
3.2 Basalganglienerkrankungen und Grenzgebiete

J. JÖRG

3.2.1	Parkinson-Krankheit	212
3.2.2	Hyperkinetisch-hypotone Syndrome	250
3.2.2.1	Medikamentöse Hyperkinesien und Parkinsonoid	250
3.2.2.2	Dystonien	253
3.2.2.3	Chorea Huntington und choreatische Syndrome	259
3.2.2.4	Stammganglienverkalkung	261
3.2.3	Myoklonien	262
3.2.4	Tremor	263
3.2.4.1	Physiologischer Tremor	264
3.2.4.2	Essentieller Tremor	264
3.2.4.3	Orthostatischer Tremor	265
3.2.4.4	Zerebellärer Tremor (Intentionstremor)	266
3.2.4.5	Mittelhirntremor („Nucleus-ruber-Tremor“ oder „Holmes-Tremor“)	266
3.2.4.6	Psychogener Tremor	266

Die subkortikal gelegenen Basalganglien umfassen das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens), den Globus pallidus, den Nucleus subthalamicus und die dopaminerge Substantia nigra pars compacta. Neurologisch weisen die Erkrankungen der Basalganglien ein Zuwenig (z.B. Parkinson-Krankheit) oder ein Zuviel (z.B. Dystonien, Chorea) an willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen auf.

3.2.1 Parkinson-Krankheit

Definition

Bei der Parkinson-Krankheit (Synonyma: Morbus Parkinson, idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS) handelt sich um ein Dopaminmangel-Syndrom mit Betroffensein des nigrostriatalen Systems; es zeichnet sich durch Störung der willkürlichen und unwillkürlichen Bewegung mit Bewegungsverarmung, Rigor, gestörten Stellreflexen und Ruhetremor aus.

Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit betrifft 3 % der über 80-Jährigen, 1 % der über 60-Jährigen und 0,5 % der über 50-Jährigen.

Die *Prävalenz* der Parkinson-Krankheit liegt in Europa und Nordamerika bei etwa 100–200/100 000 Einwohner. Diese Prävalenzzahl reflektiert sowohl die Zahl von Neuerkrankungen als auch die Lebenserwartung nach Erkrankungsbeginn. Die Lebenserwartung nach Diagnosestellung liegt bei ca. 15 Jahren. Die Prävalenz ist bei den über 65-Jährigen bei 2–3 % Parkinson-Kranker; untersucht man die Prävalenz in den Altersheimen, liegt die Prävalenz bei 9 %.

Die *Inzidenz* (Neuerkrankungen pro Jahr) liegt jährlich bei 15–20 auf 100 000 Einwohner. Männer und Frauen erkranken gleich häufig, Männer aber früher. Neuerkrankungen treten bei 5–10 % vor dem 40. Lebensjahr, bei 30 % vor dem 50. Lebensjahr auf. Im Mittel beginnt die Parkinson-Krankheit mit 61,6 Jahren (Jörg 2000).

Klinik

Kardinalsymptome sind Brady- und Hypokinese, Rigor, Ruhetremor (4–6/s) und Störung der Stell- und Haltungsreflexe (Pulsationsphänomene). Häufige Begleitsymptome sind vegetative Störungen (arterielle Hypotonie, Hyperhidrosis, Hypersalivation, Obstipation, Dysurie, Salbengesicht) und psychische Symptome (Bradyphrenie, Depression, in 20 % Demenzentwicklung als „Parkinson-Demenz-Komplex“). Die Symptomausgestaltung ist sehr variabel, asymmetrische Entwicklungen (Hemiparkinson) sind typisch, organische Depressionen können Jahre der Hauptsymptomatik vorausgehen.

Zu dem Ruhetremor kann ein Halte- und Aktionstremor hinzukommen, okulogyre Krisen finden sich nur beim postenzephalitischen Parkinson oder dem Parkinsonoid.

Gegen Morbus Parkinson und für ein symptomatisches Parkinson-Syndrom (u. a. MSA) sprechen Gangstörung und zahlreiche Stürze im Frühstadium, rasche Progression, fehlendes oder rasch nachlassendes Ansprechen auf L-Dopa und zusätzliche Symptome wie zerebelläre oder Pyramidenbahnzeichen, frühe oder schwere Demenz sowie Sprech- und Schluckstörung in der Frühphase. Unilateraler Parkinsonbeginn zusammen mit Apraxie und Alien-hand-Zeichen spricht für eine kortikobasale Degeneration (CBD), im Vordergrund stehende Demenz mit frühen Myoklonien ist für die Lewy-Body-Demenz typisch, ausgeprägte posturale Instabilität mit Stürzen im Frühstadium ist charakteristisch für die PSP.

Die klinische Symptomatik wird nach verschiedenen Bewertungsskalen erfasst, bewährt haben sich die Hoehn und Yahr-Skala, die Webster-Rating-Skala oder die Columbia Rating Scale (s. folgende Übersicht).

Parkinson-Stadien. (Nach Hoehn u. Yahr 1967)

- Stadium 1: Unilaterale Erkrankung, keine oder nur minimale Beeinträchtigung
- Stadium 2: Bilaterale Erkrankung oder Einbeziehung von Kopf und Rumpf; keine Störung der Standfestigkeit oder des Gleichgewichts

- Stadium 3: Beginnende Gleichgewichtsstörungen (beim Umdrehen, beim Gehen mit geschlossenen Augen, Pro- oder Retropulsionstest positiv). Mäßige funktionelle Störungen bei noch völliger Unabhängigkeit und bedingter Arbeitsfähigkeit. Die Behinderung ist leicht bis mäßig.
- Stadium 4: Voll ausgebildetes Syndrom mit starken Funktionsstörungen, in Alltagsverrichtungen beginnende Hilfsbedürftigkeit, das Gehen ist noch gerade ohne Unterstützung möglich. Es besteht aber eine insgesamt starke Behinderung.
- Stadium 5: Der Patient ist ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl oder das Bett angewiesen.

Prognose

Die Prognose ergibt sich aus der Parkinson-Ursache, der Syndromart, dem Krankheitsstadium, dem Alter und den Begleiterkrankungen.

Morbus Parkinson mit halbseitigem Beginn und mit guter L-Dopa-Ansprechbarkeit zeigt eine günstigere Prognose; der Tremor-Dominanz-Typ führt seltener zu einer dementiellen Entwicklung. Aus der prämorbidem Persönlichkeit (oft bestehen Fleiß, Zuverlässigkeit, Gewissenhaftigkeit mit hoher Compliance, Genussunfähigkeit) ist nicht auf den Krankheitsverlauf zu schließen.

Intraindividuell ist die Prognose sehr unterschiedlich, Stillstände initial progredienter Verläufe sind keinesfalls ungewöhnlich. Die medikamentöse Therapie insbesondere mit L-Dopa hat die Lebensqualität entscheidend verbessert, die Invalidität um Jahre hinausgeschoben und die Lebenserwartung der der Normalbevölkerung nahezu angeglichen. Im Gegensatz zum Morbus Parkinson des Älteren ist beim Young-onset-Parkinson aber die Lebenserwartung deutlich verkürzt.

Die Effektivität der therapeutischen Maßnahmen lässt meist nach 3–5 Jahren nach und es kommt nach mehrjähriger medikamentöser Therapie in Abhängigkeit von Therapiedauer und Medikamentendosis zu einer Häufung von medikamentenabhängigen Nebenwirkungen. Diese werden teilweise durch Manifestierung von Begleiterkrankungen so stark, dass insbesondere bei symptomatischen Parkinsonformen (SAE) Absetzen von Parkinson-Medikamenten hilfreicher als Weitergabe sein kann.

Das Überlebensrisiko ist besonders bestimmt von Alter und dem Hoehn- und Yahr-Stadium; Haupttodesursache sind Pneumonien (Morgante et al. 2000). Im Gegensatz zu jüngeren Parkinsonpatienten besteht beim Älteren deutlich häufiger eine Komorbidität, wobei neben Diabetes mellitus, orthostatischer Hypotonie oder Hypercholesterinämie besonders eine hinzukommende Demenz vom Alzheimer- oder vaskulären Typ (SAE) prognostisch und therapeutisch relevant ist.

Ätiologie

Die Ursache des IPS ist unbekannt, diskutiert wird eine genetische Komponente (z. B. Mutationen des alpha-Synuclein-Gens auf Chromosom 4 oder Chromosom 2) sowie Umwelteinflüsse (z. B. virale Infektionen, Herbizide, Nahrungsmittel).

Neben dem primären (idiopathischen) Parkinson-Syndrom (IPS oder Morbus Parkinson) werden sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome und Parkinson-Syndrome bei neuronalen Systemdegenerationen unterschieden

(s. folgende Übersicht). 80–85 % aller Parkinson-Syndrome zählen zum Morbus Parkinson; er tritt sporadisch auf. Zwillingsuntersuchungen zeigten keinen Unterschied zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen. Das Alter selbst ist keine Ursache für eine Parkinson-Manifestation.

Parkinson-Syndrome als Folge vaskulärer, metabolischer oder entzündlicher Läsionen der Substantia nigra und ihrer Regelkreise sind eher selten, die Ursache der MSA-Formen bleibt Spekulation. Den Morbus Parkinson, die MSA und die Lewy-Körperchen-Demenz zählt man auch zu den Synucleinopathien, da sie in bestimmten Neuronen das unlösliche α -Synuclein-Protein, ein Vorläufer der Lewy-Körperbildung, aufweisen (Galvin et al. 2001).

Der IPS weist einen Tyroxinhydroxylasemangel in speziellen Nigra-Neuronen auf, der konsekutiv zu einem Dopaminmangel führt. Das Methyl-Phenyl-Tetrahydropyridin (MPTP) wird in dopaminergen Neuronen von MAO-B zu

Klassifikation der Parkinson-Syndrome

1. Primäre (idiopathische) Parkinson-Syndrome (Morbus Parkinson)
2. Sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome
 - metabolisch (M. Wilson, M. Fahr, Hyoparathyreoidismus)
 - medikamentös:
 - a) Dopamin-Antagonisten:
 - Neuroleptika (außer atypische)
 - Tiaprid
 - Metoclopramid (andere Emetika)
 - b) Präsynaptische Antagonisten
 - Reserpin, Tetrabenazin
 - Alpha-Methyl-Dopa
 - c) Kalziumantagonisten
 - Flunarizin
 - Cinnarizin
 - d) Lithium
 - infektiös (Lues, Borreliose, AIDS-Enzephalopathie)
 - postenzephalitisch (Enzephalitis lethargica)
 - toxisch (Mangan, CO, CS₂, Pb, Hg, Zyanid, MPTP, Methanol)
 - vaskulär (arteriosklerotisch bei subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie, SAE), Stammganglieninfarkte oder -blutungen
 - posttraumatisch („punch drunk state“ der Boxer)
 - Gehirntumor
 - Hydrozephalus internus malresorptivus
3. Neuronale Systemdegeneration mit Parkinson-Syndrom
 - Multisystematrophien:
 - Shy-Drager-Syndrom (SDS)
 - Olivo-ponto-cerebelläre Atrophie (OPCA)
 - Striatonigrale Degeneration (SND)
 - progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - kortikobasale Degeneration (CBD)
 - Parkinson-Demenz-Komplex
 - diffuse Lewy-Körperchen-Demenz (DLBD)
 - Chorea Huntington (Westphal-Variante)

dem toxischen MPP umgewandelt und führt dann zum nigro-striatalen Neuro-nenuntergang. MAO-B-Hemmer können im Tierversuch die Umwandlung zu MPP blockieren. MPP ähnelt pharmakologisch dem Insektizid Paraquat und technischen Lösungsmitteln und lässt daher toxische Zusammenhänge einer Parkinson-Entstehung vermuten.

Pathophysiologie

Der Dopaminmangel in den striatalen Nervenenden ist beim IPS Folge der De-generation melaninhaltiger Neurone der Substantia nigra (nigrostriatale inhi-bitorische dopaminerge Bahnen) und des Locus coeruleus mit sekundärem Tyrosinhydroxylasemangel. Liegt bei 70–80% der Nigra-Neurone ein Funk-tions- oder Strukturverlust vor, kommt es zur klinischen Manifestierung des Parkinson-Syndroms (Abb. 3-4). Die nigrale Nervenzelldegeneration geht mit der Bildung charakteristischer zytoplasmatischer Einschlusskörperchen, sog. Lewy-Körper, einher, die Ursache der Degeneration ist unbekannt.

Der Dopaminmangel führt zur Überaktivität der cholinergen Interneurone im Striatum und der glutamatergen Verbindung vom Nucleus subthalamicus zum Globus pallidus internus. Der Dopaminabbau durch das erhöht nachweis-bare MAO-B setzt H_2O_2 frei; der Zerfall von Wasserstoffperoxyd führt zur Bil-dung von freien Radikalen, welche für die progrediente Degeneration der Neu-rone mitverantwortlich sein sollen (Riederer 1995).

Durch das Übergewicht der exzitatorischen Aminosäure Glutamat nimmt auch der Kalziumeinstrom in die nigralen Neurone stark zu, was zur schnelleren Degeneration der nigralen Neurone führt.

Diagnostik

Ein *idiopathisches Parkinson-Syndrom* (IPS) liegt bei ca. 80% der Parkinson-Erkrankten dann vor, wenn mindestens 2 der 4 Kardinalsymptome einschließ-

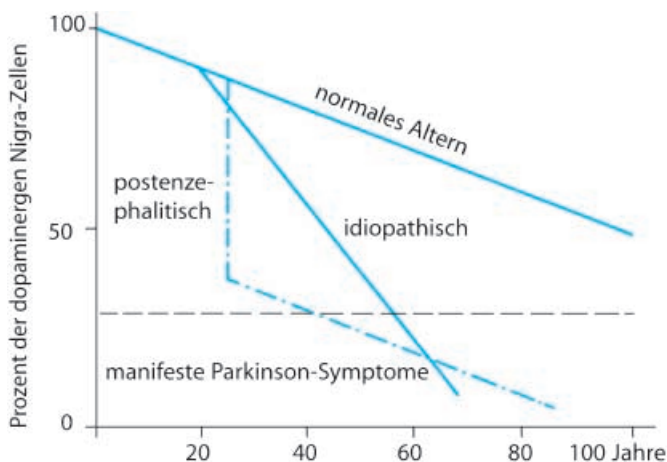


Abb. 3-4. Schema über die Manifestierung des Parkinson-Syndroms

lich eine Bradykinese zu finden sind, eine Seitenasymmetrie besteht, L-Dopa oder Apomorphin 1–5 mg s.c. ausgezeichnet ansprechen, keine weiteren neurologischen Defizite (keine positiven Pyramidenbahnzeichen etc.) bestehen und im CCT, MRT und EEG keine Normabweichungen vorliegen.

Der *juvenile Parkinson* beginnt vor dem 21. Lebensjahr, der „Young-onset-Parkinson“ vor dem 40. Lebensjahr, und zeigt einen Rigor-Akinese-Dominanz-Typ mit langsamer Progredienz und ohne psychische oder autonome Störungen; sie sprechen gut auf L-Dopa an, zeigen aber oft Dyskinesien und Fluktuationen und sind in 15 % familiär gehäuft.

Der *senile Parkinson* beginnt ab dem 70. Lebensjahr, zeigt alle typischen Kardinalsymptome und spricht gut auf L-Dopa an; die Manifestierung nach längerer Bettruhe ist typisch (Jörg 2000).

Der vaskuläre Parkinson zeigt bevorzugt Gangstörungen, geht oft mit einem arteriellen Hypertonus einher, positive Pyramidenbahnzeichen sind möglich und im CT sind hypodense Läsionen im Bereich der weißen Substanz oder den Basalganglien typisch. Alternative Bezeichnungen sind Binswanger-Enzephalopathie oder subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), die Ansprechbarkeit auf L-Dopa ist von Ausnahmen abgesehen schlecht (Mark et al. 1995; Trenkwalder et al. 1995).

Zur *Diagnostik* zählen klinische Tests (Finger-Tapping, Pendeltest, Graphietest), CCT (vaskulär, Aresorptivus, Tumor, Atrophie), MRT (T2-gewichtet), Kupferstoffwechsel bei <50-Jährigen (Abschn. 3.10.2.5), EEG, FP-CIT- und IBZM-Spect, I-MIBG-myokardiale Szintigraphie, Liquorentnahmetest bei Aresorptivus-Verdacht und Liquor (bei schneller Symptombildung).

Das FB-CIT-Spect erlaubt die Beurteilung des präsynaptischen Dopamintransports und ist beim essentiellen Tremor und vaskulären Parkinson normal, beim IPS, PSP, MSA und DLBD aber pathologisch (Leenders 2000).

Die IBZM-Bindung im Spect mit Darstellung der postsynaptischen D2-Rezeptordichte ist beim unbehandelten IPS normal, bei der MSA oder PSP zeigt sich dagegen ebenso wie beim Parkinsonoid eine verminderte Dopamin-D2-Rezeptorbindung im Striatum (Oertel 1994).

Das PET mit 18-Fluor-Dopa zeigt die präsynaptische L-Dopamin-Verarmung und ist beim IPS und MSA pathologisch; das Racloprid-Spect sowie Racloprid-PET stellt die D2-Rezeptoren dar, welche z.B. unter Neuroleptikagaben reduziert und beim Morbus Parkinson normal sind.

Das MIBG-Spect des Herzens erlaubt die Beurteilung der postganglionären sympathischen Innervation und ist im Gegensatz zu Gesunden, Patienten mit MSA, CBD, PSP oder essentiellen Tremor schon im Stadium I nach Hoehn u. Yahr oft pathologisch im Sinne einer peripheren sympathischen Dysfunktion.

Im MRT lässt sich in T2-Gewichtung beim IPS Eisen im Nucleus ruber und der Substantia nigra darstellen. Bei der MSA kann sich ein hyperintenser putaminaler Randsaum zeigen, die PSP geht mit ausgeprägter Atrophie und Hyperintensität des Mittelhirns einher (Schrag u. Quinn 2000).

Die magnetisch evozierten Potenziale (MEP) sind im Gegensatz zu VEP und SSR normal, das P300 zeigt oft Amplitudenreduktionen und/oder Latenzverzögerungen. Ein peripher neurogenes Muster zeigt sich im EMG des M. sphincter ani bei der MSA, selten aber beim IPS.

Zu den pharmakologischen Tests zählen:

1. Oraler L-Dopa-Test: 200–400 mg L-Dopa mit DDC gelöst (z.B. isicom100-Suspension) unter Motilium-Schutz (3-mal 20 mg/Tag, beginnend 2 Tage vor dem Test).
2. Apomorphintest: 2–10 mg s.c. unter Domperidon-Schutz (3-mal 20 mg Motilium = 3-mal 2 Tbl.).

Differenzialdiagnose

Gangstörung bei frontalem Tumor oder Normaldruckhydrozephalus, Depression, Chorea (Westphal-Typ), Jakob-Creutzfeld-Erkrankung, Hallervorden-Spatzschke-Krankheit, Demenz-Syndrome (Alzheimer-Demenz, Lewy-Demenz), Schmerzsyndrome (Diskopathie, Arthralgie, Polymyalgia rheumatica), andere Tremorformen (essentieller Tremor), Multiinfarkt-Syndrome, Morbus Wilson.

Therapie

Der *Behandlungsplan* wird wesentlich von folgenden Merkmalen bestimmt:

1. der Ursache des Parkinson-Syndroms,
2. dem biologischen Alter,
3. den Begleiterkrankungen,
4. der Schwerpunktsymptomatik des Parkinson-Syndroms.

Die Behandlungsstrategie umfasst medikamentöse, physiotherapeutische, neuropsychologische und psychosoziale Maßnahmen (Übersicht).

Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms

- I. Ursachenbezogen
- II. Symptombezogen:
 1. medikamentös
 2. Physiotherapie:
 - Krankengymnastik, Massage,
 - Verhaltenstraining.
 3. Ergo- und Logotherapie
 4. Neuropsychologische Therapie
 5. Operativ:
 - stereotaktisch,
 - Elektrostimulation von Thalamus, Globus pallidus oder N. subthalamicus,
 - Drainageoperation (PHD-Drainage).
 6. Psychosoziale Maßnahmen

Therapieziel ist bei einer optimalen Wirkung eine möglichst geringe Menge von Arzneimitteln; im Vordergrund steht immer die Unterstützung des gestörten dopaminergen Systems, an zweiter Stelle aber auch die Hemmung des glutamatergen Systems. Werden L-Dopa-Präparate nötig, ist eine pulsatile Gabe zu vermeiden und zur Erlangung einer möglichst geringen Tagesdosis eine Kombi-

nationstherapie mit anderen Parkinsonsubstanzgruppen (Tabelle 3-7) zu bevorzugen. Immer ist individuell zu dosieren und einschleichend einzustellen.

Eine medikamentöse Therapie ist immer dann zu beginnen, wenn der Patient in seinen täglichen Aktivitäten subjektiv und objektiv behindert ist. Sie hat aber nicht zum Ziel, sämtliche Symptome vollständig zum Verschwinden zu bringen, da damit meist zu hohe und auf lange Sicht komplikationsreiche Dosierungen erforderlich würden.

Neurochirurgische Verfahren wie insbesondere die Elektrostimulationen am Nucleus subthalamicus, Thalamus oder Globus pallidus sind bei Therapie-resistenz des Tremors, des On-off-Phänomens oder den Dopa-Dyskinesien zu erwägen (s. S. 247).

A. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung wird von 7 Wirkstoffgruppen bestimmt (Abb. 3-5). Während Amantadine in die Verwertung des Dopamins an der Synapse dopaminerger Neuronensysteme eingreifen und das glutamaterge System inhibieren, ist L-Dopa als reine Substitutionstherapie anzusehen und ihr Wirkungseffekt auf funktionstüchtige nigrostriatale Neurone angewiesen. Dopaminagonisten setzen demgegenüber postsynaptisch an und verlieren daher beim Verlust der präsynaptischen Neurone nicht ihre Wirkung. Anticholinergika gleichen das cholinerge Übergewicht im Striatum aus. Leider kann keine Medikamentengruppe, auch nicht L-Dopa, COMT-Hemmer, Budipin oder die MAO-B-Hemmer, das Fortschreiten des degenerativen Prozesses unterbrechen oder verlangsamen.

1. Anticholinergika

Indikation. Mittel der 1. Wahl sind sie bei im Vordergrund stehendem Tremor und Rigor oder vegetativen Begleitsymptomen; eine zusätzliche L-Dopa-Therapie ist nur bei deutlicher Hypokinese indiziert. Der Einfluss der Anticholinergika auf die Akinese ist gering, Biperiden in Retardform kann beim On-off-Phä-

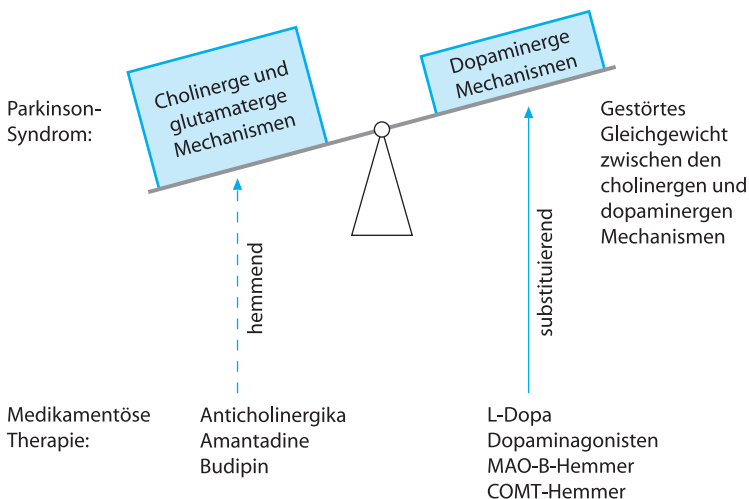


Abb. 3-5. Schematische Einteilung der medikamentösen Therapie

nomen sehr hilfreich sein. Steht der Tremor ganz im Vordergrund, sind von den Anticholinergika Bornaprin und Metixen am wirksamsten; als Alternativen dienen auch Betarezeptorenblocker, Clonazepam, Budipin, Clozapin oder Primidon (s. S. 235). Im Vollstadium eines Morbus Parkinson können Anticholinergika mit allen anderen Parkinsonmedikamenten kombiniert werden und einen zusätzlichen therapeutischen Effekt haben.

Bei über 65-Jährigen ist mit Rücksicht auf die Nebenwirkungen eine routinemäßige Empfehlung umstritten; wir setzen sie in Abhängigkeit von der Symptomatik und nicht vom kalendarischen Alter ein (Koller et al. 1994).

Handelsnamen und Einstellung. Bevorzugt werden synthetische Anticholinergika wie Biperiden (Akineton), Metixen (Tremarit), Bornaprin (Sormodren) und Trihexyphenidyl (Artane). Die Einstellung erfolgt mit der kleinsten Dosis, z.B. 2-mal 1 mg/Tag Biperiden mit langsamer wöchentlicher Steigerung bis zu einer Maximaldosis von 3-mal 4 mg Akineton retard. Immer ist die Maximaldosis individuell zu bestimmen, sie liegt für Biperiden zwischen 1,25 und 15 mg/Tag (Tabelle 3-7).

Bei deutlichem Speichelfluss ziehen manche Patienten das Hautpflaster Scopolamin-Derm (hinter dem Ohr applizierbar) vor.

Kombinationen mit allen anderen Parkinson-Substanzgruppen sind möglich.

Nebenwirkungen. Nausea, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörung, Miktionsstörung bis Harnverhalt (Antidot ist Carbachol: Doryl), psychische Störungen mit Gedächtnisstörungen und Entwicklung von exogenen Psychosen (anticholinerges Delir), Zunahme einer Demenz, Engwinkelglaukom, Hypotonie, Tachykardie. Eine Induktion irreversibler dementiver Prozesse ist nicht zu befürchten.

Kontraindikationen

- Magendarmtrakt – Motilitätsverlangsamung,
- Tachyarrhythmien,
- schwere organische Psychosyndrome oder Psychosen,
- Demenzen,
- erhöhte Anfallsbereitschaft.

Abruptes Absetzen. Entzugsspsychose mit psychomotorischer Unruhe, Schweißausbrüchen und Kreislaufstörungen.

2. NMDA-Antagonisten

a) Amantadine

Indikation. Mittel der 1. Wahl sind Amantadine als Glutamatantagonisten im Frühstadium bei gering ausgeprägtem Parkinson-Syndrom mit Behinderung der Feinmotorik sowie in Infusionsform bei einer akinetischen Krise. Da Amantadine die Freisetzung von Dopamin erleichtern und seine präsynaptische Wiederaufnahme hemmen, kann die initiale Symptomverbesserung der Hypokinese

Tabelle 3-7. Anti-Parkinson-Medikamente

Substanzklasse	Arzneistoff	Präparat	Menge/Tablette
Anticholinergika	Biperiden	Akineton	2 mg
		Akineton retard	4 mg
		Akineton i. v.	5 mg/1 ml
		Sormodren	4 mg
	Bornaprin-HCl	Tremarit	5 mg
	Metixen-HCl	Tremarit bitabs	15 mg
	Trihexyphenidyl	Artane	2 mg
		Artane retard	5 mg
NMDA-Antagonisten			
a) Amantadine	Amantadinsulfat	PK-Merz	100 mg
		Tregor	100 mg
		PK-Merz forte	150 mg
		PK-Merz-Infusion	200 mg/500 ml/ 25 g Fruktose
	Amantadin-HCl	Symmetrel	100 mg
		Adekin	100 mg
		Amantadin-Ratiopharm	100 mg
	Memantine-HCl	Akatinol Memantine	10 mg
b) Budipin	Budipin	Parkinsan	10/20/30 mg
L-Dopa	L-Dopa	Brocadopa	125, 250, 500 mg
		L-Dopa-Ratiopharm	250, 500 mg
L-Dopa/DDC-Hemmer	L-Dopa/Benserazid	Madopar 62,5	50/12,5
		Madopar 125 T	100/25
		Madopar 250 Tbl.	200/50
		Madopar Depot	100/25 retard
		Madopar LT 125	100/25 solub.
		Nacom 100	100/25
	L-Dopa/Carbidopa	Nacom 250	250/25
		Nacom 100 retard	100/25 retard
		Nacom 200 retard	200/50 retard
		Striaton	200/50
		isicom 100 mg	100/25
		isicom 250 mg	250/25
	Selegiline	Antiparkin	5 mg
		Deprenyl	5 mg
		Amindan	5 mg
		Movergan	5 mg
Dopamin-Agonisten	Apomorphin	Apomorphin	2–10 mg s. c.
	Bromocriptin	Pravidel	2,5/5/10 mg
		Kirim	2,5 mg
	Lisurid	Dopergin	0,2/0,5 mg
	Pergolid	Parkotil	0,05/0,25/1 mg
	α -Dihydroergocryptin	Almirid	5/20 mg
	Cabergolin	Cabaseril	1/2/4 mg
	Ropinirol	Requip	0,25/0,5/1/2/5 mg
	Pramipexol	Sifrol	0,088/0,18/0,35/ 0,7 mg
COMT-Hemmer	Tolcapone	Tasmar (Zulassung ruht in EU)	100 mg
	Entacapon	Comtess	200 mg

im Laufe der Jahre wieder nachlassen. Im Vollstadium sind Kombinationen mit allen Parkinson-Medikamenten möglich, die Kombination mit L-Dopa führt zu einem L-Dopa-Spareffekt, da sie auch am NMDA-Rezeptor wirken und glutamatantagonistisch sind.

Ein Wirkungsverlust auch nach monatelanger Therapie besteht nicht (Jörg u. Prüfrock 1995).

Bei L-Dopa-Dyskinesien kommt es durch Zugabe von 200–400 mg Amantadin zu einem signifikanten Rückgang der Dyskinesien (Metman et al. 1998).

Memantine-HCl (Akinol) werden bevorzugt beim Parkinson-Syndrom eingesetzt, wenn mnestic Störungen und Antriebsminderungen im Vordergrund sind. Sie sind Blocker des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA-Rezeptor) und damit ein Glutamat-Antagonist. Die Anfangsdosis liegt bei 3-mal 10 mg.

Handelsnamen und Einstellung. Man beginnt mit 2-mal 50 mg/Tag, z. B. Amantadinsulfat (PK-Merz, Tregor) und steigert alle 3–5 Tage bis zu einer Maximaldosis von 400–600 mg/Tag. Wegen der die Vigilanz steigernden und den Antrieb fördernden Wirkung sollte nach 18 Uhr kein Amantadinsulfat mehr verordnet werden.

Vor der oralen Einstellung kann eine 6–8-tägige Infusionsbehandlung (PK-Merz Infusion) indiziert sein, um die Frage der Effektivität und Verträglichkeit möglichst schnell beantwortet zu bekommen.

Pk-Merz-Infusionen 1–3-mal/Tag können bei der akinetischen Krise bedenkenlos gegeben werden; die Infusionsdauer sollte ca. 3 h/500 ml sein.

Nebenwirkungen. Periphere Ödeme, Livedo reticularis (Folge der Beeinflussung vasoaktiver Substanzen an den sympathischen Nervenendigungen), allgemeine Unruhe, Nervosität, Psychosen, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit.

Amantadinsulfat soll besser verträglich sein als Amantadin-HCl, dies entspricht aber nicht unserer Erfahrung.

Kontraindikationen

Es wird nicht metabolisiert und zu 90 % renal ausgeschieden; daher ist Amantadin bei Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten > 1,2 kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind organische Psychosyndrome und Demenzen (dies gilt nicht für Memantine).

Kombinationen mit Anticholinergika oder Budipin führen häufiger zu Psychosen (Verstärkung der anticholinergen Wirkung?).

b) Budipin

Budipin (Parkinsan zu 10, 20 und 30 mg) ist als Diphenyl-Dipiperidin-Derivat und Teil-NMDA-Antagonist gut wirksam beim tremordominanten Parkinson-Syndrom. In höheren Dosen sind anticholinerge Nebenwirkungen (Verwirrtheit) nicht selten, eine langsame Eindosierung über 4–6 Wochen mit initial 10 mg/Tag bis maximal 60 mg/Tag ist daher nötig. Die Wirksamkeit setzt nicht selten erst nach 6–10 Wochen ein.

Wegen des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls hieraus resultierender lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachykardien vom Typ Torsade de Pointes (Inzidenz 1:2000) ist vor Therapiebeginn und zu den Zeitpunkten 1 und 3 Wo-

chen danach sowie ebenso zumindest 1-mal jährlich ein EKG zu schreiben. Patienten mit QT-Vorwerten > 420 ms oder mit einem QT-Anstieg von > 60 ms unter Budipin oder mit QT-Zeiten > 480 ms unter Budipin sowie hier erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen. Budipin darf auch nicht in Kombination mit Amantadin, Domperidon oder anderen QT-verlängernden Medikamenten angewandt werden.

3. L-Dopa

Indikation. L-Dopa in Kombination mit den Dopadecarboxylasehemmern (DDC) Benserazid oder Carbidopa ist das wirksamste Parkinson-Medikament und das Medikament 1. Wahl beim Parkinson-Syndrom vom Akinese-Typ, wenn die Akinese mäßig oder stark ausgeprägt ist. Die DDC verhindern die Metabolisierung von L-Dopa außerhalb des ZNS mit Beginn in der Dünndarmmukosa und reduzieren so die peripheren gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen. Die zerebrale Verfügbarkeit von oralem L-Dopa wird durch Zugabe von Decarboxylasehemmern von 1 auf 10 % gesteigert. Die Gabe von 100 mg L-Dopa plus 25 mg Benserazid entspricht der singulären Gabe von 500 mg L-Dopa.

L-Dopa hat keinen beschleunigenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf und bei frühem Einsatz einen eher lebensverlängernden Effekt. Bei Motilitätsschwankungen und der nächtlichen Akinese sind L-Dopa-Retard-Präparate indiziert.

L-Dopa wird immer mit einem Dopadecarboxylasehemmer kombiniert, wobei bei Erreichen von Hemmerdosierungen von > 150 mg/Tag statt der Standardkombination 1:4 auch Präparate mit der Kombination 1:10 ausreichend sind.

Eine länger dauernde L-Dopa-Monotherapie sollte außer im höheren Lebensalter (> 75 Jahre) vermieden werden.

Handelsnamen und Einstellung. L-Dopa ist im Gegensatz zu den DDC Blut-Hirn-Schranken-durchgängig; die Einstellung hat einschleichend, z. B. mit initial 2-mal $\frac{1}{2}$ Nacom 100, Madopar 125 T oder isicom 100 mg zu erfolgen. Eine langsame Dosissteigerung alle 3–5 Tage endet im Frühstadium bei L-Dopa-Tagesdosen von 300–400 mg. Später können Maximaldosen von 800–1000 mg L-Dopa selten auch überschritten werden. Um die enterale Resorption zu verbessern, sollten L-Dopa-Präparate 45 min vor oder nach einer eiweißreichen Kost eingenommen werden; dadurch entfällt die Konkurrenz von L-Dopa mit einzelnen Aminosäuren um den gleichen Transportmechanismus im Bereich der Darmschleimhaut und der Blut-Hirn-Schranke.

Bei der *Dauermedikation* sollte man auf L-Dopa-Einnahmeintervalle von ca. 2–4 h achten, um so den L-Dopa-Serum-Spiegel und damit das Angebot am Dopaminrezeptor möglichst geringen Schwankungen zu unterwerfen. Geringere Schwankungen schützen vor einer unphysiologischen, d. h. pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren und damit vor der Entwicklung der Langzeit-Nebenwirkungen, insbesondere den gefürchteten Motilitätsschwankungen.

Die *L-Dopa-Retardpräparate* verlängern die L-Dopa-Wirkdauer durch Erhöhung der L-Dopa-Halbwertszeit von 1,5 h (für L-Dopa mit Benserazid) bzw. 2,0 h für L-Dopa mit Carbidopa auf 3–4 h und können so die nötigen Einnahmeintervalle verlängern helfen; zum Schutz vor nächtlicher Immobilisierung sind sie auch vor dem Einschlafen genommen gut wirksam gegen Akinese-bedingte Durchschlafstörungen. Nachteil der Retardpräparate (Tabelle 3-7) ist die schwierige Voraussagbarkeit des Wirkungseintritts und die geringe Starterwirkung am Morgen, so dass die Erstdosis oft unretardiert eingenommen werden

muss. Von Madopar Depot werden ca. 50 %, von Nacom retard ca. 60–65 % zerebral wirksam im Vergleich zur unretardierten L-Dopa-Dosis.

Die mittlere Tagesdosis liegt für Kombinationspräparate bei 300–600 mg. L-Dopa-Präparate ohne DDC (Larodopa, Brocadopa) sind nur dann nicht obsolet, wenn die DDC-Tagesdosis von 150 mg bereits erreicht ist.

Als *Lösung* einnehmbare L-Dopa-Präparate wie Madopar LT 125 oder isicom 100 mg werden schneller absorbiert; die maximale Plasmakonzentration wird schon in der Hälfte der sonst üblichen Zeit (20–30 min) erreicht und der Wirkungseintritt erfolgt schon nach 23 min gegenüber 39 min für die nichtlösliche Vergleichssubstanz.

Sie sind so bei der frühmorgendlichen oder nachmittäglichen Akinese ebenso hilfreich wie bei der Off-dose-Dystonie, Schluckstörungen oder den on/off-Fluktuationen.

Sofortnebenwirkungen. Nausea und Erbrechen (Antidot: der peripher wirksame D2-Antagonist Domperidon: Motilium), Schwindel, arterielle Hypotonie, selten tachykarde Arrhythmien, Obstipation, Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Agitiertheit, Libidosteigerung, Albträume, Verwirrtheit, Psychose. Depressionen sind meist Begleitsymptom des Parkinson und keine L-Dopa-Nebenwirkung.

Fußdystonien oder Spasmen der Streckmuskeln der Beine treten meist in den frühen Morgenstunden auf und sind als L-Dopa-Mangel anzusehen.

Langzeitbegleitwirkungen.

