

ESSENTIAL SLIDE KIT

DIAGNOSE UND THERAPIE DES MORBUS PARKINSON



Autoren :
PD Dr. med. Christian Baumann, Zürich
PD Dr. med. Alain Kaelin, Bern

Letzte Aktualisierung: 3. Januar 2012

Zur Verfügung gestellt durch:*
Novartis Pharma Schweiz AG

* Dieses Essential Slide Kit wurde von einem unabhängigen Team von Neurologen erstellt und dient ausschliesslich Informationszwecken.

evidentia
Das Evidenzportal für Diagnostik
und Therapie

Die Erstbeschreibung des Morbus Parkinson liegt fast 200 Jahre zurück. Das Wissen um diese Krankheit und ihre Therapie haben jedoch erst in den vergangenen Jahrzehnten rasant zugenommen. In den 1950er-Jahren wurden die ersten medikamentösen und chirurgischen Therapien erprobt, und zwanzig Jahre später eroberte Levodopa den Markt. Noch heute ist diese Therapie am wirksamsten. Aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen im langjährigen Verlauf wurde die Behandlung jedoch erfolgreich mit anderen Substanzen ergänzt. Auch die chirurgische Therapie hat sich ihren Stellenwert in der Parkinsonbehandlung gesichert. Die aktuellen Forschungsbestrebungen zeigen indes, dass man im Bereich der Parkinsonbehandlung auch inskünftig auf weitere Verbesserungen hoffen darf.

In der vorliegenden Foliensammlung sind wichtige Informationen über die Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson zusammengefasst. Wir hoffen, dass dieses Dokument Sie in der Vorbereitung für Weiterbildungen unterstützt.

PD Dr. med. Christian Baumann, Zürich

Inhalt

1. Definition	Seite <u>06</u>
2. Epidemiologie	<u>09</u>
3. Klassifikation	<u>12</u>
4. Pathologie und Pathophysiologie	<u>14</u>
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	<u>22</u>
6. Diagnose und Differentialdiagnose	<u>36</u>
7. Therapie	<u>53</u>
8. Prognose	<u>99</u>
9. Referenzen	<u>103</u>

Ansichtsoptionen des Slide Kits

Therapie

Therapiegrundsätze

Therapiebeginn: Levodopa oder Dopaminagonist?

Alter < 70 Jahre

Fehlende Komorbiditäten

↓

Beginn mit Dopaminagonist

Alter > 70 Jahre

Vorhandene Komorbiditäten

↓

Beginn mit Levodopa

DIAGNOSE UND THERAPIE DES MORBUS PARKINSON 13

evidentia

Folien

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **„Ansicht“** auf **„Normalansicht“**.

Therapie

Therapiegrundsätze

Therapiebeginn: Levodopa oder Dopaminagonist?

Alter < 70 Jahre

Fehlende Komorbiditäten

↓

Beginn mit Dopaminagonist

Alter > 70 Jahre

Vorhandene Komorbiditäten

↓

Beginn mit Levodopa

DIAGNOSE UND THERAPIE DES MORBUS PARKINSON 13

evidentia

Therapiegrundsätze

Gemäss Internationalen Leitlinien sollte der Therapiebeginn bei jüngeren Patienten mit einem Dopaminagonisten (alternativ MAO-Hemmer oder auch NMDA-Antagonist) erfolgen.

Hauptgrund hierfür sind die weniger stark und später auftretenden Dyskinesien als unter Levodopa. Dyskinesien können unter Levodopatherapie bereits im ersten Jahr der Therapie auftreten, wie die ELLDORA-Studie gezeigt hat.

[The Parkinson Study Group, 2004]

Folien und Notizenseiten mit Hintergrundinformationen

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **„Ansicht“** auf **„Notizenseite“**.

Inhalt

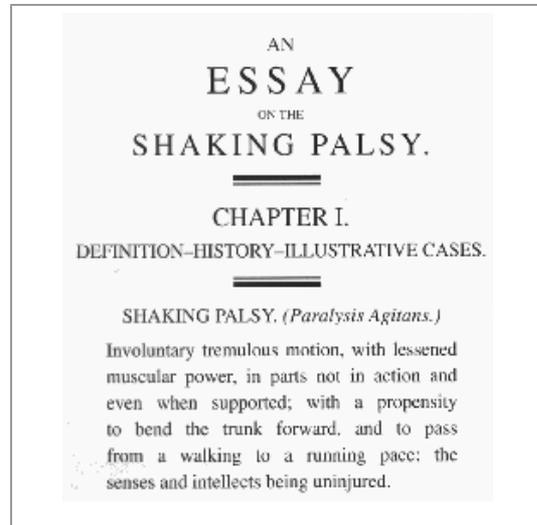
1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Parkinsonsyndrom: Geschichte

Begriffliches: Idiopathisches Parkinsonsyndrom = Morbus Parkinson

Erstbeschrieb: James Parkinson im Jahre 1817

Jean-Martin Charcot: „Parkinson'sche Erkrankung“



Titelseite des Werkes über die «Shaking Palsy» von James Parkinson.

Symptome des Parkinsonsyndroms

Kardinalsymptome (obligatorisch)

Zwingend

Akinese

Zusätzlich mindestens 1 aus 3

Rigor, Ruhe, posturale Instabilität

Begleitsymptome

Sensibilität

Schmerzen, Dysästhesien

Autonomes System

Blutdruck- und Temperaturdysregulation, sexuelle Dysfunktion, Blasen- und gastrointestinale Störungen

Psyche

Depression, verminderte Entscheidungsbereitschaft

Kognition

Dementielle Entwicklung, frontale Störung

Kommentar: Parkinsonsyndrom = syndromatischer Oberbegriff

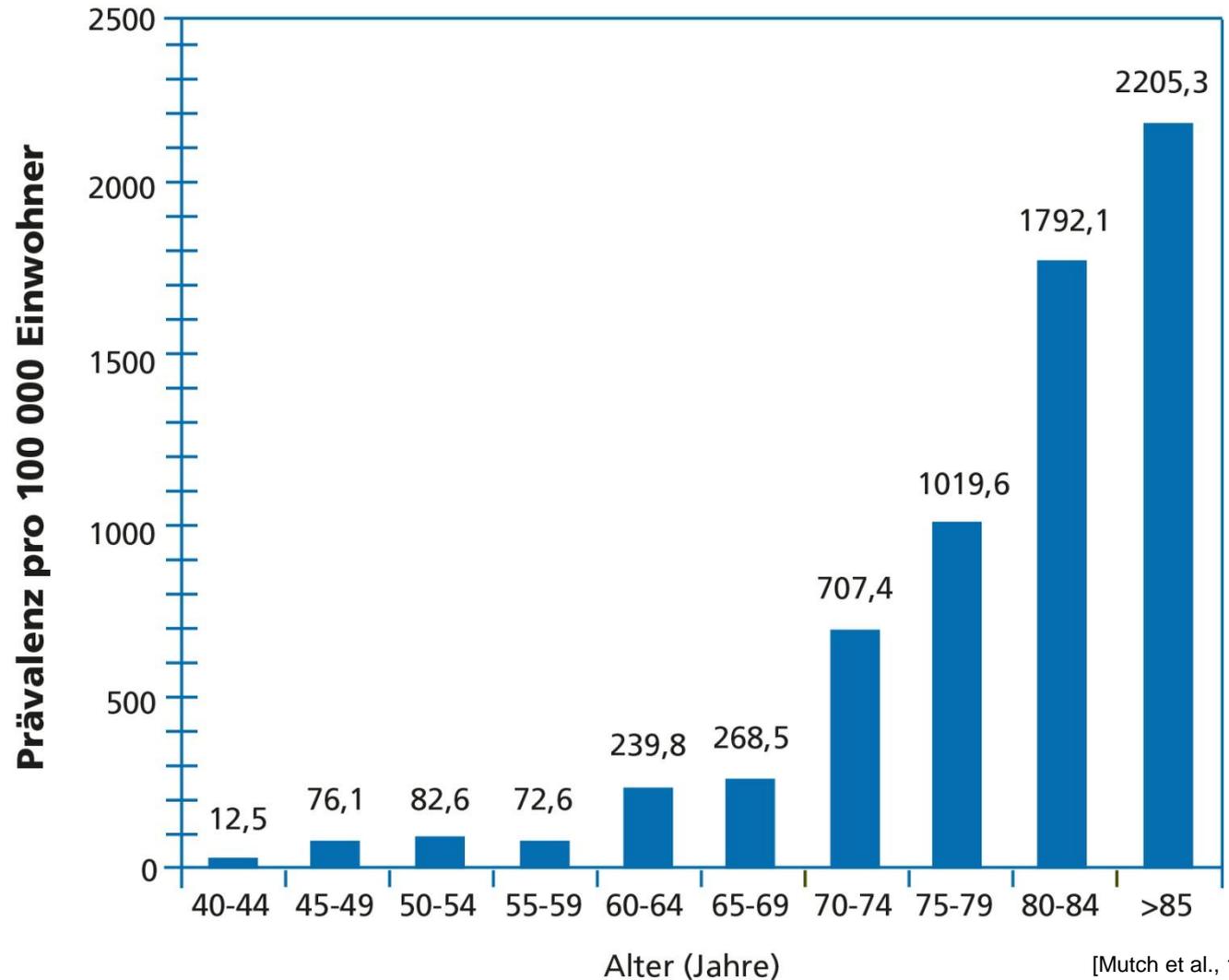
Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Morbus Parkinson: Risikofaktoren

Genetik	Familiäres Risiko
Genussmittel	Rauchen und Kaffee protektiv
Wohnort	Risikofaktor Landleben
Toxine	MPTP / Blei
Alter	Grösster Risikofaktor

Morbus Parkinson: Alter



Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Parkinsonsyndrom: Klassifikation

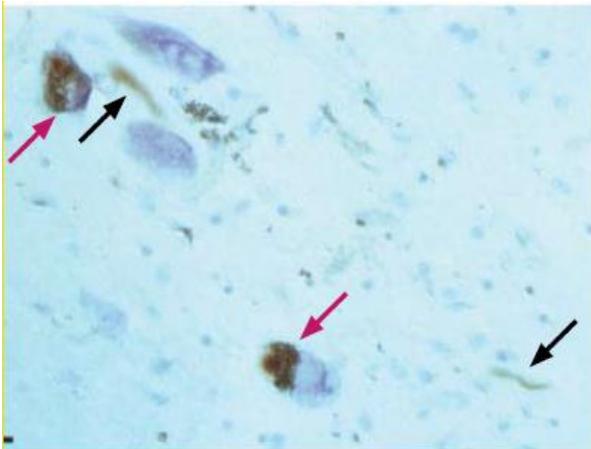
Familiär	Idiopathisch
<p>Genetische Mutationen</p> <ul style="list-style-type: none">• Autosomal• Rezessiv• X-chromosomal	<p>Morbus Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none">• Akinetisch-rigid• Tremordominant• Äquivalent
Symptomatisch	Im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none">• Medikamentös-toxisch• Metabolisch• Vaskulär• Hydrocephalus	<ul style="list-style-type: none">• Parkinson-Plus-Syndrome• Lewy-Body-Erkrankung• Spinozerebelläre Ataxien

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Morbus Parkinson: Ursache

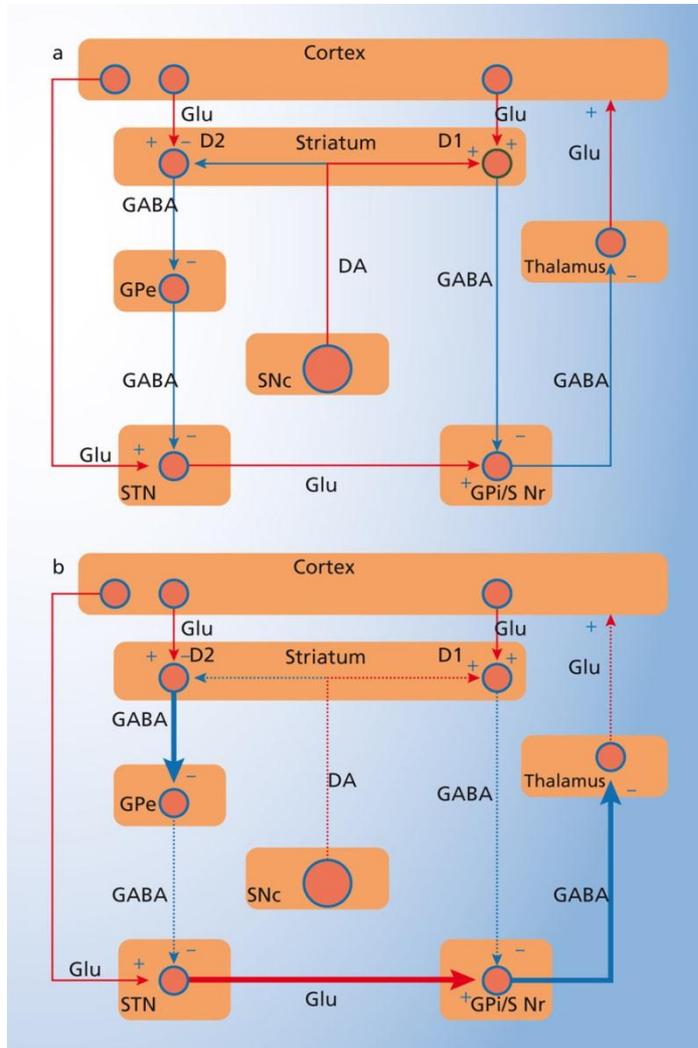
- Degeneration dopaminergener Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra
- Akkumulation von Lewy Body-Einschlüssen
- Gestörte Regulation der Basalganglien



Zwei pigmentierte Neurone enthalten je einen α -Synuklein-positiven Lewy Body (rote Pfeile). Lewy-Neuriten stellen sich ebenfalls dar.

[Abbildung der Lewy Bodies aus: Goedert, Nat Rev Neurosci 2001;2:492-501.]

Morbus Parkinson: Pathophysiologie



Darstellung der Schaltkreise in den Basalganglien bei
 a) Gesunden (oben)
 b) Morbus Parkinson (unten)

- Rot** = exzitatorisch
- Blau** = inhibitorisch
- GPe = Globus pallidus externus
- GPi = Globus pallidus internus
- SNc = Substantia nigra pars compacta
- STN = Nucleus subthalamicus
- TH = ventrolateraler Nucleus Thalami
- DA = Dopamin
- Glu = Glutamat
- GABA = Gamma-Amino-Buttersäure

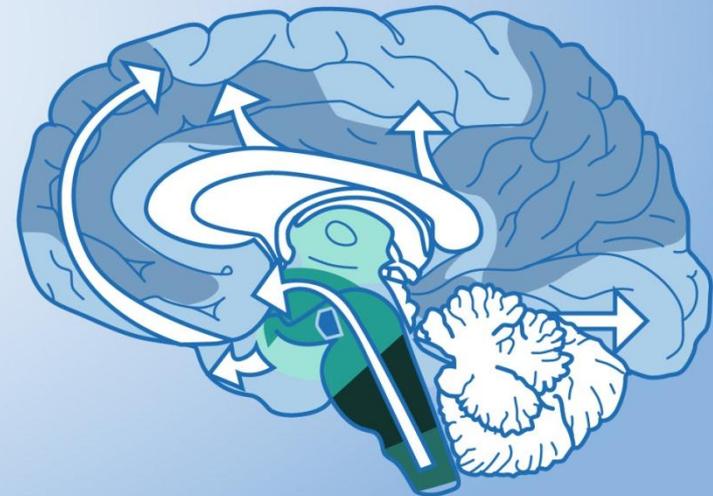
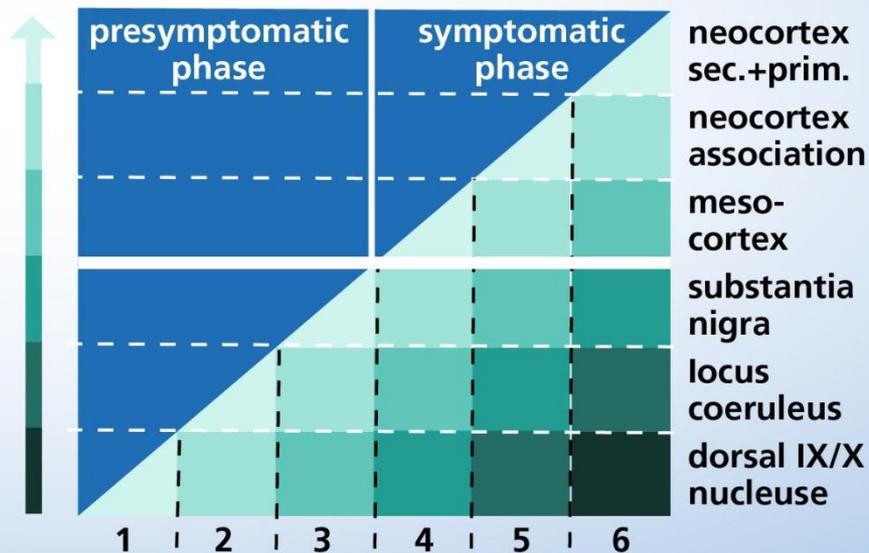
Morbus Parkinson: Pathologie

Braak, 2003

Sequentieller (aufsteigender) Befall verschiedener Hirnregionen.

