Minuten (46). Ergot Derivate sowie Ropinirol und Piribedil haben einen umfangreichen hepatischen Metabolismus. Ropinirol wird durch das hepatische Enzymsystem (CYP1A2, CYP3A4 und CYP2D6), Apomorphin teilweise durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert (44).

Im Vergleich zu L- Dopa zeigen sich mehrere Wirkungsunterschiede. Während bei DA kaum Langzeitprobleme oder toxische Dopaminmetaboliten entstehen, sind jedoch Wirkungen außerhalb des ZNS festzustellen (35).

Substanz	Struktur	Rezeptorbindung	Bioverfügbarkeit	Halbwertszeit (h)
Bromocriptin	Ergolin	D <sub>2</sub> , NA, 5-HT <sub>2</sub>	<10%	3–6
Cabergolin	Ergolin	D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub> , NA, 5-HT <sub>2</sub>	>80%	65
Lisurid	Ergolin	D <sub>2</sub> , NA, 5-HT <sub>2</sub>	<20%	2–3
Pergolid	Ergolin	D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub> , D <sub>1</sub> , NA, 5-HT <sub>2</sub>	<60%	15–20
Piribedil	Nicht-Ergolin	D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub> , NA	>90%	20
Pramipexol	Nicht-Ergolin	D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub> , NA	>90%	10
Ropinirol	Nicht-Ergolin	D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub>	50%	6
Rotigotin	Nicht-Ergolin	D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub> , D <sub>1</sub>	TTS, <40%	5–7

TTS = transdermales therapeutisches System

**Tabelle 2 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Profile (35)**

Auch wenn Levodopa wirksamer ist als eine Monotherapie mit Dopaminagonisten, können die typischen motorischen Kardinalsymptome ausreichend kontrolliert werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer DA-Monotherapie sinkt über die Jahre progressiv. Aus diesem Grund erhalten die meisten nach einigen Jahren zusätzlich Levodopa (44). Prinzipiell ist eine Behandlung mit DA in allen Stadien möglich. Bei einer Initialtherapie werden jüngere Patientinnen und Patienten bevorzugt. Dieser Ansatz ermöglicht einen späteren Einsatz von Levodopa, was die motorischen Komplikationen hinauszögern bzw. verringern kann (2,45). Die Behauptung, dass Dopaminrezeptor-Agonisten eine positive Wirkung auf die Krankheitsprogression hätten, konnte bislang nicht bestätigt werden. Bromocriptin, Pramipexol und Ropinirol wurden in Studien getestet, diese konnten aber aufgrund methodischer Mängel keine überzeugenden Beweise erbringen (44).

### **Nebenwirkungen**

Die Behandlung mit Dopaminagonisten führt anfangs nachweislich zu einer geringeren Inzidenz und Intensität von Dystonien, motorischen Fluktuationen und Dyskinesien im Vergleich zu Levodopa. Sie können jedoch andere unerwünschte Wirkungen verursachen (45). Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie bei jedem DA häufig und klingen in der Regel mit der Zeit ab. Sie werden durch die Wirkung der Medikamente auf Dopaminrezeptoren im Darm und der Area postrema (gastrointestinale Effekte) sowie auf den Sympathikus (orthostatische Hypotonie) erklärt. In großen Studien waren gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei DA nicht unbedingt häufiger zu beobachten als bei Levodopa. Beinödeme sind sowohl mit Ergot- als auch mit Nicht-Ergot-Derivaten assoziiert. Die Inzidenzen variieren stark und diese Nebenwirkung ist unter Behandlung mit DA häufiger als unter Levodopa. Die Beinödeme bilden sich nach dem Absetzen wieder zurück. Von einer diuretischen Therapie

sollte abgeraten werden, da sie einerseits nicht wirksam ist und andererseits Probleme wie orthostatische Hypotonie hervorrufen oder verschlimmern kann. Von abnormaler, tagsüber auftretender Schläfrigkeit bzw. Müdigkeit unter der Therapie mit Ropinirol wurde erstmals 1999 berichtet. Daraufhin wurde erkannt, dass solche Probleme bei allen Dopaminagonisten, sowohl bei Ergot- als auch Nicht-Ergot-Derivaten, häufig auftreten. Psychiatrische Symptome gehören zu den am stärksten beeinträchtigenden DA-bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Solche psychotischen Symptome können sich als paranoide Wahnvorstellungen oder visuelle Halluzinationen äußern, wobei auch eine akustische Komponente häufig vorkommt. Die Prävalenz dieser Symptome unter DA variiert je nach Studie zwischen 5 und 20 Prozent. Insgesamt treten psychiatrische Nebenwirkungen unter DA häufiger auf als unter Levodopa (44).

Die vielleicht wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Entwicklung von zwanghaften und impulsiven Verhaltensproblemen (Impulskontrollstörungen, ICD). Zu erwartende Symptome wurden bereits weiter oben beschrieben. Dabei können bei Männern andere Verhaltensweisen (z. B. Hypersexualität) als bei Frauen (z. B. Kaufsucht) auftreten. Impulskontrollstörungen treten bei 15 bis 20 Prozent der Patientinnen und Patienten auf, die DA einnehmen. Als Auslöser wird die Wirkung von Dopamin-Agonisten auf das mesolimbische System, den orbitofrontalen Kortex sowie das Opiat- und Serotonin-System vermutet. Eine plötzliche Beendigung der Einnahme oder Dosisreduktion bei Personen mit zwanghaftem oder impulsivem Verhalten kann zu einem Dopamin-Agonisten-Entzugssyndrom führen. Zu den Symptomen des Entzugssyndroms gehören u.a. Angstzustände, Panikattacken, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Dysphorie, Unruhe, Müdigkeit und orthostatische Hypotonie (45).

Beispiele für seltene, aber potenziell schwere Reaktionen auf DA sind zahlreich. Mehrere Fibrosen wurden in Postmarketing-Überwachungsstudien mit allen Ergot-Derivaten, einschließlich Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin und Pergolid, festgestellt. Typischerweise treten solche Reaktionen pleuropulmonal, perikardial oder retroperitoneal auf. Zudem wurden mehrere Fälle einer schweren fibrotisch- multivalvulären Herzerkrankung unter Pergolid und anderen Ergot-Derivaten gemeldet. Unter kontinuierlicher Gabe von Apomorphin kann eine Coombs-positive hämolytische Anämie auftreten (44).

### **Kontraindikationen**

Bei schweren psychotischen Störungen, schweren Herzerkrankungen, Raynaud-Syndrom, Magengeschwüren, gastrointestinalen Blutungen und fibrotischen Erkrankungen sollten

Ergot-Derivate nicht angewendet werden. Zudem sind Ergot-Derivate bei Patientinnen mit hypertensiven Störungen in der Schwangerschaft oder der postpartalen Phase kontraindiziert. Schwere bzw. unbehandelte Hypertonie stellt in einigen Ländern eine weitere Kontraindikation dar. Pramipexol soll bei schwerer Nierenfunktionsstörung, Apomorphin bei schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Apomorphin mit 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z. B. Ondansetron) ist aufgrund der möglichen Hypotonie kontraindiziert. Auf Nicht-Ergot Derivate sind diese Kontraindikationen nicht anzuwenden (35,47).

### **Wechselwirkungen**

Einige Wechselwirkungen zwischen DA und anderen Medikamenten konnten beobachtet werden. CYP3A4 ist jenes Enzym, das für den Metabolismus von Bromocriptin und Cabergolin verantwortlich ist. CYP3A4 Inhibitoren (z. B. Makrolide, Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer) können die Bromocriptin-Clearance verändern. Es wurde festgestellt, dass CYP1A2-Inhibitoren wie Ciprofloxacin den Plasmaspiegel von Ropinirol erhöhen können. Östrogen kann ebenfalls den Plasmaspiegel von Ropinirol erhöhen. Pramipexol kann theoretisch zu möglichen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln führen, die über die renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (H<sub>2</sub>-Antagonisten, Diuretika, Verapamil etc.), was eine Dosisanpassung erforderlich machen kann. Apomorphin kann die Wirksamkeit von blutdrucksenkenden Medikamenten oder Vasodilatoren verstärken. Trotz des teilweisen Abbaus durch COMT, konnten keine relevanten Wechselwirkungen zwischen Apomorphin und COMT-Hemmern festgestellt werden. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Verschreibung von Levodopa mit einem Dopaminagonisten die pharmakokinetischen Eigenschaften einer dieser Substanzen verändert (44,47).

### **Darreichungsformen und Dosierung**

Bei Beginn der Behandlung mit Dopamin-Agonisten wird die Dosis in der Regel schrittweise erhöht. Die übliche Dosierung der häufig verschriebenen Dopamin-Agonisten ist folgende: 9 bis 16 mg Gesamttagesdosis für Ropinirol, bis zu 3,3 mg Gesamttagesdosis für Pramipexol und 4 bis 6 mg einmal täglich für Rotigotin. Normalerweise wird die Gesamtdosis auf drei bis vier Dosen aufgeteilt (45).

Die meisten Medikamente sind in oraler Darreichungsform erhältlich, einzelne Vertreter dabei auch als Retardpräparat. Wiederum andere stehen als transdermale Formulation zur Verfügung oder können subcutan verabreicht werden. Pramipexol und Ropinirol sind als

Retardpräparate verfügbar und müssen nur einmal täglich verabreicht werden. Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit ist im Vergleich zu unretardierten Präparaten nahezu gleich, die Compliance der Patientinnen und Patienten jedoch höher. Durch die kontinuierliche Freisetzung können eine morgendliche und nächtliche Akinese sowie die nächtliche Harndrangproblematik besser behandelt werden. Als transdermales therapeutisches System (TTS) ist bisher nur Rotigotin erhältlich. Dabei wird ein Pflaster aufgeklebt, das den Wirkstoff über 24 bis 27 Stunden konstant abgibt. Vorteile sind die relativ gute Steuerbarkeit, die vergleichsweise kurze Halbwertszeit (fünf bis sieben Stunden) und die Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme. Der Einsatzbereich gleicht dem der Retardpräparate. Rotigotin-Pflaster sind zudem nützlich bei Patientinnen und Patienten, die keine oralen Medikamente einnehmen können. Das Pflaster kann bei 10 bis 15 Prozent der Patientinnen und Patienten zu lokalen, reversiblen Reizungen an den Applikationsstellen führen. Starke Reizungen treten bei fünf Prozent auf und bedingen den Abbruch der Therapie. Apomorphin wird subkutan gegeben, da orale Formen durch den fast vollständigen First-Pass-Effekt in der Leber nicht wirksam wären. Subkutane Applikationen weisen eine Levodopa-artige Wirksamkeit auf und werden bei plötzlichen „Off“-Phasen eingesetzt. Im Vergleich zu Levodopa ist der Wirkungseintritt schneller, die Wirkdauer jedoch verkürzt. Apomorphin wirkt nur bei jenen Symptomen, die auch auf Levodopa ansprechen (2).

#### **4.1.3 Monoaminoxidase B Inhibitoren**

Wenn es aus synaptischen Vesikeln freigesetzt wird, wird Dopamin durch Monoaminoxidase-B (MAO-B) verstoffwechselt, welche in den Mitochondrien der Gliazellen lokalisiert ist. MAO-B-Inhibitoren bremsen den Dopaminmetabolismus, lassen den Dopaminspiegel im Striatum ansteigen und führen zu einer Verlängerung der dopaminergen Aktivität. Sie sind daher für die Behandlung von Morbus Parkinson sehr nützlich (35,38,48).

Monoaminoxidase (MAO) ist ein mitochondriales Enzym, das Monoamine (z. B. Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Tyramin etc.) oxidativ abbaut und in zwei Isoformen, A und B, vorkommt. MAO-A und B sind gegenüber Dopamin und Tyramin gleich aktiv. Wenn MAO-A gehemmt wird, wird Tyramin im Darm nicht abgebaut und dadurch von den Norepinephrin-Nervenendigungen aufgenommen und wirkt als falscher Neurotransmitter. Nachdem es in diese Nervenendigungen eintritt, verdrängt es das gespeicherte Norepinephrin, welches nun freigesetzt wird und eine hypertensive Krise

auslösen kann. MAO-B wirkt nicht auf Tyramin im Darm und kann daher bei der Behandlung von Parkinson ohne eine tyraminarme Diät eingesetzt werden (48).

Die beiden klassischen selektiven MAO-B-Hemmer, die zugelassen sind, sind Selegilin und Rasagilin. Selegilin und Rasagilin sind beide irreversible Inhibitoren von MAO-B mit moderaten antiparkinsonschen Wirkungen. Sie werden als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson Medikamenten sowohl in frühen als auch in späteren Stadien eingesetzt. Beide Medikamente enthalten einen Propargylamin-Anteil, der für die irreversible Hemmung von MAO-B wesentlich ist. In therapeutischen Dosierungen hemmen diese Wirkstoffe zwar selektiv MAO-B, in hohen Dosen wird aber auch MAO-A gehemmt (36,38). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass der Einsatz von MAO-B-Hemmern die Notwendigkeit einer dopaminergen Therapie verzögern kann. Ob dies aus den symptomatischen Effekten der MAO-B Hemmung oder eher aus den neuroprotektiven Eigenschaften resultiert, wie es einige Studien nahelegen, ist umstritten (36).

Safinamid ist ein weiterer MAO-B-Hemmer, der kürzlich in der EU und den USA zugelassen wurde. Safinamid kann als Add-on zu Levodopa oder in Kombination mit anderen Parkinson Medikamenten bei Patientinnen und Patienten mit motorischen Fluktuationen verwendet werden (49).

### **Einfluss auf die Krankheitsprogression**

Als die MAO-B-Inhibitoren entdeckt wurden, bestand eine gewisse Hoffnung, dass sie die Rolle eines krankheitsmodifizierenden Mittels bei Morbus Parkinson erfüllen könnten. Der MAO-B-Stoffwechsel produziert freie Sauerstoffradikale, was die Theorie des oxidativen Stresses bei der Neurodegeneration unterstützte. MAO-B Inhibitoren hemmen die oxidative Desaminierung von Dopamin, die Wasserstoffperoxid und freie Sauerstoffradikale erzeugt, welche schließlich in der Lage sind, nigrostriatale Neuronen zu schädigen. Weiters wurde beobachtet, dass MAO-B Inhibitoren dazu beitragen, Schäden durch das Neurotoxin 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) abzuschwächen. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) ist ein Neurotoxin, das von MAO-B zu der aktiven Form MPP+ umgewandelt wird, was toxisch für dopaminerge Neuronen ist. Selegilin und Rasagilin verhindern diese Umwandlung nachweislich (38,48). Sowohl Selegilin als auch Rasagilin haben in niedrigen Konzentrationen in isolierten Zellpräparaten eine antiapoptotische Wirkung gezeigt. Beide erhöhen die Expression eines anti-apoptotischen Proteins und reduzieren gleichzeitig pro-apoptotische Faktoren. Zudem konnten sie die Freisetzung von neurotrophen Faktoren, wie die des Nerven-

wachstumsfaktors (NGF) und des glial derived neurotrophic factor (GDNF), erhöhen (50).