- a) **L-Dopa-Sekundärversagen:** Bei optimaler L-Dopa-Einstellung kommt es nach 4–5-jähriger Therapie zum Nachlassen der Wirkung, was eine Dosiserhöhung oder Umstellung nötig macht. Dieses Sekundärversagen ist nicht alleine durch den Verlust weiterer dopaminerger Neurone zu erklären, sondern entsteht auch durch die sich unter der Dauertherapie verändernden Reaktionseigenschaften der Dopaminrezeptoren. Weitere Ursachen sind gastrointestinale Motilitätsstörungen als Folge hinzukommender autonomer Funktionsstörungen mit konsekutiver L-Dopa-Resorptionsstörung, zerebrale Zweiterkrankungen und hinzukommende Multimorbidität.
- b) **Motilitätsschwankungen:** Die Hauptprobleme der L-Dopa-Langzeitmedikation sind Motilitätsschwankungen in Form der End-of-dose-Akinese oder des On-off-Phänomens (Abb. 3-6). Ihr Auftreten bestimmt sich ganz wesentlich aus der Dauer der L-Dopatherapie und der Höhe der Tagesdosis; sie sind häufiger bei früher Parkinsonmanifestation. Dieses sog. L-Dopa-Langzeitsyndrom haben nach 10-jähriger Behandlung bis zu 80 % der Patienten. Zu ihrer Vermeidung oder Reduktion dient daher das Umgehen einer L-Dopa-Monotherapie, um durch eine Kombinationsbehandlung z.B. von L-Dopa und DDC, MAO-B-Hemmern und Dopaminagonisten die L-Dopa-Tagesdosis ohne Verlust des Wirkungseffektes reduzieren zu können. Die *End-of-dose-Akinesie* („wearing-off“) tritt nach 5-jähriger Monotherapie bei 20 % der Patienten auf (Abb. 3-6). Therapeutisch hat sich bewährt:

- Verkürzen der L-Dopa-Einnahmeintervalle,
- eine Teilumstellung auf L-Dopa-Retard-Präparate,
- Kombinationsbehandlung mit dem MAO-B-Hemmer Selegiline,
- Kombination mit COMT-Hemmer,
- Einnahme 45 min vor oder nach der Mahlzeit, wenn der Verdacht auf eine Behinderung der L-Dopa-Aufnahme durch proteinreiche Mahlzeiten besteht,

- Eiweiß-Umverteilungs-Diät (der L-Dopa-Transport erfolgt in Konkurrenz zu Aminosäuren sowohl im Duodenum als auch durch die Blut-Hirn-Schranke),
- Kombination mit Dopaminagonisten mit längerer HWZ,
- Kombination mit Amantadinen oder/und retardierten Anticholinergika,
- Apomorphin s.c.

Das *On-off-Phänomen* („yo-yoing“) entwickelt sich aus der End-of-dose-Akinese und der abrupte Wechsel von Bewegungsfähigkeit und Gehunfähigkeit ist nicht mehr mit der L-Dopa-Einnahme in zeitlichen Zusammenhang zu bringen (Abb. 3-6). Es findet sich besonders bei jüngeren Patienten mit schwerem Parkinson-Syndrom, wenn die L-Dopa-Tagesdosierung hoch über mehrere Jahre erfolgte und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen bestehen (Jörg u. Schneider 1988). Therapeutisch ist ebenso wie bei der End-of-dose-Akinese zu verfahren; dabei ist die L-Dopa-Therapie zu optimieren durch Zusatzmedikamente, Reduktion der Eiweißzufuhr, Einnahme 45 min vor den Mahlzeiten, häufige kleine Einzeldosen, L-Dopa-Retardpräparateumstellung oder Kombination mit COMT-Hemmern, kontinuierliche duodenale L-Dopa-Applikation (nasoduodenal oder PEG-Sonde) und die Überprüfung der Compliance. Im Einzelfall ist statt der häufigen niedrigen L-Dopa-Dosen die Gabe von wenigen hohen L-Dopa-Dosen vorzuziehen (Scholz u. Oertel 1993, Koller et al. 1994).

Zur Unterdrückung der Off-Phasen eignet sich L-Dopa solubile (Madopar LT 125 oder das lösliche isicom 100 mg/250 mg).

In Einzelfällen bewährt haben sich retardiertes Biperiden (Akineton retard) und der Versuch mit Apomorphin s.c. unter Domperidon-Schutz (3-mal 20 mg Motilium), um Übelkeit und RR-Abfall zu vermeiden.

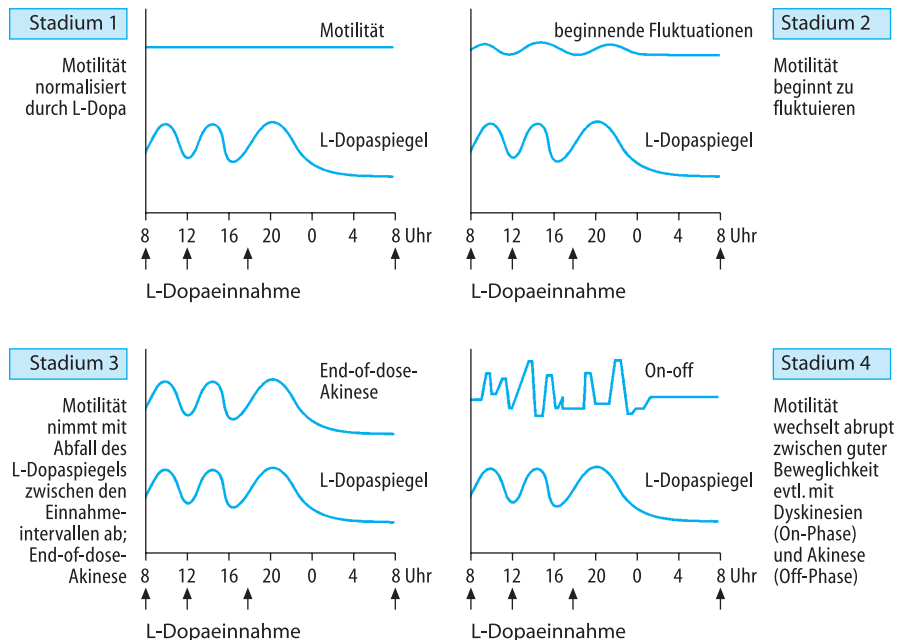


Abb. 3-6. Motilitätsschwankungen im Verlauf der L-Dopa-Therapie. (Aus Jörg 1987)

Apomorphin ist ein Dopamin-D1- und D2-Agonist; er hat bei s.c. Injektion nach 10–20 min die höchste zerebrale Konzentration und zeigt innerhalb 1 h einen raschen Konzentrationsabfall. Die Wirkung tritt nach 10–15 min ein und hält 30–120 min an. Man beginnt in einer therapierefraktären Off-Phase mit 1 mg s.c. (= 0,1 ml einer 1 ml Amp.) unter stationären Bedingungen und steigert täglich um 1 mg bis zu maximal 5 mg Einzeldosis. Nebenwirkungen sind RR-Abfall, Bradykardie und Erbrechen, die durch prophylaktische Gabe von Domperidon (Motilium 3-mal 20 mg/Tag) zu verhindern sind. Wenn die ausreichende Wirkungs-dosis ermittelt ist, erfolgt Einweisung in einen D-Pen zur Selbstinjektion.

In Zukunft könnte auch die s.c. Apomorphin-Infusionstherapie zur Off-Phasen-Verlängerung beitragen (Gancher et al. 1995). Die Wirkung der in Frankreich zugelassenen Apomorphin-Tabletten ist nicht ausreichend (Scholz u. Oertel 1993). Sublinguale Anwendungen wirken bei einer Off-Phase in 50–60 % nach 25 min.

c) *Verzögertes Einsetzen der L-Dopa-Wirkung oder morgendliche Akinese:*

- morgens 30 min vor dem Aufstehen Einnahme der 1. L-Dopa-Dosis, am schnellsten wirkt das lösliche L-Dopa-Präparat Madopar LT 125 oder isicom 100 mg,
- Einnahme 30 min vor oder 90 min nach den Mahlzeiten,
- Vermeidung eiweißreicher Mahlzeiten über Tag,
- Gabe von Antazida zur Alkalisierung, welches die Magenentleerung beschleunigt,
- Gabe magenmotilitätsfördernder Medikamente: Domperidon (Motilium) als Dopaminantagonist, Cisaprid (Propulsin, Alimix) als Cholinergikum (Azetylcholinfreisetzung am Plexus mesentericus),
- duodenale L-Dopa-Gabe (nasoduodenal oder über PEG),
- kontinuierliche pumpengesteuerte s.c.-Gabe von Dopaminagonisten (Apomorphin).

d) *L-Dopa-Therapieresistenz:* Dabei ist die weitere L-Dopa-Dosiserhöhung ohne Effekt, oft lässt auch der Effekt nach der üblichen L-Dopa-Einnahme nach. In solchen Fällen kann man unter der Vorstellung einer Rezeptorerholung ein „Drug holiday“ mit Absetzen aller Parkinsonmedikamente für 4–8 Tage erwägen. Da der günstige Effekt aber nur wenige Wochen anhält und die Immobilisierung zu einer Häufung von Pneumonien und Thrombosen führt, wird – wenn überhaupt – heute eine Teilreduktion von L-Dopa unter gleichzeitiger Fortführung der übrigen Medikation bzw. einer Amantadin-Infusionstherapie durchgeführt.

e) *Nachtträume* sind meist Vorboten von optischen *Halluzinationen* und exogenen *Psychosen*: dabei haben paranoide Psychosen unter einer L-Dopa-Therapie meist eine multifaktorielle Genese, wobei ein organisches, vorbestehendes Psychosyndrom oder/und arterielle Hypotonie im Vordergrund stehen. Führt eine Dosisumstellung nicht zum Verschwinden der Psychose, wird meist eine neuroleptische Einstellung auf Melperon (Eunerpan), niedrige Haldol-Dosen oder das atypische Neuroleptikum Clozapin (Leponex) nötig. Der Vorteil von Clozapin ist sowohl der schlafanstoßende Effekt als auch die Verträglichkeit über Tag und der tremordämpfende Effekt. Olanzapin (Zyprexa) wirkt antipsychotisch ohne sedierenden Nebeneffekt und die gefürchtete Agranulozytose, es hemmt aber nicht den Parkinsontremor.

- f) *Dyskinesien* und *Hyperkinesien*: Bei unilateralem Parkinson treten sie an der betroffenen Extremität verstärkt auf. Patienten mit 5-jähriger L-Dopa-Therapie haben in 30–50 % Dyskinesien; immer sind sie dosisabhängig und reversibel. Für die Therapie ist zu unterscheiden in:
- „peak dose“-Dyskinesie: sie entstehen auf dem Höhepunkt der L-Dopa-Wirkung (1 h nach der Tabletteneinnahme) und sind am häufigsten zu beobachten.
 - -biphasische Dyskinesie: sie treten in der L-Dopa-An- oder Abflutungsphase auf.
 - „Early morning“-Dyskinesie: sie treten > 4 h nach der letzten L-Dopa-Einnahme auf. Sie werden auch als „Off-period-Dystonien“ bezeichnet, da es sich oft um schmerzhafte Verkrampfungen der Waden, Füße und Zehen besonders morgens handelt.
 - „Peak-dose-Rachen-Schlund-Dystonie“: mit Dysarthrie und Schluck-schwierigkeiten.
 - Therapie der „peak-dose“-Dyskinesie: häufigere kleinere L-Dopa-Dosen mit Dosisreduktion, Einsatz von Madopar Depot oder Nacom 100 retard oder Umstellung von L-Dopa/Benserazid auf L-Dopa/Carbidopa, da etwas geringere Plasmaspitzenwerte unter Carbidopa auftreten (Oertel et al. 1994). Einsatz von Dopamin-Agonisten oder Kombination mit Amantadinen, wobei bereits 100 mg Amantadin bei Peak-dose-Dyskinesien wirksam sein können.
 - Therapie bei „biphasischen“ Dyskinesien: bei Auftreten in der Anflutungsphase Dosiserhöhung oder Umstellen von Carbidopa auf Benserazid. Neben Dosiserhöhung Verkürzung der Einnahmeintervalle, ggf. zusätzlich L-Dopa-Retardpräparate, Amantadine, MAO-B-Hemmer oder Dopaminagonisten.
 - Therapie der „Early morning“- oder „Off-period“-Dyskinesie: Madopar Depot oder Nacom 100 bzw. 200 retard am späten Abend, abendliche Gabe von Dopaminagonisten mit HWZ länger als 6 h, Baclofen oder retardierten Anticholinergika (Akineton retard).
In Ausnahmefällen ist eine Therapie mit Tiapridex, Clonazepam (Rivotril), Baclofen (Lioresal), Propanolol oder Haldol hilfreich. Bei irreversiblen L-Dopa-Dyskinesien können Amantadine mit Tagesdosen von 300–500 mg zur Reduktion wesentlich beitragen (Metman et al. 1998). Bennett et al. (1994) setzen bei fortgeschrittenem Parkinson zur Suppression der Dopa-Dyskinesien Clozapin (Leponex) mit Tagesdosen bis 400 mg mit Erfolg ein; dosislimitierend war der sedierende Effekt, nicht aber die orthostatische Hypotonie.
 - „Peak-dose-Rachen-Schlund-Dystonie“: Reduktion der L-Dopa-Dosis sowie Anticholinergika sind hilfreich, in Sonderfällen auch Botulinum-Toxin.
- g) *Medikamentöse Chorea*: Einzige Therapie ist die L-Dopa-Dosisreduktion und der Einsatz einer Kombinationstherapie.
- h) *Freezing*: hier ist neben der optimalen medikamentösen, insbesondere dopaminergen Therapie eine verhaltensorientierte Krankengymnastik indiziert (s. S. 248). Dabei sind akustische, optische (Laser), marschartige Befehle, Üben von Alltagssituationen oder Übersteigen von Hindernissen (z. B. mit Spezialgehstock mit ausklappbarer kleiner Querstange) besonders hilfreich.

i) *Dystonien*: als Off-Dystonien treten sie in den Phasen schlechter Beweglichkeit (Morgenstunden!) als schmerzhaft quälende Dorsalextension und Supination eines oder beider Füße auf (Fuß-Dystonie). Seltener finden sich auch On-Dystonien oder biphasische Dystonien.

- Therapie:
 - vorgezogene L-Dopa-Gabe,
 - L-Dopa retard am späten Abend,
 - COMT-Hemmer am Abend mit L-Dopa,
 - Dopaminagonisten abends,
 - Madopar LT 125 oder isicom 100 mg als Soforteffekt,
 - im Sonderfall Botulinumtoxin.

Eine Behandlung mit Neuroleptika führt meist zur Verschlechterung. In Einzelfällen helfen Baclofen, Anticholinergika oder Lithium.

Kontraindikationen für L-Dopa

- Schwere Psychosen oder Demenzen,
- schwere endokrine, renale oder hepatische Störungen.

Keine Kontraindikation besteht für L-Dopa bei gleichzeitig vorliegendem Melanom (Weiner et al. 1993). Gleichzeitige Gabe von MAO-A-Hemmern ist nicht erlaubt und auf eine Karenz von 14 Tagen zu achten.

Neuroleptika, Opioide, proteinreiche Nahrung und Antazida vermindern durch Interaktion die L-Dopa-Wirkung (Lücking et al. 1999).

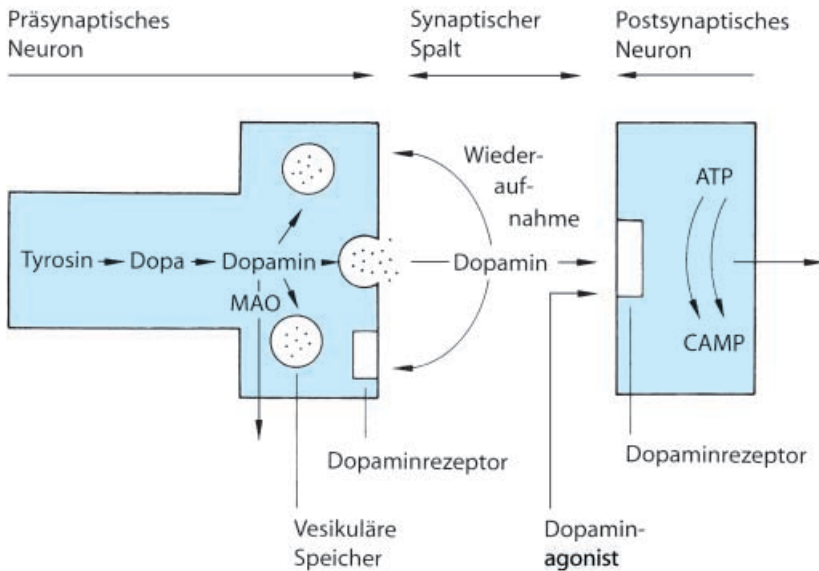


Abb. 3-7. Schema einer dopaminergen Synapse

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten wirken alle mit unterschiedlicher Affinität am D2-Rezeptor und werden in ihrer Struktur in Ergotalkaloide und Non-ergoline-Strukturen unterschieden.

Indikation und Wirkungsweise. Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Lisurid, Dihydroergocryptin, Apomorphin oder Pergolid sind als Ergotalkaloide Dopamin-Rezeptoragonisten, Prolaktin-Antagonisten und STH-Antagonisten. Als vornehmliche D2-Agonisten (Pergolid ist auch starker D1-Agonist) stimulieren sie die intakten postsynaptischen dopaminergen Rezeptoren im Striatum und beeinflussen mäßiggradig Akinese, Rigor und Tremor in gleicher Weise. Sie sind nicht auf die Intaktheit des präsynaptischen Neurons angewiesen (Abb. 3-7 und 3-8). Sie werden bevorzugt in Kombination mit L-Dopa eingesetzt, da sie zu einer weiteren Symptomverbesserung führen können, zu einem L-Dopa-Spar-

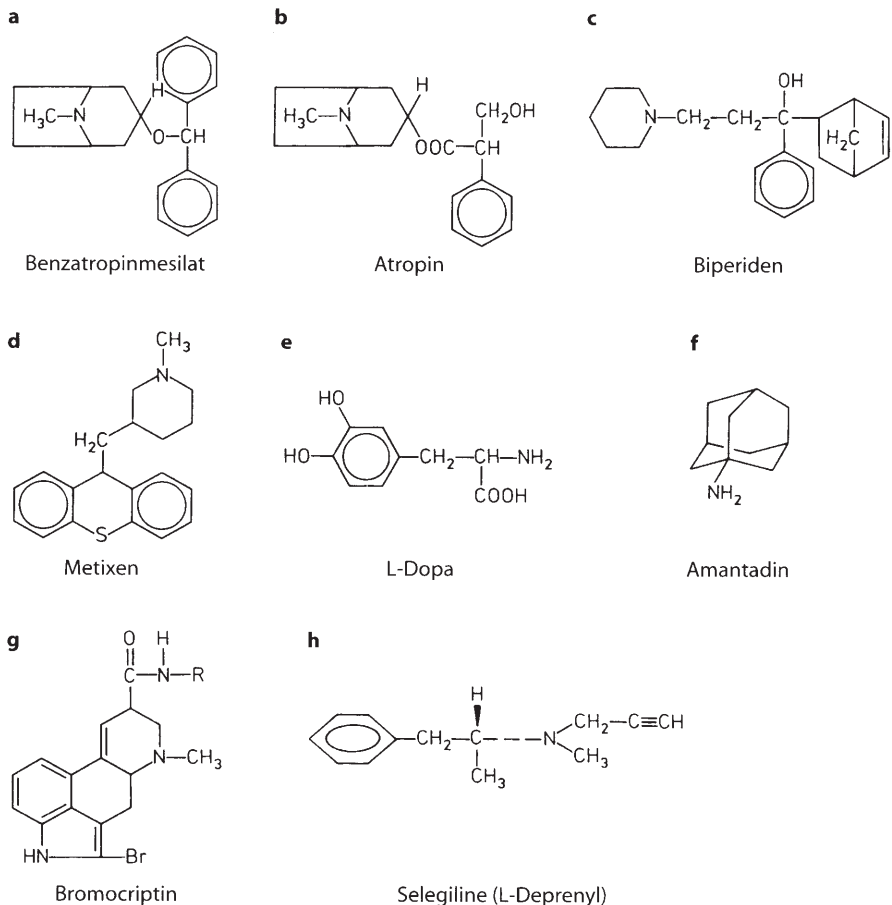


Abb. 3-8a–g. Chemische Strukturformel der Antiparkinsonmedikamente mit anticholinergen (a–d), dopaminergen (e–g) und indirekt dopaminergen Eigenschaften











Substanz	D1-Rezeptor-Familie	D2-Rezeptor-Familie	Halbwertszeit (h)
• Dopamin • Apomorphin	 Agonist	 Agonist	< 1 ~ 3
• Bromocriptin • Cabergolin	 Antagonist	 Agonist	4–6 48–72
• Lisurid	 schwacher Agonist	 Agonist	2–4
• Pergolid	 Agonist	 Agonist	7–14
• Dihydroergocryptin	 Partialagonist	 Agonist	7–16

Abb. 3-9. Affinität der verschiedenen dopaminergen Substanzen zu den Dopamin-Rezeptor-subtypen

effekt bis zu 30 % beitragen und damit die Entwicklung der Dyskinesien sowie der Motilitätsschwankungen unter L-Dopa (s. oben) reduzieren oder verhindern können. Dopaminagonisten, aber nicht Ergotderivate sind Ropinirol und Pramipexol.