Lewy – Body – Einschlüsse auch im gastralen Plexus.

Aufsteigendes neurotropes Agens als Ursache?



[Braak et al., 2003]

Morbus Parkinson: Genetische Grundlagen

Monogenetisches Parkinson-Syndrom: gut validierte Loci/Gene

PARK-Locus	Gen	Position	Modus	Typ des Parkinson-Syndroms
PARK1/PARK4	SNCA	4q21	AD	Early onset-Parkinson
PARK2	Parkin	6q25.2–q27	AR	Juveniler und early-onset Parkinson
PARK6	PINK1	1p35-p36	AR	Early onset-Parkinson
PARK7	DJ-1	1-36	AR	Early onset-Parkinson
PARK8	LRRK2	12q12	AD	Late onset-Parkinson
PARK9	ATP12A2	1p36	AR	Kufor-Rakeb-Syndrom

[Bekris et al., 2010]

Morbus Parkinson: Genetische Grundlagen

Monogenetisches Parkinson-Syndrom: putative Loci/Gene

PARK-Locus	Gen	Position	Modus	Typ des Parkinson-Syndroms
PARK3	Unkown	2p13	AD	Late onset-Parkinson
PARK5	<i>UCHL1</i>	4p14	AD	Late onset-Parkinson
PARK10	Unkown	1p32	Not clear	Late onset-Parkinson
PARK11	<i>GIGYF2</i>	2q36–q37	AD	Late onset-Parkinson
PARK12	Unkown	Xq21-25	Unklar	Unklar
PARK13	<i>Omi/HTRA2</i>	2p12	Unklar	Unklar
PARK14	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	AR	Adult onset Dystonie-Parkinson
PARK15	<i>FBXO7</i>	22q12–q13	AR	Early onset Parkinson-pyramidales Syndrom

[Bekris et al., 2010]

Morbus Parkinson: Genetische Grundlagen

Suszeptibilitäts-Loci/Gene für Parkinson

PARK-Locus	Gen	Position	Odd's ratio für Parkinson
------------	-----	----------	---------------------------

Gut validierte Loci/Gene

PARK1/PARK4	<i>SNCA</i>	4q21	1.2-1.4
PARK8	<i>LRRK2</i>	12q12	2.0-2.2
Not assigned	<i>MAPT</i>	17q21.1	1.4
Not assigned	<i>GBA</i>	1q21	5.4

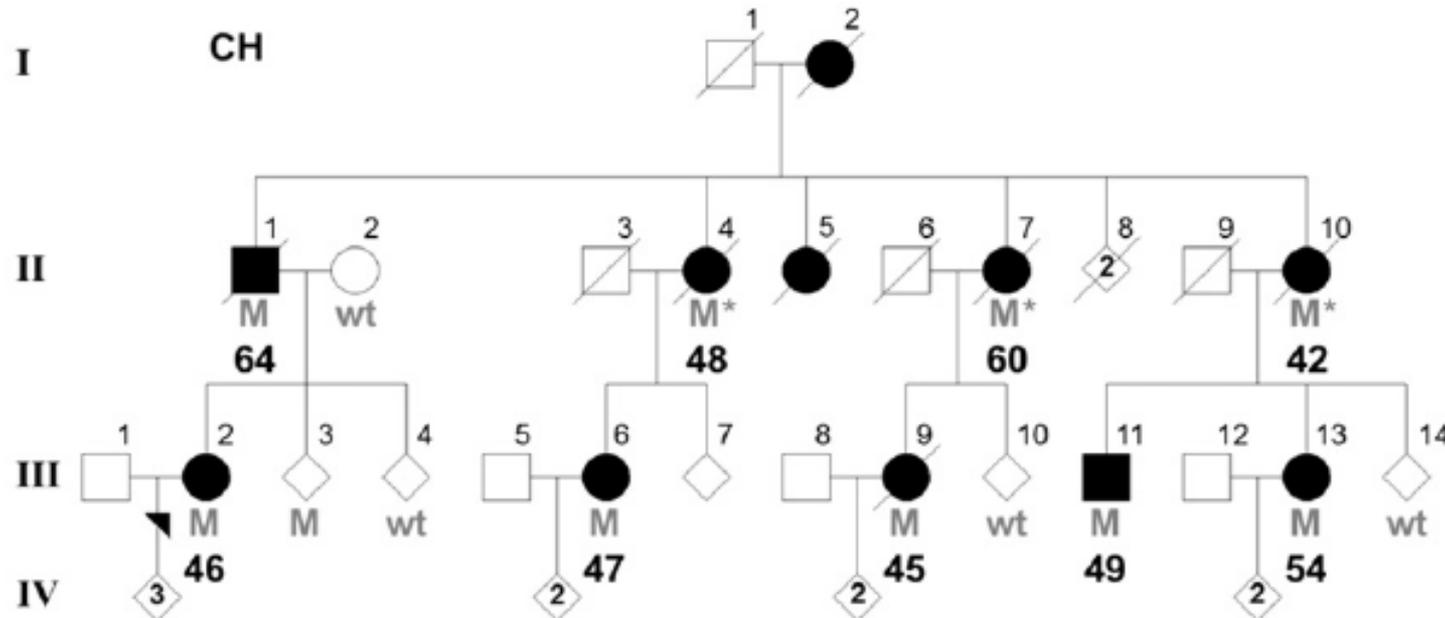
Putative Loci/Gene

PARK16	Unklar	1q32	1.3-1.4
PARK17	<i>GAK</i>	4p16	1.5
PARK18	<i>HLA-DRA</i>	6p21.3	1.3

[Bekris et al., 2010]

Morbus Parkinson: Neue internationale Studie zur Genetik

VPS35 Mutations in Parkinson Disease



VPS35-Mutationen → tremor-dominanter Levodopa-responsiver late onset-Parkinson

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Parkinsonsyndrom: Körperhaltung

Körperhaltung eines Mannes mit Parkinson-Syndrom



Illustration der Parkinson-Krankheit von Sir William Richard Gowers aus *A Manual of Diseases of the Nervous System* (Handbuch für Krankheiten des Nervensystems) von 1886

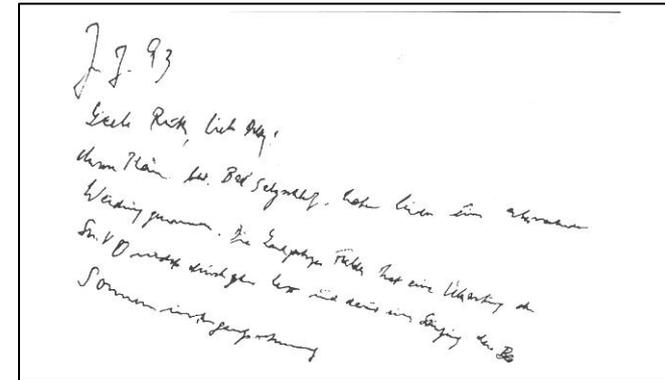
Morbus Parkinson: Klinik

Frühsymptome (vor motorischen Symptomen)

- Hyposmie
- Obstipation
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Diagnosestellung

- Akinese plus mindestens eines der anderen drei Kardinalsymptome (Tremor, Rigor, posturale Instabilität)
- Asymmetrische Klinik
- Progredienter Verlauf
- Gutes Ansprechen auf Levodopa
- Keine Hinweise auf atypisches Parkinson-Syndrom



Mikrographie einer 63-jährigen Patientin mit Morbus Parkinson im frühen Stadium.

Nicht-motorische Symptome: Demenz

Häufigkeit

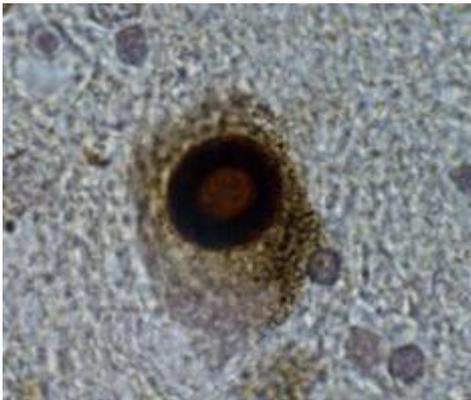
Mehr als 20% der Parkinson-Patienten betroffen.

Ursachen

- Lewy bodies breiten sich in limbischen und kortikalen Strukturen aus
- Alzheimer-Veränderungen
- Neuronenverlust im cholinergen Nucleus basalis Meynert, cholinerge Denervation des Kortex
- Medikamentös (z.B. anticholinerge Substanzen)

Nicht-motorische Symptome: Demenz

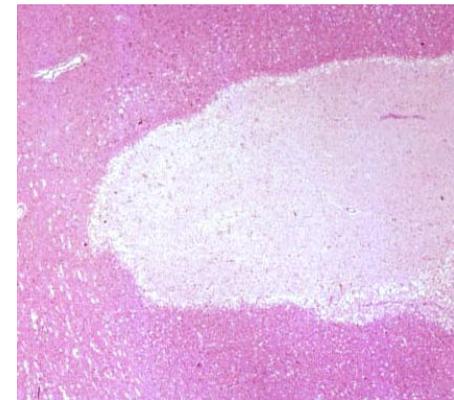
Befunde bei Parkinson-Patienten mit Demenz



Kortikale Lewy
body-
Degeneration



Alzheimer-
ähnliche
Veränderungen



Vaskuläre
Läsionen

Nicht-motorische Symptome: Demenz

Klinik

Störung vor allem der exekutiven Funktionen:

- Antrieb, Aufmerksamkeit und Flexibilität
- Handlungsplanung und Arbeitstempo

Andere Bereich ebenfalls oft betroffen, aber weniger deutlich als bei kortikalen Demenzen (Amnesie, Aphasie, Apraxie, Agnosie)

Diagnostik

Gold-Standard: Neuropsychologische Untersuchung:

Hilfsmittel: Mini Mental State Examination (MMSE) ungeeignet, für Screening besser den MoCA (Montreal Cognitive Assessment) verwenden.

Nicht-motorische Symptome: Psychotische Symptome

Prävalenz

8-40 % aller Parkinson-Patienten

Aetiologie

- Dementielle Entwicklung
- Medikamentös (v.a. Dopaminagonisten)

Klinik

- Illusionen
- (Pseudo-) Halluzinationen
- Paranoide Symptome
- Verwirrheitszustände



[Weintraub et al., 2008; Horstink et al., 2006; Holroyd et al., 2000]

Nicht-motorische Symptome: Schlafstörungen

Häufigkeit

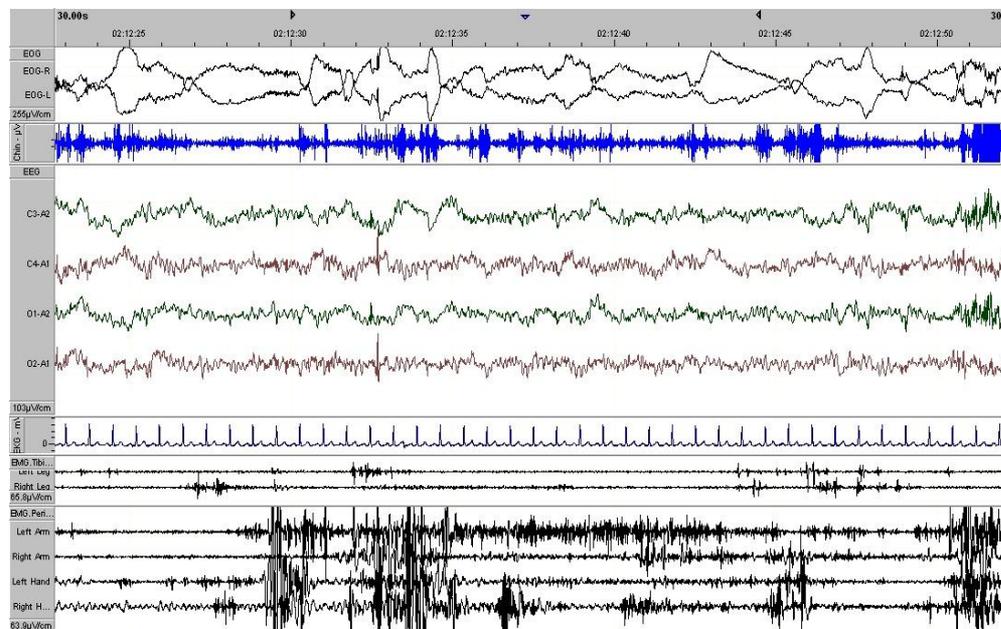
Fast alle Parkinson-Patienten betroffen.

Klinik und Therapie

- Ein- und Durchschlaf-Insomnie
- Exzessive Tagesschläfrigkeit und Schlafattacken
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- NREM-Parasomnien

Diagnostik

Im neurologischen Schlaflabor

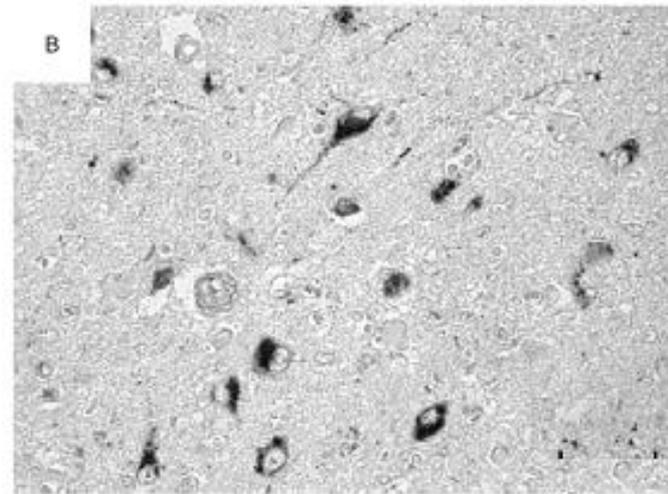
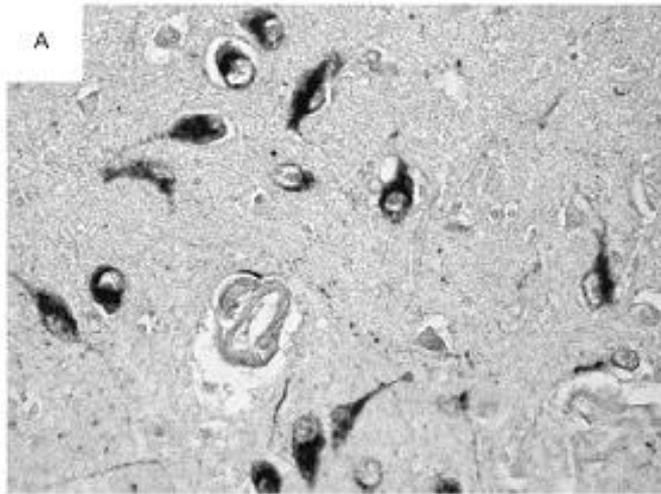


Nicht-motorische Symptome: Schlafstörungen

Ursache und Pathophysiologie der exzessiven Tagesschläfrigkeit

Multifaktoriell:

- Neurodegeneration Wachheits-vermittelnder Systeme wie der Hypocretin-Neuronen
- Medikamentös (v.a. Dopamin-Agonisten)
- Depression



Nicht-motorische Symptome: Impulskontrolle

Häufigkeit

Prävalenz noch nicht ausreichend geklärt. Meistens assoziiert mit der Einnahme von Dopamin-Agonisten, das Dopamin-Dysregulations-Syndrom dagegen zumeist mit Levodopa.

Klinik

- Pathologisches Spielen, Spielsucht
- Hypersexualität
- Zwanghaftes Einkaufen
- Zwanghaftes Essen, Fresssucht
- Zwanghafter Gebrauch von dopaminergen Substanzen (Dopamin- Dysregulations-Syndrom)
- Repetitive Zwangshandlungen (Punding)

Diagnostik

Bislang liegen in deutscher Sprache keine einfachen und validierten Fragebögen vor, die gezielte Anamnese ist unverzichtbar.