### **Wirkstoffe im Detail**

Selegilin, erstmals 1965 beschrieben, war der erste MAO B-Hemmer, der in den USA für die Behandlung von Morbus Parkinson zugelassen wurde. Selegilin wird schnell resorbiert, jedoch beträgt die Bioverfügbarkeit nur 10 Prozent. Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 10 Stunden. Bei der Metabolisierung in der Leber fallen Amphetamin-Derivate an, die u.a. für die Wechselwirkungen mit Sympathomimetika verantwortlich sind. Die entstandenen Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden (35,48). Die Selegilin Gesamttagesdosis beträgt, aufgeteilt in zwei Tagesdosen, 10 mg. Bei einigen Patientinnen und Patienten können die Amphetamin-Metaboliten den Schlaf beeinträchtigen. Die stimulierenden Eigenschaften von Selegilin können aber manchmal auch therapeutisch genutzt werden, wenn Patientinnen und Patienten unter pathologischer Tagesmüdigkeit leiden, die bei Parkinson häufig auftritt (48). Potenziell toxische Methamphetamin-Metaboliten könnten durch eine transdermale Verabreichung umgangen werden. Diese Art der Verabreichung scheint auch für die Behandlung von motorischen und affektiven Störungen bei Morbus Parkinson geeignet zu sein. Für eine Zulassung gibt es momentan jedoch noch nicht genug Daten bzw. Studien (50).

Rasagilin ist ein selektiver, irreversibler MAO-B-Inhibitor der neueren Generation und wurde 2006 in den USA für die Behandlung von Parkinson zugelassen. Rasagilin wird auch rasch resorbiert, wobei die Bioverfügbarkeit mit 40 Prozent deutlich höher ist als bei Selegilin. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ein bis zwei Stunden und ist somit um einiges kürzer. Bei der hepatischen Metabolisierung von Rasagilin ist zudem auch CYP1A2 involviert. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt ebenfalls renal (2,35).

Rasagilin muss im Vergleich zu Selegilin nur einmal täglich verabreicht werden. Es ist in den für die Behandlung von Parkinson verwendeten Dosierungen (0,5-1 mg/Tag) hochselektiv für MAO-B (48). Rasagilin hatte in einer Studie, welche mit nicht-dementen Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde, über einen Zeitraum von mehreren Monaten keine negativen Auswirkungen auf die Kognition. In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass Rasagilin die Schlafqualität der Patientinnen und Patienten verbesserte (50).

Safinamid besitzt sowohl dopaminerge als auch nicht-dopaminerge Wirkmechanismen und ist insofern einzigartig, da es zusätzlich zu seiner MAO-B-Inhibition auch spannungsabhängige Natrium- und N-Typ-Kalzium-Kanäle hemmt. Diese Blockade moduliert die

Glutamatfreisetzung und führt zu Effekten, die ähnlich denen von Amantadin (NDMA Rezeptor Antagonist) sind. Safinamid wird schnell resorbiert, wobei die maximale Konzentration nach zwei bis vier Stunden erreicht wird. Der First-Pass-Effekt ist vernachlässigbar und die Nahrung beeinflusst die Absorption nicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 95 Prozent. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 20 bis 26 Stunden. Anfallende Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin. Die empfohlene Dosierung von Safinamid beträgt 50 bis 100 mg täglich, welche oral verabreicht wird. Eine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung hat keinen Einfluss auf die Serumkonzentration und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung die Plasmakonzentration um 30 Prozent erhöht. Safinamid hemmt oder induziert keines der in einer Studie getesteten CYP450-Enzyme. Es wurden keine Wechselwirkungen mit CYP1A2 bzw. CYP3A4 Substraten oder Inhibitoren beobachtet. Mehrere Studien an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und motorischen Fluktuationen haben gezeigt, dass Safinamid die „on“-Zeit ohne Dyskinesien erhöht, die tägliche „off“-Zeit verringert und die motorische Funktion verbessert (49).

### **Einsatz und Nebenwirkungen**

Bei Patientinnen und Patienten mit HY-Stadium 3 oder höher liefern die MAO-B-Hemmer in der Monotherapie keinen ausreichenden antiparkinsonschen Effekt, und die Zugabe von Levodopa oder DA ist dann erforderlich. Kombinationen sind mit allen gängigen Parkinson Medikamenten möglich. Im Allgemeinen hat eine Monotherapie mit MAO-B-Hemmern einen geringeren positiven Effekt auf die Symptome als DA und Levodopa, aber die unerwünschten Wirkungen der MAO-B-Hemmer sind weniger störend (50).

MAO-B-Hemmer sind insgesamt gut verträglich, wobei gastrointestinale Nebenwirkungen das häufigste Problem darstellen. Andere unerwünschte Wirkungen sind schmerzende Gelenke, Depressionen, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Alpträume, Halluzinationen, grippeähnliche Symptome und Kopfschmerzen (45). Des Weiteren wurden Erhöhungen von Leberenzymen, Blutdrucksteigerungen, Herzarrhythmien, Rezidive eines Ulcus pepticum (Selegilin) und Muskelschmerzen beobachtet. Aufgrund seiner amphetaminartigen Struktur kommen Nebenwirkungen, die das Herzkreislaufsystem betreffen, vor allem bei Selegilin vor (35).

## **Kontraindikationen und Wechselwirkungen**

Für MAO- B Hemmer, die als Monotherapie verabreicht werden, gibt es kaum Kontraindikationen. Zu den wenigen Kontraindikationen zählen Rezidive eines Ulcus pepticum (Selegilin) und eine ausgeprägte Leberinsuffizienz (Rasagilin) (35). MAO-B-Hemmer sind bei gleichzeitiger Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern kontraindiziert oder sollten wegen des erhöhten Risikos eines Serotonin-Syndroms vermieden werden. Zu den serotonergen Arzneimitteln gehören u.a. Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI], Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI], tri- und tetrazyklische Antidepressiva sowie noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva [NaSSA]). Auch Phenylpiperidin-Opioide (Meperidin, Methadon und Tramadol), Johanniskraut, Dextromethorphan und Cyclobenzaprin hemmen die Serotoninwiederaufnahme (47). Das Serotonin Syndrom ist potenziell tödlich und wird durch eine toxische Akkumulation von Serotonin verursacht. Es kommt zu Fieber, Halluzinationen, Tachykardie und gastrointestinalen Symptomen. Aufgrund der hohen Selektivität der MAO-B-Inhibitoren ist dies jedoch eine Ausnahmerecheinung. In einer großen Studie wurden Patientinnen und Patienten gleichzeitig Rasagilin und ein Antidepressivum verabreicht, wobei in keinem einzigen Fall ein Serotonin Syndrom auftrat (48). Safinamid kann zusammen mit SSRI angewendet werden, aber es ist Vorsicht geboten (49). Die Induktoren oder Inhibitoren von CYP2D6 und CYP3A4 können die Selegilin-Clearance verändern. Einige CYP1A2-Inhibitoren (wie Ciprofloxacin, Cimetidin, Chinidin) erhöhen die Konzentration von Rasagilin (47). Bei Kombination mit DA oder Levodopa verstärken MAO-B Inhibitoren die Nebenwirkungen der jeweiligen Medikamente (35).

### **4.1.4 COMT Inhibitoren**

Levodopa wird hauptsächlich durch AADC und COMT metabolisiert. Die Einführung von AADC-Inhibitoren blockierte einen der Hauptstoffwechselwege und ermöglichte so eine drastische Reduzierung der Levodopa-Dosis. Durch eine weitere Blockade des verbleibenden Stoffwechselweges (COMT) konnte die zentrale Levodopa-Bioverfügbarkeit weiter deutlich erhöht werden (36). Im dopaminergen System metabolisiert COMT L-DOPA zu 3-Methoxy-l-DOPA (3-OMD) und blockiert damit die anschließende Synthese zu Dopamin. Eine Hemmung der COMT reduziert folglich die 3-OMD-Synthese (50). 3-OMD konkurriert mit Levodopa an den großen neutralen Aminosäuretransportern des Gastrointestinaltraktes und der Blut-Hirn-Schranke. Erhöhte

periphere 3-OMD-Konzentrationen können mit der Absorption, der Plasma-Bioverfügbarkeit und der ZNS-Gängigkeit von Levodopa interagieren. Hypothesen legen nahe, dass eine 3-OMD-Reduktion zu einer besseren Absorption und ZNS-Übertragung von Levodopa beiträgt (51). Sowohl peripher wirkende COMT Inhibitoren (z. B. Entacapon, Opicapon) als auch ZNS-aktive Inhibitoren (Tolcapon) wurden entwickelt und sind für den Einsatz in der Behandlung von Parkinson verfügbar. Die Hemmung von COMT im ZNS hat den zusätzlichen Vorteil, dass sie den ZNS-Stoffwechsel sowohl von Levodopa als auch von DA reduziert und damit die Halbwertszeit beider Substanzen verlängern kann (50).

### **Einsatz**

COMT Inhibitoren werden überwiegend als Zusatztherapie zu Levodopa eingesetzt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass die alleinige COMT-Hemmung zwar die Bildung von O-methylierten Metaboliten hemmt, den Dopaminspiegel jedoch nicht ansteigen lässt. Nach Gabe von L-DOPA inkl. einem Decarboxylasehemmer erhöhte die Zugabe von zentral oder peripher wirksamen COMT-Inhibitoren schließlich auch den striatalen Dopaminspiegel (50). Um eine Verlängerung der Levodopa-Wirkung zu erreichen, gilt die Hemmung der COMT als wirksamer als Carbidopa-Levodopa. Eine Dreifachkombination bestehend aus Carbidopa, Levodopa und Entacapon bietet zudem für Patientinnen und Patienten den Vorteil, dass weniger Tabletten verabreicht werden müssen (38). COMT Hemmer werden häufig jenen Patientinnen und Patienten verschrieben, bei denen das "Wearing off" bei einer Levodopa Monotherapie ein besonderes Problem darstellt (45). Bei „Wearing off“ verkürzen diese Wirkstoffe die „Off“ Zeit bzw. erhöhen die „On“ Zeit signifikant, indem sie die Levodopa „Area under the curve“ (AUC) um etwa 35 Prozent erhöhen. Sowohl Entacapon als auch Tolcapon erhöhen die AUC, ohne die maximale Plasmakonzentration von Levodopa zu erhöhen. Außerdem führt die wiederholte Gabe von COMT-Hemmern zu einer kontinuierlicheren Levodopa Plasmakonzentration. Abgesehen von ihrer Rolle als Levodopa-Adjuvans bei der Behandlung von motorischen Fluktuationen, werden COMT-Hemmer mit einer verzögerten Entstehung von Dyskinesien in Verbindung gebracht (36,38).

### **Pharmakologische Eigenschaften**

Entacapon und Tolcapon werden schnell resorbiert und erreichen ihre maximale Plasmakonzentration innerhalb von weniger als zwei Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt zwischen 30 und 46 Prozent für Entacapon und etwa 60 Prozent für Tolcapon. Bei

Tolcapon sind die maximalen Konzentrationen höher und die AUC größer. Entacapon und Tolcapon sind stark proteingebunden (über 98 Prozent). Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei therapeutischen, oralen Dosen zwischen 1,5 und 3,5 Stunden. Beide Wirkstoffe werden stark metabolisiert und nur 0,5 Prozent einer oralen Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau erfolgt hauptsächlich über die hepatische Glucuronidierung. Entacapon wird fast vollständig in der Leber glucuronidiert und über die Nieren und den biliären Weg eliminiert. Tolcapon wird primär über die Galle ausgeschieden. Die Pharmakokinetik beider COMT-Hemmer wird durch die gleichzeitige Gabe von Levodopa und Decarboxylasehemmern nicht signifikant beeinflusst. Auch die Stärke der COMT-Hemmung ist bei den beiden Wirkstoffen unterschiedlich. Eine Dosis von 200 mg Entacapon hemmt die COMT bei der maximalen Plasmakonzentration zu 60 Prozent und zu 10 Prozent nach vier Stunden. Bei der gleichen Dosis Tolcapon liegen diese Werte bei 80 bzw. 70 Prozent. Die Effekte sowohl von Entacapon als auch von Tolcapon auf die COMT sind vollständig reversibel (36).

### **Wirkstoffe im Detail**

Tolcapon hemmt sowohl die periphere als auch zentrale COMT und ist stärker als Entacapon. Aufgrund von Berichten über tödliche Leberschäden müssen bei Patientinnen und Patienten die Leberwerte engmaschig kontrolliert werden. Tolcapon wird in einer Dosierung von 100 bis 200 mg dreimal pro Tag verabreicht. Wegen seiner Hepatotoxizität ist Tolcapon jenen Patientinnen und Patienten vorbehalten, die unter motorischen Fluktuationen leiden und nicht auf andere Therapien ansprechen (38). Da es die Fähigkeit besitzt, den Katecholaminspiegel im ZNS zu erhöhen, konnte in einem Rattenmodell gezeigt werden, dass Tolcapon eine antidepressive Wirkung auf das Verhalten hat. Andere Studien fanden jedoch heraus, dass die antidepressive Wirkung nur bei einer Kombination mit Levodopa und Decarboxylasehemmern auftritt (50).

Entacapon ist nicht lipophil und kann daher die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (36). Eine Dosis von 200 mg muss gemeinsam mit jeder Carbidopa-Levodopa-Dosis verabreicht werden. Entacapon, das seine Wirkung ausschließlich auf der peripheren Ebene entfaltet, hat eine geringere Wirkung als Tolcapon, ist dafür aber sicherer. Hepatotoxische Erscheinungen treten bei Entacapon nicht auf. Daher gilt es als Mittel der ersten Wahl für die adjuvante Behandlung von motorischen Fluktuationen (38,52).

Vor einigen Jahren wurde ein neuer COMT-Inhibitor, Opicapon, zur Behandlung des „Wearing off“ zugelassen. Opicapon wirkt ebenfalls peripher und überwindet die Blut-

Hirn-Schranke nicht. Es hat eine hohe Bindungsaffinität, die sich in einer langsamen und konstanten Dissoziationsrate sowie einer langen Wirkdauer niederschlägt. Aus diesem Grund muss Opicapon nur einmal täglich verabreicht werden, was für die Patientinnen und Patienten von Vorteil ist. Opicapon ist als 25- und 50-mg-Kapsel erhältlich, wobei die empfohlene Tagesdosis 50 mg beträgt. In separaten Einzeldosen von 25, 50 oder 100 mg verabreicht, vergrößert Opicapon die Levodopa-AUC und verlängert die „on“-Zeit ohne Dyskinesien um bis zu 100 Prozent bei der 25-mg-Dosis und zu 73 Prozent bei der 50-mg-Dosis (50,53). Opicapon zeigt eine dosisabhängige Pharmakokinetik und wird hauptsächlich in der Leber über Sulfatierung metabolisiert. Fettreiche und hochkalorische Mahlzeiten verringern die Plasmakonzentration. Die hepatobiliäre Ausscheidung ist der wichtigste Eliminationsweg. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Opicapon beträgt ein bis zwei Stunden. Phase-3-Studien konnten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen feststellen, die auf eine Hepatotoxizität zurückzuführen wären. Außerdem hemmt oder induziert es keine wichtigen Cytochrom-P450-Enzyme (53).