Als Monotherapie sind sie wegen ihres zu geringen Antiparkinson-Effektes auf Dauer nicht indiziert, in den ersten 2–3 Jahren aber insbesondere bei <65-Jährigen unbedingt einzusetzen, da sie seltener als L-Dopa zu Dyskinesien und Fluktuationen führen. Immer sind sie bei der End-of-dose-Akinese oder dem On-off-Phänomen indiziert.

Als Nichtergotdopaminagonisten sind Ropinirol (Requip) und Pramipexol (Sifrol) auch als Monotherapie zugelassen. Diese beiden zeigen keine Affinität zu den D1-Rezeptoren und eine besondere Affinität zu den D3-Rezeptoren.

Es ist fraglich, ob den verschiedenen Dopaminagonisten mit ihrer unterschiedlichen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik ein unterschiedliches Indikationsspektrum je nach Stimulationsstärke der D1-D5-Rezeptoren zukommt. Der Antiparkinson-Effekt wird aber besonders durch die D1- und D2-Rezeptoren, ein besonderer Effekt auf Kognition, Emotion und Motivation durch Stimulation des D3-Rezeptors (besonders im limbischen System) angenommen. Die D4-Rezeptoren sind besonders frontal lokalisiert und verursachen bei Stimulation besonders psychiatrische Symptome. Da Dopaminagonisten präsynaptisch die Dopaminfreisetzung hemmen, wirken sie indirekt auch neuroprotektiv durch Hemmung der Generierung von H₂O₂ (Abb. 3-9).

Handelsnamen und Einstellung.

- *Bromocriptin* (Pravidel zu 2,5, 5 und 10 mg; Kirim zu 2,5 mg) hat als D2-Agonist eine HWZ von 3–6 h und wird einschleichend mit 1,25 mg zur Nacht über 2–3 Tage gegeben. Langsam erfolgt eine Dosissteigerung unter Beachtung der Nebenwirkungen Übelkeit und Brechreiz, die Enddosierung liegt bei 5 bis 30 mg/Tag.
- *Lisurid* (Dopergin zu 0,2 und 0,5 mg) ist 10-mal so stark wirksam wie Bromocriptin und hat eine HWZ von 2–3 h. Als D2-Agonist wirkt es im Unter-

schied zu Bromocriptin auch auf Serotoninrezeptoren. Man beginnt mit 0,1 mg zur Nacht und stellt einschleichend in 4–8 Wochen ein bis zu einer Enddosis von 0,8–2 mg/Tag.

- **Pergolid** (Parkotil zu 0,05, 0,25 und 1,0 mg) ist als Ergolin-Derivat ein D1-, D2- und D3-Agonist. Bei einer HWZ von 7–16 h hält die maximale klinische Wirkung 2–5 h an. Bei einschleichender Dosierung (am 1. und 2. Tag 1 Tbl. zu 0,05 mg, an den nächsten Tagen Steigerung jeden 3. Tag um 0,1–0,125 mg) erreicht man den optimalen therapeutischen Effekt bei 1–5 mg/Tag. Bei einer mittleren Tagesdosis von 2,3 mg erscheint es effektiver als Bromocriptin bei eher mehr Nebenwirkungen. Es zeigt auch noch Wirksamkeit bei Nichtansprechen auf Bromocriptin. Die Verlängerung der On-Zeit und Reduktion der Off-Zeit ist ebenso wie die Dyskinesiereduktion aufgrund der längeren HWZ deutlich.
- **α -Dihydroergocryptin** (DEK) (Almirid zu 5 und 20 mg) ist auch zur Monotherapie im Frühstadium zugelassen. DEK hat im Vergleich zu den Dopaminagonisten Lisurid oder Bromocriptin eine bessere Verträglichkeit bei gleich guter Wirksamkeit, dies gilt insbesondere für die Nebenwirkungen Psychose, initiale Hypotonie und gastrointestinale Störungen. Wegen der geringeren Nebenwirkungen ist DEK besonders für ältere Parkinsonpatienten, in fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen geeignet. Die Erhaltungsdosis liegt bei 40 bis 80 mg täglich, maximal 120 mg/Tag; wegen der langen HWZ von 16 h ist die Einnahme 2-mal täglich möglich. Die Einstiegsdosis liegt bei 5 mg zur Nacht.
- **Cabergolin** (Cabaseril) ist als D2-Rezeptoragonist durch die lange Eliminations-HWZ von 65 h und einer Wirkdauer von 30 h nur morgens einmal/Tag zu geben. Die Tagesdosis liegt bei 2–6 mg, die Einschleichdosis bei 0,5–1 mg. Die kontinuierliche Rezeptorstimulation über 24 h bedingt verminderte Dyskinesieraten; gerade bei jugendlichen Parkinsonpatienten ohne Begleiterkrankungen erscheint Cabergolin auch als Monotherapie gut geeignet. Die kontinuierliche Rezeptorstimulation über 24 h kann vor einer nächtlichen Akinese und vor der Entwicklung von Fluktuationen bei einer L-Dopa-Kombinationsbehandlung schützen bzw. zur Reduktion der Off-Zeiten beitragen; die Dyskinesierate ist deutlich geringer als die von Pergolid. Die Nebenwirkungsrate zeigt bevorzugt Halluzinationen und Nausea, so dass in den L-Dopa-Kombinationsstudien die Abbruchrate bei bis zu 10 % liegt. Die Äquivalenzdosis liegt für 1 mg Cabergolin bei 100 mg L-Dopa, 7 mg Bromocriptin, 20 mg DEK, 0,5 mg Lisurid, 0,7 mg Pergolid, 5 mg Ropinirol und 1 mg Pramipexol. Im Frühstadium ist die Wirksamkeit auch bei Monotherapie belegt und möglicherweise wegen der physiologischen Rezeptorstimulation auch nützlich. Kommt es aber zu Nebenwirkungen, ist die lange HWZ von Nachteil.
- **Ropinirol** (Requip) ist ein Nichtergot-D2-D3-Agonist und hat eine HWZ von 6 h, die Ausscheidung erfolgt renal und es kann mit Tagesdosen zwischen 4,5 und 24 mg/Tag (mittlere Tagesdosis 15 mg) auch als Monotherapeutikum wirksam sein. Die Einstellung erfolgt in der 1. Woche mit 3-mal 0,25 mg bei wöchentlicher Dosissteigerung bis 3-mal 5 mg. Das Nebenwirkungsprofil entspricht bis auf die geringere Dyskinesierate, das fehlende Auftreten von viszerale Fibrosen und die häufigere Tagesmüdigkeit mit imperativen Schlafattacken den Ergotderivaten (s. unten) (Frucht et al. 2000).
- **Pramipexol** (Sifrol) wird als zweiter Nichtergot-D2-D3-Agonist ebenfalls renal ausgeschieden, hat eine HWZ von 8–12 h und zeigt seine Wirksamkeit

bei Dosen von 1,5–3,3 mg Base/Tag. Die Kombination mit L-Dopa führt zu einer L-Dopareduktion bis 27% und einer signifikanten Reduktion der Off-Phasen. Seine besondere Wirksamkeit zeigt sich beim Ruhetremor, die häufigsten Nebenwirkungen sind imperativer Schlafdrang, Tagesmüdigkeit und Vigilanzstörungen sowie Insomnien im Spätstadium.

- **Apomorphin-HCl** ist als D1- und D2-Rezeptor-Agonist in Injektionsform (10 mg Apomorphin-Woelm) im Handel. Es wird bei der Therapie ausgeprägter Off-Phasen, bei schmerzhaften Off-Dystonien und in der akinetischen Krise mit Erfolg unter Domperidon-Schutz eingesetzt (s. oben). Die Erstdosis liegt bei 1–2 mg s.c., der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 5–10 min. Auf Dauer liegt die wirksame Einmaldosis bei 2,5–7,0 mg unter Nutzung eines Apomorphin-Pens, die Tagesdosis mit der Apomorphinminipumpe bei 30–100 mg (Panomat C-10 oder bei Tagesdosen > 50 mg Crosso-Apo-go). Die Einstellung sollte wegen der orthostatischen Kollapsneigung unter stationären Bedingungen erfolgen. Unter der Langzeittherapie werden Dyskinesien, seltener auch psychotische Episoden gesehen. Neben der s.c. Gabe wurden sublinguale, transdermale, rektale und Nasen-Spray-Applikationen eingesetzt. Subkutane kontinuierliche Apomorphininfusionen können zu problematischen Hautreaktionen oder immunhämolytischen Anämien führen.

Als *Apomorphin-Test* (2–5 mg) kann die Ansprechbarkeit des ZNS auf Dopamimetika überprüft werden; sie liegt beim idiopathischen im Gegensatz zum symptomatischen Parkinson-Syndrom oder bei der MSA bei über 90%.

Nebenwirkungen

- Gastrointestinal: Übelkeit, Obstipation, Inappetenz, Erbrechen (Antidot ist der periphere Dopamin-Antagonist Domperidon (Motilium) in einer Dosis von 40–60 mg/Tag).
- Kardiovaskulär: Orthostase, Arrhythmien, nasale Kongestion, arterielle Hypotonie, Durchblutungsstörungen wie Raynaud Syndrom (letztere nicht bei Nonergotderivaten).
- Zentral: Dyskinesien, Verwirrtheit, Halluzinationen, Schwindel, Sedierung.
- Sonstiges: selten sind Kopfschmerzen, pleurale oder retroperitoneale Fibrose, Erythromelalgie, Priapismus und Pleuraergüsse zu beobachten. Bei oraler Anwendung kann es zu Stomatitis oder Gingivaödem kommen.

Non-Ergolin-Derivate verursachen aber keine Durchblutungsstörungen wie Raynaud-Syndrome, Erythromelalgie und keine pleurale Fibrosen. Sie verursachen häufiger Tagesschläfrigkeit und selten auch Schlafattacken (Frucht et al. 2000); Microsleep-Episoden unter der Einnahme von Pramipexol und Ropinirol werden diskutiert (Möller et al. 2000).

Kontraindikationen. Schwere arterielle Verschlusskrankheiten und KHK gelten wegen des möglichen vasokonstriktorisches Effektes als relative Kontraindikation der Ergotabkömmlinge. Bei bestehendem organischen Psychosyndrom

ist eher mit Psychosen oder Halluzinationen zu rechnen. Bei Psychosen oder schweren Demenzen verbietet sich daher die Gabe von Dopaminagonisten.

5. MAO-B-Hemmer Selegilin

Indikation. Selegilin (Amindan, Antiparkin, Movergan, Yumex) hemmt als irreversibler MAO-B-Hemmer den Dopaminabbau intra- und extraneural und erhöht die striatale Dopaminkonzentration. Beim Einsatz im Frühstadium kombiniert mit L-Dopa führt es zu einem L-Dopa-Spareffekt von 20–30%; ob die Kombination Selegilin/L-Dopa seltener zu Motilitätsschwankungen führt, ist nicht belegt, wegen der längeren Stimulation des postsynaptischen Rezeptors durch Dopamin aber möglich. Eine Monotherapie belegt nur einen geringen Antiparkinsonseffekt.

Hauptindikation ist die End-of-dose-Akinese und das On-off-Phänomen in Kombination mit L-Dopa. Es besteht die Vermutung, dass durch die Reduktion potentiell toxischer Dopaminmetabolite das Fortschreiten der Degeneration gebremst werden kann.

Handelsnamen und Einstellung. Selegilin (Amindan oder Antiparkin zu 5 mg) wird in der 1. Woche zu 2,5 mg gegeben. Anschließend erfolgt eine langsame Steigerung bis auf eine Dosis von 1 mg/10 kgKG, die Höchstdosis liegt bei 10 mg/Tag; bei >70-Jährigen sind Tagesdosen <5 mg ausreichend, da die HWZ bei 30 Tagen liegt. In der Spätphase können MAO-B-Hemmer überflüssig oder schädlich sein, da dann das benötigte Neuron degeneriert ist und in der Gliazelle nur wenig MAO-B zur Hemmung bereitsteht.

Nebenwirkungen. Es kann alle L-Dopa-Nebenwirkungen bei einer Kombinationsbehandlung verstärken, an erster Stelle kommt es zur Verstärkung der Dyskinesien (Klockgether u. Oertel 1998). Bei Monotherapie treten selten Nausea oder Schlafstörungen auf.

Kontraindikationen. Demenzen oder Psychosen; im höheren Lebensalter ist eine Tagesdosis von 2,5 mg ausreichend.

6. Betarezeptorenblocker, Benzodiazepine, Clozapin

Von den Benzodiazepinen hat sich bei der Tremor- und Dyskinesiebehandlung Clonazepam (Rivotril) bewährt. Die Betarezeptorenblocker Propanolol (Dociton) und Bupranolol (Betadrenol) helfen beim Parkinsontremor bevorzugt dann, wenn auch ein Halte- und Aktionstremor vorliegt; die Tagesdosis liegt bei 50–200 mg. Sie sollten beim Parkinsontremor als Medikament 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Anticholinergika und Budipin ohne Effekt sind und auch L-Dopa bei Tagesdosen bis 600 mg nur die Akinese zum Verschwinden bringt.

Clonazepin kann als atypisches Neuroleptikum mit hoher Affinität zu D4-Rezeptoren und 5-HT₂-Rezeptoren beim Parkinsontremor sehr gut wirksam sein, der Einsatz ist wegen der in 1–2% zu beobachtenden Agranulozytosegefahr eingeschränkt (in den ersten 18 Wochen wöchentliche, anschließend 4-wöchentliche Blutbildkontrollen!).

7. COMT-Hemmer

Indikation. Hemmer der Catecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT) verdoppeln die Plasmahalbwertszeit und prolongieren die Wirkdauer von L-Dopa, da der Dopaminabbau mit Hilfe des Enzyms COMT durch eine Methylierung in den inaktiven Metaboliten 3-O-Methyl-dopa erfolgt und diese Umwandlung in der Peripherie gehemmt wird. Therapieziel sind aber immer konstante L-Dopa-Plasmaspiegel; COMT-Hemmer in Kombination mit L-Dopa erhöhen die Bioverfügbarkeit des L-Dopa bei ausgeglicheneren Dopaspiegeln und führen so zu einer kontinuierlicheren Stimulation der Dopaminrezeptoren.

COMT-Hemmer werden bei Patienten mit Wirkungsfluktuationen als Add-on-Therapie zur Reduktion von Off-Zeiten und Verringerung der L-Dopa-Dosis eingesetzt. Unter einer Kombinationstherapie von L-Dopa und COMT-Hemmern wird die Zeit der On-Phasen signifikant verlängert und die L-Dopa-Tagesdosis um 15–30% reduziert. COMT-Hemmer sind ohne Kombination mit L-Dopa ohne Effekt.

Ob bei De-novo-Patienten die Kombination von L-Dopa, DDC und COMT-Hemmern die Entwicklung von Motilitätsschwankungen durch Minimierung der pulsatischen Stimulation der Dopaminrezeptoren verhindern kann, ist gut vorstellbar, keinesfalls aber belegt.

Handelsname und Einstellung. Tolcapon (Tasmar) wird in Tagesdosen von 100–600 mg und Entacapon (Comtess) in Tagesdosen von 200–2000 mg gegeben. Von Tolcapon reichen Einnahmeintervalle von 5–6 h aus, da es sonst zu einer Akkumulation von L-Dopa kommen kann; Entacapon muss wegen der Wirkdauer von nur 1,5 h immer mit dem L-Dopa-Präparat eingenommen werden.

Der Effekt ist sofort mit dem Therapieeinsatz zu beobachten. Treten Schlafstörungen auf, sollte auf die Gabe der 3. bzw. letzten Portion verzichtet werden.

Nebenwirkungen. Übelkeit und in 5% Diarrhö (meist mit einer Latenz bis zu 4 Monaten) durch Potenzierung der Katecholaminwirkung. Harmlose Urinfärbung gelbgrün.

In 20% Schlafstörungen möglicherweise nur durch eine Vigilanzserhöhung. Dopaminerge Nebenwirkungen wie Dyskinesien und Psychosen treten in den ersten 2 Wochen bevorzugt auf und machen eine Dosisreduktion ggf. nur von L-Dopa nötig.

Kardiale Nebenwirkungen wie Palpitationen, Arrhythmien oder Angina pectoris treten in 1% der Fälle auf.

Nur unter Tolcapon sind Leberwerterhöhungen in 3% zu beobachten; wegen 4 toxischer Hepatitiden mit Todesfolge während der ersten Monate der Therapie ist Tasmar seit 11/98 in den EU-Ländern vom Markt genommen worden. Die Weiterverordnung sollte wegen des stärkeren, länger anhaltenden Effektes von Tolcapon gegenüber Entacapon nur mit der Konsequenz erfolgen, im ersten Jahr der Therapie alle 14 Tage Leberwertkontrollen durchzuführen und bei deutlichem Leberwertanstieg zur Verhinderung toxischer Hepatitiden Tolcapon wieder abzusetzen.

Spezielle therapeutische Maßnahmen bei idiopathischem oder symptomatischen Parkinson-Syndrom sowie Multisystematrophien (MSA)

Parkinsonstremor

Der Tremor mit antagonistischem Aktivierungsmuster ist bei der üblichen Parkinsontherapie oft nur schlecht zu bessern. Die Medikamente der Wahl sind:

1. Anticholinergika, besonders Bornaprin (Sormodren) und Metixen (Tremarit): sie sind beim vorherrschenden Ruhetremor Mittel der 1. Wahl.
2. Dopaminergika, besonders L-Dopa: etwa 30 % der Ruhetremores sprechen an)
3. Beta-Rezeptorenblocker (Dociton, Betadrenol, Beloc) beeinflussen besonders den Haltetremor und die emotionale Komponente des Ruhetremors.
4. Budipin (Parkinsan) zeigt einen guten Effekt, sollte aber langsam eindosiert werden. Im Vor-EKG muß die QT-Zeit < 420 ms sein.
5. Clonazepam (Rivotril, initial 3-mal 1 Tropfen, Dosisbereich 1–6 mg/Tag)
6. Clozapin (Leponex) ist wegen der Blutbildveränderungen nur in Ausnahmefällen einzusetzen, besonders beim Halte- und Aktionstremor oder sonst nicht beeinflussbaren Tremores. Unter einer Tagesdosis von 12,5–50 mg/Tag sind dramatische Besserungen des Parkinsonstremors beschrieben.
7. Primidon (Mylepsin) 62,5 bis 500 mg/Tag beim Haltetremor.
8. Trizyklische Antidepressiva beim vorherrschenden Halte- und Aktionstremor, z. B. Amitriptylin 25–50 mg/Tag oder Imipramin 25–50 mg/Tag.
9. Bei Therapieresistenz und fehlenden Kontraindikationen (Hypertonie, Diabetes mellitus) ist die stereotaktische kontralaterale Thalamotomie (VIM) zu erwägen; alternativ kann die thalamische Hochfrequenzstimulation im Nucleus ventralis intermedius (VIM) mit 130 Hz in Frage kommen (Moringlane et al. 1995, Klockgether u. Oertel 1998). In 10-Jahreskontrollen zeigte sich bei VIM-Stimulationen noch in 81 % eine Besserung des Parkinsonstremors (Hueto et al. 2000).