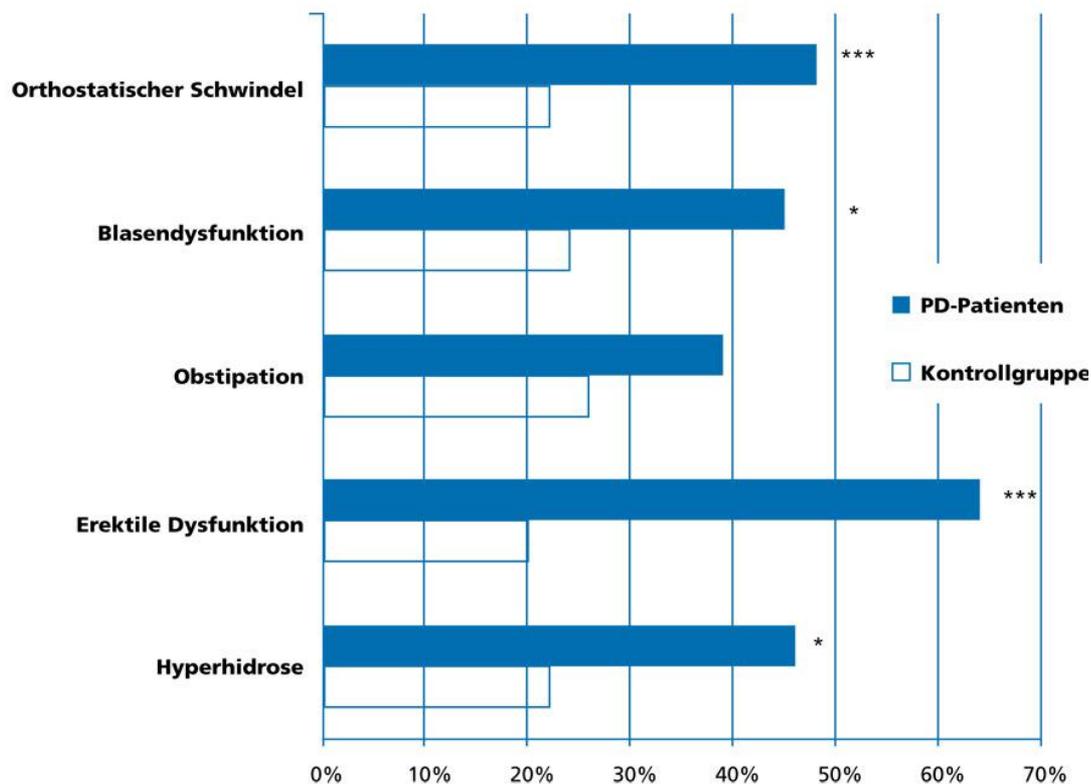
Nicht-motorische Symptome: Dysautonomie

Häufigkeit

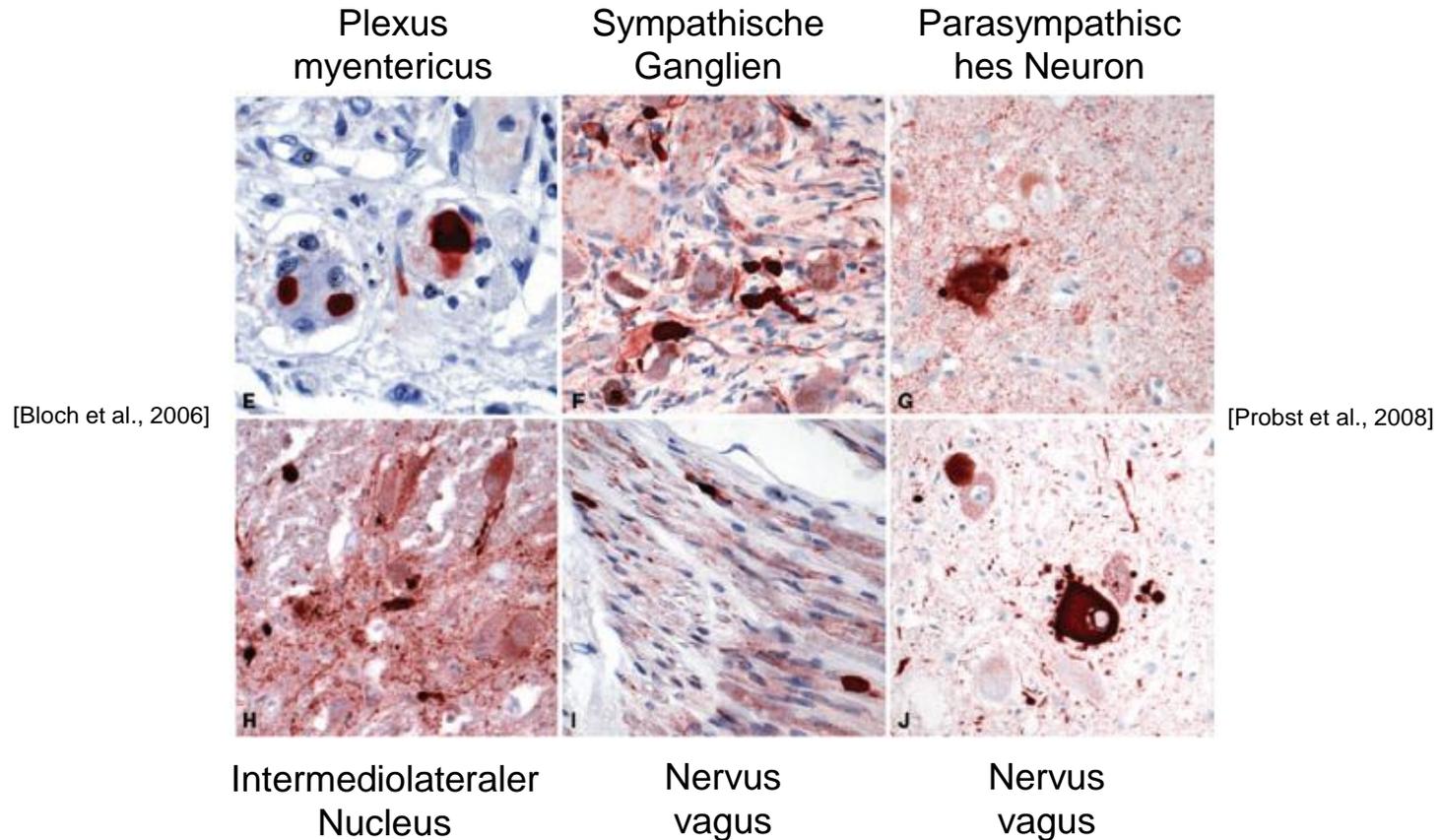
Auch autonome Störungen sind sehr häufig (Abbildung).

Klinik

- Miktionsstörungen
- Obstipation
- Erektile Dysfunktion
- Orthostatische Dysregulation
- Sudomotorikstörungen
- Seborrhoe
- Temperatur-Dysregulation



Nicht-motorische Symptome: Dysautonomie



Nicht-motorische Symptome: Sensible Symptome

Klinik

Dysästhesien und Schmerzen sind häufige Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Diagnostik

Abgrenzung Parkinson-assoziiierter Schmerzen von rheumatologischen oder anderen Schmerzen ist bisweilen schwierig (Mimikry)

Hinweise:

- Anamnese: Schmerzen während Blockaden schlimmer, nach Einnahme dopaminerger Substanzen besser
- Levodopa-Test: Messung der Schmerzintensität parallel zur Motorik (UPDRS III)

Therapie

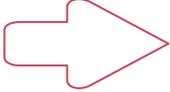
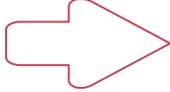
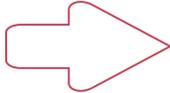
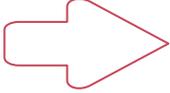
Optimale Einstellung der Parkinson-Erkrankung (medikamentös, Parkinson-Chirurgie)

[Magerkurth et al., 2005]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Morbus Parkinson: Diagnosestellung

- 1. Schritt**  **Diagnose Parkinsonsyndrom**
- 2. Schritt**  **Ausschluss symptomatisches Parkinsonsyndrom oder andere Differentialdiagnosen**
- 3. Schritt**  **Ausschluss atypisches Parkinsonsyndrom**
- 4. Schritt**  **Unterstützende Kriterien für Morbus Parkinson**

Krankheitsstadien: Hoehn und Yahr

Stadium	Merkmale
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
3	Leichte bis mässige beidseitige Erkrankung; leichte Haltungsinstabilität, körperlich unabhängig
4	Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe gehen oder stehen
5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

UPDRS I (0 – 16 Punkte)	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
UPDRS II (0 – 52 Punkte)	Aktivitäten des täglichen Lebens
UPDRS III (0 – 108 Punkte)	Motorische Untersuchung
UPDRS IV (0 – 23 Punkte)	Komplikationen der Behandlung

Fakultative Zusatzdiagnostik

Levodopa-Test	eine starke Verbesserung (über 50%) spricht für einen Parkinson
Nuklearmedizin	
• Fluorodopa-PET	• präsynaptische Funktionstestung (Decarboxylase-Aktivität)
• FP-CIT-SPECT	• präsynaptische Funktionstestung (striatale Dopamin-Transporter)
• Racloprid-PET	• postsynaptische Funktionstestung (Dopamin-Rezeptorendichte)
• IBZM-SPECT	• postsynaptische Funktionstestung (Dopamin-Rezeptorendichte)
MRI Schädel	ggf. zum Ausschluss von symptomatischen Parkinson-Syndromen
Sonographie Basalganglien	Hyperechogenität der Substantia nigra bei ca. 90% der Patienten
Polysomnographie	REM-Schlaf-Verhaltensstörung weist auf Parkinson oder MSA
Quantitative Riechtests	pathologisch bei bis zu 100% der Parkinson-Patienten
Sphinkter-EMG	Sphinkterstörung bei MSA oder PSP

Morbus Parkinson: Differentialdiagnose

Parkinson-Plus-Syndrome

Erkrankung	MSA (Multisystem- atrophie)	PSP (Progressive supranukleäre Paralyse)	CBS (Corticobasale Degeneration)	DLB (Lewy-Body- Erkrankung)
Hauptsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Autonome Störungen • Pyramidenbahnzeichen • Cerebelläre Störung 	<ul style="list-style-type: none"> • Früh Stürze • Streng symmetrisch und axial betont • Vertikale Blickparese 	<ul style="list-style-type: none"> • Streng asymmetrisch „Alien limb“ (Apraxie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Früh Demenz • Halluzinationen • Fluktuationen
Erkrankungsalter	33 – 76 Jahre	40 – 73 Jahre	60 – 65 Jahre	60 Jahre
Levodopa	Wirkt wenig	Wirkt wenig	Wirkt wenig	Wirkt wenig
Progredienz	Rasch	Rasch	Rasch	Langsam

Multisystematrophie: diagnostische Kriterien

Mögliche MSA

Parkinson-Syndrom **ODER** zerebelläres Syndrom

PLUS ein Symptom einer autonomen Störung

PLUS ≥ 1 Zusatzsymptome für eine MSA

Wahrscheinliche MSA

Autonome Störung mit Blaseninkontinenz **ODER** mit orthostatischer Blutdruckdysregulation

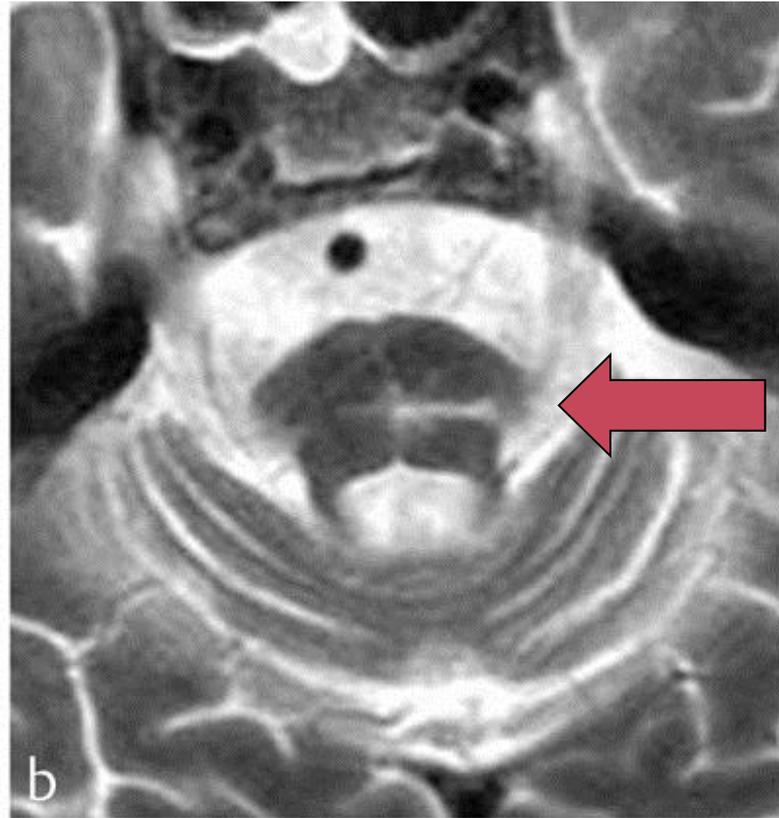
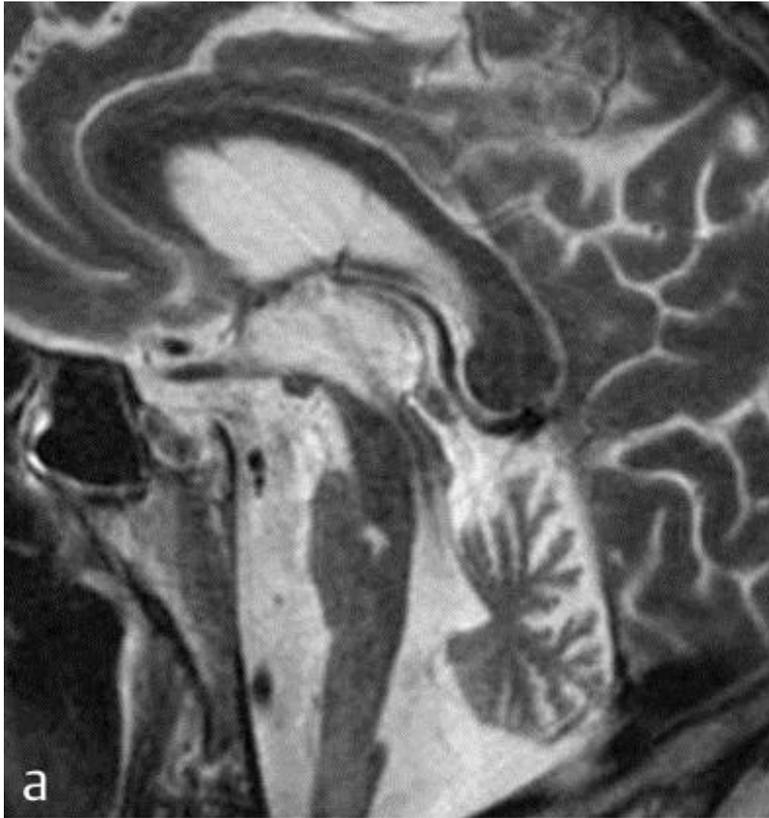
PLUS Levodopa-nicht-responsives Parkinson-

ODER zerebelläres Syndrom

Gesicherte MSA

Neuropathologische Diagnosesicherung

Multisystematrophie: MRI



Progressive supranukleäre Paralyse: diagnostische Kriterien

Mögliche PSP

- progrediente Erkrankung nach dem 40. Lebensjahr
- Vertikale supranukleäre Blickparese nach oben oder unten **ODER** verlangsamte vertikale Sakkaden und ausgeprägte posturale Instabilität mit frühen Stürzen
- Keine Hinweise auf andere zugrundeliegende Erkrankung

Wahrscheinliche PSP

- progrediente Erkrankung nach dem 40. Lebensjahr
- Vertikale supranukleäre Blickparese nach oben oder unten **UND** ausgeprägte posturale Instabilität mit frühen Stürzen
- Keine Hinweise auf andere zugrundeliegende Erkrankung

Gesicherte PSP

klinische Zeichen und neuropathologische Diagnosesicherung

[Litvan et al., 1996]

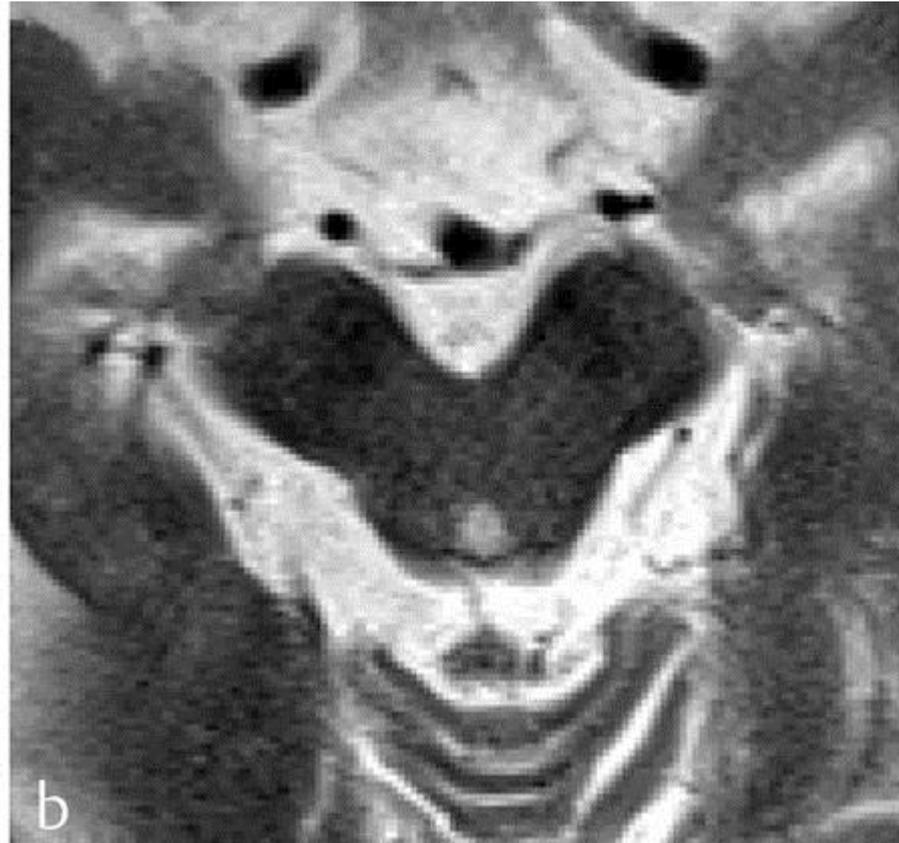
Progressive supranukleäre Paralyse: Subtypen nach Williams und Lees