### **Nebenwirkungen**

Dopaminerge Nebenwirkungen treten in der Regel früh während der Behandlung auf. Die häufigsten sind dabei Dyskinesien, welche am häufigsten in Form von peak dose-Dyskinesien auftreten (36). Dopaminerge Nebenwirkungen sind im Allgemeinen durch eine Reduzierung der Carbidopa-Levodopa-Dosis beherrschbar (38). Nausea ist die zweithäufigste dopaminerge Nebenwirkung und tritt in den ersten Tagen der Behandlung auf. Etwa 13 bis 23 Prozent der mit Entacapon behandelten Patientinnen und Patienten berichteten in Studien über diese Nebenwirkung. Diarrhoe wird meist erst im späteren Therapieverlauf beobachtet. Sie trat in klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten, die Tolcapon erhielten, häufiger auf (16 bis 18 Prozent) als bei jenen, die mit Entacapon behandelt wurden (36). Weitere Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, Schwindel, Verfärbung des Urins (orange- braun), Halluzinationen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Mundtrockenheit und Brustschmerzen (45).

### **Kontraindikationen und Wechselwirkungen**

Bei Phäochromozytom, malignem neuroleptischen Syndrom und Rhabdomyolyse sind COMT Inhibitoren kontraindiziert. Eine Anwendung von Tolcapon ist bei Leberfunktionsstörungen zu unterlassen (35). Opicapon sollte bei Patientinnen und Patienten mit schweren psychotischen Störungen vermieden werden. Auch Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) sollten

Opicapon nicht einnehmen (53). COMT-Hemmer können die Pharmakokinetik von Katecholaminen und Medikamenten, die durch COMT metabolisiert werden (z. B. Isoproterenol und Apomorphin), beeinflussen. Da MAO Hemmer ebenfalls auf Katecholamine wirken, sind Kombinationen mit COMT Hemmern nicht empfohlen. So führt die Kombination von Opicapon und Apomorphin zu erhöhten Katecholaminspiegeln, welche einen Anstieg der Herzfrequenz, Herzrhythmusstörungen und Veränderungen des Blutdrucks verursachen können (47,53). Weil COMT Inhibitoren Komplexe mit Eisen bilden, dürfen sie nicht gleichzeitig mit Eisensalzen verabreicht werden (35).

#### **4.1.5 NMDA-Rezeptor-Antagonisten**

Wie bereits beschrieben, überwiegt bei Morbus Parkinson, aufgrund der Deregulation im Striatum, der indirekte Weg. Die gesteigerte Wirkung des glutamatergen Nucleus subthalamicus auf den Globus pallidus und die Substantia nigra kann durch einen NMDA Antagonisten abgeschwächt werden. Der am häufigsten bei Parkinson eingesetzte Wirkstoff ist Amantadin. Ein weiterer Vertreter, Budipin, ist nur noch selten im Einsatz. Beide Vertreter verfügen zusätzlich zum NMDA- Antagonismus auch noch über andere Wirkmechanismen. Der Blockade von NMDA-Rezeptoren wird auch eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben (35).

#### **Wirkstoffe im Detail**

Die antiparkinsonsche Wirkung von Amantadin, einem antiviralen Wirkstoff, wurde entdeckt, als das Medikament zur Behandlung einer viralen Infektion bei Parkinson Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. Der genaue Wirkmechanismus von Amantadin ist noch nicht gänzlich geklärt. Es wird vermutet, dass das Medikament zusätzlich zum NMDA- Antagonismus auch die Wiederaufnahme von Dopamin verhindert, die Freisetzung von Dopamin erleichtert und schwache anticholinergische Eigenschaften besitzt (54). Amantadin wird zur Behandlung von Rigor, Ruhetremor und manchmal auch Fatigue eingesetzt. Es bietet einen leichten Nutzen bei der Behandlung im frühen Krankheitsverlauf, wobei diese Effekte allerdings nicht allzu lange anhalten. Zudem ermöglicht Amantadin auch die Verwendung einer niedrigeren Levodopa-Dosis, wodurch motorische Komplikationen weniger häufig auftreten. Die nützlichste Eigenschaft ist jedoch die Tatsache, dass es den Schweregrad von Levodopa-induzierten Dyskinesien reduziert (45,54). Es wird angenommen, dass die antidyskinetischen Eigenschaften von Amantadin durch Antiglutamat-Mechanismen vermittelt werden (38). Eine Amantadin-Hydrochlorid Infusion wird perioperativ oder bei akinetischen Krisen eingesetzt (2).

Amantadin wird schnell resorbiert und zu einem großen Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 15 Stunden (35).

Die typische Dosierung liegt bei 300 mg pro Tag, aufgeteilt auf mehrere Dosen. Bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis reduziert werden (100 mg/Tag bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 bis 50 ml/min, 100 mg jeden zweiten Tag bei einer GFR von 15 bis 29 ml/min und 200 mg alle 7 Tage bei einer GFR von unter 15 ml/min) (38). Amantadin ist in Form von Tabletten und Sirup erhältlich und wird im Allgemeinen gut vertragen. Mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Amantadin sind Halluzinationen, Seh- und Sprechstörungen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Alpträume, Schwitzen, Unruhe und Kopfschmerzen (35,45). Weiters wurden vigilanzsteigernde Eigenschaften beobachtet, die bei zu später Einnahme zu Schlafstörungen führen können. Außerdem kann Amantadin Psychosen und Verwirrheitszustände auslösen. Es sollte daher bei älteren oder multimorbiden Patientinnen und Patienten, insbesondere mit vorbestehenden dementiellen Syndromen oder zerebrovaskulärer Schädigung, vermieden werden. Aufgrund seiner Wirkung auf die Hautgefäße kann Amantadin Knöchelödeme und eine Livideo reticularis verursachen. Diese Erscheinungen bilden sich nach dem Absetzen wieder vollständig zurück. Einige Patientinnen und Patienten berichteten von verstärkten bzw. stark verschlechterten Symptomen nach Absetzen der Amantadin Medikation. Nach mehreren Wochen reduzierte sich die Stärke der Beschwerden wieder. Man spricht dabei von einem sogenannten Rebound Effekt (2).

Budipin besitzt neben den NMDA-antagonistischen Eigenschaften auch Effekte auf das monoaminerge System und muskarinische Acetylcholinrezeptoren. Es wird enteral rasch resorbiert, wobei die Bioverfügbarkeit 50 Prozent und die Plasmahalbwertszeit 30 Stunden beträgt. Budipin wird, genauso wie Amantadin, renal ausgeschieden. Dieser Wirkstoff ist wegen seiner schwerwiegenden Nebenwirkungen heutzutage nur noch ein Reservemedikament. Im Rahmen der Anwendung kann es zu einer Verlängerung der QT Zeit kommen, was u.a. in einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung resultieren könnte. Sollte Budipin nach sorgfältiger Risiko- Nutzen- Abwägung dennoch zum Einsatz kommen, so sind regelmäßige EKG Kontrollen unabdingbar (2).

### **Kontraindikationen und Wechselwirkungen**

Allgemeine Kontraindikationen für NMDA-Rezeptor-Antagonisten sind Myasthenia gravis, Psychosen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Glaukome, Hypertonie, Magen-

Darm-Ulzera, Herz- und Koronarinsuffizienz und Prostatahyperplasien. Bei der gleichzeitigen Einnahme von NMDA Antagonisten und gewissen Substanzen treten Wechselwirkungen auf. So führt Memantin zu einer Wirkungsverstärkung, zentralnervöse Wirkungen von Anticholinergika werden verstärkt und der Abbau durch CYP2D6 Substrate beeinträchtigt (35). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die über das kationische Transportsystem am Nierentubulus ausgeschieden werden (z. B. Pramipexol, Diltiazem oder Verapamil), kann den Plasmaspiegel von Amantadin erhöhen. Auch kaliumsparende Diuretika und Thiazide können die Amantadin-Clearance vermindern (47). Bei Kombination von Amantadin und Sympathomimetika können unvorhersehbare Wechselwirkungen auftreten. Zudem verringert es die Toleranz gegenüber Alkohol (55).

#### **4.1.6 Muscarinrezeptor Antagonisten (Anticholinergika)**

Vor der Entdeckung von Levodopa waren Anticholinergika die Standardmedikamente zur Behandlung des Morbus Parkinson. Da Dopamin die Acetylcholin-Neuronen im Striatum tonisch hemmt, führt ein Defizit an Dopamin zu einem cholinergen Übergewicht im Striatum. Von diesem Überhang nimmt man an, dass er zum Tremor des Morbus Parkinson beiträgt (35,54). Anticholinergika, wie Biperiden, Bornaprin, Metixen, Procyclidin und Trihexyphenidyl, sollen zur Wiederherstellung des dopaminergen/cholinergen Gleichgewichts führen, indem sie die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren blockieren und so die Wirkung von Acetylcholin antagonisieren. Es wird vermutet, dass sie auch die Dopaminaufnahme hemmen (35,54). Anticholinergika werden vor allem bei jungen Patientinnen und Patienten in frühen Stadien der Krankheit zur Linderung von leichten Symptomen eingesetzt. Normalerweise werden sie in Verbindung mit Levodopa und anderen Antiparkinsonmitteln verabreicht, da sie die Symptome nur schwach bis moderat beeinflussen. Tremor hingegen spricht oft besser auf Anticholinergika an als auf Levodopa-Carbidopa. Bei der tremordominanten Form können sie daher im Frühstadium als Monotherapie eingesetzt werden (45,54).

Da die angewendeten Anticholinergika deutlich lipophil sind, gehen sie gut ins ZNS und werden auch enteral gut resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen fünf und 15 Stunden (35). Die Anwendung von Anticholinergika wird durch das häufige Auftreten von intolerablen Nebenwirkungen eingeschränkt, die oft Dosisreduktionen oder das Absetzen des Medikaments erforderlich machen. Zu diesen häufigen unerwünschten Wirkungen gehören Halluzinationen, Verwirrtheit, Verstopfung, Mundtrockenheit, Glaukomanfälle, Akkomodationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Sedierung, Harnverhalt, Tachykardie und

Herzrhythmusstörungen. Jüngere Patientinnen und Patienten sind eher in der Lage diese anticholinergen Nebenwirkungen zu tolerieren. Bei Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenem Alter (über 65 Jahre) und vorbestehenden kognitiven Defiziten bzw. Erkrankungen sind solche Medikamente zu vermeiden (35,38).

### **Kontraindikationen und Wechselwirkungen**

Anticholinergika sind kontraindiziert bei Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Harnverhalt. Weitere Kontraindikationen sind Obstipation, Darmatonie, Tachyarrhythmien und Stenosen des Magen- Darm- Trakts (35,47).

Trizyklische Antidepressiva und Amantadin, die ebenfalls eine anticholinerge Wirkung haben, können den anticholinergen Effekt bzw. die Nebenwirkungen verstärken. Darüber hinaus kann die kombinierte Anwendung von Anticholinergika und zentral dämpfenden Mitteln (z.B. Alkohol) zu einer sehr starken Sedierung führen (47,55).

## **4.2 Behandlung der nichtmotorischen Symptome**

### **4.2.1 Autonome Dysfunktion**

Eine pharmakologische Behandlung der orthostatischen Hypotonie (OH) kann erst begonnen werden, wenn nicht-medikamentöse Methoden unzureichend wirksam sind. Die Behandlung beinhaltet entweder die Erhöhung des intravasalen Blutvolumens oder die Erhöhung des vasomotorischen Tonus (56).

Fludrocortison ist ein synthetisches Mineralocorticoid mit bewiesener Wirksamkeit bei OH. Es erhöht das intravasale Volumen aufgrund der tubulären Natrium- und Wasserrückresorption und wirkt synergistisch mit dem endogenen Katecholaminweg (57). Eine mögliche Komplikation der Fludrocortison-Therapie ist die Hypertonie in Rückenlage (engl. supine hypertension). Zudem kann Fludrocortison eine Herzinsuffizienz auslösen und wird von älteren Menschen eher schlecht vertragen (56).

Midodrin ist eigentlich eine Prodrug. Sein Metabolit ist ein  $\alpha$ 1-Rezeptor-Agonist. Durch die Aktivierung des alpha-1-Adrenorezeptors induziert es eine Vasokonstriktion, erhöht den peripheren Widerstand und steigert den Blutdruck. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind Hypertonie im Liegen, Harnverhalt, Juckreiz der Kopfhaut und Parästhesien (56,57). Droxidopa ist eine Noradrenalin-Prodrug, die durch die L-aromatische Aminosäure-Decarboxylase metabolisiert wird. Sein aktiver Metabolit erhöht den Sympathikotonus sowohl im ZNS als auch in der Peripherie (57).

Der Acetylcholinesterase-Hemmer Pyridostigmin kann die OH verbessern, ohne den Bluthochdruck im Liegen zu verschlimmern, besitzt aber nur eine moderate Wirkung.

Es wird angenommen, dass Pyridostigmin durch eine Erhöhung des cholinergen Tonus an den sympathischen Ganglien wirkt (56,57).

Domperidon ist ein peripherer D2-Antagonist, der ohne das Risiko einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome eingesetzt werden kann. Die Antagonisierung der D2-Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion, die den peripheren Gefäßwiderstand erhöht (57). Desmopressin, Octreotid, Methylphenidat und Yohimbin sind weitere pharmakologische Wirkstoffe, die in refraktären oder besonderen Situationen eingesetzt werden können (56).

Detrusor-Hyperreflexie und die damit einhergehende überaktive Blasenkontraktion ist das am häufigsten auftretende urologische Problem bei Morbus Parkinson. Anticholinergika sind die gängigsten Medikamente zur Behandlung der Reizblasensymptomatik (56).

Anticholinergika antagonisieren kompetitiv die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, verhindern die Detrusorkontraktion und senken den intravesikalen Speicherdruck. Ältere Anticholinergika, wie Oxybutynin und Tolterodin, sollten bei Parkinson Patientinnen und Patienten vermieden werden, da ihre anticholinerge Aktivität die kognitiven Funktionen beeinträchtigen kann (56,58). Darifenacin könnte das am besten geeignete anticholinerge Medikament sein, da es die Bluthirnschranke nicht so leicht überwindet und selektiv für M3-Rezeptoren ist, die sich hauptsächlich in der Blase befinden. In Bezug auf Parkinson Patientinnen und Patienten ist die Studienlage nicht ausreichend (56). Hauptnebenwirkungen von Darifenacin sind Obstipation, Xerostomie und Kopfschmerzen (58). Solifenacin wurde in einer klinischen Studie an Parkinson Patientinnen und Patienten untersucht und erwies sich als vorteilhaft. Solifenacin ist ein muskarinischer M3-Rezeptor-Antagonist, der die Kontraktionen des Detrusormuskels der Blase blockiert (56,57). Nebenwirkungen sind ebenfalls Verstopfung und Xerostomie (57).

Mirabregon ist ein selektiver  $\beta_3$ -Adrenorezeptor-Agonist, der eine Entspannung des Detrusors bewirkt. Kognitive Dysfunktionen treten meist nicht auf. Studien zur Anwendung bei Parkinson wurden noch nicht durchgeführt (56,57).

Desmopressin ist ein synthetisches Analogon des antidiuretischen Hormons (ADH bzw. Vasopressin). Eine intranasale Applikation hat eine positive Wirkung bei Parkinson-Patientinnen und Patienten gezeigt (57).

Die Phosphodiesterase (PDE)-5-Hemmer Sildenafil und Tadalafil sind die Standardtherapie für erektile Dysfunktion. Auch intrakavernöse Alprostadil (Prostaglandin E2) Injektionen können angewandt werden (58). Sildenafil erhöht den Blutfluss in den

Schwellkörpern des Penis und sorgt somit für eine Erektion und unterstützt deren Aufrechterhaltung. Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Dyspepsie und Flush. Bei Hypotonie darf es nicht angewendet werden. Die Wirksamkeit von Sildenafil konnte auch bei Männern mit Morbus Parkinson bestätigt werden (56–58). Eine Verbesserung der erektilen Funktion konnte mit Hilfe einer Pergolid Therapie beobachtet werden. Pergolid ist ein DA (Ergotderivat) mit selektiver Affinität zum D2-Rezeptor (57).