Seniler Parkinson

Oft sind L-Dopa und ggf. Dopaminagonisten die einzig noch verträglichen und wirksamen Antiparkinsonika (Jörg 1999). Da hochpotente Dopaminagonisten nicht selten auch vermehrt psychiatrische Nebenwirkungen, Dyskinesien und orthostatische Hypotonien machen, sind verträgliche Dopaminagonisten mit mittellanger Halbwertszeit vorzuziehen. Beim Einsatz von nicht-Ergotderivaten ist auf die Ausscheidung über die Niere zu achten; wir präferieren daher beim senilen Parkinson DEK.

Auf eine pulsatile Therapie mit L-Dopa sollte verzichtet werden. Anticholinergika oder MAO-B-Hemmer sind meist überflüssig oder kontraindiziert. Glutamantagonisten wie Amantadine sind in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und dem Psychosyndrom zu geben und schützen auch gut vor L-Dopa-Dyskinesien.

Akinetische Krise

Klinik. Zusammenbruch der gesamten Motorik mit gleichzeitigem psychischen Energieverlust, d. h. innerhalb von 24 h sich entwickelnde generalisierte Akinese

mit Schluckstörungen und Aphonie. Oft kommt es sekundär zur Dehydratation, Pneumonie, Venenthrombosen, Harnwegsinfekt und Hyperthermie.

Ätiologie. Operationen, schwere Erschöpfungen, Exsikkose, Infektionen mit/ ohne Fieber, Medikamentenumstellungen.

Differentialdiagnose

1. Akinetischer Endzustand (schleichender Beginn, keine Schluckstörungen, Therapieresistenz, oft pharmakotoxische Psychosen),
2. malignes L-Dopa-Entzugssyndrom,
3. malignes neuroleptische Syndrom,
4. Katatonie,
5. Depression.

Therapie

1. Flüssigkeits-, Kalorien- und Elektrolytersatz, Thrombose- und Pneumonieprophylaxe,
2. Amantadinsulfatinfusionen (PK-Merz-Infusion) 1–2-mal 500 ml/Tag,
3. Weiterbehandlung mit L-Dopa (oral, ggf. mit dem löslichen isicom oder Madopar LT 125). In Sonderfällen L-Dopa i. v. 1–2 mg/kg pro h gelöst in 5 % Glukose. Benserazid oder Carbidopa muss nicht zwingend oral gegeben werden (Poewe et al. 1994),
4. Apomorphin s. c. als Infusion (initial 1–2 mg/h, im Verlauf alle 12 h ansteigend um 1 mg/h). Zum Schutz vor Nebenwirkungen (Bradykardie, Hypotonie, Nausea) Domperidon 60 mg 40 min vor Apomorphingabe,
5. Absetzen von Neuroleptika oder Flunarizin.

Malignes L-Dopa-Entzugssyndrom (MDES)

Klinik. 48 h nach Absetzen oder Reduktion von L-Dopa kommt es zu Hyperthermie, Tachykardie, Rigor- und Akinesezunahme, Bewusstseinsstörung, Erhöhung der Enzyme CK, GOT, GPT, Leukozytose mit Linksverschiebung, Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie.

Differentialdiagnose. Malignes neuroleptisches Syndrom (s. Abschn. 3.14.1.1), maligne Hyperthermie.

Pathogenese. Störung der Thermoregulation im Hypothalamus.

Therapie

1. Sofortiger Einsatz von L-Dopa,
2. Dantrolen (Dantamycin) 1–2,5 mg/kgKG i. v. alle 4–8 h (alternativ oral 400–600 mg/24 h) besonders bei deutlicher CK-Erhöhung,
3. Amantadinsulfat 200 mg i. v. (500 ml PK-Merz oder Tregor) alle 8 h.

Exogene Psychosen

Klinik. Dopaminerge Psychosen treten zunächst abends auf und gehen oft mit optischen Halluzinationen einher. Unangenehme Nachträume gehen L-Dopa-induzierten Halluzinationen meist voraus.

Ätiologie. Meist dopaminerge Medikamente in Kombination mit Hirnarteriosklerose, Psychosyndrom oder Elektrolytstörungen (Exsikkose!). Auch treten sie im Rahmen von Zweiterkrankungen wie fieberhafte Infekte oder Operationen zusammen mit der parkinsonspezifischen Medikation auf.

Therapie

1. Absetzen oder Reduktion des zuletzt gegebenen Parkinsonmedikamentes (Selegilin, Dopaminergika) oder von Amantadinen (besonders bei Kreatininerhöhung) bzw. Anticholinergika; ggf. Reduktion von L-Dopa. Absetzen von trizyklischen Antidepressiva, zusätzlich möglichst Reduktion von Zahl und Dosis der übrigen Parkinsonmittel.
2. Gabe von Neuroleptika wie Melperon (Eunerpan), Haldol (3–10 mg/Tag) oder Thioridazin (Melleril). Melperon und Zyclopenthixol (Sedaxol) scheinen den Parkinson am wenigsten zu beeinflussen.
3. Gabe des atypischen Neuroleptikums Clozapin (Leponex), initial zur Nacht 12,5 mg und langsam alle 3–4 Tage steigernd bis zu einer Tagesdosis von 25–100 mg. (Auflagen einer Clozapintherapie s. Abschn. 3.14.1.1). Clozapin beeinflusst mit seiner besonderen Affinität für D₃-Dopamin-Rezeptoren gleichzeitig auch den Parkinsontremor und seltener Dyskinesien positiv. Risperidon (Risperdal) hat im Vergleich zu Clozapin einen geringeren antipsychotischen, Halluzinations-unterdrückenden Effekt; besser antipsychotisch und nicht sedierend ist Quetiapin (Seroquel) und es hat nicht die Auflage der regelmäßigen Blutbildkontrollen alle 8 Tage über 3 Monate. Olanzapin (Zyprexa) hat mit Tagesdosen von 5–20 mg einen mäßigen antipsychotischen Effekt ohne Begleitsedation; es hemmt nicht den Parkinsontremor und verursacht keine Agranulozytose, selten nur verschlechtert sich die Parkinsonsymptomatik (Graham et al. 1998).
4. Gezielte Behandlung von Zweiterkrankungen (u. a. Antibiotika).

Depressionen

Sie können sich unter einer dopaminergen Therapie bessern; dies kann Zeichen für eine reaktive Depression, aber auch eine Begleitdepression im Rahmen des Parkinson-Syndroms sein. Sind Medikamente als Depressionsursache ausgeschlossen (Flunarizin), sollten Antidepressiva gegeben werden. Bewährt haben sich die tetrazyklischen Antidepressiva Mianserin (Tolvin), Maprotilin (Ludion) sowie die nicht-tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva Trazodon (Thombran) und Sulpirid (Neogama, Dogmatil). Bei der Gabe von trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin als Saroten, Trimipramin als Stangyl) ist auf den Blutdruck und die Delirgefahr zu achten.

Die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie z. B. Fluoxetin (Fluctin) sind dagegen bei angstbesetzten antriebsgeminderten Depressionen

gut wirksam. Nicht selten bietet sich eine Kombination von Antidepressiva und Anxiolytika an.

MAO-A-Hemmer wie Moclobemid (Aurorix) sind bei der Gabe von L-Dopa und Selegilin mit Vorsicht einzusetzen.

Gedächtnisstörungen und Demenz

Bei 15–20% der Parkinsonpatienten entwickelt sich eine Demenz. Pathogenetisch sind mikrovaskuläre Veränderungen (Parkinson-unabhängig), eine Koinzidenz mit Alzheimer-typischen neuropathologischen Veränderungen, Einwirkung von Medikamenten oder das Auftreten subkortikaler und kortikaler Lewy-Körperchen mit entsprechender Lewy-Körperchen-Demenz zu vermuten.

Meist verlaufen Verschlechterung der Motorik und der Gedächtnisstörung parallel, das Ausmaß ist im Vergleich zum M. Alzheimer aber deutlich geringer. Therapeutisch steht das vorsichtige Absetzen der Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva an erster Stelle. Auf die Gabe zentral wirksamer Ca-Antagonisten ist zu verzichten, zentrale Cholinesterasehemmer vom Typ Donepezil (5–10 mg/Tag), Rivastigmin (6–12 mg/Tag) oder Galantamin (Reminyl 8–12 mg/Tag) können helfen, ohne dass sich die Parkinsonsymptomatik verschlechtert.

Bei der Lewy-Demenz mit Idiosynkrasie auf Neuroleptika ist Clozapin gegen Psychosezeichen und Cholinesteraseinhibitoren gegen die Demenz zu versuchen.

Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome

Beim postenzephalitischen Parkinson-Syndrom ist im Gegensatz zum vaskulären Parkinson-Syndrom keine Therapieänderung im Vergleich zum IPS vorzunehmen.

Der vaskuläre Parkinson (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie oder lakunäre Infarkte) betrifft v.a. die Beine („lower body parkinson syndrome“), spricht auch wegen der begleitenden Risikofaktoren meist schlecht auf Dopaminergika an und es kommt verstärkt zu L-Dopa-Nebenwirkungen. In Einzelfällen kann L-Dopa aber sehr gut wirksam sein (Mark et al. 1995).

Beim toxischen Parkinson-Syndrom ist EDTA indiziert, wenn Mangan eine Rolle spielt. CO-Parkinson spricht gut auf Amantadine an.

Bei Stammganglienverkalkungen durch Hypoparathyreoidismus können die Basalgangliensymptome unter Therapie rückläufig sein. Der Morbus Wilson bedarf der speziellen Therapie (Abschn. 3.10.2.5).

Multisystematrophien (MSA) und Parkinson-Plus-Syndrome

L-Dopa spricht bei den symptomatischen Parkinson-Syndromen und besonders bei den MSA schlecht an, der Apomorphintest ist negativ. Von einer fehlenden Response gegenüber L-Dopa sollte aber erst bei Tagesdosen von 1000 bis 1500 mg/Tag gesprochen werden.

- a) Zu den Multisystematrophien (MSA) werden die olivopontozerebelläre Atrophie, das Shy-Drager-Syndrom und die striatonigrale Degeneration gezählt; es handelt sich um ein sporadisches, nach dem 30. Lebensjahr auftretendes Parkinson-Syndrom mit Areflexie, autonomen Störungen (kalte Hände), zerebellärem Syndrom ohne Demenz und mit Pyramidenbahnzeichen. Die L-Dopa-Ansprechbarkeit ist bei der MSA typischerweise schlecht.

Bei der *olivopontozerebellären Atrophie* (OPCA) ist die medikamentöse Parkinson-Therapie unbefriedigend; die zerebelläre Ataxie kann sich unter gezieltem Koordinationstraining und Einstellung auf L-5-Hydroxytryptophan (Levothym) bessern (zur medikamentösen Einstellung s. Abschn. 3.9.1.3). Gegen die zerebelläre Dysarthrie kann Chlormipramin (Anafranil) bis 75 mg/Tag helfen. In Einzelfällen sind Anticholinergika und Amantadine als sehr wirksam beschrieben.

Das *Shy-Drager-Syndrom* ist besonders charakterisiert durch eine primäre orthostatische Hypotension. Therapeutisch sind einzusetzen:

- Stützstrümpfe zur Reduktion des im Stehen sequestrierten Blutvolumens,
- Exsikkose- und Elektrolytausgleich. Salzreiche Kost (bis 6 g tgl.),
- häufigere kleine Mahlzeiten,
- 45° Hochlagerung des Oberkörpers nachts (aktiviert Renin-Angiotensin-System und reduziert die nächtliche Diurese),
- Alpharezeptor-Stimulation Midrodrin (Gutron) 2,5–5 mg alle 3 h (bis 30 mg/Tag; alternativ kann gegen die posturale Hypotension Dexamino-D-Argininvasopression hilfreich sein. Die letzte Midrodrin-Gabe soll um 17 Uhr erfolgen wegen der nächtlichen arteriellen Hypertonie im Liegen bei autonomer Insuffizienz (Müller 1999),
- Betarezeptorstimulatoren Etilefrin (Effortil Depot) 25 mg alle 4 h,
- Ergotaminpräparate (Dihydergot plus),
- peripher wirksamer Dopaminrezeptorantagonist Domperidon (Motilium),
- Fludrokortison (Astonin H) 2–3-mal 0,1 mg/Tag,
- Prostaglandininhibitoren Ibuprofen, Indometacin (Amuno 3- bis 5-mal 50 mg,
- Somatostatin-Analogen Octreotid (Sandostatin) soll speziell bei schweren Shy-Drager-Fällen mit Dosen von 0,2–1,6 µg/kg s.c. angewandt werden (Vorsicht vor gastrointestinalen Nebenwirkungen),
- L-DOPS: L-threo-DOPS ist besonders zentral wirksam und wird in Noradrenalin umgewandelt. Dosierung 3-stündlich bis 6-mal 100 mg.
- Kompressionsanzug (angefertigt, 2 atu)

Bei der *neurogenen Hypotonie* (asympathikotone hypodiastolische Regulationsstörung) kommt es beim Aufrichten aus dem Liegen zum Absinken des Blutdrucks ohne gleichzeitigen Herzfrequenzanstieg. In solchen Fällen sollten statt der Mineralokortikoide Sympathikomimetika gegeben werden. Von den Beta-Sympathikomimetika ist Etilefrin (Effortil bis 4 mg morgens) hilfreich, als Alpha-Sympathikomimetikum ist Midrodrin (Gutron, Dosierung s. oben) oder Ameziniummetilsulfat (Regulton 10–40 mg/Tag) einzusetzen. Die *striatonigrale Degeneration* (SND) ist allenfalls in Frühstadien mit L-Dopa und Dopaminagonisten beeinflussbar. Sie zeichnet sich durch eine frühzeitig auftretende ausgeprägte bilaterale Bradykinesie, Kleinhirntaxie, gesteigerte MER ggf. mit Pyramidenbahnzeichen, Dysarthrie, Stridor, Dysphagie und Stimulus-sensitiven Myoklonus aus. Sie geht im Gegensatz zur kortikobasalen Degeneration nicht mit Demenz einher.

- b) Die *progressive supranukleäre Blicklähmung* (Steel-Richardson-Olczewski-Syndrom) geht mit Stürzen und Lidapraxie bzw. Blepharospasmus im Frühstadium der Erkrankung einher und ist alleine symptombezogen zu behan-

deln, nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Logopädie, Ergotherapie und Gangschulung stehen im Vordergrund. Allgemeine Therapieempfehlungen sind nicht möglich, Dopaminergika sind nur partiell wirksam, wobei aber hohe Dosen bis 1000 mg L-Dopa/Tag versucht werden sollten. Von Amitriptylin, Fluoxetin, Desipramin und Amantadinen sind vorübergehend gute Effekte beschrieben, bei hinzukommender Demenz sind sie kontraindiziert.

- c) Beim *Parkinson-Demenz-Komplex* ist keine spezielle Therapie möglich. Immer ist auf Anticholinergika zu verzichten, Cholinergika wie Donepezil (Ari-cept) können helfen (s. Abschn. 3.9.1.1).
- d) Die *kortikobasale Degeneration* (CBD) ist durch einen Reflex-Myoklonus (z.B. beim Auslösen des RPR kommt es zur Deltoideus-Myoklonie, keine „giant-SEP“), Amnesien, Akalkulie und eine Extremitätenapraxie gekennzeichnet; sie zeichnet sich durch ein Fremdheitserleben der Extremität („Alien hand-Zeichen“) aus. Weiterhin findet sich eine akinetisch-rigide Symptomatik. Die CBD spricht auf Parkinson-Medikamente nicht an. Der Myoklonus ist mit Clonazepam zu behandeln.

Nächtliche Schlafstörungen

Organische Ursachen sind die nächtliche Akinese (Therapie: L-Dopa retardiert unmittelbar vor dem Einschlafen), schmerzhafte Dystonien, periodische Beinbewegungen oder ein Schlaf-Apnoe-Syndrom (meist gemischt zentral-obstruktiv; Therapie s. Kap. 2.6.2; Jörg 2000).

Psychische Ursachen sind nächtliche Verwirrheitszustände, gesteigerte Traumaktivität oder Depressionen. Bei Depression helfen Antidepressiva (Aponal, Ludiomil), bei gesteigerter Traumaktivität die abendliche Reduktion der sie verursachenden dopaminergen Substanzen. Die medikamenteninduzierten Schlafstörungen treten typischerweise in späteren Krankheitsstadien auf; antipsychotisch kann Clozapin bis 50 mg zur Nacht wirksam sein.

Die Normalisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus erfolgt durch Regulierung des nachts oft nicht abfallenden, sondern ansteigenden Blutdrucks; zusätzlich können Benzodiazepine (Noctamid, Adumbran, Ximovan), Chloralhydrat oder sedierende trizyklische Antidepressiva zeitweise eingesetzt werden.

Tagesmüdigkeit

Tagesmüdigkeit tritt unter den Nichtergot-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol bis zu 20 % auf und kann Anlass zur Dosisreduktion oder Austausch (ggf. nur inkomplett!) gegen einen Ergot-Dopaminagonisten sein. Bei einem SAS ist eine polysomnographische Diagnostik und eine Einstellung auf Theophyllin retard bis hin zur CPAP-Therapie indiziert. Ist die Schlafstörung in der Nacht die Ursache der Tagesmüdigkeit, muss diese z. B. durch Behandlung der den Schlaf störenden nächtlichen Akinese, periodische Beinbewegungen oder ein Restless-legs-Syndrom behoben werden (z. B. mit Madopar Depot, Dopaminagonisten mit einer HWZ > 6 h wie DEK oder Opioide). Medikamentös können vigilanzverbessernde Medikamente wie Koffein, Amantadinsulfat (PK-Merz), Modafinil (Vigil) oder gar Methylphenidat (Ritalin) indiziert sein.

Schluckstörungen

Es helfen die Tablettenzerkleinerung bzw. L-Dopa in gelöster Form (Madopar LT 125, isicom 100 mg), PK-Merz in Brauseform oder als Infusion sowie die

nasogastrale oder PEG-Sonde, wenn auch die Nahrungszufuhr hierüber erforderlich ist. Die Nahrungszufuhr sollte bevorzugt in den On-Phasen erfolgen.

Myoklonien, schmerzhaftes Fußverkrampfen (Dystonien)

Bei morgendlichen schmerzhaften Fußdystonien oder Myoklonien unter L-Dopa-Therapie ist wie bei einer Off-Dyskinesie zu verfahren und dopaminerg, d. h. durch Zufügen einer abendlichen Madopar Depot oder Nacom 100 retard zu behandeln. Seltener helfen Baclofen (Lioresal), Biperiden retard (Akineton retard), Dopaminagonisten mit langer HWZ, Tiaprid (Tiapridex) oder Clonazepam (Rivotril).

Dystonien fazial oder kraniofazial sind im Gegensatz zu den Fußdystonien in der On-Phase zu beobachten und bedürfen einer entgegengesetzten therapeutischen Strategie.

Bei L-Dopa-Myoklonien haben sich auch Valproinat (Ergenyl, Orfiril) und Methysergid (Deseril) bewährt.