	Klassische PSP	PSP-P	PSP-PAGF	PSP-CBS	PSP-PNFA	Parkinson's disease
Rigor	Axial viel mehr als Extremitäten	Axial weniger als oder gleich wie Extremitäten	Axial	Ja	Manchmal	Extremitäten mehr als axial
Bradykinesie	Mild	Mittelschwer	Mittelschwer	Ja	Mild	Mittelschwer
Tremor	Nein	Ja/nein (Ruhe- oder posturaler Tremor)	Nein	Nein	Nein	Ja (Ruhe)
Frühe Stürze	Ja	Nein	Nein	Manchmal	Manchmal	Nein
Frühe posturale Instabilität	Ja	Nein	Ja	--	--	Nein
Frühe kognitive Defizite	Oft	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Frühe Augenmotorikstörungen	Ja	Nein	Nein	Nein	Manchmal	Nein
Levodopa-responsiv	Nein	Oft	Nein	Nein	Nein	Normalerweise
Hyposmie	Nein	Nein	--	--	--	ja
Kardiale MIBG	Normal	Normal*	Normal*	--	--	Abnormal

PSP=progressive supranuclear palsy. PSP-P=PSP vom Parkinson-Typ. PSP-CBS=PSP mit kortikobasalem Syndrom. PSP-PAGF=PSP vom Typ „reine Akinesie mit Gang-Freezing“. PSP-PNFA=PSP mit progredienter nicht-fluenter Aphasie. MIBG=Iod-markiertes Metaiodobenzylguanidin. --=unbekannt.

*Authors published data.

Progressive supranukleäre Paralyse: MRI



Corticobasale Degeneration: diagnostische Kriterien

**Es bestehen keine offiziellen Diagnose-Kriterien für die CBD:
Die neuropathologischen Zeichen sind charakteristisch, aber die Klinik ist heterogen.**

Klinische Zeichen

Stark asymmetrisches Parkinson-Syndrom, rasch progredient und nicht levodopa-responsiv

Zusätzliche klinische Symptome:

- irregulärer Halte- und Aktionstremor, oft übergehend in Myoklonus (anfangs v.a. distal)
- fokale Dystonien
- Alien-limb-Phänomen (in 50%)
- Apraxie (ideomotorische Apraxie, Sprechapraxie)
- kognitive Verschlechterung bis zur subkortikalen Demenz, Aphasie
- Depression
- kortikale sensible Defizite (z.B. Astereognosie, Agraphästhesie, 2-Punkt-Diskrimination ↓)
- PSP-ähnliches Syndrom

Corticobasale Degeneration: diagnostische Kriterien

Vorgeschlagene Kern-Kriterien

Verlauf	schleichend beginnend, progredient
Kortikale Dysfunktion	≥ 1 von <ul style="list-style-type: none">- asymmetrische ideomotorische Apraxie- alien limb-Phänomen- kortikales Sensibilitätsdefizit- visueller oder sensibler Hemineglect- konstruktionale Apraxie- fokaler oder segmentaler Myoklonus- Sprechapraxie, non-fluente Aphasie
Basalgangliendysfunktion	≥ 1 von <ul style="list-style-type: none">- fokaler oder asymmetrischer Rigor, nicht Levodopa-responsiv- fokale oder symmetrische Dystonie
Ursache	kein Tumor, Infarkt etc.

[Lang, Park Relat Disord 2007]

Corticobasale Degeneration: diagnostische Kriterien

Vorgeschlagene supportive Kriterien

- fokale oder lateralisierte kognitive Dysfunktion mit relativer Erhaltung des Lernens und des Gedächtnisses
- fokale oder asymmetrische Hirnatrophie bei Bildgebung, typischerweise maximal im frontoparietalen Kortex
- fokale oder asymmetrische Hypoperfusion bei funktioneller Bildgebung mit PET oder SPECT, typischerweise maximal im frontoparietalen Kortex

[Lang, Park Relat Disord 2007]

Corticobasale Degeneration: diagnostische Kriterien

Nomenklatur: „corticobasale Degeneration“ versus „corticobasales Syndrom“

Corticobasale Degeneration (CBD): pathologische Entität

Corticobasales Syndrom (CBS): klinische Entität

Nicht alle Patienten mit CBS haben eine CBD:

- CBD-Pathologie in 55%
- PSP-Pathologie in 20%
- Pick-/FTD-Pathologie in 7%
- non-tau-Pathologie in 18%

→ CBS weist auf eine Tauopathie hin.

[Lang, Park Relat Disord 2007]

Lewy-Body-Erkrankung: diagnostische Kriterien

Hauptmerkmale

- progrediente kognitive Störung
- Gedächtnisstörung kann erst im Verlauf auftreten
- besonders Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und räumlich-visuelle Fähigkeiten sind betroffen

Kernmerkmale

- fluktuierende Bewusstseinslage (Aufmerksamkeit und Wachheit)
- Wiederholt visuelle Halluzinationen, oft mit detailliertem Gestaltcharakter
- Parkinson-Symptomatik

Verdachtsmerkmale

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

Wahrscheinlich:

Hauptmerkmale UND mindestens zwei Kernmerkmale

Möglich:

Hauptmerkmale UND ein Kernmerkmal

Lewy-Body-Erkrankung: diagnostische Kriterien

Unterstützende Merkmale

- schwere autonome Funktionsstörung(en)
- häufige Stürze, Synkopen, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- Halluzinationen in anderen Modalitäten
- depressive Symptome, Wahn
- CT oder MRI: Temporallappen wenig verändert
- SPECT oder PET: reduzierte okzipitale Aktivität mit niedriger Aufnahme im Perfusions-Scan
- MIBG-Myokardszintigraphie: abnorm niedrige Aufnahme
- EEG: deutliche langsam-wellige Aktivität

Zeitliche Abfolge

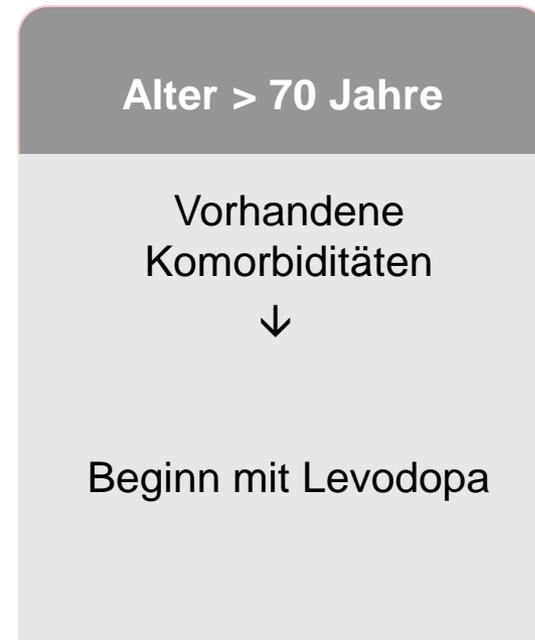
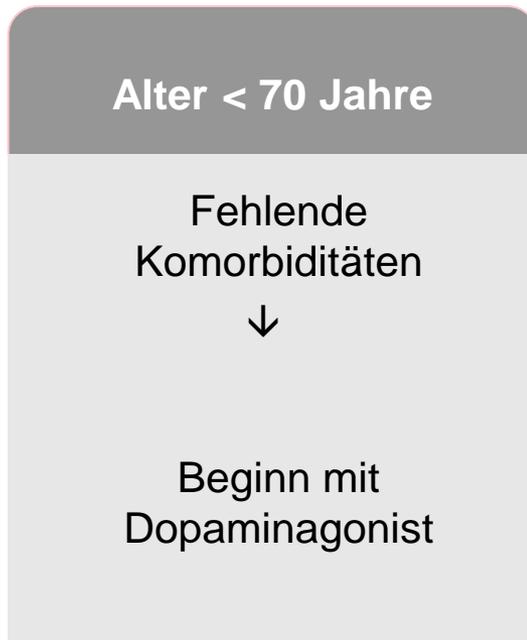
- Demenz tritt vor oder gleichzeitig mit Parkinson-Symptomen auf.
- Parkinson-Demenz: im Verlauf (nach mind. 1 Jahr)

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

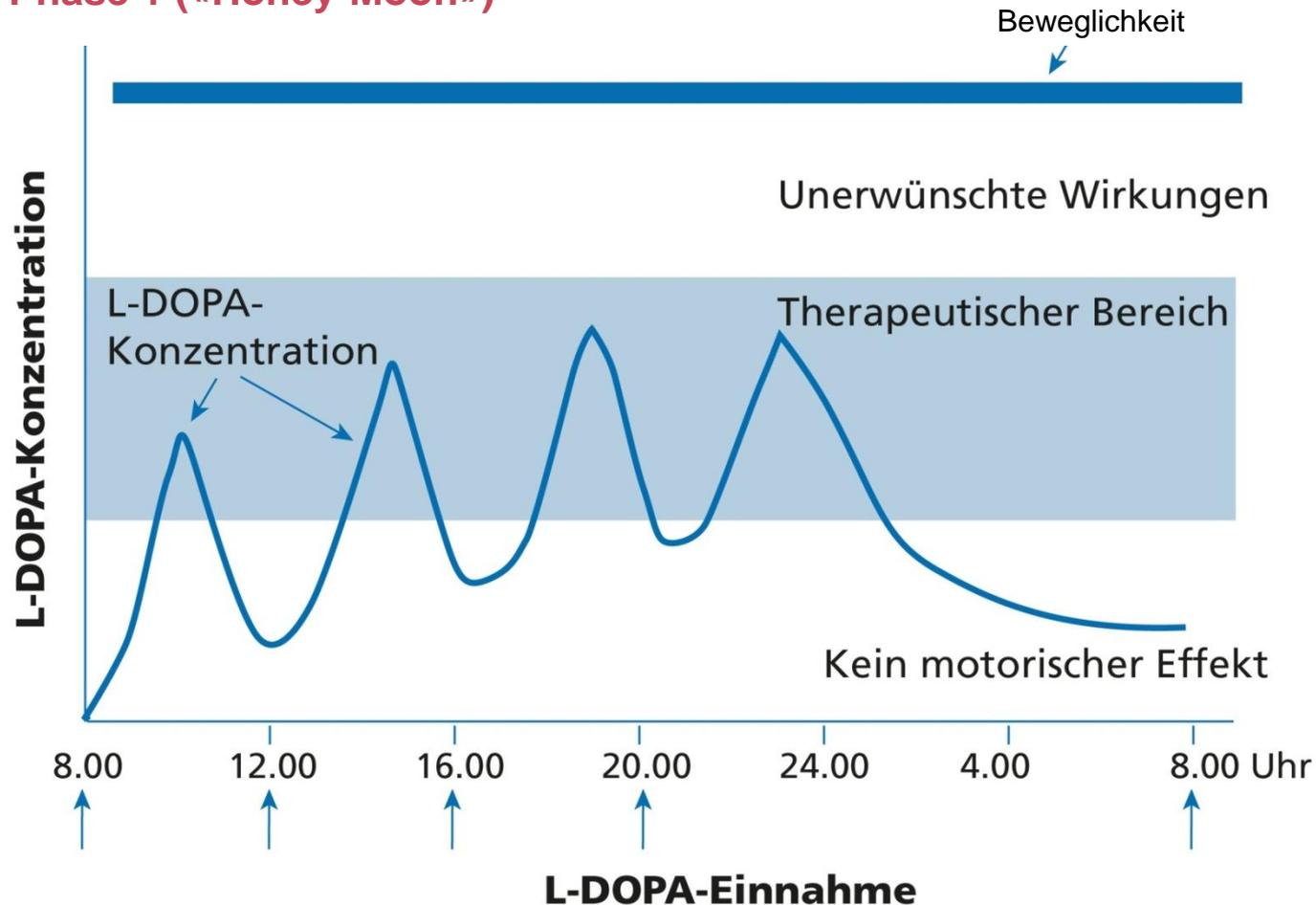
Therapiegrundsätze

Therapiebeginn: Levodopa oder Dopaminagonist?



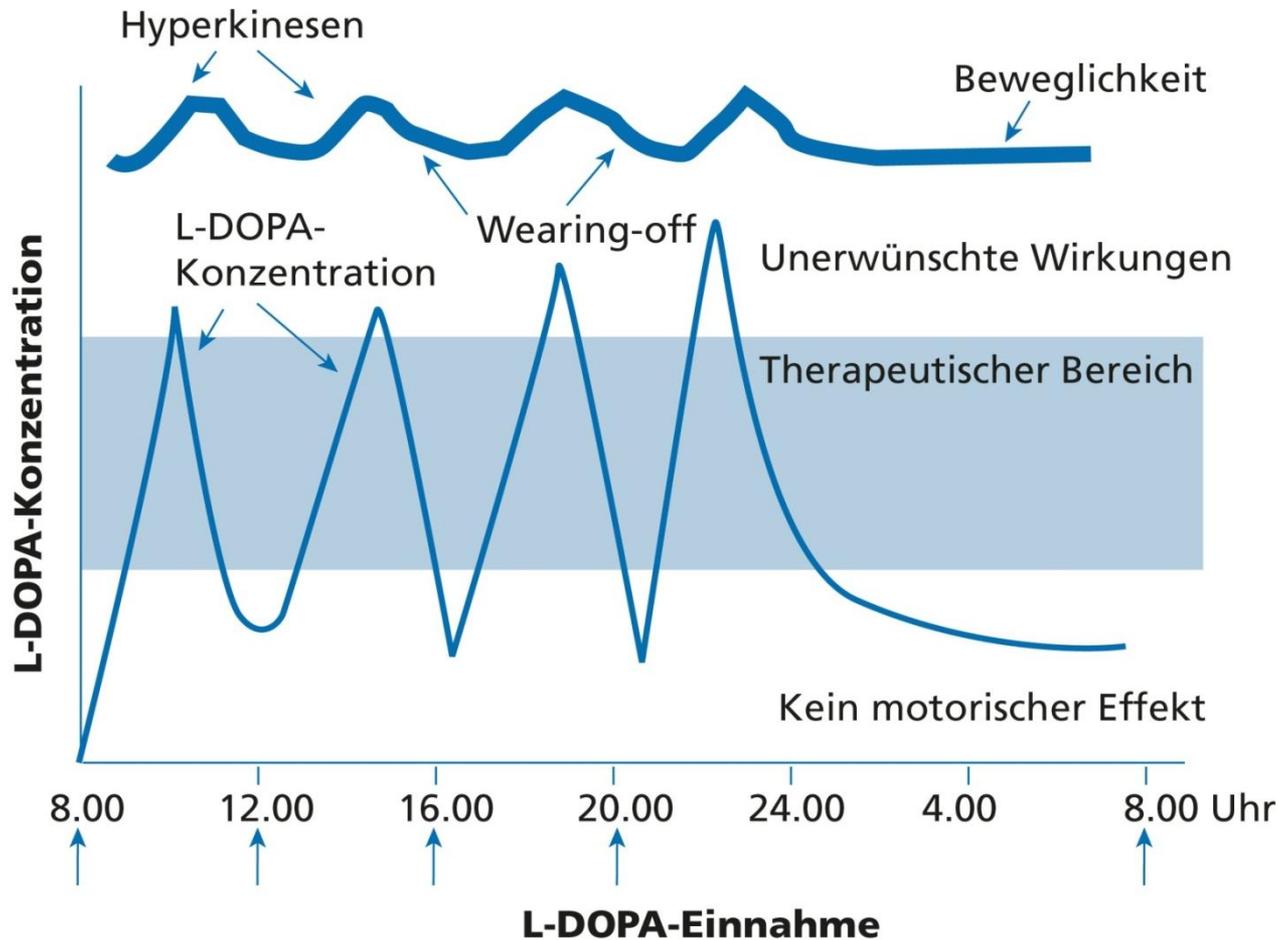
Verlauf unter Therapie I

Phase 1 («Honey-Moon»)