Die Behandlung der Obstipation bei Morbus Parkinson entspricht weitgehend jener der idiopathischen Verstopfung. Osmotische Laxantien wie Polyethylenglykol (Macrogol), Lactulose oder Sorbit werden dabei häufig verwendet. Macrogol ist ein osmotisches Abführmittel, das Wasser in den Darm zieht und so den Stuhl aufweicht (56,57).

Andere, neuere Medikamente finden immer häufiger Anwendung. Lubiproston ist ein intestinaler Aktivator des Typ 2 Chloridkanals, der die Sekretion einer chloridreichen Flüssigkeit fördert, welche als Stuhlweichmacher wirkt. Elobixibat, ein ilealer Inhibitor der Gallensäuretransporter, erhöht die Gallensäurekonzentration im Kolon, was wiederum den Kolontransit und die Sekretion stimuliert. Relamorelin ist ein subkutan verabreichtes Ghrelin-Analogon, das an den Ghrelin-Rezeptor bindet. Die Aktivierung des Ghrelin-Rezeptors sorgt für gesteigerte Magen- und Kolonmotilität (57). In einzelnen Fallberichten wurde eine abführende Wirkung des Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten Nizatidin beschrieben. Studien dazu liegen aber keine vor (56).

Zur Behandlung einer Gastroparese wird normalerweise der Dopaminantagonist Metoclopramid verschrieben. Dieser ist aber bei Parkinson Patientinnen und Patienten kontraindiziert, da er die Bluthirnschranke überwindet und die dopaminerge Funktion im Gehirn blockiert. Domperidon kann stattdessen verwendet werden (56).

#### **4.2.2 Depression**

Für die Behandlung der Depression bei Morbus Parkinson stehen einige Wirkstoffe zur Verfügung. Eine Wirksamkeit wurde bei den trizyklischen Antidepressiva (TCA) Desipramin und Nortriptylin, dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin und den selektiven Serotonin- Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Citalopram, Sertralin und Paroxetin festgestellt (24). Viele Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme der präsynaptisch freigesetzten Neurotransmitter. Postsynaptisch stehen damit höhere Konzentrationen zur Verfügung, die von den Rezeptoren aufgenommen und weitergeleitet werden. Diese verstärkte Neurotransmission wird für den antidepressiven Effekt verantwortlich gemacht (14).

TCA, auch bekannt als nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI), hemmen die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin durch Blockade der jeweiligen Monoamintransporter. Desipramin und Noritripylin besitzen nur eine Methylgruppe und hemmen vor allem die Noradrenalinaufnahme. Zudem gelten sie als antriebssteigernder als andere TCA. Da TCA aber auch noch andere Rezeptoren blockieren, treten einige Nebenwirkungen auf. Die Blockade der Muscarinrezeptoren führt zu anticholinergen Nebenwirkungen wie z.B. Mundtrockenheit, Glaukomanfall, Harnverhalt etc. Werden periphere  $\alpha_1$  Adrenorezeptoren blockiert, kommt es zu orthostatischen Problemen. Sedierung, Schläfrigkeit und Gewichtszunahme sind auf Blockaden des H1 Rezeptors zurückzuführen. Unter Behandlung mit TCA können Herzrhythmusstörungen und Verlängerungen der QT-Zeit auftreten. Desipramin und Noritripylin sedieren zwar weniger stark, senken aber den Sympathikotonus, was letztendlich in stärkeren orthostatischen Störungen resultiert. TCA verstärken die anticholinergen Wirkungen anderer Pharmaka (14).

SSRI erhöhen die Neurotransmission von Serotonin und sind meist deutlich besser verträglich als die TCAs. Sie lösen keine anticholinergen Nebenwirkungen aus und sind nur gering kardiotoxisch. Dominierende Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Störungen der Sexualfunktion. Es kann aufgrund der ADH Hemmung zu einer Hyponatriämie kommen. Sie können jedoch Dystonien, Akathisien, und Parkinsonismus auslösen oder verschlimmern. SSRI sind Substrate und Inhibitoren von CYP P450 Isoenzymen. SSNRI ähneln den SSRI in ihrem Nebenwirkungsprofil. Kombinationen von serotonergen Substanzen können ein Serotonin Syndrom auslösen (14). SSRIs und andere Antidepressiva haben das Potenzial das Restless-Legs-Syndrom und die RBD zu verschlechtern (59).

Bei Patientinnen und Patienten mit behandlungswürdigen depressiven Symptomen ist primär die dopaminerge Ersatztherapie zu optimieren. In der Regel reicht diese Maßnahme aber nicht aus und es ist eine Ko-Medikation mit Antidepressiva erforderlich (2). Es gibt Belege dafür, dass Dopamin-Agonisten die Depression verbessern, wobei die meisten Belege für Pramipexol und transdermales Rotigotin vorliegen (24). Die anticholinergen Nebenwirkungen von TCA sind bei Parkinson störend. Daher ist es sinnvoll, eine antidepressive Behandlung mit einem SSNRI oder SSRI zu beginnen (59). Andere Studien wiederum behaupten, dass TCA aufgrund ihres günstigen Verhältnisses zwischen Nutzen und Akzeptanz möglicherweise die beste Wahl zu Beginn der Behandlung sind (24).

### 4.2.3 Psychose

Die Behandlung der Parkinson-Psychose umfasst psychologische Therapien, die Dosisreduktion einiger Parkinson-Medikamente und die medikamentöse Therapie der Symptome. Bei Patientinnen und Patienten ohne ausgeprägte kognitive Beeinträchtigungen zeigen Clozapin und Pimavanserin die beste Wirksamkeit. Bei Patientinnen und Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen und visuellen Halluzinationen wurde festgestellt, dass Rivastigmin in der Lage ist, die Symptome signifikant zu reduzieren. Obwohl ältere Studien positive Effekte unter Quetiapin nahelegten, konnten mehrere nachfolgende Studien die Ergebnisse nicht bestätigen (21).

Antipsychotika werden in klassische und atypische Antipsychotika eingeteilt. Klassische Antipsychotika zeigen eine starke Affinität zum Dopamin D2 Rezeptor und wirken dort antagonistisch. Dieser Mechanismus führt aber zu starken extrapyramidalen Symptomen (Dyskinesien, Parkinsonoid). Das atypische Antipsychotikum Clozapin besitzt eine niedrigere D2 Affinität, dafür ist der Antagonismus am Dopamin D4 Rezeptor umso stärker. Die fehlende Wirkung auf das extrapyramidal-motorische System wird u.a. auf die D4 Blockade zurückgeführt (14). Alle atypischen Antipsychotika (mit der Ausnahme von Quetiapin) zeigen deutlich höhere Affinitäten zu den 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Daher wird auch die Blockade von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als antipsychotischer Wirkmechanismus angesehen (35). Clozapin blockiert auch die Muskarin- und  $\alpha_1$  Rezeptoren und führt so zu anticholinergen und orthostatischen Nebenwirkungen. Weitere Nebenwirkungen sind u.a. Agranulozytose, Myokarditis, Sedierung, Gewichtszunahme und Krampfanfälle. Levodopa und DA können Antipsychotika von den Dopaminrezeptoren verdrängen und ihre Wirkung aufheben (14).

Pimavanserin ist ein Antipsychotikum der zweiten Generation, das als selektiver Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Inversagonist wirkt. Wie andere Antipsychotika kann auch Pimavanserin die QT-Zeit verlängern (59). Kombinationen mit Medikamenten, die das QT- Intervall verlängern, sind zu vermeiden. Sowohl CYP3A4 Induktoren als auch Inhibitoren haben Einfluss auf die Pimavanserin-Plasmaspiegel. Basierend auf pharmakokinetischen Studien ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Carbidopa/Levodopa und Pimavanserin keine Dosisanpassung erforderlich. In Studien waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse periphere Ödeme, Übelkeit und Verwirrheitszustände. Halluzinationen, Verstopfung und Gangstörungen wurden ebenfalls beobachtet (60).

#### 4.2.4 Kognitive Dysfunktion

Bei der Parkinson-Demenz gibt es gute Belege für die positive Wirkung von Cholinesterasehemmern. Leichte bis mäßige Verbesserungen der globalen Kognition wurden bei Behandlung mit Rivastigmin und Donepezil festgestellt. Positive Ergebnisse wurden auch mit Memantin erzielt (19).

Die Behandlung basiert auf der Erkenntnis, dass Patientinnen und Patienten eine beträchtliche Reduktion des cholinergen Outputs aus dem Nucleus basalis Meynert aufweisen. Eine Reduktion der cholinergen Neuronen um bis zu 80 Prozent tritt auf (61). Rivastigmin und Donepezil sind Cholinesterasehemmer. Durch die Hemmung der Acetylcholinesterase stehen an den cholinergen Synapsen höhere Konzentrationen zur Verfügung, die durch die Acetylcholinrezeptoren aufgenommen werden können. Muskarinische Rezeptoren besitzen eine deutlich höhere Affinität zu Acetylcholin als die nikotinischen. Daher sind die hervorgerufenen Wirkungen mit jenen von Muskarinrezeptoragonisten vergleichbar. Cholinesterasehemmer steigern durch verstärkte cholinerge Informationsübertragung im ZNS die kognitive Leistungsfähigkeit. In der Peripherie ahmen sie den Parasympathikus nach und wirken indirekt parasymphatisch. Rivastigmin und Donepezil zeichnen sich durch hohe Lipophilie aus und penetrieren daher das ZNS sehr gut. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen u.a. Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalkrämpfe, Schlafstörungen und Depressionen. Kontraindikationen für Cholinesterasehemmer sind u.a. Bradykardie, Herzinsuffizienz, Krampfanfälle, obstruktive Atemwegserkrankungen und gastrointestinale Obstruktionen. Donepezil besitzt eine Bioverfügbarkeit von 100 Prozent, eine Halbwertszeit von 60 bis 90 Stunden und wird hepatisch eliminiert. Rivastigmin wird durch Cholinesterasen abgebaut und die Halbwertszeit beträgt zwei Stunden (35).

Da das cholinerge System mehr oder weniger heruntergefahren wird, kommt es zu einer Zunahme der glutamatergen Transmission über NMDA-Rezeptoren. Die Überaktivität der NMDA-Rezeptoren führt zur Störung in der Langzeitpotenzierung, was wiederum die kognitive Leistungsfähigkeit reduziert. Daher kann auch der NMDA-Antagonist Memantin zur Therapie herangezogen werden. Die Halbwertszeit von Memantin beträgt 60 bis 100 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt, nach Glucuronidierung, über die Nieren. Unerwünschte Wirkungen von Memantin sind Schwindel, Krampfanfälle, Müdigkeit, Verwirrtheit, Blutdruckerhöhung und Obstipation. Memantin ist bei Epilepsien, Krampfanfällen und Herzinsuffizienz kontraindiziert. Es verstärkt die Wirkung anderer NMDA Antagonisten (z.B. Amantadin) und jene von Parkinsonmedikamenten (35).

#### 4.2.5 Schlafstörungen und Müdigkeit

Sobald eine optimale Schlafhygiene und die Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen der EDS sichergestellt sind, können Psychostimulanzien in Betracht gezogen werden.

Modafinil reduziert erfolgreich die Tagesmüdigkeit. Bei Koffein konnte kein signifikanter klinischer Nutzen festgestellt werden (62). Andere Stimulanzien wie Methylphenidat wurden ebenfalls untersucht. Die Studienlage dazu ist noch nicht ausreichend (63).

Modafinil ist ein Nicht-Amphetamin-Stimulans des zentralen Nervensystems (ZNS) mit wachheitsfördernden Eigenschaften. Es ist ein schwacher Inhibitor der Dopamin-Wiederaufnahme und hat eine geringe Affinität zu den Serotonin- und Noradrenalintransportern. Die Eliminationshalbwertszeit von Modafinil beträgt etwa 15 Stunden. Es unterliegt dem hepatischen Metabolismus und ist ein Substrat des hepatischen CYP3A4 sowie schwacher Inhibitor von CYP2C19. Modafinil ist ein allgemein gut verträgliches Stimulans. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit und verminderter Appetit. Bislang sind keine absoluten Kontraindikationen für die Anwendung bekannt. Relative Kontraindikationen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie psychiatrische Störungen (64).

Methylphenidat blockiert die Wiederaufnahme von zwei Neurotransmittern, Noradrenalin und Dopamin. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Schlaflosigkeit und Nervosität. Andere Nebenwirkungen betreffen vor allem das ZNS, das gastrointestinale- und kardiovaskuläre System. Bei einer Kombination von Methylphenidat und MAO-Hemmern besteht das Risiko einer hypertensiven Krise. Zu den Kontraindikationen gehören Glaukome, schwere Hypertonie und das Tourette-Syndrom (65). Modafinil und Methylphenidat haben relativ wenige unerwünschte Wirkungen. Bedenken hinsichtlich eines Blutdruckanstiegs, einer Tachykardie und eines möglichen kardiovaskulären Risikos schränken jedoch ihre Anwendung bei älteren Menschen ein (62).

Falls eine pharmakologische Intervention zur Behandlung der Insomnie indiziert ist, können Antidepressiva (einschließlich Trizyklika), Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika (Zolpidem, Eszopiclon) sowie Melatonin verwendet werden (63). Randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass sowohl Melatonin als auch Eszopiclon die subjektive Schlafqualität verbessern, ohne die Gesamtschlafdauer zu erhöhen (62).

Clonazepam behandelt die RBD wirksam, ist aber aufgrund von Bedenken über kognitive Effekte in den Hintergrund geraten (62). Clonazepam ist ein langwirksames und hochpotentes Benzodiazepin. Es wirkt sowohl wie ein GABA-A-Rezeptor-Agonist als auch wie ein Serotonin-Agonist. Die Anwendung von Clonazepam ist mit Lethargie,

Müdigkeit, Sedierung, Schläfrigkeit und motorischer Beeinträchtigung verbunden. Aufgrund der möglichen ZNS-Depression kann Clonazepam das Urteilsvermögen, das Denken und die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Clonazepam wird hepatisch metabolisiert und renal ausgeschieden (66). Melatonin ist in relativ hohen Dosen ebenfalls effektiv und ist jetzt aufgrund des besseren Sicherheitsprofils die First-Line-Therapie (62).

Die Dopaminagonisten Rotigotin, Ropinirol, Pramipexol, Cabergolin und Pergolid sind laut Studien wirksam bei der Behandlung des RLS. Falls DA nicht verwendet werden können, besteht auch die Möglichkeit der Optimierung der Levodopa-Einnahme. Die Antikonvulsiva bzw. Alpha-2-Delta-Liganden Gabapentin und Pregabalin verfügen bei idiopathischem RLS über eine gleichwertige Wirksamkeit wie DA. Über die Wirksamkeit einer kontinuierlichen Apomorphin-Infusion wird in einigen wenigen Studien berichtet. Zwei randomisierte Studien stellen die Wirksamkeit von Oxycodon (Opioid) bei der Behandlung des refraktären idiopathischen RLS fest (67).