Vegetative Symptome

- Bei *Hyperhidrosis* hilft Bornaprin (Sormodren). Hyperhidrosisanfälle können auch mit Betablockern koui-ert werden. Bei einem Schweiß-Ausfall-syndrom (*Anhidrose*) ist der Patient vor zu stark erhöhter Außentemperatur zu schützen, da er aufgrund der verminderten Hitzetoleranz mit verstärktem Temperaturanstieg reagieren kann. Ceruletide kann durch Fazilitierung des somatosympathischen Reflexes das gestörte Schwitzen verstärken.
- Bei Hitzestau mit *Hyperthermie* sind Anticholinergika zu reduzieren und temperatursenkende physikalische Maßnahmen einzuleiten; Patienten, die unter L-Dopa-Dyskinesien besonders zu leiden haben, sind bevorzugt davon betroffen.
- *Seborrhö (Salbengesicht)*: eine Besserung erfolgt unter L-Dopa-Therapie sowie mit Dermatika. Letztere sollten täglich aufgetragen werden und Hydrokortison enthalten.
- Bei *Speichelfluss (Hypersalivation)*: Zur Reduktion der Speichelproduktion führen Anticholinergika einschließlich Bellafolin, die Akinesereduktion zur Schluckverbesserung gelingt mit L-Dopa; selten ist eine Botulinumtoxin-Injektion (z.B. 2–3 E. Dysport) nötig.
- *Mundtrockenheit* als Folge von Anticholinergika oder Neuroleptika lässt sich auch mit Anetholtrithion (Mucinol) reduzieren.
- Gegen *Nausea* und *Erbrechen* ist der periphere Dopaminantagonist Domperidon (Motilium 3-mal 20 mg/Tag) hilfreich, insbesondere wenn als Auslöser Dopaminergika in Frage kommen.
- Bei *orthostatischer Hypotonie* sind Midodrin (Gutron), Stützstrümpfe, Mineralokortikoide (Astonin-H) und der Prostaglandinsynthese-Hemmer Indometacin (Amuno) einzusetzen und für eine vorsichtige Parkinson-einstellung zu sorgen („low and slow“), da Parkinsonmedikamente eine arterielle Hypotonie verstärken. Immer ist auf an Salz angereicherte ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.
- Die *arterielle Hypotonie* ist oft verursacht durch die parkinsonspezifische Medikation und die vermutlich auf einer Krankheitsprozessausweitung beruhende asympathikotone hypodiastolische Regulationsstörung (s. oben bei Shy-Drager-Therapie):

- Krankengymnastik, Kneipen, Stützstrümpfe etc.,
 - Volumenerhöhung: vermehrte Salz- und Volumenzufuhr,
 - Mineralokortikoide: 0,1–0,2 mg/Tag Fludrokortison (initial 0,5 mg/Tag),
 - Alpharezeptor-Stimulation: Midodrin (Gutron) 2,5–5 mg alle 3 h bis 17 Uhr,
 - Betarezeptor-Stimulation: z. B. Effortil,
 - Prostaglandinsynthesehemmer,
 - peripher wirksame Dopaminrezeptor-Antagonisten Domperidon.
 - Bei *Magenentleerungsstörungen*, auch als Folge der L-Dopa-Therapie, ist zur Förderung der Magenentleerung und damit einer schnelleren L-Dopa-Resorption Domperidon (Motilium) einzusetzen.
 - Gegen *Obstipation* helfen schlackenreiche Ernährung (aber keine Bananen), ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Weizenkleie, Laktulose, Magnesiumsulfat-Präparate, das Vermeiden von atropinähnlich wirkenden Medikamenten (Anticholinergika!) und die Gabe von Domperidon. In therapieresistenten Fällen ist meist die Macrogol-Elektrolyt-Kombination Movicol (1 Beutel/Tag) hilfreich.
 - *Blasenentleerungsstörungen* entstehen meist durch eine Detrusorhyperaktivität („Dranginkontinenz“); hier helfen nach Ausschluss einer Zystitis Parasympathikolytika (Dridase), Anticholinergika oder zentrale Relaxantien vom Imipramin-Typ (z. B. zur Nacht 50–75 mg Tofranil).
- Bei einer Detrusorhypoaktivität („Überlaufinkontinenz“) sind Anticholinergika kontraindiziert und Cholinergika (Doryl, Ubretid) zu geben. Bei einem erhöhten Tonus des M. sphincter internus hilft das Alpha-Sympathikolytikum Phenoxybenzamin (Dibenzylan); ist der M. sphincter externus-Tonus erhöht, helfen Muskelrelaxantien, Baclofen (Lioresal) und Tetrazepam (Musaril). Bei nächtlicher Blaseninkontinenz sind abendliche reduzierte Flüssigkeitsaufnahme und Oxybutynin oder Hyoscyaminsulfat meist wirksam; in therapieresistenten Fällen ist Desmopressin (ansteigende Dosen bis 10–20 µg) als Nasenspray am Abend zu versuchen.

Verhalten bei Operationen

Die Medikamente sind bis zum Vorabend der Operation einzunehmen. Wird perioperativ eine parenterale Therapie nötig und ist eine Magenschlauchgabe kontraindiziert, ist Amantadinsulfat (PK-Merz-Infusion, Tregor-Infusion) i. v. zu geben, ggf. auch Apomorphin 2–5 mg s. c. Postoperativ ist möglichst sofort die präoperative Medikation wieder weiterzugeben.

Statt einer Halothannarkose sollte das Inhalationsanästhetikum Enflurane niedrig dosiert bevorzugt werden, da es das Myokard nicht gegen Katecholamine sensibilisiert. Auf Cycloapron sollte wegen der Sensibilisierung des Myokards gegen Adrenalin und andere Sympathikomimetika verzichtet werden. Eine Opiat-Benzodiazepin-Kombinationsnarkose oder eine Lachgas-Barbiturat-Narkose wird gut vertragen.

Lokalanästhetika sind ohne Adrenalinzusatz zu verabreichen. Auf Neuroleptika sollte im Rahmen der Narkose verzichtet werden, das Auftreten eines anticholinergen Syndroms unter der Gabe der Narkotika ist zu beachten.

Fahrtüchtigkeit

Sie hängt von der Schwere der Erkrankung ab und ist besonders bei begleitender dementieller Entwicklung eingeschränkt. Die Fahrtüchtigkeit ist immer individuell zu beurteilen, ggf. sind auch neuropsychologische Untersuchungen (Reaktionszeitbestimmung) nötig. Unter Dopaminagonisten und hier insbesondere unter den Nichtergot-Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol und vermehrt Tagesmüdigkeit und imperative Schlafattacken zu beobachten, die eine Fahruntauglichkeit bedingen können (Frucht et al. 2000). Bei Wirkungsschwankungen können Fahrhilfen (Automatik), Umkreis- oder Geschwindigkeitsbeschränkungen empfohlen werden. Im Zweifelsfalle muss sich der Patient freiwillig die Fahrtüchtigkeit beim technischen Überwachungsverein überprüfen lassen.

Medikamente mit Parkinson-verschlechterndem Effekt

Diese Medikamentenliste (s. Tabelle 3-8) dient als Leitfaden bei der Überprüfung der für den Parkinsonkranken kontraindizierten Medikamente; im Einzelfall kann sehr wohl die Gabe einzelner genannter Medikamente indiziert sein. Im Vordergrund der Parkinson-Syndrom-auslösenden oder -verstärkenden Medikamente stehen die Neuroleptika vom Typ Butyrophenone und Phentiazine.

Tabelle 3-8. Liste kontraindizierter Medikamente

Substanzklasse	Arzneistoff	Präparat
<i>Absolut kontraindizierte Medikamente</i>		
1. Kalziumantagonisten:	Flunarizin Cinnarizin	Sibelium Stutgeron
2. Antiemetika:	Metoclopramid Alizaprid	Paspertin, Hyrin, Gastrosil Vergentan
3. Antihypertensiva:	Reserpin α -Methyl-Dopa	Briserin, Elfanex, Serpasil Presinol
4. Präsynaptische Antagonisten:	Tetrabenazin	Nitoman
5. Antiarrhythmika:	Amiodarone	Cordarex
<i>Relativ kontraindizierte Medikamente:</i>		
1. Dopamin-Antagonisten:	Neuroleptika	außer atypische Neuroleptika wie Sulpirid, Clozapin, Olanzapin, Risperdal Tiapridex
2. Pyridoxin (Vitamin B ₆):	Tiaprid bei L-Dopa-Therapie ohne DDC-Hemmer	
3. Lithium	Quilonum, Lithium Duriles	
4. Isoniazid (INH)	es inhibiert DDC-Hemmer	
5. SSRI	Fluoxetin	Fluctin

Immer ist zu beachten, dass atropinähnliche Medikamente die Magenentleerung hemmen, so dass sich der L-Dopa-Metabolismus im Magen erhöht und die Resorption von L-Dopa vermindert. Cisaprid (Propulsin) und Antazida erhöhen die L-Dopa-Wirkung. Auch Domperidon (Motilium) erhöht die L-Dopa-Bioverfügbarkeit.

Harnansäuerung verstärkt die renale Ausscheidung der Anticholinergika (schwache Basen) und schwächt damit ihre Wirkung ab. Harnalkalisierung hat den umgekehrten Effekt.

Halothan begünstigt die Entstehung von Arrhythmien, wenn es mit L-Dopa kombiniert wird. Äthanol steigert die Empfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren und kann so die Verträglichkeit der Dopaminagonisten herabsetzen.

Lithium kann selten Parkinson-Syndrome verursachen, die nach Absetzen reversibel sind. Unter Flunarizin sind häufiger als durch Cinnarizin Parkinson-Syndrome bei über 60-jährigen zu beobachten, nach Absetzen kann die Symptommrückbildung Monate andauern.

Isoniazid (INH) reduziert den guten L-Dopa-Effekt durch Inhibition der Dopa-Decarboxylase.

Therapiestrategie im Frühstadium und kompensierten Stadium

Die optimale, immer intraindividuell an Symptomatik, Parkinsonursache, biologischem Alter und Art der Begleiterkrankungen anzupassende Einstellung mit möglichst wenigen Medikamenten ist das vorrangige Ziel. So kann bei minimaler motorischer Beeinträchtigung an Anfang nur physikalische Behandlung ausreichend sein.

Bei der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie hat eine altersbezogene, symptomorientierte Frühmedikation zu erfolgen; dies bedeutet bei Tremordominanz Anticholinergika oder Budipin, bei Akinesedominanz Amantadine oder bei weiterer Progression der Beginn einer dopaminergen Therapie.

Der Indikationszeitpunkt der einzelnen Medikamente ist in Tabelle 3-9 zusammengestellt; die Indikation ist in Abhängigkeit auch vom Alter und der Parkinsonsymptomatik im Früh- und Spätstadium in den Abb. 3-10 und 3-11 dargestellt. Die L-Dopa-Dosis ist möglichst physiologisch über den Tag zu verteilen; im Initialstadium reichen meist 3-mal 62,5 und morgens 125 mg L-Dopa + DDC-Hemmer aus.

In der kompensierten Krankheitsphase ist eine möglichst frühe Kombination von niedrig dosiertem L-Dopa insbesondere mit Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmern anzustreben, um die Langzeitbegleitwirkungen einer L-Dopa-Therapie zu vermeiden. Immer hat die Einstellung langsam und in kleinen Schritten zu erfolgen. Lassen sich Nebenwirkungen nicht vermeiden, ist die Kombination z. B. mit Domperidon, Clozapin oder Tiaprid möglich.

Bei initial sich schnell entwickelnden schweren Parkinson-Syndromen vom Akinese-Typ ist die 3–4fach-Kombination (L-Dopa + DDC-Hemmer, Dopaminagonist, MAO-B-Hemmer, Amantadinsulfat oder Anticholinergikum) anzustreben, auch wenn bei der idiopathischen Form typischerweise auch die Monotherapie mit L-Dopa gut wirksam ist. Beim Auftreten von Nebenwirkungen

Tabelle 3-9. Indikationszeitpunkt der einzelnen Parkinsonmedikamente

Klinik	Anti-cholinergika	Amantadin	L-Dopa + DDC	Dopamin-agonisten	MAO-B-Hemmer	COMT-Hemmer
Leicht ohne Schwerpunkt	2. Wahl	1. Wahl	3. Wahl (2. Wahl bei >70-jährigen)	2. Wahl		
Schwerpunkt Tremor + Rigor + Vegetativum	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl		P.S.: Beta-Blocker, Budipin, Clozapin, Clonazepam, Pramipexol	
Schwerpunkt mäßige Akinese		3. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
Schweres Parkinson-Syndrom	3. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	1. Wahl	1. Wahl	
End-of-dose-Akinese	3. Wahl	3. Wahl	1. Wahl gesplittet oder retardiert	1. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
On-off-Phänomen	3. Wahl retardiert		1. Wahl gesplittet oder retardiert	1. Wahl, ggf. Apomorphin	1. Wahl	1. Wahl
Akinetische Krise	3. Wahl i.v.	1. Wahl Infusion	2. Wahl oral dispersible	2. Wahl, ggf. Apomorphin s.c.		

Tremordominanz	Akinese-Rigor-Typ Äquivalenztyp	
<ul style="list-style-type: none">– Budipin– Anticholinergika– L-Dopa + DA-Agonist– Clozapin– β-Blocker (besonders bei HT und aff.-Tremor)– Clonazepam (besonders bei HT und aff.-Tremor)– Primidon (besonders bei zusätzlichem HT)	Alter < 55 Jahre	Alter > 65 Jahre
	<ul style="list-style-type: none">– DA-Agonisten (lange HWZ)– Kombination L-Dopa/DA-Agonist (lange HWZ und höheres Antiparkinson-Potential)– niedrige L-Dopa-Dosen (einschl. L-Dopa retard)– Amantadine– MAO-B-Hemmer	<ul style="list-style-type: none">– L-Dopa– L-Dopa + DA-Agonisten– L-Dopa + Amantadine, MAO-B-Hemmer, Budipin

Abb. 3-10. Therapiestrategie in Abhängigkeit von Alter, Art und Schwere der Parkinsonsymptomatik: Medikamentöse Parkinsontherapie in der Frühphase (Beginn der Erkrankung)

Gutes Ansprechen der Therapie	Geringes Ansprechen der Medikation	Fluktuationen End-of-dose Akinese	Dyskinesien (Hyperkinesien)	Alter > 70 Jahre Stadium > 3 nach Hoehn u. Yahr + OPS/ Multimorbidität
keine Änderung	Dosiserhöhung von – L-Dopa – DA-Agonist + MAO-B-Hemmer <i>Diagnose-überprüfung!</i>	<ul style="list-style-type: none">– häufigere, kleinere L-Dopa-Einzeldosen– Kombination L-Dopa + DA-Agonist (lange HWZ) + COMT-Hemmer + Amantadine + Anticholinergika– L-Dopa retard– lösliches L-Dopa– Wechsel des DA-Agonisten– Eiweißreduktion– 2,5 mg Selegilin/Tag	<ul style="list-style-type: none">– Reduktion der L-Dopa-Dosis– Kombination mit DA-Agonist– L-Dopa retard– Fraktionierung der L-Dopa-Dosis– Anticholinergika (in Retardform)– Amantadine	<ul style="list-style-type: none">– L-Dopa– DA-Agonisten bei langer HWZ mit geringen Nebenwirkungen (wie Ergocryptin) oder kurzer HWZ in niedriger Dosis (besser steuerbar)– keine Amantadine– keine Anticholinergika– kein Selegilin– ggf. Kombination mit Melperon, Clozapin, Olanzapin

Abb. 3-11. Therapiestrategie in Abhängigkeit von Alter, Art und Schwere der Parkinsonsymptomatik: Medikamentöse Parkinsontherapie bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium

muss an die Mitbehandlung von Begleiterkrankungen gedacht und oft statt einer medikamentösen Antiparkinsonreduktion eine medikamentöse Zusatztherapie zur Kompensation der medikamentösen Nebenwirkungen erwogen werden.

Bei > 70 – 75-jährigen mit Hoehn- und Yahr-Stadium 3 und mehr sollte neben L-Dopa nur ein verträglicher Dopaminagonist mit mittellanger HWZ eingesetzt werden.

B. Operative Therapie

Stereotaktische Thalamotomie

Sie ist selten bei einem subjektiv stark beeinträchtigenden, einseitigen therapie-refraktären Tremor indiziert. Der gute Effekt der Thermokoagulation hält in maximal $\frac{2}{3}$ der Fälle auch über Jahre an.

Nebenwirkungen sind in 5% meist vorübergehende Sprachstörungen bei Eingriff an der dominanten Hemisphäre, seltener entstehen therapieresistente dystone Syndrome.

Kontraindiziert sind wegen der größeren Gefahr der Sprachstörungen bilaterale Eingriffe oder Subthalamotomien bei Arteriosklerose, schwerem Diabetes mellitus oder dementiellen Syndromen.

Stereotaktische Pallidotomien

Diese können bei therapieresistentem Morbus Parkinson mit Schwerpunkt Akinese und Rigor hilfreich sein (Deuschl u. Raethjen 1996).

Pudenz-Heyer-Drainage

Sie ist bei einem symptomatischen Parkinson-Syndrom als Folge eines Hydrozephalus internus malresorptivus indiziert; seltener kommt auch ein obstruktiver Hydrozephalus bei Aquäduktstenose als Parkinsonursache in Frage (s. Abschn. 3.9.1.4; Curran u. Lang 1994).

Transplantation

Sie ist noch im Experimentierstadium, wobei nicht mehr eigenes Nebennierenmarkgewebe sondern fetale ventrale Mittelhirnzellen bevorzugt in den Nucleus-caudatus-Kopf transplantiert werden.

Neurostimulation

Es wird mit Hilfe eines Stereotaxiegerätes der Thalamus (VMI) beim Zielsymptom Tremor und der N. subthalamicus beim Zielsymptom Akinese mit Dyskinesien und Motilitätsschwankungen unter L-Dopa-Therapie eine Reizelektrode gelegt; die Platinelektrode wird über ein Kabel mit einem batteriebetriebenen Stromgerät verbunden, welches supraklavikulär unter der Haut implantiert ist. Das System ist programmierbar und kann bedarfsweise aus- oder eingeschaltet werden (Moringlane et al. 1995).

Vorteile der Hochfrequenzstimulation gegenüber der stereotaktischen Subthalamotomie sind aufgrund der Erfahrungen an >400 Patienten weniger Nebenwirkungen als bei der Stereotaxie (bes. Dysarthrie) und es kommt bei dieser Methode nicht zu einer Gewebeerstörung.

Morbus-Parkinson-Patienten mit therapieresistenten motorischen Fluktuationen (on-off) und zweifelsfrei bestehender L-Dopa-Reagibilität profitieren von der Elektrostimulation des N. subthalamicus (STN-Stimulation) besonders gut (Limousin et al. 1998). Bei bilateraler subthalamischer Stimulation kommt es nicht nur zu einer Verbesserung des on-off, des Tremors und der Dyskinesien, sondern es wird zusätzlich auch ein L-Dopa-Spareffekt bis 50% erreicht (Molinuevo et al.

2000). Die STN-Stimulation imitiert mit Reizen von 50–200 Hz die Effekte einer Läsion; der Zeitgang der Symptomreduktion ist für den Rigor schon in Sekunden (auf dem Operationstisch sichtbar!), für den Tremor in Sekunden bis Monaten, für die Akinese in Sekunden bis Tagen und für die Dyskinesien in Monaten.

Kontraindikationen der Neurostimulation sind Demenzen, eine Psychose, ein biologisches Alter > 70 Jahre oder eine generalisierte Arteriosklerose.

Thalamische Stimulation hat ebenso wie die Thalamotomie beim tremordominanten Parkinson eher einen geringen Stellenwert (Krack et al. 2000).

C. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Neuropsychologie

Krankengymnastische Übungsbehandlung umfasst individuelles Training des großschrittigen, aufrechten Gehens mit symmetrischem Mitschwingen der Arme, schnelle Richtungsänderungen, Laufen und Stehenbleiben, Ballspiele und Bodenturnen. Der Einsatz des Video zur Korrektur des kleinschrittigen Gehens („Video-Biofeedback“) ist ebenso hilfreich wie das schraffierte Laufband oder das Gehen bei Marschmusik mit Hilfe eines Walkman.

Bewegungsübungen auch im Bewegungsbad können bei Rigor Erleichterung bringen. Körperliche Belastungen sind zu vermeiden (Dopaminverbrauch!); das Training soll weniger intensiv, dafür aber kurz und öfter am Tage erfolgen. Im Einzelfall ist Atemtraining, Blasentraining und auch die KG in der Gruppe sinnvoll.