Verlauf unter Therapie II

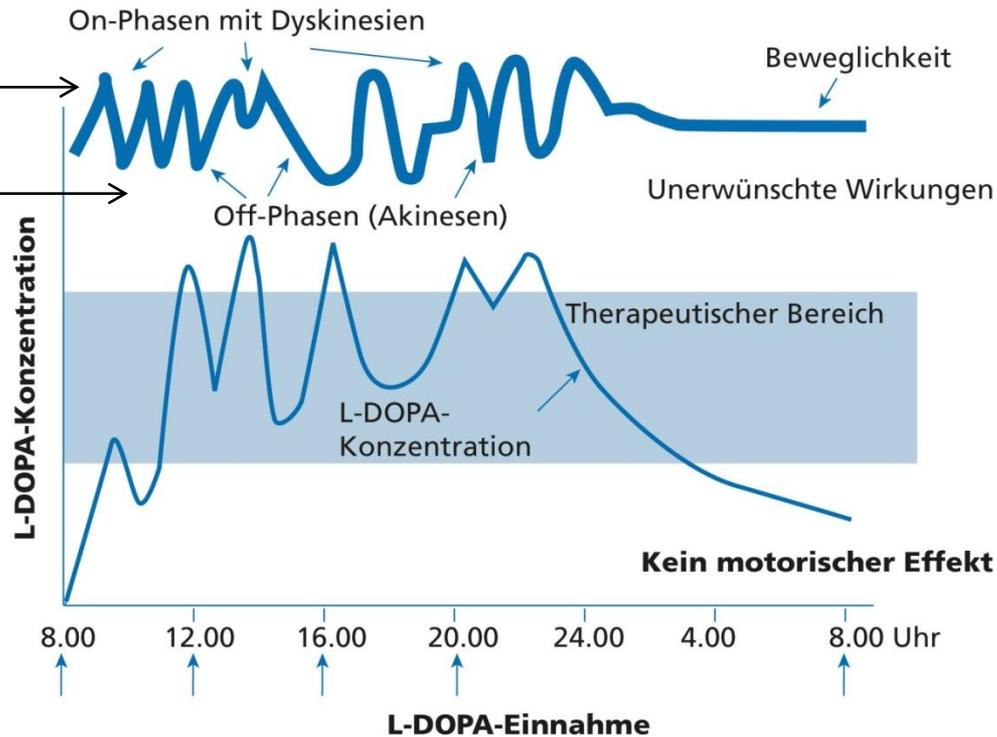
Phase 2 (beginnende motorische Fluktuationen)



Verlauf unter Therapie III

Phase 3 (On-off-Fluktuationen und Dyskinesien)

Diphasische Dyskinesien
(Dykinesien sowohl im „on“ als auch im „off“)



Peak-off-Dose Dyskinesien

„Off“Dystonie

Unvorhergesehenes „on/off“

Diphasische Dyskinesien

Dosisversagen

Freezing

Behandlung: Wearing-off und End-of-dose-Akinesien

Definition

Für den Patienten klar fassbares Nachlassen der Medikamentenwirkung wenige Stunden nach Einnahme der Parkinson-Medikamente, inklusive Akinesie nachts und am Morgen beim Aufwachen.

Therapie

- Gabe eines möglichst langwirksamen Dopaminagonisten oder Erhöhung der Dopaminagonisten-Dosis, gleichzeitig Reduktion Levodopa-Dosis erwägen.
- Verkürzung der Intervalle zwischen Levodopa-Einnahmen, gleichzeitig Reduktion der Levodopa-Einzeldosis
- Umstellung auf retardierte Levodopa-Formulierungen
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers oder MAO-B-Hemmers

Behandlung: Rasches On-Off und Freezing im Off

Definition

Unter raschem On-Off versteht man eine rasche Wirkungsfluktuation, insbesondere raschen Wirkverlust der dopaminergen Medikamente, auch ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme.

Freezing im Off manifestiert sich vor allem durch plötzliche Blockaden beim Gehen, beispielsweise beim Gehen durch Türen oder andere Engpässe. Auch eine Starthesitation (Probleme beim Losgehen) kann beobachtet werden. Muss von on-Freezing unterschieden werden.

Therapie

Grundsätzlich wie bei Wearing-off: langanhaltende Medikamente, genügend hohe Dosis

- Falls ungenügend: subkutanes Apomorphin, intraduodenales Duodopa, tiefe Hirnstimulation erwägen
- Freezing beim Gehen: Gangschulung (physiotherapeutisch), Stimuli applizieren (z.B. Laserstock)

Behandlung: On-Dyskinesien

Definition

Dyskinesien, die bei guter Beweglichkeit (im On) auftreten. Nicht schmerzhaft, haben häufig einen repetitiven Charakter und unterscheiden sich dadurch von choreatischen Hyperkinesien. Es werden von vereinzelt Autoren „Peak-of-dose“-Dyskinesien und „Plateau“-Dyskinesien unterschieden. Letztere sistieren mit dem Beginn der Off-Phase.

Therapie

Primär: Reduktion der dopaminergen Gesamtdosis, insbesondere von Levodopa – wird von den Patienten aber nicht immer gut toleriert, da auch vermehrt Akinesien auftreten.

- Kleinere Therapie-Intervalle, um Akinesien zu vermeiden.
- Amantadin zusätzlich, aber häufig Wirkverlust im Verlauf
- Langwirksame und im Serum weniger stark schwankende Therapiestrategien wählen: COMT-Hemmer oder Dopaminagonist zugeben (Levodopa-Dosis reduzieren)
- Tiefe Hirnstimulation oder Pumpensysteme (Apomorphin, Duodopa) evaluieren

Behandlung: Off-Dystonien

Definition

Es handelt sich dabei um häufig schmerzhaftes Dystonien, welche bei niedriger dopaminergem Stimulation auftreten, also beispielsweise am Morgen nach dem Erwachen (sogenannte „early morning“-Dystonien).

Therapie

Primär

- Steigerung der dopaminergen Gesamtdosis und lange Wirkdauer wählen
- Dopaminagonist mit längerer Wirkdauer, auch über die Nacht (ev. 2x täglich)
- Zusätzlich zu Levodopa COMT-Hemmer oder Retard-Präparate von Levodopa
- Tiefe Hirnstimulation oder Pumpen-Systeme (Apomorphin, Duodopa) erwägen

Sekundär

- Rescue-Massnahmen
- Wasserlösliches schnellwirksames Levodopa (Madopar LIQ) in der Akutsituation

Behandlung: Bisphasische Dyskinesien

Definition

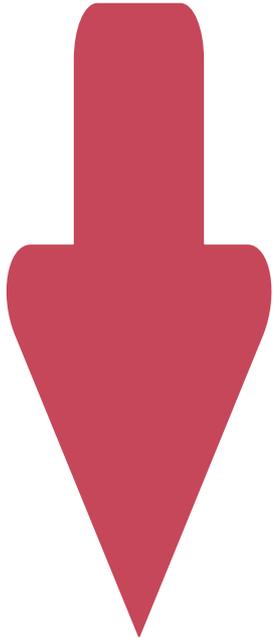
Dabei handelt es sich um häufig unangenehme bis schmerzhaftige Dyskinesien, die dyston imponieren können und zu Beginn und/oder zum Ende der On-Phasen auftreten, also während Zeiten mässiger Beweglichkeit.

Therapie

Mittel- bis hochdosierte und möglichst gleichmässige dopaminerge Stimulation anstreben. Diese Strategie kann durch On-Dyskinesien erschwert werden.

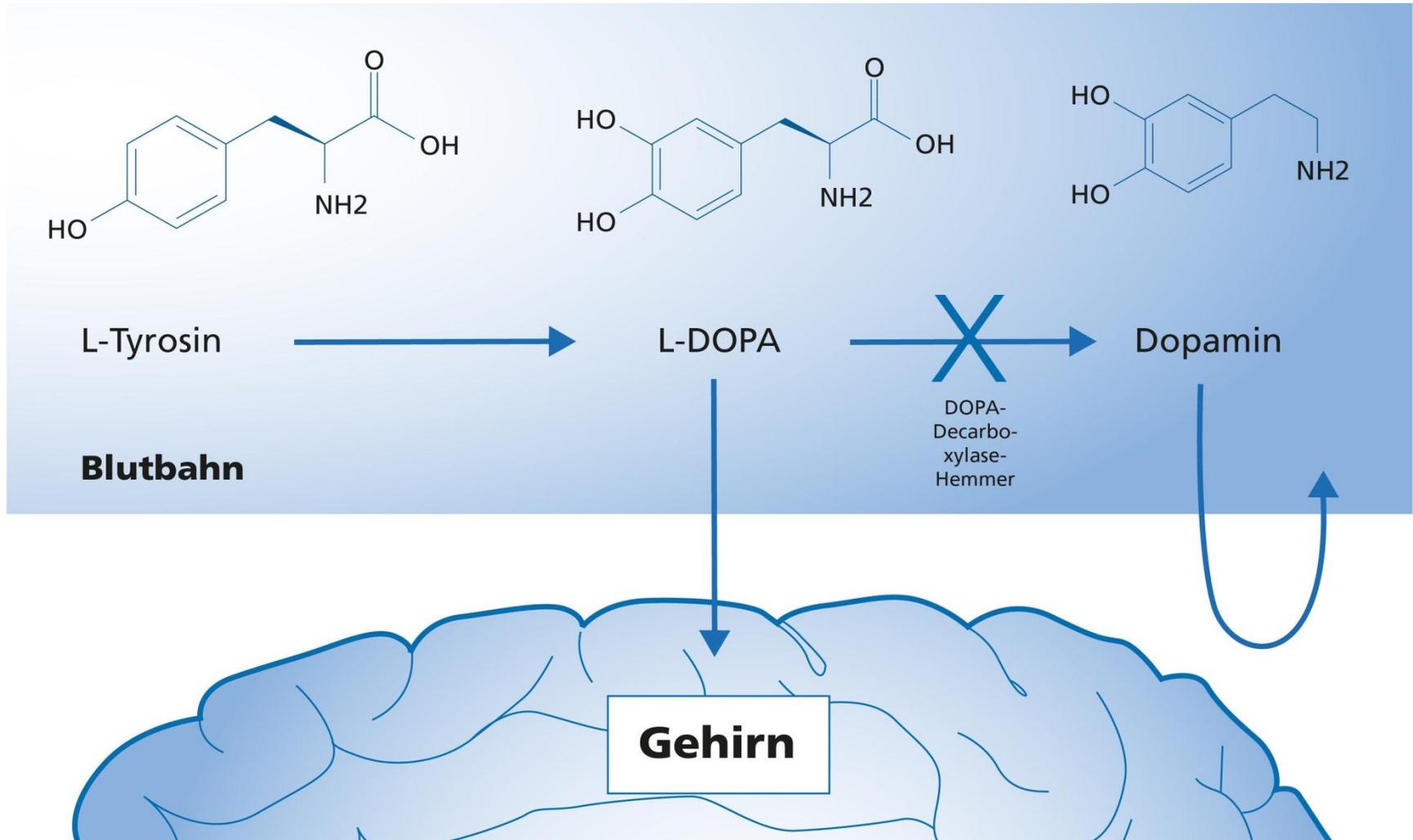
- Höhere Gesamtdosis (L-Dopa in vielen Tagesdosen oder Dopaminagonisten)
- COMT-Hemmer hinzufügen
- Tiefe Hirnstimulation oder Pumpen-Systeme (Apomorphin, Duodopa) erwägen
- Wasserlösliches schnellwirksames Levodopa oder subkutanes Apomorphin für eine Reduktion der Dauer der biphasischen Dyskinesien (Akut-Massnahme)

Levodopa: Geschichte



- 1961** Walter Birkmayer und Oleh Hornykiewicz verabreichen 20 Patienten erstmals Levodopa i.v., eine Vorstufe von Dopamin
→ Dramatische Besserung der Motorik, aber Nebenwirkungen.
- 1967** George Cotzias verabreicht Dopa erstmals in einer oralen Form.
- 1967** Birkmayer und Mentasti kombinieren Levodopa und einen Decarboxylasehemmer.
- 1974** Levodopa wird in der Schweiz für die Parkinson-Therapie zugelassen.

Levodopa: Wirkmechanismus



Levodopa: Therapeutische Richtlinien

Eindosierung

Tag 1-7

3x 50 / 12.5 mg

Tag 8-14

3x 100 / 25 mg

Levodopa

Decarboxylase-Inhibitor

(Carbidopa oder Benserazid)

Niedrigste genügend wirksame Dosis anstreben:

400-600 mg L-DOPA reicht bei den meisten Patienten aus (≥ 3 Dosen).

Zusätzlich Domperidon (3x 10-20 mg/d), welches als Dopamin-Antagonist ausschliesslich peripher wirkt.

Levodopa nicht gemeinsam mit Mahlzeiten einnehmen: Proteine vermindern Resorption.

Levodopa: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen

- Nausea, Mundtrockenheit
- Orthostatische Regulationsstörungen
- Psychosen
- Tagesschläfrigkeit (seltener als unter Dopaminagonisten)

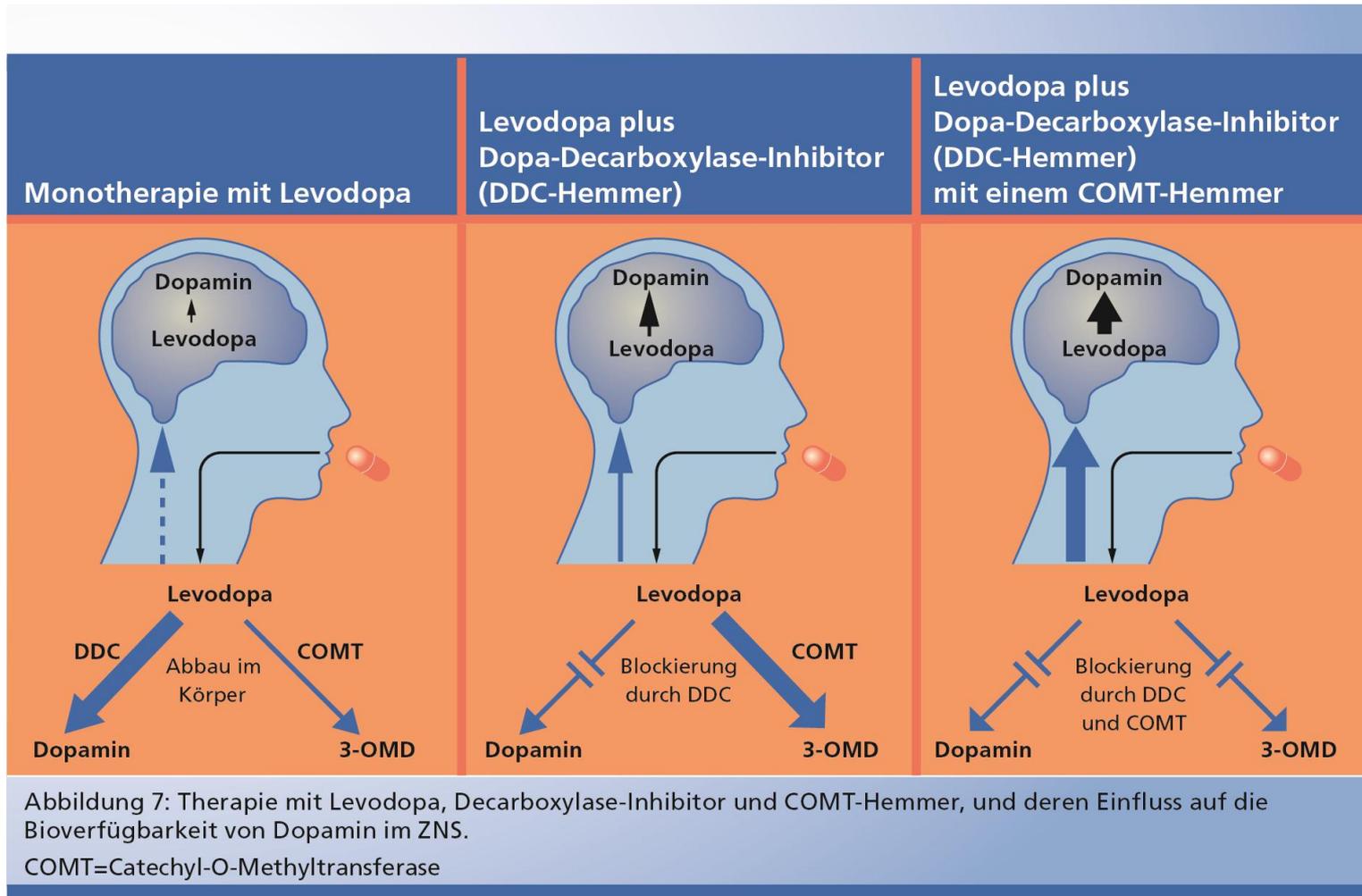
Kontraindikationen

Schwer dekompensierte renale, hepatische, endokrine oder kardiale Erkrankungen, Schwangerschaft, Engwinkelglaukom, Psychosen