#### **4.2.6 Schmerz**

Die Optimierung der dopaminergen Therapie sollte immer der erste Schritt in der Behandlung von Schmerzen bei Morbus Parkinson sein, insbesondere bei Schmerzen durch motorische Fluktuationen. Klinische Beobachtungen deuten darauf hin, dass Parkinson Patientinnen und Patienten häufig über Schmerzen im „Off“-Zustand berichten und die Verabreichung von Levodopa diese Schmerzzustände verbessert. Eine offene Studie zeigte, dass Apomorphin ebenfalls zu einer Verbesserung führt. Ähnliche Verbesserungen der Schmerzen wurden bei der intrajejunalen Levodopa-Infusionstherapie beobachtet. Ein Rotigotin TTS scheint bei nicht-motorischen Fluktuationen, die durch Schmerzen dominiert werden, von Vorteil zu sein (68).

Unter den nicht-dopaminergen pharmakologischen Therapien hat sich eine Kombination aus dem Opiatagonisten Oxycodon und dem peripheren Opiatantagonisten Naloxon als wirksam bei der Behandlung chronischer Schmerzen erwiesen. Die Gabe von Naloxon soll eine Obstipation verhindern. Eine Kombination von Oxycodon und Naloxon mit verlängerter Wirkstofffreisetzung wurde als nützlich für zentrale, muskuloskelettale und nächtliche Schmerzen eingestuft (68).

Fast alle Opioide wirken als Agonisten am  $\mu$  Opioidrezeptor. Durch diesen Rezeptor wird eine starke Analgesie, Euphorie und Atemdepression ausgelöst. Der zentral-analgetische Effekt wird durch Hemmung der synaptischen Übertragung im Rückenmark und die Aktivierung der deszendierenden Nervenbahnen vermittelt. Peripher wird die

Schmerzlinderung durch eine Hemmung der Empfindlichkeit der Nozizeptoren ausgelöst. Durch eine Steigerung des Tonus im Magen- Darm- Trakt kommt es zur verzögerten Magenentleerung und spastischen Obstipation. Eine Muskelrigität wird durch  $\mu$ -Rezeptoren im Striatum sowie Dopaminfreisetzung in der Substantia nigra ausgelöst. Weitere Effekte sind u.a. Atemdepression, Sedierung, Blutdrucksenkung, Bradykardie und Harnretention. Die kinetischen Eigenschaften unterscheiden sich je nach Opioid. Oxycodon hat z.B. eine orale Bioverfügbarkeit von 60 bis 85 Prozent, eine Plasmahalbwertszeit von vier Stunden und eine Wirkdauer von 11 bis 14 Stunden (14). Kontraindiziert sind Opioide bei eingeschränkter Atemfunktion, Nieren- bzw. Gallenkoliken, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie paralytischem Ileus. Interaktionen treten mit zentral dämpfenden Arzneimitteln (Benzodiazepine, Barbiturate, Antiepileptika etc.) auf. CYP P450 Inhibitoren wie Makrolide, Azolantimykotika und Grapefruitsaft verstärken die Opioidwirkungen. Inhibitoren wie Carbamazepin und Johanniskraut haben den gegenteiligen Effekt (14,35).

Naloxon ist ein Opioidantagonist, der bevorzugt am  $\mu$  Rezeptor wirkt. Es hebt die Wirkungen von Opioiden vollständig auf und wird vor allem bei Überdosen verwendet. Wird es gemeinsam mit Opioidagonisten oral verabreicht, so hemmt es selektiv die gastrointestinalen Rezeptoren (14).

Tapentadol ist ein relativ neues Opioid. Es hat eine reduzierte Affinität zu den  $\mu$ -Opioidrezeptoren und hemmt die Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme. Es zeigt eine gewisse Wirksamkeit bei der Behandlung von Schmerzen bei Parkinson (26).

Für den Einsatz anderer Analgetika bei Parkinson gibt es keine Belege. Die Verwendung von Paracetamol und NSAR wird allgemein empfohlen (68).

Duloxetin, ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wird in der Regel bei neuropathischen Schmerzen empfohlen. Auch MAO-B-Hemmer scheinen eine positive Wirkung zu haben. Das neueste dieser Medikamente, Safinamid, kann die Schmerzen bei Parkinson Patientinnen und Patienten verbessern (68). Im Rahmen einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass Safinamid die größte Schmerzreduzierung erzielte, gefolgt von Cannabinoiden, Opioiden und COMT-Hemmern (26).

## **4.3 Behandlung von Komplikationen**

### **4.3.1 Wearing off**

Der erste Schritt bei der Behandlung einer Patientin/eines Patienten mit motorischen Fluktuationen ist die Überprüfung des Levodopa-Schemas (69). Bei allen, die eine niedrige

Levodopa-Dosis erhalten und keine Nebenwirkungen haben, kann das „Wearing off“ zunächst durch eine Erhöhung der Levodopa-Dosis behandelt werden. Bei fortgeschrittener Krankheit ist die Verkürzung des Dosierungsintervalls bei gleichzeitiger Verabreichung niedrigerer Dosen eine gängige Strategie (70). Weiters kann auf Levodopa-Retardpräparation umgestellt werden. Die Steuerbarkeit dieser Präparate ist jedoch schlechter (2). Wenn die Levodopa Anpassungen für das "Wearing off" nicht ausreichend sind oder nicht toleriert werden, kann die Hinzufügung einer Zusatztherapie (z. B. DA, COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer oder Istradefyllin) zum Levodopa-Schema helfen. Die Verwendung eines MAO-B-Hemmers zusammen mit Levodopa kann die Halbwertszeit von Dopamin im Gehirn verlängern. Die Zugabe eines COMT-Hemmers kann die Levodopa- Wirkung verlängern und damit die „Off“-Zeit reduzieren. Istradefyllin, ein oraler Adenosin-A2A-Rezeptor-Antagonist, ist seit 2013 in Japan zur Behandlung von „Wearing off“-Symptomen erhältlich. Plötzliche und unvorhersehbare "Off"-Phasen können bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit trotz aller Bemühungen, die dopaminerge Therapie zu optimieren, auftreten. In solchen Fällen können Patientinnen und Patienten von einer bedarfsgerechten Notfallmedikation profitieren. Sowohl die subkutane Injektion bzw. Infusion von Apomorphin als auch inhaliertes Levodopa sind eine wirksame Therapie für solche Zustände (70). IPX 066 ist eine neuartige Levodopa/Carbidopa-Formulierung, die sofortige und verlängerte Wirkstofffreisetzung kombiniert. Eine große Studie zeigte, dass IPX066 die tägliche „off“ Zeit um über eine Stunde reduziert (69).

#### **4.3.2 Dyskinesien**

Die Behandlung der peak dose-Dyskinesie sollte begonnen werden, wenn die unwillkürlichen Bewegungen die Patientinnen und Patienten stören oder ihre täglichen Aktivitäten beeinträchtigen. Hauptziel ist es, den Dopaminspiegel so niedrig wie möglich zu halten, ohne die Kontrolle über die motorischen Symptome zu beeinträchtigen (69). Der erste Behandlungsschritt ist die Reduktion der Dosis von Levodopa. Auch hier kann das Intervall zwischen den Dosen verkürzt und ein Wechsel zu einer länger wirkenden Formulierung von oralem Levodopa vorgenommen werden (70). Eine intestinale Levodopa/Carbidopa- Infusion kann ebenfalls Dyskinesien verbessern, indem sie für gleichmäßigere Levodopa-Spiegel sorgt. Zudem kann es hilfreich sein, die Dosis von DA, COMT- und MAO-Hemmern sowie Anticholinergika zu reduzieren (69,70). Als Nächstes sollte ein Medikament zur Unterdrückung der Dyskinesie, wie z. B. Amantadin oder Clozapin, verschoben werden. Clozapin kann bei Patientinnen und Patienten mit

refraktärer Dyskinesie und Psychose in Betracht gezogen werden. Niedrige Dosen von Clozapin reduzierten Dyskinesien in mehreren Studien (70). Eine gleichzeitige Einnahme von COMT- und MAO-B Inhibitoren sollte vermieden werden, da unter dieser Kombination mit vermehrten Dyskinesien zu rechnen ist (69). ASX48621-201/Dipraglurant ist ein Wirkstoff, der den metabotropen Glutamatrezeptor 5 hemmt und bei gleichzeitiger Verabreichung mit Levodopa oder DA eine Reduktion der L-Dopa-induzierten Dyskinesien gezeigt hat (71).

### **4.3.3 Akinetische Krise**

Die akinetische Krise ist eine lebensbedrohliche Komplikation mit einer Mortalitätsrate von 15 Prozent. Die Behandlung erfolgt meist intensivmedizinisch (2,72).

Bei der akinetischen Krise verschlechtern sich die motorischen Symptome des Morbus Parkinson so lange, bis die Patientin/der Patient fast vollständig akinetisch ist. Dysphagie, Hyperthermie, Dysautonomie und/oder erhöhte Werte von Muskelenzymen im Serum sind häufige Erscheinungen. Der pathophysiologische Mechanismus der akinetischen Krise ist unklar. Es ist ein spezifischer Zustand mit unbekanntem Risikofaktoren, die nicht direkt mit dem Krankheitsstadium oder der Medikamentendosierung zusammenhängen. Eines der Hauptmerkmale der akinetischen Krise scheint die langanhaltende, reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Notfallmedikamenten wie subkutanem Apomorphin oder nasogastralem Levodopa zu sein (72).

Die akinetische Krise kann durch eine Reihe von Faktoren ausgelöst werden, wie z. B. Behandlungsmanipulationen oder Absetzen der Behandlung, Infektionen, Dehydrierung, Traumata oder Störungen der Resorption im Gastrointestinaltrakt (2,72).

Nach den allgemeinen Maßnahmen wie Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, Schluckstörungs-, Thrombose- und Pneumonieprophylaxe kommen spezifische medikamentöse Therapien zum Einsatz. Bei einer akinetischen Krise, die durch einen kompletten Levodopa Entzug entstanden ist, wird initial eine niedrigere Levodopa- Dosis verabreicht, welche mit der Zeit kontinuierlich gesteigert wird. Bestehen Schluckbeschwerden, kann gelöstes, dispersibles Levodopa oral oder über eine Gastroduodenalsonde verabreicht werden. Beim Vorliegen gastrointestinaler Resorptionshindernisse besteht die Möglichkeit einer parenteralen Medikamentengabe. Zur Durchbrechung der akinetischen Krise sollten Medikamente möglichst parenteral verabreicht werden. Eine intravenöse Gabe von Amantadin oder eine subkutane Apomorphin Injektion bzw. Dauerinfusion sind gängige Strategien (2).

#### 4.3.4 Impulskontrollstörungen

Impulskontrollstörungen (ICD), einschließlich Spielsucht, Binge-Eating, zwanghaftem Sexualverhalten und Kaufsucht, treten bei etwa 17 Prozent der Patientinnen und Patienten unter DA auf. Auch unter anderen dopaminergen Medikamenten können ICDs auftreten, dies ist jedoch bei signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Fall (17 vs. 7 Prozent). Sowohl Dopamin-Agonisten als auch Levodopa wurden in einer Studie mit ICD assoziiert. Diese Assoziation ist für Levodopa dosisabhängig, nicht aber für Dopamin-Agonisten (73).

Die zugrundeliegenden pathologischen Veränderungen bei Morbus Parkinson spielen wahrscheinlich keine große Rolle in der Entstehung, da ICDs bekanntermaßen auch bei anderen mit DA behandelten Erkrankungen wie dem RLS auftreten. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Behandlung der motorischen Symptome zu einer Überdosierung in den kognitiven und limbischen Bahnen des ventralen Striatums führen kann, was schließlich ICDs auslöst (74). Auch die Aktivierung von Dopamin D3-Rezeptoren durch orale DA konnte mit dem Auftreten in Verbindung gebracht werden (46). Als Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen gelten u.a. die Behandlung mit DA und/oder Levodopa, ein Alter von unter 65 Jahren, eine positive Familienanamnese in Bezug auf Glücksspielprobleme, Depressionen, Ängste, Impulsivität und anhaltender Tabakkonsum (73).

In mehreren Studien konnte Amantadin die Symptome von ICD, vor allem jene der Spielsucht, erfolgreich reduzieren. In einer anderen Studie hingegen wird gezeigt, dass es mit einem erhöhten Risiko für Impulskontrollstörungen verbunden ist (73).

Naltrexon, ein Opioid-Antagonist, verringerte zwar die Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson, verbesserte aber nicht den globalen Schweregrad der Symptome (73). Naltrexon wirkt wie Naloxon, seine Wirkdauer ist mit gut 24 Stunden jedoch viel länger. Unter Naltrexon können Leberschäden auftreten (14).

Das Antidepressivum Mirtazapin reduzierte Pramipexol-induziertes Risikoverhalten, ohne die motorischen Verbesserungen durch den DA zu beeinträchtigen (73).

Studien weisen darauf hin, dass die kontinuierliche Gabe von Levodopa die Symptome der Impulskontrolle verbessern könnte. Auch die kontinuierliche Gabe von Apomorphin kann das Risiko für ICD senken und vorbestehende ICD verbessern, wobei jedoch neue schädliche Verhaltensweisen auftreten können. Das niedrigere D3:D2-Verhältnis im Vergleich zu DA könnte eine mögliche Erklärung für das geringere Risiko sein. Clozapin könnte ebenfalls bei der Behandlung potenziell nützlich sein (46,73).

Die sinnvollste Behandlung für ICD ist und bleibt die Reduktion der Dopamin-Agonisten Dosis. Oft nicht tolerierte Nebenwirkungen dieser Reduktion sind das dabei auftretende Entzugssyndrom und die Verschlechterung der motorischen Symptome (75).

#### **4.4 Infusions- und Pumpentherapien**

Unter einer peroralen Levodopa-Therapie entwickelt ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits innerhalb weniger Jahre motorische Fluktuationen und Dyskinesien. Infusions- und Pumpentherapien stellen effektive Strategien dar, um motorischen Komplikationen entgegenzuwirken (76).

##### **4.4.1 Kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion**

Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion (CSAI) ist die am wenigsten invasive Therapie für fortgeschrittene Stadien und ist vollständig reversibel. Das Apomorphin wird bei der CSAI mit Hilfe einer kleinen Infusionspumpe subkutan appliziert. Ein Zyklus dauert etwa 16 Stunden und wird nur tagsüber eingeleitet. In der Regel wird versucht, alle tagsüber verabreichten Parkinson Medikamente abzusetzen, um so die Wirkung als Tagesmonotherapie zu bewerten. Vor Beginn der Behandlung wird den Patientinnen und Patienten der periphere Dopamin-D2-Antagonist Domperidon verschrieben, um Nebenwirkungen der CSAI wie gastrointestinale Störungen, orthostatische Hypotonie und Übelkeit zu reduzieren. CSAI ist bei Patientinnen und Patienten, die größere Dosissteigerungen und das vollständige Absetzen anderer Tagesmedikamente vertragen, sehr effektiv. Die Zeit, die im „Off“ verbracht wird, wird um etwa die Hälfte reduziert. Einige Studien berichten auch von einer entsprechenden Zunahme der „On“-Zeit ohne Dyskinesien. Die Daten bezüglich der Wirksamkeit von Apomorphin bzw. CSAI bei nicht-motorischen Syndromen sind nach wie vor sehr begrenzt. Auf einen möglichen Nutzen bei Schlafstörungen, neuropsychiatrischen Symptomen, Harnverhalten, Stimmung und gastrointestinalen Symptomen wird hingewiesen (46,76).