Die *Muskelmassage* wirkt den Verspannungen bei Rigor entgegen.

Besteht ein *Freezing-Phänomen* trotz optimaler Medikation, so ist gezielt und individuell gegen Engpasssyndrome, Schwellenangst, Start- oder Richtungsänderungsprobleme ein spezielles Verhaltenstraining durchzuführen. Da pathogenetisch das Freezing-Phänomen von emotionalen Belastungen und der Schwere und Dauer des Parkinsonsyndroms abhängt und die Ausschaltung höherer motorischer Zentren zu der blockierten motorischen Aktivität führt („Gefahr-/Totstellreflex“), ist therapeutisch auf 3 Wegen vorzugehen:

1. Motorische Strategien:
 - Beugungssynergien der unteren Extremitäten (ruckartiges Anziehen des Knies vor dem 1. Schritt),
 - Gehen auf der Stelle, vermeintliches Übersteigen von Gegenständen oder Benutzung des Antifreezing-Stocks,
 - Schlag auf den Oberschenkel oder Kommando durch Begleitperson,
 - initiales Seitwärtsgehen
2. Kognitive oder sensorische Strategien:
 - Innere Verbalisierung (Zählen, innere Kommandos),
 - akustische Taktgeber (Walkman), optische Marker mit Laserpointer,
 - kognitives Training, z. B. auf 2 unterschiedliche Reize.
3. Entspannungsübungen (s. auch Jörg u. Boucsein 1990).

Der *Ergotherapeut* sorgt für das feinmotorische Training der Hände, mimische Übungen, die optimale Ausstattung mit Hilfsmitteln im Alltag und Reaktionsschulung. Im Rahmen der Ergotherapie wird auf die Pflege von Sozialkontakten und Hobbys sowie ein Selbsthilfetaining besonders geachtet.

Ein kognitives Training wird unter Anleitung des *Neuropsychologen* durchgeführt. Individuell hat die Therapie der neuropsychologischen Störungen

Bradyphrenie, Merkstörung, Störung im mehrschrittigen Planen, Defizite im Strategienwechsel sowie in der Vorprogrammierung von Bewegungsabläufen zu erfolgen.

Die *Logopädie* ist bei einer Dysarthrophonie (monotone, schlecht artikuliert Sprechweise) oder Schluckstörungen besonders wichtig.

D. Ernährung

Die schlackenreiche, vitaminreiche Ernährung schützt vor einer Obstipation. Bei Wirkungsschwankungen kann eine eiweißarme Diät (10–20 g Eiweiß während des Tages, 50 g bei der Spätmahlzeit am Abend) zu einer Reduktion der Dauer und Schwere von Off-Phasen führen.

E. Psychosoziale Maßnahmen

Die psychische und soziale Betreuung erfolgt durch den behandelnden Arzt; am Anfang steht die Aufklärung von Patient und Angehörigen. Psychische Führung schließt berufliche Beratung, Rat zur Freizeitgestaltung, Verhältnis von Freizeit und Arbeit sowie Beratung bei den gymnastischen Übungen ein. Neben fachlichem Wissen ist menschliches Verständnis entgegenzubringen. Immer bedarf der Patient einer Aktivierung durch seine Umgebung, da eine zu frühe Invalidisierung ebenso wie zu früh eingesetzte Hilfsmaßnahmen im häuslichen Bereich dem Patienten in seinem Selbstwertgefühl schaden können. Zwischen Selbstwertgefühl, Befindlichkeit und motorischem Befund besteht aber eine direkte Abhängigkeit.

Berufsfördernde Maßnahmen werden sowohl von der Bundesanstalt für Arbeit als auch von den Rentenversicherungsträgern angeboten, um möglichst lange auf dem Arbeitsmarkt wettbewerbs-, berufs- oder erwerbsfähig zu bleiben. Mit Erhalt des Schwerbehindertenausweises bestehen Kündigungsschutz, mehr Urlaubsanspruch und ggf. Vergünstigungen im öffentlichen Nah- und Fernverkehr, Erlassung der Rundfunk- und Fernsehgebühren und ein verbilligter Telefonanschluss.

Der Arzt soll den Patienten intraindividuell führen und ihn besonders bei Selbstisolationstendenz, unzureichend durchgeführter Physiotherapie oder ungünstigem Umfeld („overprotection“) zur Teilnahme an den Parkinson-Selbsthilfegruppen animieren.

In Fällen von Pflegebedürftigkeit ist ein Pflegegeld bei der zuständigen Krankenkasse zu beantragen, um so die eigenen Kosten oder die einer hinzugezogenen Pflegekraft abdecken zu können. Mit Hilfe der ärztlichen Bescheinigung kann ein günstigerer, möglichst ebenerdiger Wohnraum oder Wohngeld beantragt werden.

Informationen über die Möglichkeiten des Gesundheitsreformgesetzes (GSG), der gesetzlichen Rentenversicherung, des Bundessozialhilfegesetzes, Schwerbehindertengesetzes und des Arbeitsförderungsgesetzes gibt das zuständige Sozialamt oder die Deutsche Parkinson-Vereinigung e.V., Bundesverband Moselstraße 31, 41464 Neuss, Tel. (021 31) 4 10 16/7.

3.2.2

Hyperkinetisch-hypotone Syndrome

Definition

Hyperkinesen werden durch Funktionsstörungen in den Basalganglien ausgelöst, sind an den Wachzustand gebunden und sistieren im Schlaf. Man unterscheidet choreatische oder ballistische Hyperkinesen, Dystonien und Athetosien.

3.2.2.1

Medikamentöse Hyperkinesien und Parkinsonoid

A. Neuroleptika-Nebenwirkungen

Die 4 extrapyramidal-motorischen Syndrome (EPMS) entstehen unter der Einnahme von klassischen Neuroleptika, weniger oder gar nicht unter der Einnahme der atypischen Neuroleptika (s. Übersicht), selten unter Kalziumantagonisten (s. Abschn. 3.14.1.1).

Extrapyramidal-motorische Syndrome unter Neuroleptikagabe

- Frühsymptome:
 - Frühdyskinesien,
 - Parkinsonoid,
 - Akathisie/Tasikinese.
- Spätsymptome:
 - Spätdyskinesien.

Frühdyskinesien

Sie treten in 2–10% in den ersten 1–5 Tagen auf, sind buko-fazial betont, junge Frauen sind bevorzugt betroffen. Phenothiazine und Butyrophenone sind die Hauptverursacher, sie finden sich aber auch unter Metoclopramid (Paspertin) oder Reserpinpräparaten; unter atypischen Neuroleptikagaben sind sie nicht zu erwarten (s. Abschn. 3.14.1.1).

Therapie

1. Injektion von 5 mg Biperiden (Akineton) i.v. am liegenden Patienten (hat auch diagnostischen Wert, da die Symptomatik prompt verschwindet). Anschließend muss noch für 1–2 Tage oral mit Akineton (4–8 mg/Tag) weiterbehandelt werden.
2. Ggf. Reduktion oder Absetzen der neuroleptischen Dosierung, ggf. Umwechseln auf atypische Neuroleptika.

Akathisie und Tasikinese

Als innere psychische und motorische Unruhe betont in den Beinen bzw. als starker Bewegungsdrang treten sie in 7–10% in der 2.–4. Woche einer hoch-

dosierte konventionellen Neuroleptikatherapie auf. Unter einer L-Dopa-Therapie ist die Störung ebenfalls, aber selten anzutreffen.

Therapie. Eine Dosisreduktion der Neuroleptika, ein Umstellen auf atypische Neuroleptika oder die Kombination mit Biperiden (Akineton) 1–4 mg/Tag als Mittel der 1. Wahl. Besteht trotz dieser Maßnahmen Therapieresistenz, ist der Einsatz von Diazepam, Propanolol oder Clonidin zu erwägen (s. Abschn. 3.14.1.1).

Tritt die Akathisie/Tasikinese unter L-Dopa-Therapie auf, helfen Umstellungen auf L-Dopa-retard-Präparate (Madopar Depot, Nakom 100 retard), die Kombination mit Clonazepam (Rivotril) 3-mal 0,2–0,5 mg oder der Einsatz von Dopaminantagonisten wie Tiaprid (Tiapridex) oder Clozapin (Leponex).

Parkinsonoid

Ursächlich für die typische Parkinsonsymptomatik ist die durch Neuroleptika entstandene postsynaptische Dopamin-Rezeptor-Blockade am Striatum. Häufigstes und frühestes Symptom ist die Akinese, es folgen Rigor und Tremor. Ein Parkinsonoid ist selten auch unter den Kalziumantagonisten Cinnarizin und Flunarizin (Sibelium) zu beobachten, wenn die Patienten älter als 60 Jahre sind.

Differentialdiagnose. Katatoner psychotischer Stupor, das depressiv-antriebsarme Syndrom.

Therapie

1. Anticholinergika, z.B. Biperiden (Akineton), je nach Neuroleptikaindikation als Kombinationsbehandlung mit dem gegebenen Neuroleptikum. Mit 4–8 mg/Tag Biperiden kommt es in 80–90% zu einer guten Rückbildung. Durch Biperiden kann auch der antipsychotische Neuroleptikaeffekt gering reduziert werden.
2. Wenn möglich, Dosisreduktion oder Umstellung auf ein weniger potentes Neuroleptikum oder atypische Neuroleptika (Clozapin, Risperidon etc.).
3. Unter Kalziumantagonistentherapie ist das Absetzen immer erfolgreich.

Spätdyskinesien

Die Häufigkeit der tardiven Dyskinesien und der stereotyp ablaufenden choreo-athetoiden Bewegungen ist direkt proportional zur Behandlungsdauer mit typischen Neuroleptika und deren Gesamtdosis. Sie treten frühestens nach 3–6 Monaten, meist erst nach 2 Jahren auf. Nach 8 Jahren zeigen 40% der Patienten Spätdyskinesien, ca. 20% davon schwerer ausgeprägt (Möller u. Mager 1994). Höhere Erkrankungsraten finden sich beim weiblichen Geschlecht, im höheren Lebensalter, bei zerebraler Vorschädigung, kognitiver Beeinträchtigung und familiärer Belastung mit Psychosen. Zwischen Gesamtdosis und der neuroleptischen Potenz einerseits sowie Frequenz und Schweregrad der Spätdyskinesien andererseits besteht ein Zusammenhang. Die Dyskinesien können auch noch Monate nach Absetzen des Medikaments auftreten.

Patienten sind über das Risiko von Spätdyskinesien am Übergang von der Akut- zur Langzeitbehandlung (> 3 Monate) aufzuklären.

Prophylaxe

- a) Restriktive Indikationsstellung für eine Neuroleptika-Langzeitverordnung (> 3 Monate),
- b) kleine Tagesdosen hochpotenter Neuroleptika,
- c) Einsatz von Substanzen mit geringer antidopaminergener Potenz,
- d) Abwägung bei der Neuroleptikaindikation hinsichtlich Dauer und des Einsatzes atypischer Neuroleptika,
- e) möglicherweise kann Vitamin E als Antioxidans die Ausbildung verringern.

Therapie der Spätdyskinesien

Sie ist oft langwierig und unbefriedigend, Irreversibilität der Spätdyskinesien ist möglich.

1. In der Langzeittherapie von Psychosen sind ggf. atypische Neuroleptika zu bevorzugen; in der Schizophrenietherapie bietet sich wegen der hohen antipsychotischen Potenz Risperidon in Dosen von 4–8 mg/Tag an, da es im Vergleich zu Haloperidol deutlich weniger extrapyramidale Nebenwirkungen aufweisen soll (Möller u. Mager 1994); neuere Studien vermuten aber für Risperidon ähnlich hohe extrapyramidale Störungen wie für Haloperidol (Kastrup et al. 2000).
Clozapin (Leponex) kann nicht nur zum Austausch gegen konventionelle Neuroleptika, sondern auch primär gegen starke Spätdyskinesien eingesetzt werden, wenn in den ersten 18 Wochen wöchentlich und danach alle 4 Wochen Blutbildkontrollen sicher möglich sind, um keine Agranulozytoseentstehung zu übersehen und die Indikationen sowie Voraussetzungen (u.a. Leukozyten > 3500/mm) beachtet werden (Klimke et al. 1995; s. Abschn. 3.14.1.1).
2. Absetzen aller Neuroleptika und Abwarten einer Spontanremission.
3. Dosiserhöhung des eingesetzten Neuroleptikums oder besser Dosisreduktion und Kombination mit einem niederpotenten Neuroleptikum.
4. Tiaprid (Tiapridex) 100–200 mg/Tag oder Sulpirid (Dogmatil), ggf. unter Beibehaltung der reduzierten Neuroleptikatherapie.
5. Cholinergika (Deanol) in Dosen von 100–1000 mg/Tag. Anticholinergika haben einen verschlimmernden Effekt.
6. Benzodiazepinderivate wie Clonazepam (Rivotril).
7. Tetrabenazin (Nitoman) mit ansteigenden Tagesdosen bis 200 mg.
8. Kalziumantagonist Verapamil (Isoptin) in Tagesdosen von 120–360 mg.

B. Hyperkinesen anderer medikamentöser Genese**Akathisie/Tasikinese**

Diese kann selten unter L-Dopa-Therapie beobachtet werden. Hier sind Kombinationen mit Propanolol, Tiaprid, Clozapin oder Clonazepam zu versuchen (s. oben).

Hyperkinesen unter L-Dopa oder Dopaminagonisten

Dosisreduktion, Einsatz von retardiertem L-Dopa (Madopar Depot oder Nakom retard), Kombination mit Amantadin, Clozapin (Leponex), Tiaprid (Tiapridex) oder Clonazepam (Rivotril; s. Abschn. 3.2.1). Die L-Dopa-Dyskinesien lassen sich mit Clozapin bis zu Tagesdosen von 400 mg koppieren, ohne dass die Parkinsonsymptomatik negativ beeinflusst wird (Bennett et al. 1994).

C. Medikamentös bedingter Tremor**Ätiologie**

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Lithium, Valproinat, Theophyllin, Bronchodilatoren, Thyroxin.

Therapie

Dosisreduktion. Bei Ineffektivität Umstellung auf atypische Neuroleptika bzw. auf tetrazyklische Antidepressiva oder 5-HT-Reuptake-Hemmer (s. Abschn. 3.14.1.1). Alternativ kann eine Zusatztherapie mit Clonazepam (Rivotril) oder Mepropolol (Beloc mite 1–3-mal 50 mg/Tag) versucht werden. Propanolol ist lipoidlöslich, kann daher durch seine dämpfende Eigenschaft die depressive Verstimmung verstärken und sollte daher in solchen Fällen nicht eingesetzt werden.

3.2.2.2**Dystonien****Definition**

Spontan oder durch Stütz- oder Zielbewegungen kommt es zu abnormen, tonischen oder phasischen Kontraktionen in antagonistischen oder agonistischen Muskelgruppen. Diese unwillkürlichen Kontraktionen in der quergestreiften Muskulatur führen in Teilen des Körpers (fokal bei Betroffensein nur einer Körperregion), generalisiert oder segmental (bilateral oder mindestens zwei Körperabschnitte betroffen) zu einer unnatürlichen vorübergehenden Haltungsanomalie. Sie sind im Gegensatz zu Dyskinesien oder Tics oft schmerzhaft, zeigen prolongierte Muskelkontraktionen und zwingen zu abnormen Haltungen. Charakteristisch ist die Besserung der Symptome durch sensorische Tricks („geste antagonist“).

Ätiologie

Dysfunktion im Bereich der Basalganglien, prämotorische Rindengebiete oder Thalamus. Man unterscheidet idiopathische und symptomatische Formen. Die idiopathischen oder primären Dystonien werden in die hereditären und sporadischen Dystonien (Tortikollis, Meige-Syndrom etc.) untergliedert.

Generalisierte und segmentale Dystonien

Klinik

- A. Idiopathische Form: Sie beginnt im Jugendalter, zeigt oft einen autosomal-dominanten Erbgang (der Genlokus ist auf dem Chromosom 14) oder ist x-chromosomal rezessiv.
- B. Symptomatische Formen: Nach perinatalen Schäden, nach Hepatitis, metabolisch (Morbus Wilson, Leigh-Syndrom), toxisch (CO, CS₂, Methan), Medikamente (Neuroleptika, Dopaminagonisten), nach Enzephalitiden, degenerativ (z.B. bei OPCA). Nach bisherigem Kenntnisstand können alle Neuroleptika, die eine tardive Dyskinesie (Spätdyskinesie) auslösen, auch eine tardive Dystonie verursachen.

Differentialdiagnose

Hemiballismus (entsteht durch Ischämie oder Blutung im N. subthalamicus Luysi).

Therapie der Dystonien

- L-Dopa (isicom, Madopar) niedrig dosiert bis 3-mal 100 mg (sehr gut wirksam bei der idiopathischen Form),
- Anticholinergika (Artane bis 40 mg/Tag; Akineton); von den Anticholinergika profitieren besonders die jungen Patienten mit generalisierten Dystonieformen (Ceballos-Baumann 1994),
- Tiaprid (Tiapridex),
- Tetrabenazin (Nitoman) bis 200 mg/Tag,
- Baclofen (Lioresal),
- Pimozid (bis 12 mg, ggf. kombiniert mit Tetrabenazin und Trihexyphenidil),
- Carbamazepin (Tegretal) oder Clozapin (Leponex),
- Diphenhydramin bei idiopathischer Dystonie (Truong et al. 1995),
- bei sekundären Hemidystonien ist auch die Thalamotomie (ggf. bilateral) zu erwägen,
- bei Hemidystonien ist die elektrische Stimulation im ventro-lateralen Thalamuskern wirksam, wenn auch die sensible Stimulation im betroffenen Extremitätenareal zu einer Dystonieabnahme führt. Neuere Ergebnisse scheinen aber eher für eine Stimulation des Globus pallidus internus bei Dystonie oder Hemiballismus sowie Hemichorea zu sprechen (Krack et al. 2000).

Fokale Dystonien

Es werden die gleichen Medikamente wie bei der generalisierten Dystonie eingesetzt: Anticholinergika, Dopaminrezeptor-Antagonisten, Dopamindepletoren und selten auch L-Dopa sind empfohlen. Zusätzlich sind hier Botulinumtoxin-Injektionen, Carbamazepin, Clonazepam, Haloperidol und beim Tortikollis die operative selektive periphere Denervierung einzusetzen.

Botulinumtoxin A (BTA) wird vom Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet; nach lokaler Injektion bindet es an cholinergen Nervenendigungen, blockiert die Acetylcholinfreisetzung durch intrazelluläre Hemmung der Exozytose und zerstört ein Protein in der Membran der acetylcholinhaltigen Vesikel. Die Blockade der Nervenendigungen ist irreversibel und wird durch kollaterale Axonsprossung und Bildung neuer synaptischer Kontakte behoben.

BTA liegt als Protein in 2 Präparateformen vor (Botox, Dysport). Die dosierte chemische Denervierung der ausgewählten Muskelgruppen hält meist 8–24 Wochen an, bis neue muskuläre Endplatten ausgesprosst sind. Reinjektionen sind immer möglich, ein Mindestabstand von 4 Wochen ist zum Schutz vor einer Induktion von Antikörpern ratsam. Zur subkutanen Injektion auf den Muskel werden mit Toxinspritzen für oberflächliche Muskeln 27-gg-Nadeln, für tiefe Muskeln 22-gg-Nadeln empfohlen, wenn nicht eine EMG-Nadel als gleichzeitige Spritzenkanüle verwandt wird.