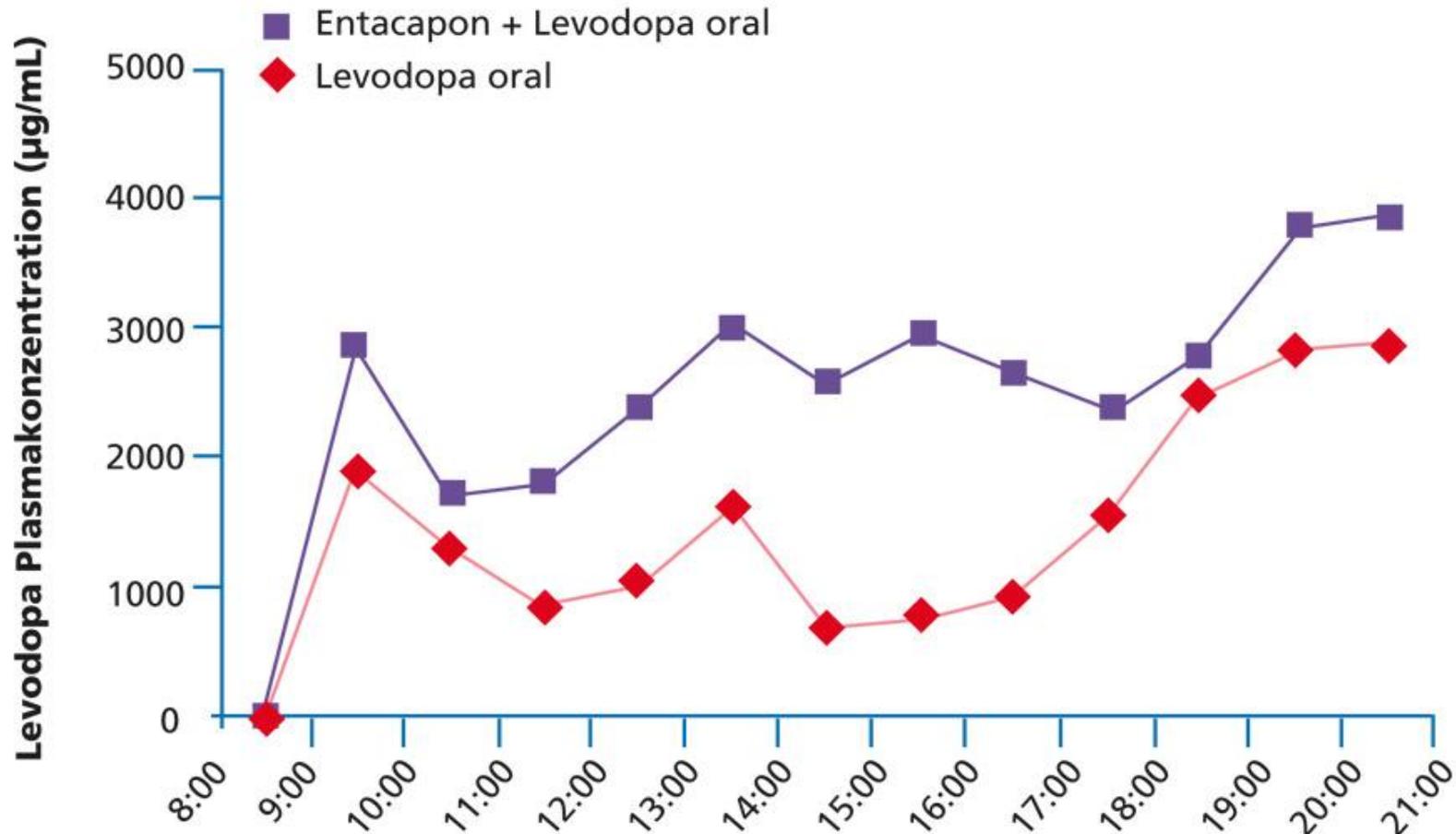
Therapiekomplicationen im Spätverlauf

Motorische Wirkungsfluktuationen

COMT-Hemmer: Wirkprinzip



COMT-Hemmer: Effekt



COMT-Hemmer

	Entacapon	Tolcapon
Dosierung	200 mg mit jeder Levodopa-Dosis	3 x 100 mg zusammen mit Levodopa
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Wirksamkeit • hohe Verträglichkeit • als Kombinationspräparat verfügbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit im Vergleich noch etwas höher
Nachteile	-	Potentiell hepatotoxisch

COMT-Hemmer: Therapiegrundsätze

- Kombination von Levodopa mit COMT-Hemmern: Zusätzliche Verbesserung der nach wie vor wirksamsten Parkinson-Behandlung.
- Indikation: Zusatztherapie zu Levodopa, wenn dieses allein oder in Kombination mit anderen Antiparkinson-Medikamenten die motorischen Fluktuationen nicht stabilisieren kann.
- Nebenwirkungen: Dyskinesien, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Obstipation oder Diarrhoe, rötliche Verfärbung des Urins. Tolcapone: potentiell hepatotoxisch.
- Kontraindikationen: Leberinsuffizienz, malignes Neuroleptika-Syndrom, (St. n.) Rhabdomyolyse, Phäochromozytom.
- Protektiver Effekt durch Spiegelstabilisierung?

COMT-Hemmer: Therapiegrundsätze

Bei der Umstellung von

Levodopa - Decarboxylase-Inhibitor

auf

Levodopa - Decarboxylase-Inhibitor - COMT-Hemmer

sollten folgende Grundsätze beachtet werden:

1. Bei Patienten, die vorher mit einem Levodopa/Decarboxylase-Inhibitor ohne verzögerten Freisetzungsmechanismus behandelt wurden, sollte die Levodopa-Dosis um ca. 20% reduziert werden.
2. Bei Patienten, die zuvor mit CR/DR-Levodopa-Decarboxylase-Inhibitor behandelt wurden, sollte die Levodopa-Dosis um ca. 30% reduziert werden (geringere Bioverfügbarkeit der CR/DR-Formen).

COMT-Hemmer

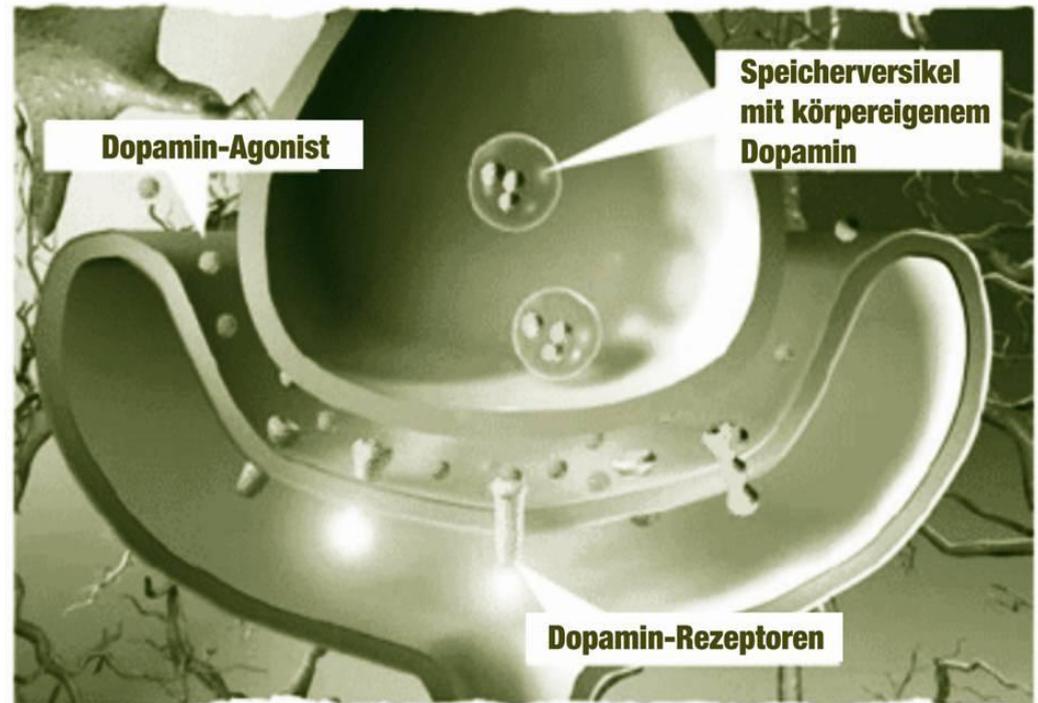
Levodopa	Carbidopa	Entacapon
50 mg 75	12.5 mg 18.75	200 mg 200
100 mg 125	25 mg 31.25	200 mg 200
150 mg 200	37.5 mg 50	200 mg 200

Dopamin-Agonisten: Wirkprinzip

Dopaminagonisten sind Wirkstoffe, die ebenso wie Dopamin in der Lage sind, Dopamin-Rezeptoren (D-Rezeptoren) zu stimulieren.

Je nach Selektivität für verschiedene Subtypen der Dopaminrezeptoren:

- D1/5-Agonisten
- D2/3/4-Agonisten



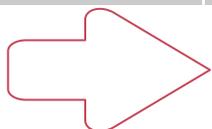
[Quelle: www.parkinson-info.at]

Dopamin-Agonisten: Wirkstoffe

Präparat	Rotigotin	Pramipexol	Ropinirol	Cabergolin
Elimination	Renal	Renal	Renal	Hepatisch
HWZ (h)	5 – 7	8 – 12	6	63 – 115
Substanz- gruppe	Non-Ergot- Derivat	Non-Ergot- Derivat	Non-Ergot- Derivat	Ergot-Derivat
Therapeutische Dosierung	4-8 (-16) mg	1.5-4.5 mg	3-9 (-24) mg	2-3 mg
Tägliche Einnahme / Applikation	Neupro Pflaster®: 1x	Pramipexol: 3x Sifrol ER®: 1x	Requip®: 3x Requip modutab®: 1x	Cabaser®: 1x
Rezeptor- affinität	(D1, D2), D3	D2, D3	D2	D2

Dopamin-Agonisten: Vor- / Nachteile, Indikation

	Levodopa	Dopamin-Agonisten
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • wirksamer • schnellerer Wirkungseintritt • weniger Nebenwirkungen • einfachere Eintitration • billiger • COMT-Hemmer optimieren Wirkung 	<ul style="list-style-type: none"> • tieferes Risiko motorischer Fluktuationen • weniger Dyskinesien • cutane Applikation möglich (Rotigotin)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • erhöht Homocysteinspiegel • Auftreten von Levodopa-assoziierten Dyskinesien 	<ul style="list-style-type: none"> • mehr Halluzinationen • mehr Verhaltensauffälligkeiten (Hypersexualität, Spielsucht) • Schlafattacken • Beinödeme • bei Krankheitsprogression ungenügend wirksam • Herzklappenfibrose (bewiesen für Ergotderivate) • Teurer



**Therapie-
einleitung**

...bei jüngeren Patienten mit Dopamin-Agonisten

...bei älteren/multimorbiden Patienten mit Levodopa

Dopamin-Agonisten: Nebenwirkungen

Dopamin-Agonisten

- weniger wirksam für motorische Symptome
- mehr unmittelbare Nebenwirkungen

Haupt-Nebenwirkungen von Dopamin-Agonisten

- Tagesschläfrigkeit
- Halluzinationen
- Orthostatische Hypotension
- Kardiale Fibrose*
- Periphere Ödeme
- Übelkeit, Schwindel
- Impuls-Kontroll-Störung

Durch den frühen Einsatz von Dopamin-Agonisten können die L-Dopa-Spätkomplikationen (Dyskinesien) vermindert werden.

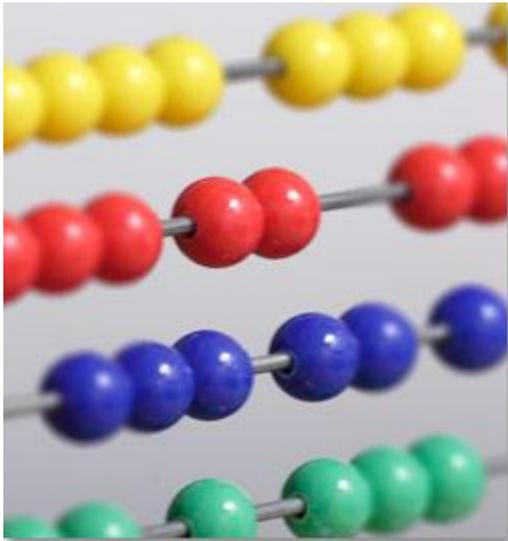
* Bei Ergotalkaloid-Abkömmlingen (Cabergolin, Pergolid)

→ potentiell lebensgefährlich, daher Second-Line-Behandlung

Dopamin-Agonisten: Umrechnungs-Grundsätze

Bei der Umstellung von Dopamin-Agonisten auf Levodopa und umgekehrt können folgende Richtwerte zur Berechnung der Äquivalenzdosen hilfreich sein:

100 mg unretardiertes Levodopa entsprechen ca. 120-130 mg retardiertem Levodopa (CR/DR)



70-80 mg Levodopa + COMT-Hemmer

4 mg Ropinirol

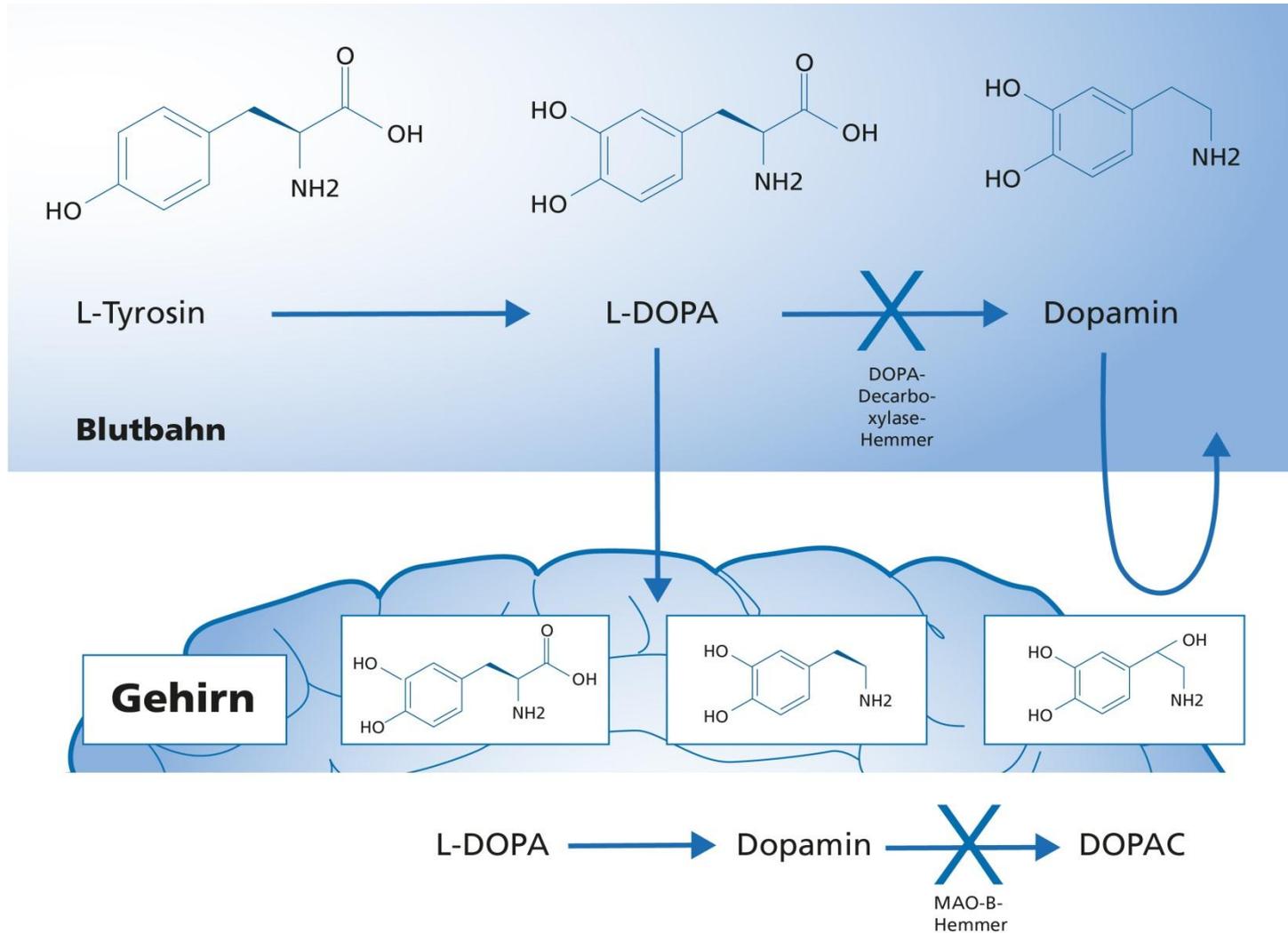
1 mg Pramipexol

4 mg Rotigotin

1-2 mg Cabergolin

1 mg Pergolid

MAO-B-Hemmer: Wirkmechanismus



MAO-B-Hemmer: Klinischer Einsatz

	Selegilin	Rasagilin
Einsatz	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie • Kombinationstherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie • Kombinationstherapie bei End-of-dose-Fluktuationen
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Seltene Erbkrankheiten • Galaktoseintoleranz • Laktasemangel 	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Gabe von Pethidin, Fluoxetin, Fluvoxamin