Eine weitere Nebenwirkung, zusätzlich zu den bereits erwähnten, ist das Auftreten von subkutanen Knötchen. Diese konnten bei etwa 50 Prozent der Patientinnen und Patienten unter CSAI beobachtet werden. Die Behandlung ist für jene Patientinnen und Patienten, die schlecht auf Levodopa ansprechen oder eine Demenz haben, nicht geeignet. Für alle mit einer Vorgeschichte von medikamentenbedingten Halluzinationen ist es ratsam, eine alternative Behandlung in Betracht zu ziehen. Die Patientinnen und Patienten, die am meisten von CSAI profitieren, sind Jüngere ohne Demenz und mit motorischen Fluktuationen (76).

#### 4.4.2 Intestinale Levodopa-Carbidopa-Infusion

Bei dieser Art der Therapie beinhaltet eine Infusionspumpe Levodopa- Carbidopa (Darm)Gel (LCIG, Duodopa). Das Gel wird mit Hilfe einer perkutanen Gastrostomie kontinuierlich durch die Bauchdecke in das Jejunum appliziert, womit kontinuierlichere Plasmakonzentrationen erreicht werden können (76). Die kontinuierliche Verabreichung von Levodopa über die PEG-Sonde reduziert Absorptionsschwankungen, die auf eine verzögerte Magenentleerung und ernährungsbedingte Konkurrenz um intestinale Aufnahmemechanismen zurückzuführen sind. LCIG ist eine Therapie, die bei Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden sollte, deren Fluktuationen und Dyskinesien mit den verfügbaren oralen Medikamenten nicht adäquat behandelt werden können (77). Auch hier erhalten die meisten Patientinnen und Patienten eine 16-Stunden-Infusion, wobei die Behandlung auch auf bis zu 24 Stunden ausgedehnt werden kann. In Studien verbesserten sich die motorischen Symptome nach drei Monaten LCIG-Behandlung signifikant. Die „Off“ Zeit konnte um vier Stunden reduziert werden, während die „On“ Zeit ohne Dyskinesien kompensatorisch um vier Stunden anstieg. Die mittlere Reduktion der „Off“-Zeit schwankt zwischen 40 und 80 Prozent. Es gibt Hinweise auf Verbesserungen bei verschiedenen nicht-motorischen Symptomen, einschließlich Schlaf, Angst, Depression, Halluzinationen und ICD. Hinter diesen Verbesserungen steht zum einen eine stärkere dopaminerge Stimulation, zum anderen die Möglichkeit, die restlichen Medikamente absetzen zu können. Unerwünschte Wirkungen dieser Medikamente können damit minimiert werden (76). Die Hauptnachteile sind die Invasivität des Verfahrens, die Unbequemlichkeit des Tragens der Pumpe und die Probleme im Zusammenhang mit Gerätefehlfunktionen (77). Die Infusionstherapie ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer neuen oder Aggravation einer bestehenden Polyneuropathie verbunden. Bis zu 50 Prozent der Patientinnen und Patienten entwickelte in einer Studie eine chronische Polyneuropathie, welche aber mit Vitaminen der B- Gruppe stabilisiert werden konnte. Bei oraler Verabreichung von Levodopa wird jedoch auch eine derartige Entwicklung beobachtet (42,43). Weniger geeignet ist LCIG jedoch für Patientinnen und Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Levodopa, ausgeprägter Demenz, einer Unfähigkeit zur Handhabung der Infusionspumpe oder Kontraindikationen für einen abdominalen Eingriff. Eine leichte kognitive Beeinträchtigung stellt keine Kontraindikation dar (76).

Zur Verlängerung der Levodopa- Plasmahalbwertszeit wurde vor kurzem eine neue Rezeptur entwickelt, bei der das Gel mit Entacapon kombiniert wird (42,43).

## 4.5 Botulinumtoxin

Botulinumtoxin (BoNT) ist eine weit verbreitete und wirksame Therapie zur Kontrolle von motorischen und nicht-motorischen Symptomen bei der Parkinson-Krankheit. Von den sieben biologischen Serotypen des Toxins werden nur Typ A und B für die klinische Therapie eingesetzt. Da die BoNT-Therapie über lokale Injektionen verabreicht wird, sind die Wirkungen hauptsächlich auf die injizierten Muskeln beschränkt. Systemische Nebenwirkungen sind selten und Wechselwirkungen mit dopaminergen Pharmaka wurden nicht beobachtet (78).

BoNT ist ein hochpotentes Zinkproteinase- Neurotoxin, das von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. Es bindet an extrazelluläre Rezeptoren an cholinergen Nervenendigungen und spaltet eines der drei SNARE Rezeptorproteine. Dies bewirkt eine reversible Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin, was zu einer vorübergehenden Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung an der neuromuskulären Verbindung führt (79). Botulinumtoxine führen zu einer schlaffen Lähmung (14). Unerwünschte Wirkungen sind häufig moderat und selbstlimitierend. Neben lokalen Nebenwirkungen wie Ödemen, Schmerzen oder Infektionen an der Injektionsstelle können auch grippeähnliche Symptome auftreten. Zu den Kontraindikationen einer Injektion gehören Narbenkeloide, neuromuskuläre Erkrankungen und Allergien auf das Toxin (79).

Primäre Indikationen umfassen motorische Symptome wie Dystonie und Tremor. Zervikale Dystonie ist bei Morbus Parkinson häufig, besonders in fortgeschrittenen Stadien. Klinisch manifestiert sie sich als unwillkürliche Kontraktion der Nacken- und Schultermuskulatur, die zu abnormaler Körperhaltung, Schmerzen und Zittern führt. BoNT Injektionen haben bei dieser und anderen Formen der Dystonie gute Wirkung gezeigt (78).

BoNT wurde in Studien als mögliche Behandlung des Tremors untersucht. Die Verbesserung des Tremors war bemerkenswert. Dieser Verbesserung steht jedoch eine deutliche Muskelschwäche der Finger gegenüber (78).

Dysphagie wird von fast 80 Prozent der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung wahrgenommen. Dieses Symptom wird oft auf eine Achalasie zurückgeführt. Dabei handelt es sich um die Unfähigkeit des unteren Ösophagussphinkters, sich in Gegenwart von proximalen Ösophaguskontraktionen zu entspannen. In den letzten 20 Jahren hat sich die BoNT-Injektion in den unteren Ösophagussphinkter zur Therapie der Wahl entwickelt (78).

Die fehlende Entspannung des Musculus puborectalis am Beckenausgang wird als eine Ursache der Obstipation gesehen. Injektionen haben hier positive Effekte gezeigt (78).

BoNT linderte in einer Studie bei fast 60 Prozent der Patientinnen und Patienten die Symptome der überaktiven Blase. Gut die Hälfte der behandelten Patientinnen und Patienten berichtete über einen Rückgang der Inkontinenz. Die Hauptnebenwirkung bei diesem Verfahren ist Harnverhalt (78).

## **5 Therapieentscheidungen**

Das Management der Patientinnen und Patienten ist von einigen Faktoren abhängig. Es sind die Symptome, das Alter, das Krankheitsstadium und der Grad der funktionellen Beeinträchtigung zu berücksichtigen (80).

### **5.1 Startzeitpunkt**

Die Entscheidung, wann die medikamentöse Initialtherapie gestartet wird, hängt vom Maß der Funktionseinschränkung sowie der Lebensqualität ab. Entscheidungen sind für jede Patientin/jeden Patienten individuell zu treffen (80). Die Bedenken hinsichtlich der Entwicklung motorischer Komplikationen durch die frühe Gabe von Levodopa, die schließlich zu Levodopa-sparenden Strategien führten, wurden durch die Ergebnisse von Studien weitgehend ausgeräumt. Eine Studie zeigte eine ähnliche Prävalenz und Schwere motorischer Komplikationen sowohl bei früher als auch bei späterer Gabe von Levodopa (81). Eine unnötige Verzögerung der Behandlung beraubt die Patientinnen und Patienten in frühen Stadien um den anfänglich starken therapeutischen Effekt. Die Entwicklung motorischer Fluktuationen ist höchstwahrscheinlich auf die fortschreitende Degeneration der nigrostriatalen Strukturen zurückzuführen. Das Auftreten hängt eher von der Geschwindigkeit der Degeneration als von der Wahl der Initialtherapie ab. Zu Beginn sollte immer die niedrigste Dosis ermittelt werden, welche die Symptome der Patientin/des Patienten noch adäquat steuern kann (80).

### **5.2 Initialtherapie**

Die Wahl des Präparats für die initiale Pharmakotherapie ist individuell und basiert auf den Merkmalen der Patientin/des Patienten und den Eigenschaften der Medikamente (80).

Patientinnen und Patienten mit sehr milden Symptomen benötigen nicht unbedingt eine dopaminerge Therapie, wenn die Symptome die Lebensqualität nicht beeinträchtigen. Für diejenigen, die sich in diesem Stadium eine medikamentöse Behandlung wünschen, sind MAO B-Hemmer und Amantadin eine vernünftige Wahl. Eine Amantadin-Monotherapie wird manchmal auch bei älteren Erwachsenen mit leichten, tremor-dominanten Symptomen bevorzugt. Anticholinergika Monotherapien sind vor allem bei

Jüngeren möglich, die unter Tremor leiden, aber noch keine signifikante Bradykinese oder Gangstörung aufweisen (80).

Bei moderaten Symptomen und einem Alter von unter 65 Jahren sollte die Therapie entweder mit einem DA oder Levodopa begonnen werden. Levodopa ist in Bezug auf die Reduktion der motorischen Symptome wirksamer als DA, verursacht aber häufiger Dyskinesien, insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten. DA verursachen als Monotherapie nur sehr selten Dyskinesien, allerdings haben Patientinnen und Patienten häufig mit nicht-motorischen Nebenwirkungen (z.B. ICD, Übelkeit etc.) zu kämpfen. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Medikamente sollten sorgfältig abgewogen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit moderaten Symptomen und einem Alter von über 65 Jahren wird eine Therapie mit Levodopa empfohlen. DA werden von älteren Patientinnen und Patienten und jenen mit kognitiver Dysfunktion nicht gut vertragen (80).

Levodopa ist die bevorzugte Therapie bei Patientinnen und Patienten jeden Alters mit schweren Symptomen. Eine Initialtherapie bestehend aus Levodopa und COMT-Hemmern scheint, verglichen mit einer Levodopa Monotherapie, keinen Vorteil zu ergeben (80).

### **5.3 Erhaltungstherapie**

Eine Levodopa Monotherapie sollte, vor allem bei Älteren, solange fortgesetzt werden, bis Wirkungsfluktuationen oder Komplikationen auftreten. Das Gleiche gilt auch für eine initial erfolgreiche DA Monotherapie. Eine Kombinationstherapie ist dann zu erwägen, wenn Symptome nicht ausreichend kontrolliert werden können. Sollte sich eine Initialtherapie mit MAO-B Hemmern als unzureichend herausstellen, so sollen diese mit einem stärker wirksamen DA kombiniert werden (2).

Ist mit einer DA Monotherapie nur mehr eine schlechte Symptomenkontrolle möglich, so wird unter Beibehaltung des Präparats eine Kombinationstherapie mit Levodopa eingeleitet. Innerhalb von drei Jahren brauchen 50 Prozent der Patientinnen und Patienten, die mit einer DA Monotherapie starteten, zusätzlich Levodopa. Nach sieben Jahren sind es bereits über 90 Prozent (2).

Bei einer unzureichenden Levodopa Therapie sollte primär die Dosis verändert bzw. angepasst werden. Treten Wirkungsfluktuationen oder Dyskinesien auf, sind Kombinationen mit anderen Medikamenten oder andere Applikationsformen zu erwägen (2).

Passende Strategien wurden in den oberen Abschnitten erläutert. Abbildung 4 stellt noch einmal zusammengefasst die therapeutischen Möglichkeiten und Strategien dar.

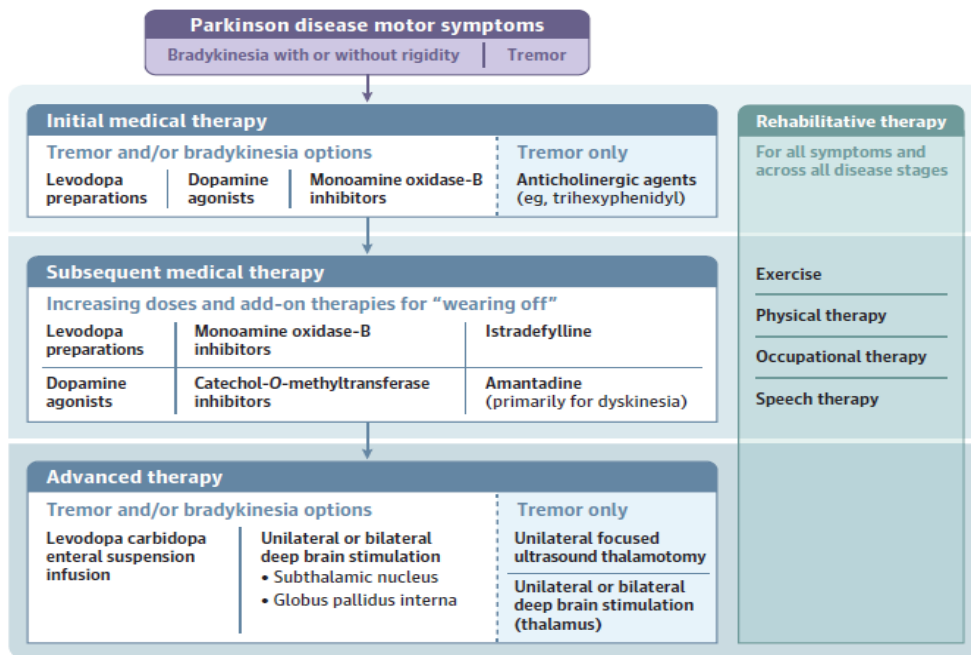


Abbildung 4 Zusammenfassung Therapie (40)

## 6 Nichtmedikamentöse Therapie

Neben den etablierten medikamentösen Therapien stehen auch noch einige nicht-medikamentöse Möglichkeiten zur Verfügung. Die meisten basieren auf chirurgischen Verfahren.

### 6.1 Tiefe Hirnstimulation

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine etablierte Therapie für Patientinnen und Patienten mit Wirkungsfluktuationen, Dyskinesien und therapierefraktärem Tremor. Sie gilt mittlerweile als Standardbehandlung für Patientinnen und Patienten, welche mit Medikamenten nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können. Die Ziele der THS sind der ventrale intermediolaterale Kern des Thalamus (VIM), der Globus pallidus internus (GPi) und der Nucleus subthalamicus (STN) (76). Bei der THS werden Elektroden in den ausgewählten Zielkern eingebracht und über subkutane Kabel mit einem Stimulator verbunden, welcher von außen programmiert wird. Der betroffene Kern und seine Faserverbindungen in der Basalganglienschleife werden stimuliert. Die Stimulation hemmt die neuronale Aktivität der Schleife und somit den überaktiven STN oder GPi. Das Verfahren und die dadurch ausgelösten Effekte sind reversibel. In Studien konnte gezeigt werden, dass die THS, abhängig vom Ort der Stimulation, „off“ Zeiten zwischen 30 und 60 Prozent sowie Dyskinesien um 50 bis 70 Prozent reduzieren konnte (2). Ein wichtiger Prädiktor für das postoperative Ergebnis ist das Ansprechen der motorischen Symptome auf eine dopaminerge Therapie. Symptome, die nicht auf Levodopa ansprechen, sind

typischerweise auch resistent gegen die THS. Eine Ausnahme ist der therapierefraktäre Tremor, welcher sehr gut auf die THS anspricht. Wenn das Hauptsymptom ein Tremor mit hoher Amplitude ist, ist eine Stimulation des VIM am sinnvollsten. Hypokinetisch-rigide Symptome werden behandelt, indem der STN oder der GPi stimuliert werden. Eine STN-THS ermöglicht eine größere Reduktion der Medikamentendosis, während eine GPi-THS die Schwere der Dyskinesien erheblich verringert. Die STN-THS führt im Vergleich mit der GPi-THS eher zu kognitiven Problemen. Nach einer Stimulation des STN ist es möglich, die Pharmakotherapie zu reduzieren. Bei einer GPi oder VIM Stimulation ist dies meist nicht möglich. Die postoperative Reduktion der dopaminergen Therapie kann wirksam sein, um Verhaltensstörungen wie ICD zu beheben, kann aber gleichzeitig eine postoperative Apathie hervorrufen (76). Eine Reduktion der Medikation kann sich auch positiv auf die nichtmotorischen Symptome bzw. Komplikationen auswirken (82). Intraoperativ können schwerwiegende Ereignisse wie intrazerebrale Blutungen und Lungenembolien eintreten. Stimulationsbedingte Komplikationen sind reversibel und können mit der Programmierung des THS-Systems nach der Operation behoben werden. Zu den Nebenwirkungen der VIM-THS gehören Dysarthrie, Parästhesien und posturale Instabilität. Bei der GPi-THS können zusätzlich noch Hypophonie und tonische Muskelkontraktionen auftreten. Im Rahmen der STN-THS kann es zu Verschlimmerungen von Freezing, Gleichgewichts-, Gang- und Sprachstörungen kommen. Eine übermäßige Stimulation des limbischen Teils des STN kann ICD induzieren und andere Verhaltensprobleme, wie Manie und Depression, verursachen (76). Absolute Kontraindikationen für eine THS sind schwere Allgemeinerkrankungen, erhöhte Blutungsneigung, manifeste psychiatrische Erkrankungen und Demenz (82).

## **6.2 Chirurgische Therapien**

Läsionelle Verfahren mittels Radiofrequenzablation wurden weitgehend durch die THS ersetzt. In ärmeren Ländern bleiben die Pallidotomie, Thalamotomie und Subthalamotomie jedoch nützliche Alternativen (76). Bei den läsionellen Verfahren werden offen-chirurgisch mittels Koagulationselektroden bzw. Radiofrequenzablation thermische Läsionen im jeweiligen Zielgebiet erzeugt. Diese Verfahren zerstören einen Kern oder ein Fasergebiet und unterbrechen irreversibel den Basalganglien-Kreislauf (2).

Die unilaterale Thalamotomie kann den medikamentenresistenten Tremor sicher und effektiv kontrollieren. Sie hilft jedoch nicht bei Bradykinesen, Dyskinesien oder motorischen Fluktuationen (83).

Die unilaterale Pallidotomie ist bei Patientinnen und Patienten mit schweren Dyskinesien und motorischen Fluktuationen wirksam und relativ sicher. In Studien wurden Verbesserungen bei Tremor, Rigor, Bradykinese und Gangbild festgestellt. Die größte Verbesserung trat auf der kontralateralen Seite auf, aber auch ipsilateral wurde eine signifikante Verbesserung beobachtet (83). Nebenwirkungen dieses Verfahrens sind eine symptomatische Ischämie, Sprechstörungen und eine Fazialisparese. Eine Verschlechterung der Frontalhirnfunktion und eine Zunahme depressiver Zustandsbilder konnte beobachtet werden (2).

Die unilaterale Subthalamotomie kann bei der Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit ebenso eingesetzt werden. Im Vergleich zur bilateralen Subthalamotomie scheint die unilaterale Subthalamotomie bei weniger Nebenwirkungen ebenso wirksam zu sein. Während persistierende Dyskinesien nach STN-THS selten sind, treten sie nach Subthalamotomie deutlich häufiger auf (83).

In jüngerer Zeit wurde der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (engl. MRI-guided focused ultrasound, MRgFUS) erfolgreich zur Behandlung des Tremors eingesetzt (76). Das Interesse an der MRgFUS steigt, da sie keine Kraniotomie und keine physische Hirnpenetration erfordert. Die Patientinnen und Patienten werden in einen Kopfrahmen mit einem montierten, MRT-kompatiblen Ultraschall-Schallkopf gesetzt. Nach dem direkten Targeting mittels MRT wird die Ultraschallenergie schrittweise erhöht. Vor der permanenten Läsion bewerten Chirurginnen und Chirurgen die Wirksamkeit anhand des intraoperativen Tremors im Wachzustand. In Studien hat der MRgFUS bei tremor-dominantem Parkinson eine Reduktion des Tremors erwiesen. Ein Jahr nach der Behandlung traten zudem weniger Dyskinesien auf. Beeinträchtigungen der Stimmung oder Kognition konnten nicht beobachtet werden (84).

### **6.3 Bewegungstherapien**

Es ist seit langem erwiesen, dass körperliche Aktivität große Vorteile für die Gesundheit hat und im Allgemeinen den Alterungsprozess verlangsamen sowie Morbidität und Mortalität vieler chronischer Krankheiten reduzieren kann (85).

Auch das Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken, ist bei Patientinnen und Patienten, die sich intensiv körperlich betätigen, geringer. In schwedischen Studien waren die präventiven Effekte bei Männern viel deutlicher ausgeprägt als bei Frauen. Dieser Geschlechtsunterschied deutet darauf hin, dass Männer und Frauen möglicherweise unterschiedliche biologische Reaktionen auf körperliche Aktivität haben. In Anbetracht der

unzureichenden pharmakologischen und neurochirurgischen Behandlungen empfehlen viele Ärztinnen und Ärzte eine Bewegungstherapie, die als Ergänzung zur jeweiligen Behandlung dient. Ein angemessenes Aktivitätsniveau kann motorische Symptome und Gang verbessern. Gleichzeitig können nicht-motorische Symptome wie kognitive Defizite, Schlafstörungen, Stimmungsstörungen und sensorische Anomalien gelindert werden. Studien haben ergeben, dass Bewegung die Plasmaspiegel von Levodopa nicht verändert und keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik hat. Allerdings führt Bewegung zu einer signifikant besseren motorischen Reaktion 120 bis 150 Minuten nach der Levodopa-Einnahme. Dies deutet darauf hin, dass Bewegung die Effizienz von Levodopa erhöhen und die motorische Reaktion verbessern kann (85).

Langfristiges körperliches Training kann die Aktivität der nigrostriatalen Neuronen fördern, den Spiegel des endogenen Wachstumsfaktors GDNF im Hirn signifikant erhöhen und die mitochondriale Dysfunktion bei Parkinson verbessern. Bei Tierversuchen stimulierte Bewegung die Proliferation von neuronalen Vorläuferzellpopulationen, erhöhte die Anzahl neuer Neuronen und förderte das Überleben dieser neuen Zellen. Auch eine erhöhte Aktivität von Antioxidantien und Enzymen zur Reparatur oxidativer Schäden konnte auf gesteigerte Bewegung zurückgeführt werden (85).

## **7 Neuartige Therapien**

In den letzten Jahren wurden einige neue Therapieformen entwickelt, um den therapeutischen Outcome zu verbessern. Viele dieser Therapien sind noch experimentell und werden noch nicht großflächig angewandt.

### **7.1 Gentherapie**

Der Gentransfer bzw. die Gentherapie ist ein relativ neuer therapeutischer Ansatz für die Behandlung von Morbus Parkinson. Bei der Gentherapie wird genetisches Material verabreicht, um die Expression endogener Gene zu verändern oder die der exogenen Gene zu induzieren. In der Regel werden die Gene über virale Vektoren übertragen und in den Neuronen der relevanten Hirnregionen wie dem Striatum exprimiert. Bei der Behandlung des Morbus Parkinson mittels Gentherapie werden drei Hauptstrategien angewandt. So können die Dopaminsynthese gesteigert, trophischen Faktoren exprimiert und der STN moduliert werden. Der häufigste Ansatz ist die Verabreichung des Gens für die AADC. Dieses Enzym wandelt L-DOPA im letzten Schritt des Dopamin-Syntheseweges in Dopamin um. Diese Strategie zielt bei der Genverabreichung auf das Striatum und das

Putamen ab. In Studien wurde eine Verbesserung der motorischen Symptome und eine Verlängerung der „On“-Zeit beobachtet (86).

Da das Kennzeichen von Morbus Parkinson der Verlust von dopaminergen Neuronen ist, haben mehrere Forschungsgruppen die Verabreichung von Wachstumsfaktoren als Ansatz verfolgt. Es wurde nachgewiesen, dass die Expression von Genen dieser Wachstumsfaktoren das Überleben der Neurone verbessert (86).

Ein weiterer Ansatz besteht aus der Aktivitäts-Modulation des STN. Normalerweise enthält der STN vorwiegend glutamaterge Neuronen. Die Glutamat-Decarboxylase (GAD) wandelt Glutamat in Gamma-Aminobuttersäure (GABA) um. Die Expression von GAD im STN wandelt die glutamatergen in GABAerge Neuronen um, welche den überaktiven STN hemmen sollen (86).

## **7.2 Stammzelltransplantation**

Eine Zelltransplantation bei Morbus Parkinson gilt als überaus erfolgversprechend, da die Wiederherstellung des striatalen Dopamingehalts die motorischen Symptome lindert. Dies ist ohne die korrekte Wiederherstellung aller anatomischen Verbindungen möglich (87).

Stammzellen haben das Potenzial zur Selbsterneuerung durch unbegrenzte Replikation, sowie die Fähigkeit, sich in jeden Zelltyp im Körper zu differenzieren. Die Fähigkeit diese Zellen so zu lenken, dass sie zu einem dopaminergen Neuron werden, bietet daher viel Potential. Die vielversprechendsten Zelltypen sind embryonale Stammzellen (ESCs) und induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) (88).

Humane ESCs werden aus frühen Blastozysten gewonnen. Während es möglich war, die Expression des Enzyms für die Dopaminsynthese, die Tyrosinhydroxylase (TH), zu induzieren, war die Ausbeute an TH-positiven Zellen sehr variabel. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese Zellen die Transplantation überleben und für eine Verbesserung der motorischen Symptome sorgen. Die Erzeugung von ESC-basierten Zellprodukten erfordert die Zerstörung eines menschlichen Embryos, was in einigen Gesellschaften als unethisch gesehen wird (88).

iPSC werden durch die Reprogrammierung einer adulten somatischen Zelle (z. B. eines dermalen Fibroblasten) in eine Stammzelle erzeugt. Durch die Expression von Transkriptionsfaktoren konnte dabei eine Pluripotenz induziert werden. Stammzellen können somit aus dem eigenen Körper generiert werden, was als Vorteil gegenüber ESC Transplantationen gilt (88). Sicherheitsbedenken bei stammzellbasierten Behandlungen

gibt es bezüglich einer potenziellen Karzinogenese. Ein Tumor kann u.a. durch den Erwerb von Mutationen in der Zellkultur entstehen (88).

Die Patientinnen und Patienten, die am meisten von der Stammzelltransplantation profitierten, waren jünger und befanden sich in einem frühen Krankheitsstadium (87).

### **7.3 Neue medikamentöse Strategien**

Adenosinrezeptor-A<sub>2</sub>-Antagonisten werden als eine neue mögliche Behandlung für Morbus Parkinson gesehen. GABA-Neuronen exprimieren sowohl Adenosin A<sub>2</sub> Rezeptoren als auch Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Ein aktivierter Adenosin A<sub>2</sub>- Rezeptor verringert die Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Istradefyllin ist ein Vertreter und konnte die "Off"-Zeit bei Patientinnen und Patienten reduzieren (89).

Auch metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) modulieren die Freisetzung von präsynaptischen Neurotransmittern. Tierversuche deuten darauf hin, dass die Beeinflussung von mGluR<sub>3</sub>, mGluR<sub>4</sub> und mGluR<sub>5</sub> motorische bzw. kognitive Beeinträchtigungen verbessern kann. ADX-48621 ist ein mGluR<sub>5</sub>-Antagonist, welcher Levodopa-induzierte Dyskinesien im Tiermodell signifikant reduzieren konnte, ohne die Wirksamkeit von Levodopa zu beeinflussen. Die Wirksamkeit muss in klinischen Studien weiter untersucht werden (89).

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich die Hinweise verdichtet, dass eine altersbedingte Deregulierung der neuronalen Kalzium (Ca)-Homöostase eng mit der Entstehung von Morbus Parkinson verbunden ist. Mehrere Studien bestätigten diesen Zusammenhang. Studien zeigten außerdem, dass ein erhöhter Ca-Einstrom über die spannungsabhängigen L-Typ Kalziumkanäle eine wichtige Rolle beim Absterben der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra spielt und daher mit motorischen Dysfunktionen im Zusammenhang steht. Eine pharmakologische Blockade der L-Typ Kalziumkanäle durch Kalzium-Kanal-Blocker, wie Isradipin, verhinderte die Hochregulierung der L-Typ Kanäle und die Zerstörung der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra. In einigen Fällen konnte auch der Dopaminspiegel im Striatum erhöht werden. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die neuroprotektiven Effekte von Kalzium-Kanal-Blockern durch Medikamente, die den intrazellulären Spiegel des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) erhöhen, deutlich verstärkt werden können. Den cAMP Spiegel können u.a. Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren erhöhen (90).

## 8 Diskussion

Vor knapp mehr als 200 Jahren wurde das erste Mal ein Krankheitsbild beschrieben, das der heutigen Definition des Morbus Parkinson sehr ähnlich war. Der Morbus Parkinson wird auch heute noch über sein klinisches Bild definiert bzw. diagnostiziert. Neben den motorischen Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität, sind auch zahlreiche nichtmotorische Erscheinungen typisch. Einige dieser Erscheinungen treten noch vor der motorischen Phase auf.

Waren es vor geraumer Zeit noch Anticholinergika, die als führendes Therapeutikum bei motorischen Symptomen eingesetzt wurden, so sind es heutzutage Levodopa und Dopamin-Agonisten.

Levodopa wird mit einem Inhibitor der peripheren Decarboxylase kombiniert, um eine bessere ZNS-Gängigkeit zu erreichen. Auch mehrere Jahrzehnte nach seiner Entdeckung ist Levodopa noch das am besten wirksame Medikament bei motorischen Symptomen. Besonders gut ist das Ansprechen bei Rigor und Akinese, schlechter hingegen bei Tremor. Anfänglich sind es die peripher-dopaminergen Nebenwirkungen, die den Patientinnen und Patienten Sorgen bereiten. Die motorischen Komplikationen wie Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen, welche nach Jahren unter Levodopa auftreten, sind es, die starke therapeutische Probleme hervorrufen. Oft wird versucht die Gabe von Levodopa so lange wie möglich hinauszuzögern, obwohl einige Studien der Meinung sind, dass diese Strategie keinen Nutzen hat. Bei eingetretenen Komplikationen wird primär das Levodopaschema optimiert. Wirkungsfluktuationen können z.B. durch Kombination mit MAO-B oder COMT Inhibitoren verbessert, Dyskinesien durch Absetzen derselbigen und Gabe von Amantadin oder Clozapin beherrscht werden. Zudem stehen auch noch Retardpräparate, neue Formulationen (IXP066, inhalierbares Levodopa) und kontinuierliche Infusionen zur Verfügung.