NMDA-Antagonisten

Substanz

- Amantadin

Geschichte

- Prophylaxe + Frühtherapie grippale Infekte
- Entdeckung als Parkinsontherapeutikum zufällig

Wirkmechanismus

- Unklar, wahrscheinlich Inhibition glutaminerger Überfunktion

Indikation

- Symptomatische Parkinsontherapie, jedoch häufig Wirkverlust innert Monaten
- Levodopa-assoziierte Dyskinesien
- Schwerer Parkinsonismus (i.v.-Therapie)

NMDA-Antagonisten

	per os	i.v.
Substanz	Amantadini Hydrochloridum Amantadin Sulfat	Amantadin Sulfat
Dosierung	200 mg mit jeder Levodopa-Dosis	3 x 100 mg zusammen mit Levodopa
Kontraindikationen	Schwangerschaft, AV-Block Grad II/III, QT-Pathologien, anamnestisch delirantes Syndrom/Psychose, Glaukom	
Vorsichtsmassnahmen	EKG vor Therapiebeginn sowie Wochen 1-3 vorgängig Beurteilung der Nierenfunktion	

Parkinson-Chirurgie: Übersicht

Läsionschirurgie

Thaladotomie, Pallidotomie

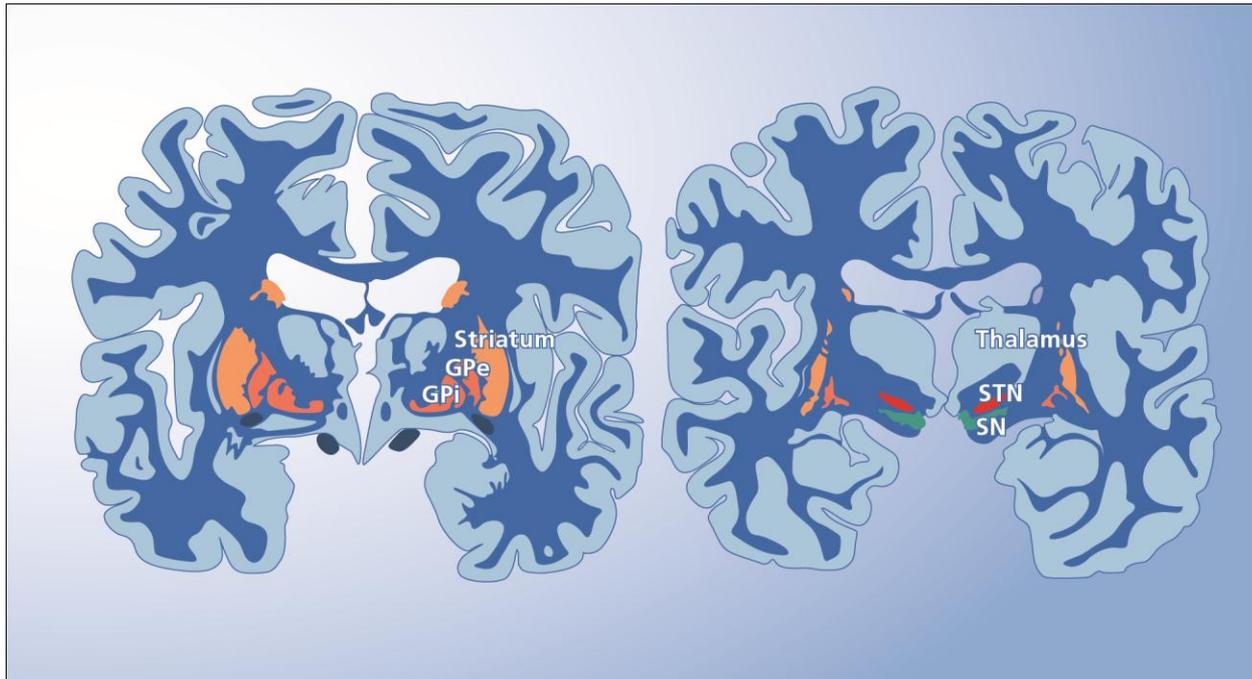
Signifikante motorische Verbesserung, insbesondere bei bilateralen Eingriffen hohe Komplikationsrate – irreversibel

Tiefe Hirnstimulation

Reversibler läsionsartiger Effekt ohne Gewebedestruktion

Indikation: Therapiekomplicationen (Fluktuationen/Dyskinesien),
wenn konservative Behandlungen ungenügend sind.
→ nur bei Ansprechen auf Levodopa

Parkinson-Chirurgie: Anatomie



Zielgebiete der tiefen Hirnstimulation:

GPi Globus pallidus, pars interna

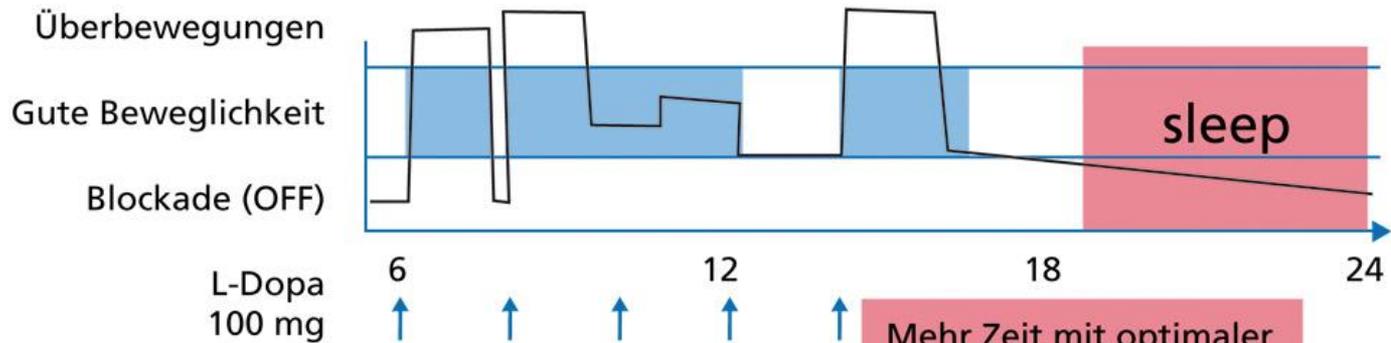
STN Nucleus subthalamicus

Th Thalamus

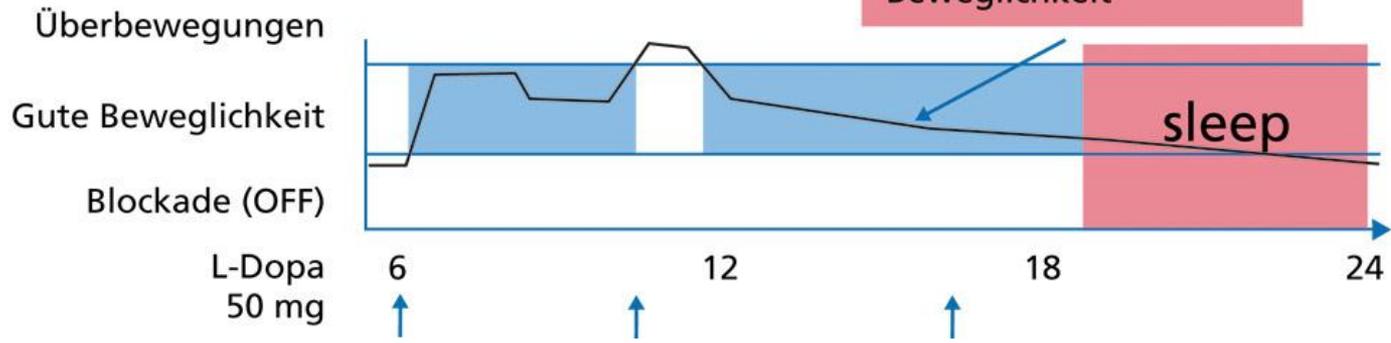
SN Substantia nigra (kein Zielgebiet für Parkinson-Chirurgie)

Parkinson-Chirurgie: Outcome

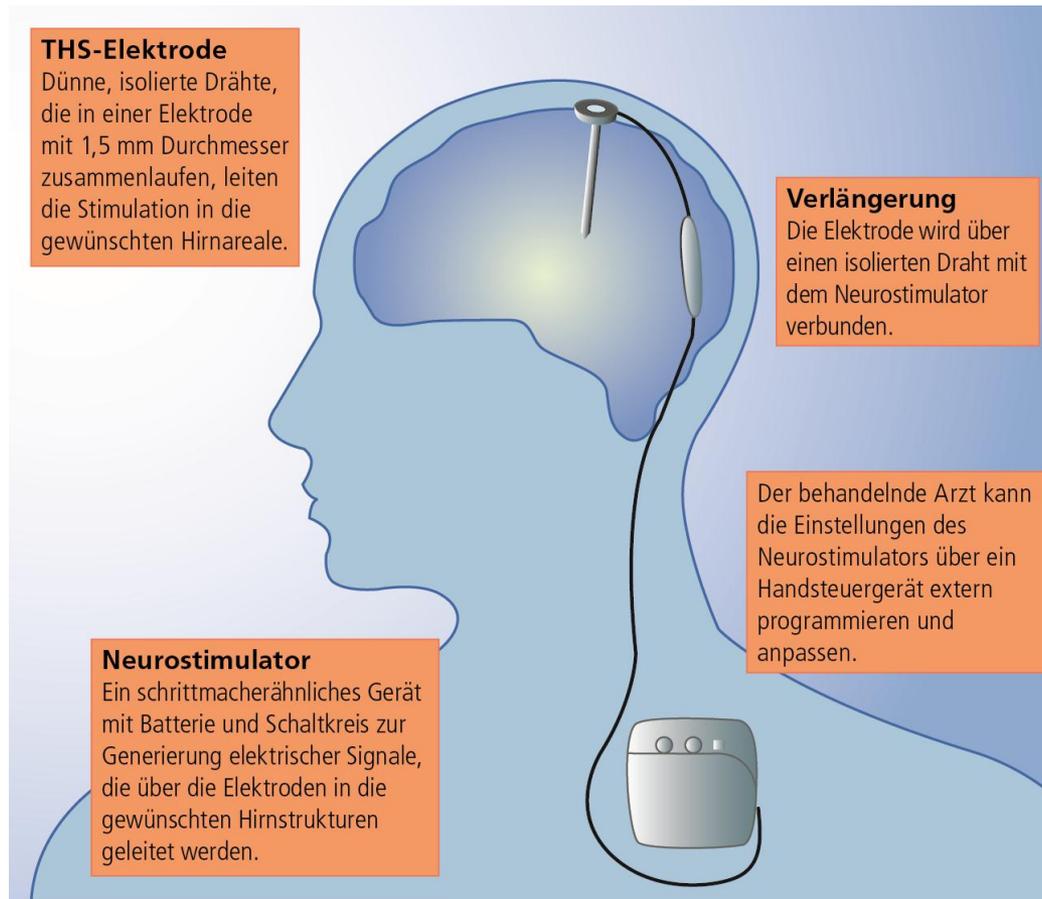
Vor
Operation



Nach
Operation



Parkinson-Chirurgie: Anlage



Parkinson-Chirurgie: Vergleich der Zielpunkte

	Vim Nucleus ventralis intermedius (Thalamus)	GPI Globus pallidus, pars interna	STN Nucleus subthalamicus
Indikation	Tremor	Levodopa-sensibler Morbus Parkinson mit motorischen Komplikationen der Levodopa-Therapie	
Vorteile	Sehr wirksame Verbesserung des Tremors, kommt auch bei hochbetagten Patienten in Frage.	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung von Rigor, Tremor und Bradykinese (bis zu 67% Verbesserung) • Verbesserung der Dyskinesien und Fluktuationen • Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens • Anhaltende Wirkung über mindestens 4–5 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Lebensqualität • dopaminerge Medikation kann reduziert werden • wirksamer als GPI-Stimulation
Nachteile		Übrige Parkinsonsymptome unverändert, Zunahme der Dysarthrie bei bilateraler Stimulation.	Rein symptomatische Therapie, kein Effekt auf nicht-dopaminerge Symptome

Parkinson-Chirurgie im Vergleich zur medikamentösen Behandlung

Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease

A randomized controlled trial [Weaver et al., 2009]

Konklusionen

In dieser randomisierten kontrollierten Studie (in insgesamt 255 Patienten) war die tiefe Hirnstimulation wirksamer als die beste medikamentöse Behandlung bei der Verbesserung der motorischen Behinderung von Patienten mit mittelschweren bis schwerem Parkinson-Syndrom mit motorischen Fluktuationen und ohne signifikante kognitive Einschränkungen.

Parkinson-Chirurgie: EARLY-STIM

EARLY-STIM

Aktuell in Deutschland und Frankreich laufende Studie:

Diese Studie untersucht die Frage, ob Patienten, die zu einem relativ frühen Zeitpunkt mit der Tiefen Hirnstimulation behandelt werden, eine bessere Lebensqualität haben als solche, die nur mit medikamentöser Therapie behandelt werden.

Wichtige Einschlusskriterien:

- Parkinson-Erkrankung
- Überbewegungen seit max. 3 Jahren

Leitung: Prof. G. Deuschl (Kiel, D), für Frankreich koordiniert Dr. M. Schüpbach (Paris/Bern)

Zugrundeliegende Hypothese

Insgesamt bestehen heute erfahrungsgemäss deutliche Hinweise, dass mit der Indikation zur tiefen Hirnstimulation zu lange zugewartet wird, die Patienten also bereits schwere motorische Fluktuationen und nicht-motorische Symptome aufweisen. Diese Patienten profitieren wahrscheinlich weniger als früher operierte Parkinson-Patienten.

Parkinson-Chirurgie: Vor- und Nachteile

Vorteile

- weniger motorische Komplikationen
- mehr Selbständigkeit

Nachteile

- aufwendig, teuer, nur an Zentren*
- Operationsrisiko
- Nebenwirkungen



*Krankenkassen-Zulassung, Stand 05/2011: CHUV Lausanne,
Inselspital Bern, UniversitätsSpital Zürich, Kantonsspital St. Gallen

Intrajenunale Levodopa-Pumpe

In Gel eingebettetes Levodopa:

Mit einer Pumpe über eine Sonde
kontinuierlich in Darm verabreicht

→ konstanter Blutspiegel

Präparat: Duodopa®



Intrajenunale Levodopa-Pumpe: Vor- und Nachteile

Vorteile

- weniger motorische Komplikationen

Nachteile

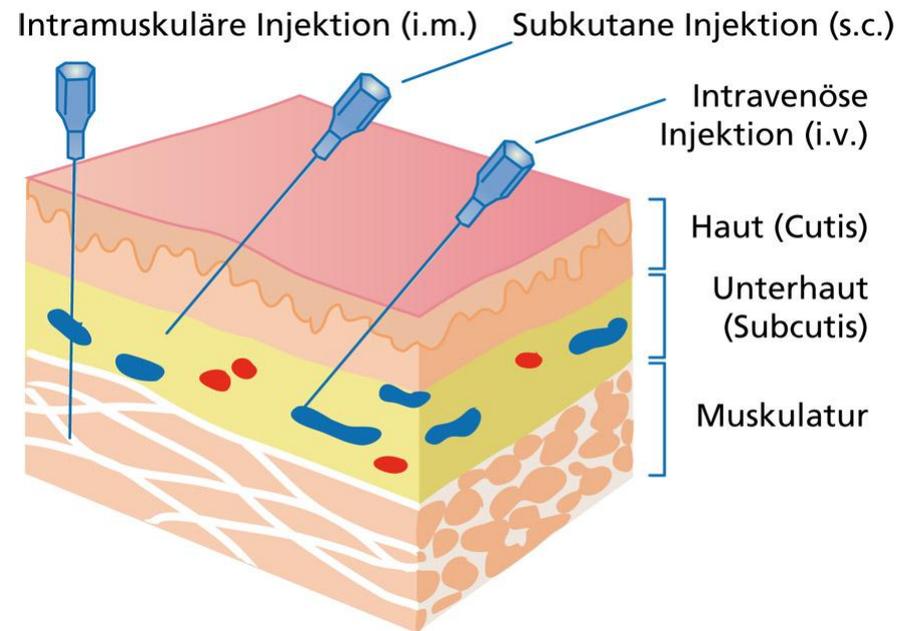
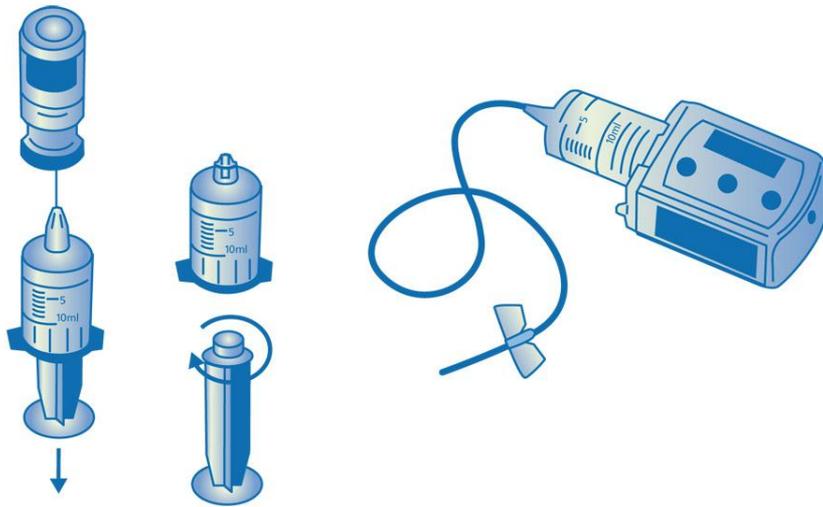
- technisch anspruchsvoll
- grosser pflegerischer Aufwand
- invasiv
- sehr teuer