Dopamin-Agonisten werden vor allem bei Jüngeren initial eingesetzt. Laut einiger Expertinnen und Experten ist es unbedeutend, ob man bei unter 65-Jährigen mit moderaten Symptomen mit DA oder Levodopa beginnt. Durch ihre lange Halbwertszeit soll eine kontinuierlichere Stimulation der Dopaminrezeptoren erreicht werden, was sich auch durch eine geringere Häufigkeit von motorischen Komplikationen beweisen lässt. Bedeutende Nebenwirkungen sind ICD und Psychosen, wobei unter Ergot-Derivaten auch schwerwiegende Fibrosen auftreten können.

MAO-B Inhibitoren werden bei milden Symptomen als Monotherapeutikum eingesetzt und sind gut verträglich. Ein positiver Einfluss auf die Krankheitsprogression bzw. neuro-

protektiver Effekt konnte bisher nicht eindeutig bewiesen werden. Pharmaka dieser Gruppe sollten möglichst nicht gleichzeitig mit serotonergen Wirkstoffen oder COMT Inhibitoren eingenommen werden, da die Gefahr eines Serotoninsyndroms bzw. einer hypertensiven Krise besteht.

COMT Inhibitoren sind als Add on zur Levodopa-Therapie zu sehen. Sie sorgen für höhere Konzentrationen, längere Halbwertszeiten und bessere ZNS-Gängigkeit. Obwohl die Dosis bei Dyskinesien oft reduziert wird, werden sie laut einigen Studien mit einer Reduktion der Dyskinesien in Verbindung gebracht.

Der NMDA Antagonist Amantadin wird hauptsächlich ergänzend zu Levodopa verabreicht. Bei der Behandlung von Rigor, Tremor und Dyskinesien wurden gute Resultate erzielt. Die Anwendung ist mit verhältnismäßig vielen Kontraindikationen und unerwünschten Wirkungen verbunden. Für demente Patientinnen und Patienten ist diese Medikation nicht geeignet.

Anticholinergika werden nur mehr bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit milden Symptomen und tremordominantem Subtyp verschrieben. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Detrusor Hyperreflexie, welche oft bei Morbus Parkinson auftritt. Bei Anwendung ist mit vielen teils intolerablen Nebenwirkungen zu rechnen.

Nichtmotorische Erscheinungen werden, abhängig vom Symptom, oft medikamentös behandelt. Häufig verwendete Pharmaka sind u.a. Antidepressiva, Clozapin, Opioidanalgetika, Cholinesterasehemmer und Laxantien. Eine Botoxinjektion kann bei Tremor, Dystonie, Achalasie, Obstipation oder auch Inkontinenz von Vorteil sein.

Der primäre Ansatz bei den meisten auftretenden Komplikationen ist die Reduktion des jeweiligen Agens, das die Komplikation verursacht. Im Rahmen einer Impulskontrollstörung sollten Dopaminagonisten reduziert werden, bevor Amantadin oder Naltrexon zum Einsatz kommen.

Sollten die medikamentösen Möglichkeiten keine zufriedenstellenden Erfolge in Bezug auf Fluktuationen oder Dyskinesien bringen, so stehen einige Alternativen zur Verfügung. Die Tiefe Hirnstimulation ist ein reversibles Verfahren bei dem, in Abhängigkeit vom dominierenden Symptom, ein entsprechender Kern im Gehirn gehemmt wird. Heutzutage selten geworden sind andere chirurgische Verfahren wie die Pallidotomie. Diese werden meist nur noch in Regionen mit einer schwachen medizinischen Versorgung durchgeführt. Bewegungstherapien verbessern zwar motorische Symptome, werden aber in vielen Studien eher als präventiv angesehen. Neue experimentelle Verfahren und Medikamente zeigen teils gute Resultate, benötigen aber noch viele Studien bis zur Einführung.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. Parkinson's Disease: Prevalence, diagnosis and impact Health Reports Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact. Heal Reports. 2014;25(11):10–4.
2. Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
3. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Lancet Neurol. 2016;15(12):1257–72.
4. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinsons ' s Disease. Semin Neurol. 2017;37(2):118–26.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368–76.
6. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2017;124(8):901–5.
7. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. Lancet [Internet]. 2015;386(9996):896–912. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
8. Matte H, Mumenthaler M. Kurzlehrbuch Neurologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
9. Jankovic J. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63on2240.han.medunigraz.at/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63on2240.han.medunigraz.at/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)
10. Schwarz S. Pathophysiologie: Molekulare, zelluläre, systemische Grundlagen von Krankheiten. Wien: Maudrich Verlag; 2007.
11. Williams-Gray CH, Worth PF. Parkinson's disease. Med (United Kingdom) [Internet]. 2020;48(9):595–601. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.001>
12. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's

- disease. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):170–8.
13. Kim CY, Alcalay RN. Genetic Forms of Parkinson ' s Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):135–46.
  14. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 12th ed. München: Elsevier; 2017.
  15. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2007;13(SUPPL. SEPT.):2–7.
  16. Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 15]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63r706bc.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63r706bc.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  17. Erro R, Stamelou M. The Motor Syndrome of Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc.; 2017. 25–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.01.004>
  18. Hess CW, Hallett M. The Phenomenology of Parkinson ' s Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):109–17.
  19. O'Callaghan C, Lewis SJG. Cognition in Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 133, *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc.; 2017. 557–583 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.002>
  20. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:26–31.
  21. ffytche DH, Aarsland D. Psychosis in Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 133, *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc.; 2017. 585–622 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.04.005>
  22. Tan LCS. Mood disorders in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2012;18(SUPPL. 1):74–6.
  23. Verny M. Non-motor symptoms in Parkinson Disease. *Eur Geriatr Med.* 2017;8(1):4–5.
  24. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease [Internet]. 1st

- ed. Vol. 133, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2017. 623–655 p.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.024>
25. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's Disease and Sleep/Wake Disturbances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(3).
  26. Tai Y-C, Lin C-H. An overview of pain in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord* [Internet]. 2020;2:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.11.004>
  27. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*. 2020;134(September 2019).
  28. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;22:S119–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
  29. Chou KL. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63r71291.han.medunigraz.at/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63r71291.han.medunigraz.at/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
  30. Postuma RB, Berg D. The New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2017. 55–78 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.01.008>
  31. History, definitions and diagnosis [Internet]. Lundbeck Institute. 2018. Available from: <https://institute.progress.im/en/content/history-definitions-and-diagnosis>
  32. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615–22.
  33. Oosterveld LP, Allen JC, Reinoso G, Seah SH, Tay KY, Au WL, et al. Prognostic factors for early mortality in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2015;21(3):226–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.011>
  34. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al.

- Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020–8.
35. Freißmuth M, Böhm S, Offermans S. *Pharmakologie&Toxikologie*. Heidelberg: Springer Medizinverlag; 2012.
  36. Hälbig TD, Koller WC. Levodopa. *Handb Clin Neurol*. 2007;84:31–72.
  37. Aldred J, Nutt JG. Levodopa. *Encycl Mov Disord*. 2010;132–7.
  38. Chen JJ, Pharm D, Swope DM. Pharmacotherapy for Parkinson ' s Disease. *Pharmacotherapy*. 2007;27(12P2).
  39. Gandhi K, Saadabadi A. Levodopa (L-Dopa). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482140/>
  40. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(6):548–60.
  41. Carbidopa and levodopa: Drug information [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jan 20]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63r71f7b.han.medunigraz.at/contents/carbidopa-and-levodopa-drug-information?search=levodopa&selectedTitle=1~109&usage\\_type=panel&display\\_rank=1&kp\\_tab=drug\\_general&source=panel\\_search\\_result#F187967](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63r71f7b.han.medunigraz.at/contents/carbidopa-and-levodopa-drug-information?search=levodopa&selectedTitle=1~109&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result#F187967)
  42. Van Wamelen DJ, Grigoriou S, Chaudhuri KR, Odin P. Continuous drug delivery aiming continuous dopaminergic stimulation in Parkinson ' s disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S65–72.
  43. Kontinuierliche Medikamentenabgabe mit dem Ziel einer kontinuierlichen dopaminergen Stimulation [Internet]. *Parkinson Stuttgart*. 2019 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://parki-stgt.de/kontinuierliche-medikamentenabgabe-mit-dem-ziel-einer-kontinuierlichen-dopaminergen-stimulation/>
  44. Rascol O, Slaoui T, Regragui W, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Dopamine agonists [Internet]. 1st ed. Vol. 84, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2007. 73–92 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)84033-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0072-9752(07)84033-4)
  45. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson ' s Disease. In:

- Stoker T, Greenland J, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536726/#Ch7-sec3>
46. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs* [Internet]. 2019;33(9):905–18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00661-z>
  47. Nakanishi E, Takahashi R. Side Effects, Contraindications, and Drug-Drug Interactions in the Use of Antiparkinsonian Drugs. *NeuroPsychopharmacotherapy*. 2020;1–10.
  48. Robakis D, Fahn S. Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2015;29(6):433–41.
  49. Bette S, Shpiner DS, Singer C, Moore H. Safinamide in the management of patients with Parkinson's disease not stabilized on levodopa: A review of the current clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1737–45.
  50. Finberg JPM. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 2019;126(4):433–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-018-1952-7>
  51. Müller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*. 2015;75(2):157–74.
  52. Marsili L, Marconi R, Colosimo C. Treatment Strategies in Early Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2017. 345–360 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.01.002>
  53. St. Onge E, Vanderhoof M, Miller S. Ongentys (Opicapone): A New COMT Inhibitor for the Treatment of Parkinson's Disease. *Ann Pharmacother*. 2020;
  54. Boyd JT, English C, Lounsbury KM. *Antiparkinson Drugs* [Internet]. Seventh Ed. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition*. Elsevier Inc.; 2017. 193–205 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-39307-2.00013-8>
  55. Jost WH, Brück C. Drug interactions in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Suppl*. 2002;249(3):24–9.

56. Pfeiffer RF. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):176–85.
57. Quarracino C, Otero-Losada M, Capani F, Pérez-Lloret S. State-of-the-art pharmacotherapy for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020;21(4):445–57. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1713097>
58. Batla A, Tayim N, Pakzad M, Panicker JN. Treatment Options for Urogenital Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(10).
59. Chahine L, Tarsy D. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Feb 2]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m131c.han.medunigraz.at/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease?search=parkinson&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m131c.han.medunigraz.at/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8)
60. Meadowcraft LM, Tsurutis V, Morrisette T. Pimavanserin for treatment of hallucinations and delusions associated with Parkinson disease psychosis. *Ann Long-Term Care.* 2017;25(3):43–8.
61. Reichmann H, Schneider C, Löhle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Park Relat Disord.* 2009;15(SUPPL. 3):87–92.
62. Lajoie AC, Lafontaine A-L, Kaminska M. The Spectrum of Sleep Disorders in Parkinson Disease. *Chest* [Internet]. 2020;(December):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.099>
63. Sauerbier A, Cova I, Rosa-Grilo M, Taddei RN, Mischley LK, Chaudhuri KR. Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2017. 361–379 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.03.002>
64. Greenblatt K, Adams N. Modafinil. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531476/>
65. Verghese C, Abdijadid S. Methylphenidate. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482451/>
66. Basit H, Kahwaji CI. Clonazepam. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556010/>
  67. Cochen De Cock V. Therapies for Restless Legs in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(11).
  68. Rukavina K, Leta V, Sportelli C, Buhidma Y, Duty S, Malcangio M, et al. Pain in Parkinson's disease: New concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(4):579–88.
  69. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017;37(2):147–57.
  70. Tarsy D, Liang T-W. Medical management of motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Feb 4]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m1989.han.medunigraz.at/contents/medical-management-of-motor-fluctuations-and-dyskinesia-in-parkinson-disease?search=parkinson&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7#H42257848](https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m1989.han.medunigraz.at/contents/medical-management-of-motor-fluctuations-and-dyskinesia-in-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H42257848)
  71. Taddei RN, Spinnato F, Jenner P. New Symptomatic Treatments for the Management of Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2017. 407–452 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.03.004>
  72. Kaasinen V, Joutsa J, Nojonen T, Päivärinta M. Akinetic crisis in parkinson's disease is associated with a severe loss of striatal dopamine transporter function: A report of two cases. *Case Rep Neurol*. 2014;6(3):275–80.
  73. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(3):238–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30004-2)
  74. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2012;18(SUPPL. 1):80–4.

75. Lopez AM, Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control Disorders and Related Complications of Parkinson's Disease Therapy. *Semin Neurol.* 2017;37(2):186–92.
76. Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-Aided Treatment Strategies in Advanced Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc.; 2017. 453–474 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.03.001>
77. Kianirad Y, Simuni T. Novel Approaches to Optimization of Levodopa Therapy for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):1–6.
78. Shukla AW, Malaty IA. Botulinum Toxin Therapy for Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):193–204.
79. Padda IS, Tadi P. Botulinum Toxin. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
80. Spindler MA, Tarsy D. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2021 Feb 6]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m1fla.han.medunigraz.at/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m1fla.han.medunigraz.at/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
81. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(5):452–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30036-3)
82. Witt K, Kalbe E, Erasmi R, Ebersbach G. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt.* 2017;88(4):383–90.
83. Chou KL, Tarsy D. Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Feb 8]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m23b9.han.medunigraz.at/contents/device-assisted-and-lesioning-procedures-for-parkinson-disease?search=parkinson-device&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3513013737](https://www-1uptodate-1com-1wwbz638m23b9.han.medunigraz.at/contents/device-assisted-and-lesioning-procedures-for-parkinson-disease?search=parkinson-device&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3513013737)
84. Mitchell KT, Ostrem JL. Surgical Treatment of Parkinson Disease. *Neurol Clin*

- [Internet]. 2020;38(2):293–307. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.001>
85. Xu X, Fu Z, Le W. Exercise and Parkinson's disease [Internet]. 1st ed. Vol. 147, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2019. 45–74 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2019.06.003>
  86. Hitti FL, Yang AI, Gonzalez-Alegre P, Baltuch GH. Human gene therapy approaches for the treatment of Parkinson's disease: An overview of current and completed clinical trials. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019;66(July):16–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.018>
  87. Chmielarz P, Konovalova J, Domanskyi A. Cell transplantation therapy for Parkinson's disease. In: *Diagnosis and Management in Parkinson's Disease* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2021 Feb 9]. p. 627–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128159460000363>
  88. Stoker TB. Stem Cell Treatments for Parkinson's Disease. In: Greenland JC, editor. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536728/>
  89. Zhang C lu, Han Q wen, Chen N hong, Yuan Y he. Research on developing drugs for Parkinson's disease. Vol. 168, *Brain Research Bulletin*. Elsevier Inc.; 2021. p. 100–9.
  90. Caricati-Neto A, Scorza FA, Bergantin LB. A new neuroprotective strategy for the drug therapy of Parkinson's disease: Ca<sup>2+</sup>/cAMP signaling as therapeutic targets. *Diagnosis Manag Park Dis*. 2020;427–43.