Subkutane Apomorphin-Pumpe

Apomorphin

- Dopaminagonist
- als Tablette nur schlecht wirksam
- wirkt rasch, aber auch rascher Wirkverlust



Subkutane Apomorphin-Pumpe: Vor- und Nachteile

Vorteile

- weniger motorische Komplikationen
- austestbar („Rettungsmedikament“)

Nachteile

- technisch anspruchsvoll
- grosser pflegerischer Aufwand
- invasiv, Entzündungen
- Dopamin-Dysregulations-Syndrom möglich
- teuer



Wann welche Strategie? Empfehlungen der DGN

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

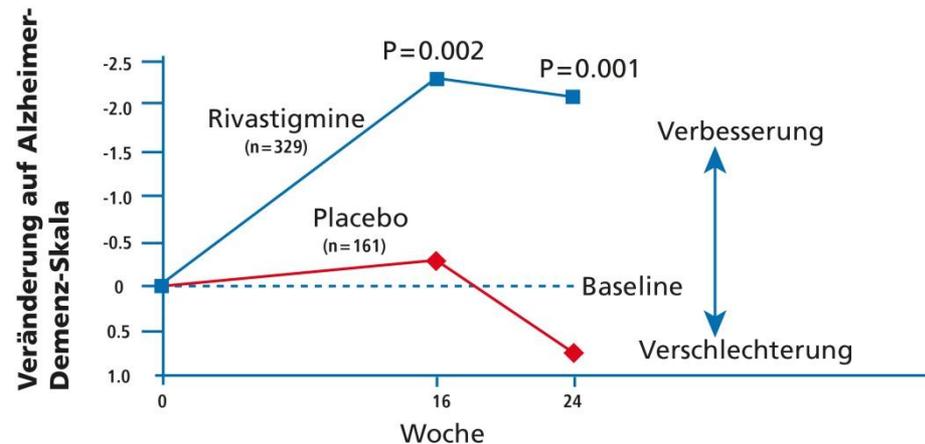
Therapie von nicht-motorischen Symptomen/1

Depression

- Heikel – kann Parkinson-Symptome und kognitive Defizite verstärken
- Dopaminagonisten (v.a. Pramipexol, Pergolid) haben antidepressive Wirkung
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer am häufigsten verwendet; trizyklische Antidepressiva aber wahrscheinlich wirksamer, ebenso Mirtazapin

Demenz

- Acetylcholinesterase-Hemmer
- Als einziges Präparat zugelassen in der Schweiz: Rivastigmin (3-12 mg)



[Emre et al., 2004]

Therapie von nicht-motorischen Symptomen/2

Schlafstörungen

- Insomnie
 - Schlafhygiene, retardierte dopaminerge Therapie nachts, sedierende Antidepressiva
- Tagesschläfrigkeit
 - Dopaminagonisten reduzieren, Modafinil (off-Label), Selegilin (off-Label)
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung
 - Niedrigdosiertes Clonazepam, ggf. Melatonin

Impulskontrolle

- Ungeklärt, Assoziation mit dopaminergem Medikation (insbesondere Dopaminagonisten)

Therapie von nicht-motorischen Symptomen/3

Autonome Funktionsstörungen

- Orthostatische Dysregulation
 - Kompressionsstrümpfe, Salz- und Flüssigkeitsreiche Diät, Oberkörper hochlagern nachts
 - Fludrocortison 0.05-0.2 mg/d, Midodrin 2-3x 2.5mg, Domperidon 3x10-20mg
- Detrusorhyperaktivität
 - Trospiumchlorid 2-3x 10-20mg, Tolteridon 2x2mg, Oxybutynin 2x2.5-5mg (cave: anticholinerge Nebenwirkungen: kognitive Defizite, Psychosen)
 - Sakrale Neuromodulation
- Erektionsstörungen
 - Sildenafil 50mg, Vardenafil 10mg oder Tadalafil 10mg 30-60 min vor Geschlechtsverkehr

Impulskontrolle

- Ungeklärt, Assoziation mit dopaminerger Medikation (insbesondere Dopaminagonisten)

Therapie von nicht-motorischen Symptomen/4

Autonome Funktionsstörungen

- Obstipation
 - Ausreichend Flüssigkeits- und Ballaststoff-Zufuhr, ausreichend körperliche Aktivität
 - Macrogol (Transipeg) 1-3 Sachets

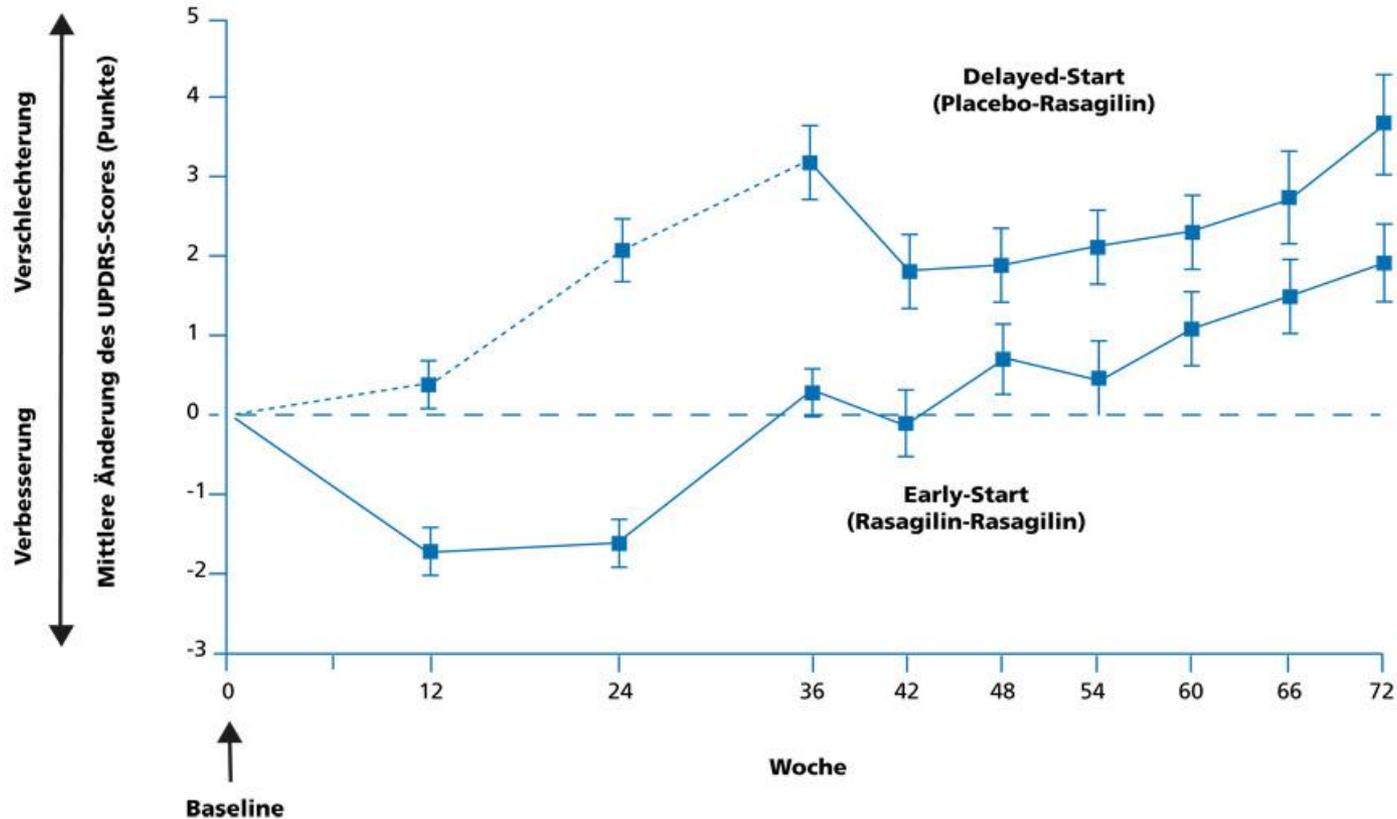
Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Neuroprotektion

MAO-B-Hemmer Rasagilin: «delayed start study» ADAGIO

Rasagilin 1 mg/Tag



[Olanow et al., 2009]

Neuroprotektion: ist es die Substanz?

Auch bei Dopaminagonisten gibt es möglicherweise einen Krankheitsverlauf-modulierenden Effekt.

CLINICAL TRIALS

SECTION EDITOR: IRA SHOULSON, MD

ARCHIVES EXPRESS

Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease

Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators

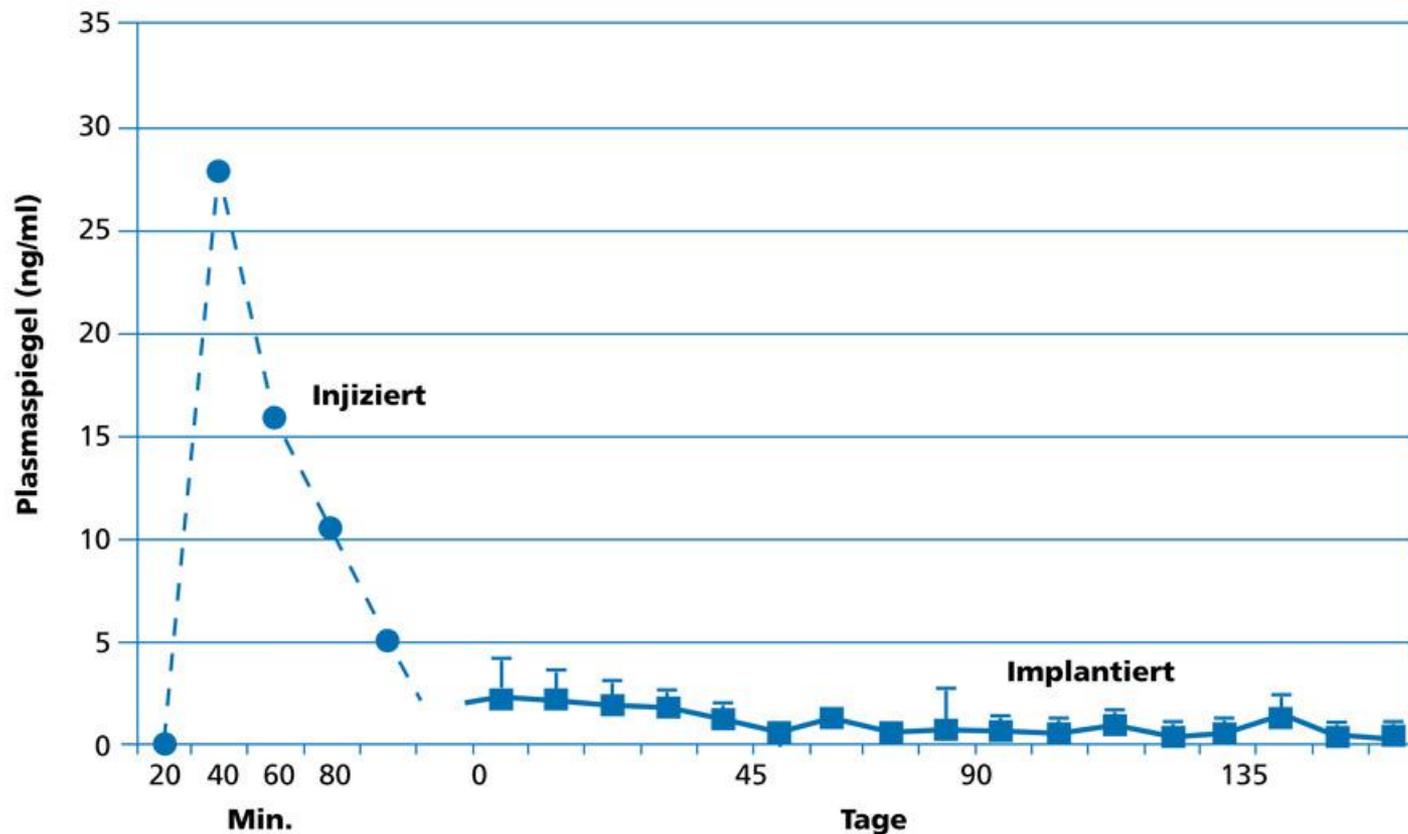
Therapiebeginn mit Pramipexol vs. Levodopa:

Nach 6 Jahren

- gleichermassen ausgeprägte motorische Behinderung
- weniger motorische Komplikationen
- weniger Tagesschläfrigkeit unter Levodopa

Neuroprotektion: ist es die Wirkdauer?

Kontinuierliche dopaminerge Stimulation vermindert motorische Komplikationen in einem Affen-Modell



Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	09
3. Klassifikation	12
4. Pathologie und Pathophysiologie	14
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	22
6. Diagnose und Differentialdiagnose	36
7. Therapie	53
8. Prognose	99
9. Referenzen	103

Referenzen/1

Aarsland et al. Mov Dis 2005.

Arzneimittelkompendium der Schweiz 2008

Bekris et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 2010

Bibbiani F, Costantini LC, Patel R, Chase TN. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. Exp Neurol 2005; 192: 73-8.

Bloch et al. Neuropath Appl Neurobiol 2006.

Braak H, et al. J Neural Transm 2003;110:517-536.

Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, et al. TC-INIT Study Group. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. Eur Neurol 2005;53:197-202.

Brooks DJ, Sagar H, and the UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1071–1079.

Calme DB, Snow Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. Ann Neurol 1992;32:125-127.

Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Bewegungsstörungen in der Neurologie, Thieme Verlag 1996.

Davis GC, et al. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. J Psychiatr Res 1979;1:249-254.

Emre et al., 2004

Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. Die Parkinson-Krankheit. Springer-Verlag, 4. Auflage 2007.

Gilman et al., Neurology 2008.

Hernan MA, et al. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2002;52:276-284.

Herting B, Schulze S, Reichmann A, et al. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease, J Neurol 2008;255:367-70.

Hoehn, MM, Yahr, MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427.

Holroyd et al. Neurology 2000

Hoops S, Nazem S, Siderow AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. Neurology 2009; 73: 1738-45.

Referenzen/2

Horstink et al. Eur J Neurol 2006.

Hufschmidt A, Lücking CH, Neurologie compact. Thieme Verlag, 4. Auflage 2006.

Koller W, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. Neurology 1990;40:1218-1221.

Kuhn W, et al. High prevalence of parkinsonism after occupational exposure to lead-sulfate batteries. Neurology 1998;50:1885-1886.

Lang, Park Relat Disord 2007

Litvan et al., Neurology 1996.

Magerkurth et al., Clin Auton Res 2005

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

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. Neurology 2009; 72(10): 886–92.

Mutch WJ, et al. Parkinson's disease: disability, review and management. Br Med J 1986;293:675-677.

Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. Ann Neurol 1995;38:771-7.

Olanow W, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009; 361: 1268-1278.

Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993;328:176-83.

Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002;59:1937-43.

Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease (ELLDOPA). N Engl J Med 2004;341:298-308.

Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. Arch Neurol 2009; 66: 563-70.

Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). Acta Neurol Scand 2002;105:245-55.

Poryazova et al., Arch Neurol 2007

Priyadarshi A, et al. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. Neurotoxicol 2000;21:435-440.

Referenzen/3

Probst, Tolnay et al. Eur J Neurol 2008.

Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, et al. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early Parkinsonian patients treated with levodopa. Eur J Neurol 1999;6:141-50.

The Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22(1):14-9.

Vilariño-Güell et al., Am J Hum Genet 2011.

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 63-73.

Weintraub et al. Am J Manag Care 2008.

Williams et al., Mov Disord 2005

Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol 2009; 8: 270-279.