Das englische Präparat Dysport wird als Trockensubstanz in Ampullen zu 500 Einheiten (12,5 ng) bei Kühlschranktemperatur gelagert; das amerikanische Präparat Oculinum (in Deutschland als Botox von der Firma Merz vertrieben) steht als Trockensubstanz in Ampullen zu 100 Einheiten zur Verfügung und muss vor der Auflösung bei -20°C gelagert werden. Die Einheiten der beiden Präparate lassen sich nicht unmittelbar vergleichen, für die Blepharospasmus-Therapie reichen z. B. für beide Augen 160 E von Dysport oder 60 E von Botox aus (Dengler et al. 1994).

Selten kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen Botulinum-Toxin (BTX) Typ A, die sich durch nachlassende Wirkung bemerkbar macht. In solchen seltenen Fällen der Resistenzentwicklung ($<5\%$) kann BTX-Toxin Typ B (Neuro-Bloc) oder F eingesetzt werden, wobei Typ F allerdings eine um $\frac{1}{3}$ kürzere Wirkungsdauer hat. Selbst bei BTX-A-Resistenz mit fehlenden Antikörpern gegen BTX-A kann es unter BTX-F-Injektionen zu einer Besserung kommen (Greene u. Fahn 1996).

A. Blepharospasmus

Klinik

Unregelmäßiges beidseitiges tonisches Zukneifen der Augen, das bei Stress oder Aufregung zunimmt und im mittleren oder höheren Lebensalter auftritt. Tritt er in der Jugend auf, spricht man vom Tic und erwartet eine Spontanremission von 95% innerhalb von 2 Jahren.

Therapie

Medikamentöse Ursachen wie z. B. Flunarizin sind zu beachten. Liegt eine solche Ursache nicht vor, sind Mittel der Wahl Artane oder Akineton, Baclofen (Lioresal), Tetrabenazin (Nitoman) und Clonazepam (Rivotril). Oft führt erst die Botulinumtoxin-A-Injektion (Botox) zur Beschwerdefreiheit; bei 2 lateralen Injektionspunkten s.c. am Ober- und Unterlidrand erfolgt nur am medialen Unterlid eine Injektion, da bei Injektion am medialen Oberlid nicht selten eine Ptose auftreten kann. Nebenwirkungen von Botulinumtoxin sind vorübergehend unvollständiger Lidschluss, trockenes Auge, Tränenfluss und selten Doppelbilder. Die Gesamtdosis pro Auge liegt meist bei 30 E Botox (2,5 ng) oder

60–120 E Dysport; der Wirkungseintritt erfolgt nach 2–3 Tagen, Nachinjektionen sind alle 3–4 Monate nötig.

In schweren Fällen kann eine selektive Neurotomie der den Orbikularmuskel versorgenden Fazialisäste erfolgen.

B. Torticollis spasmodicus

Definition

Es handelt sich um unwillkürliche drehende, seitwärts neigende (Laterokollis-Typ) oder rein nach vorwärts (Anterokollis) oder rückwärts (Retrokollis) gerichtete Kontraktionen der Hals- und Nackenmuskulatur.

Klinik

Man unterscheidet den tonischen Typ, den Myoklonus-Typ, den Tremor-Typ, den Latero-, Retro- und Anterokollis-Typ. Spontane Remissionen kommen innerhalb von 3 Jahren in bis zu 33 % vor.

Differentialdiagnose

Zentralnervöser Schiefhals (M. Wilson, Frühdyskinesie, Torsionsdystonie), kompensatorischer Schiefhals bei Trochlearisparese, akute HWS-Syndrom, Kopfschiefhaltung durch ossäre oder Weichteilprozesse im Kopf/Halsbereich.

Prognose

Die Spontanremissionsrate ist relativ hoch. Wenn die medikamentöse Therapie ineffektiv ist, soll Botulinumtoxin eingesetzt werden, wobei mit einer Besserung von 70–90 % zu rechnen ist.

Ätiologie

Ungeklärt, eine pathologische Gefäßschlinge um den N. accessorius ist wegen der bilateral-synchronen Muskelkoaktivierung eher unwahrscheinlich.

Therapie des Torticollis spasmodicus

1. Medikamentös: Anticholinergika (Artane, Akineton); an weiterer Stelle Baclofen (Lioresal), Clonazepam, Carbamazepin, Neuroleptika (Haloperidol-Janssen bis 20 mg/Tag, Orap), Tetrabenazin (Nitoman) als präsynaptischer Speicherungsblockierer 75–150 mg/Tag, Tiaprid als partieller Dopaminantagonist (300–600 mg/Tag Tiapridex). Ist die Lidocain-Infiltration hilfreich, kann auf die orale Form Mexiletin oral 450–1200 mg/Tag eingestellt werden.
2. Botulinumtoxin-A-Injektion: je nach Klinik und EMG erfolgt die Injektion bei typischem rotatorischem Torticollis in den M. sternocleidomastoideus sowie je nach Aktivitätsmuster in den kontralateralen M. splenius capitis und M. trapezius. Meist reichen auch bei großen Muskeln 2 Injektionsorte aus, Hauptinjektionsstelle ist der Ort der höchsten Aktivität. Man beginnt mit einer Gesamtdosis von bis 25 ng i.m. verteilt auf 2–3 Muskeln. Die Gesamtdosis für eine Behandlung der 2–3 Muskeln liegt im

Mittel bei 477 E Dysport oder 152 E Botox; das Dosisverhältnis Dysport zu Botox liegt bei 3:1, der Effekt und die Dauer der Besserung sind identisch (Odergren et al. 1998).

Nebenwirkungen sind Nackenmuskelschwäche und besonders bei bilateraler Injektion Dysphagie. In ca. 15 % finden sich Non-Responder, bei denen sich in 30 % BTX-Antikörper nachweisen lassen.

3. Biofeedbackverfahren und Verhaltenstraining; hierzu zählen autogenes Training, Muskelbiofeedback.
4. Physiotherapie und stützende Psychotherapie.
5. Operativ: selektive periphere Denervierung des N. accessorius bei BTX-Resistenz.

C. Meige-Syndrom

Klinik

Kombination von oromandibulären Dystonien und Blepharospasmus. Frauen im höheren Lebensalter sind bevorzugt betroffen. Die Ursache ist unbekannt.

Therapie

Neben den Anticholinergika (Artane bis 60 mg/Tag), Dopamin-Antagonisten sowie Clozapin (Leponex) bis 100 mg/Tag ist die Botulinum-Injektion in den M. orbicularis oculi auch für die bukkofazialen Dystonien hilfreich, wobei die Diffusion für diesen günstigen Effekt nicht alleine als Erklärung ausreichen dürfte.

D. Schreibkrampf

Klinik

Diese fokale Dystonie wird nur durch aktive Bewegung ausgelöst. Bevorzugt betroffen sind der M. flexor pollicis longus, M. flexor carpi ulnaris und der M. index. Man unterscheidet den häufigeren Flexortyp vom Extensortyp und Myoklonustyp; in 15 % besteht zusätzlich ein Tremor.

Im EMG finden sich eine „co-activation“ und abnorm verlängerte Entladungsserien in funktionell antagonistischen Muskelgruppen.

Therapie

1. Medikation: Anticholinergika (Biperiden), Betarezeptorblocker (Benzhexol), Muskelrelaxantien.
2. Botulinumtoxin-A-Injektionen: alle 14 Tage Injektionen in aufsteigender Dosierung bis zur klinischen Besserung (Nebenwirkungen: passagere Paresen); EMG-Analyse vorausgesetzt, müssen meist Injektionen in den M. extensor pollicis longus, M. extensor communis und M. flexor indicis erfolgen. Nach Dengler et al. 1994 liegt die Gesamtdosis bei 160 E Dysport, wenn die häufigsten Zielmuskeln (ulnare Hand- und Finger- sowie Daumenbeuger) verwandt werden.
3. Physiotherapie: Massage und Lockerungsübungen.
4. Ergotherapie (u. a. auch Schreibenlernen mit der gesunden Hand).
5. Muskelbiofeedback.

Senile oromandibuläre Dyskinesien oder Dystonien

Definition

Wegen der rascheren unwillkürlichen Bewegungsanomalie werden sie Dyskinesie und nicht Dystonie genannt; sie manifestieren sich im höheren Lebensalter als unwillkürliche choreoathetoide Bewegungen der Lippen-, Zungen-, Kau- und Schluckmuskulatur.

Therapie

Tetrabenazin (Nitoman) 75–100 mg/Tag. Alternativ sind Anticholinergika und Pimozid (Orap) 2–3 mg/Tag wirksam.

Tics und Gille-de-la-Tourette-Syndrom

Definition

Beim Tic handelt es sich um stereotype, unwillkürliche blitzartige Muskelzuckungen meist einer umschriebenen Körperregion, z. B. als Blick- oder Blinzeltic; sie können organisch oder funktionell sein. Vokalisationstics, Koprolalie und Hyperaktivität können das Gille-de-la-Tourette-Syndrom begleiten. Die Manifestation im Kindesalter ist typisch, eine Symptomänderung im Laufe des Lebens ist nicht zu erwarten.

Therapie des Gille-de-la-Tourette-Syndroms

1. Verhaltenstherapie.
2. Medikation: Clonidin als alpha-adrenerger Agonist 1. Wahl (Catapressan 0,1–2 mg/Tag, initial 2-mal 0,075 mg), alternativ kommen in Frage Clonazepam, Tiaprid, Tetrabenazin, Pimozid, Haldol (bis 2 mg/Tag), Sulpirid und Trihexyphenidyl.
3. Clomipramin oder Fluoxetin bei Zwängen (Müller-Vahl et al. 1997); ggf. Versuch mit Opiod-Antagonisten (Deuschl et al. 1996).
4. Psychotherapie.

Athetose

Definition und Klinik

Unwillkürlich ablaufende, unregelmäßige wurmförmige Drehbewegungen meist distal betont. Oft kommt es zu Überstreckung der Finger, Grimassieren, Adduzieren und Innenrotieren der Arme. Eine Sonderform ist die paroxysmale Choreoathetose (s. Abschn. 3.2.2.3).

Ätiologie

Meist hypoxische Schädigung perinatal im Striatum, seltener Stoffwechselstörungen oder Insulte. Medikamentöse Ursachen sind zu beachten (L-Dopa, hochpotente Neuroleptika).

Differentialdiagnose

Ballistische Hyperkinese (als Hemiballismus beim Infarkt im N. subthalamicus Luyisi oder dessen Verbindung zum Globus pallidus).

Therapie

Tetrabenazin (Nitoman), Haloperidol (Haldol), Tiaprid (Tiapridex), Sulpirid (Dogmatil), Clonazepam (Rivotril bis 4 mg/Tag).

3.2.2.3**Chorea Huntington und choreatische Syndrome****Definition**

Das choreatische Syndrom ist durch 4 motorische Charakteristika gekennzeichnet: die Bewegungsschablonen (Hyperkinesen), die Körperverteilung, das Aktivitätsprofil und den oft herabgesetzten Muskeltonus.

A. Chorea Huntington (Chorea major)**Klinik**

Die Chorea Huntington wird autosomal-dominant über ein pathologisches Gen auf dem kurzen Arm des Chromosom 4 vererbt oder entsteht durch Neumutation; die Symptomatik mit chronisch progredientem dementiellen Syndrom, distal betonten Hyperkinesen und Extremitäten-Hypotonie beginnt im 30.–40. Lebensjahr.

Ätiologie

Die Konzentrationsabnahme des inhibitorischen Transmitters GABA führt zu einem relativen Überwiegen des dopaminergen Systems im Striatum.

Diagnostik

Im CCT zeigt sich eine Kaudatumatrophie mit verstrichener Stammganglientaille. Die SEP sind für N1/P1 amplitudenreduziert. Im PET zeigt sich ein Hypometabolismus im Corpus striatum. Neuropsychologisch lassen sich Gedächtnisstörungen, konzentrationale und visuell-motorische Koordinationsstörungen belegen. Die DNA-Markierung mit G8-Markern gelingt bei über 90 % der Fälle (s. Kap. 3.15).

Differentialdiagnose der Chorea Huntington

1. Toxisch: Quecksilber, Mangan, CO,
2. medikamentös (L-Dopa, Neuroleptika),
3. senile Chorea,
4. Chorea minor (Sydenham-Chorea),
5. Lupus erythematodes zentrale Form,
6. Hallervorden-Spatz-Erkrankung,
7. akute Hemichorea vaskulärer Genese,

8. benigne familiäre Chorea,
9. Lesch-Nyhan-Syndrom,
10. sporadische paroxysmale Choreoathetose,
11. Gille-de-la-Tourette-Syndrom,
12. Morbus Wilson,
13. olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA),
14. Jakob-Creutzfeld-Krankheit,
15. Choreoakanthozytose (CK-Erhöhung).

Bei der Choreoakanthozytose sind die Erythrozyten teilweise stechapfelförmig, die CK liegt bei 500 bis > 1000 U/l und die Seitenventrikel im CCT sind aufballoniert.

Therapie der Chorea Huntington

a) Medikamentös:

- Tiaprid (Tiapridex): als partieller Dopaminrezeptor-Blocker 3-mal 100 bis 6-mal 300 mg.
- Flunarizin (Sibelium) 10 mg einmal/Tag (Belfiore et al. 1998).
- Tetrabenazin (Nitoman) und Reserpin-Präparate: die zentralen Neurotransmitterspeicher werden entleert, daher finden sich Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Depression, Hypotonie oder ein Parkinsonoid. Von Nitoman werden 2- bis 4-mal 50 mg tgl. gegeben.
- Neuroleptika wie Sulpirid (Dogmatil) 200 bis 1200 mg, Haloperidol (Haldol 3-mal 0,5 bis 3 mg), Perphenazin (Decentan) 3-mal 2–4 mg oder das atypische Neuroleptikum Clozapin (bis 150 mg/Tag).
- Thymoleptika oder Clonazepam (Rivotril) bei Bedarf.
- NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Memantine).
- Bei kortikalem Myoklonus kann Piracetam, Valproinat oder Clonazepam hilfreich sein.

b) Psychosoziale Betreuung und Angehörigenbetreuung.

c) Hochkalorische Ernährung zum Schutz vor einer Anorexie.

d) Neuropsychologische Therapie.

e) Genetische Beratung (s. Kap. 3.15).

B. Chorea minor Sydenham

Definition und Klinik

Als Spätkomplikation eines Streptokokkeninfektes kommt es zur choreatischen Enzephalopathie, oft kombiniert mit einer Polyarthrits rheumatica akuta. Ursache ist wahrscheinlich eine Autoimmunreaktion.

Therapie

10 Mio I.E. Penicillin G/Tag über 14 Tage bis zur Normalisierung des AST-Titers. Symptomatisch erfolgt eine medikamentöse Hyperkinesebehandlung. In schweren Ausnahmefällen Decortingabe. Je nach Verlauf sind mehrere Anti-

biotika-Kuren und eine prophylaktische Penicillin-Dauerbehandlung über Jahre nötig.

C. Chorea Gravidarum

Die hormonelle Umstellung soll einen erneuten Streptokokkeninfekt im Sinne eines Chorea-minor-Rezidivs verursachen, eine Penicillintherapie ist wie bei der Chorea minor indiziert. Immer ist ein zentraler Lupus erythematosus auszuschließen.

D. Chorea senilis

Differentialdiagnose

Apoplektische Hemichorea; symptomatische Chorea bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder zentralem Lupus erythematosus.

Therapie

Wirksam sind Tiaprid, Sulpirid, Tetrabenazin, Haldol oder Perphenazin.

E. Sporadische paroxysmale Choreoathetose

Klinik

Im Jugendalter beginnen halbseitige dystone Extremitätenverkrampfungen, die typischerweise durch Bewegungen der Extremitäten ausgelöst werden und weniger als 5 min andauern.

Therapie

Sehr gutes Ansprechen auf Carbamazepin oder Hydantoine, gut hilft auch Clonazepam.

3.2.2.4

Stammganglienverkalkung

Definition

Man spricht von einem Morbus Fahr (idiopathische Verkalkung der Stammganglien), wenn bei symmetrischen Stammganglienverkalkungen im CCT kein gestörter Kalziumstoffwechsel vorliegt (s. Abschn. 3.10.2). Liegt ein Parkinson-Syndrom vor, ist gemäß Abschn. 3.2.1 zu verfahren.

Differentialdiagnose

Hypo- oder Hyperparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus.

Therapie

1. Bei Hypokalzämie: Vitamin D (100 000 E/Tag) und Kalzium oral unter Kalziumserumkontrolle.
2. Symptomatisch (z.B. Neuroleptika) bei normalem endokrinen Befund wie beim M. Fahr.

3.2.3 Myoklonien

Definition

Myoklonien sind blitzartig ablaufende unwillkürliche Muskelkontraktionen; sie können symmetrisch oder asymmetrisch, lokal oder generalisiert sowie rhythmisch oder irregulär auftreten. Sie können ständig oder sporadisch ablaufen; man unterscheidet Ruhe- und Aktionsmyoklonien und unterteilt in epileptische und nichtepileptische Myoklonien (s. Abschn. 3.6.2.4).

Klinik

Physiologisch sind die *Einschlaf-* oder *Aufwachmyoklonien*. Als *familiäre essentielle Myoklonie* finden sie sich bei der Dyssynergia cerebellaris myoclonica (Ramsay-Hunt-Syndrom) und der Paramyoklonus multiplex Friedreich. Myoklonien sind bei der Impulsiv-Petit-mal-Epilepsie sowie der Grand-mal-Epilepsie mit Poly-SW- bzw. SW-Komplexen kombiniert. Bei der Myoklonus-Epilepsie Unverricht-Lundberg ist die simultane Registrierung von EEG und EMG sinnvoll.

Das *nächtliche Myoklonie-Syndrom* ist oft mit dem Restless-Legs-Syndrom kombiniert.

Spinale Myoklonien finden sich im Rahmen der sonstigen spinalen Enthemmungsphänomene. Am häufigsten sind *postanoxische kortikale Myoklonien*; am bekanntesten ist das Lance-Adams-Syndrom mit seinen Aktionsmyoklonien besonders beim Gehen. Gaumensegelmoyklonien entstehen durch Läsionen im Guillain-Mollaretschen Dreieck.

Bei Myoklonien im Rahmen von *Synkopen* spricht man auch von konvulsiven Synkopen.

Auslösend wirken oft optische Reize, Bewegungsintentionen oder psychische Belastungen.

Ätiologie

Als Ruhe- und Aktionsmyoklonien finden sie sich oft nach hypoxischer Hirnschädigung, der Schädigungsort ist im Hirnstamm (Substantia reticularis, untere Olivenkerne), seltener auch im Kortex, dem Nucleus dentatus oder spinal. Entsprechend sind kortikale, subkortikale und segmentale (bulbäre oder spinale) Myoklonien zu differenzieren.

Metabolische Ursachen sind die Hypoglykämie, Hyponatriämie, Urämie, Schwangerschaftstoxikosen und der Morbus Wilson. Als entzündliche Ursachen finden sich Myoklonien bei der SSPE, der Herpes-Enzephalitis und der Jakob-Creutzfeldschen Erkrankung. Toxisch können sie durch Penicillin, CO und Strychnin entstehen; Intoxikationen mit Imipramin, INH oder Cycloserin führen ebenfalls zu Myoklonien.

Diagnostik

Simultane Registrierung von EEG und EMG.

Therapie der Myoklonien

1. Ursachenbezogene Therapie: Toxoplasmose, Toxineausschaltung. Behandlung der nächtlichen Myoklonien im Rahmen des Restless-Legs-Syndroms oder der periodischen Beinbewegungen mit L-Dopa-retard, Dopaminagonisten oder Opioiden (s. Kap. 2.6).
2. Symptomatische medikamentöse Therapie
 - L-5-Hydroxytryptophan (Levothym): es wirkt bei den familiären Myoklonieformen unterschiedlich gut. Man beginnt einschleichend mit 100 mg/Tag und steigert bis 800 mg. Die Höchstdosis liegt bei 1,8 g/Tag. Bei der Myoklonus-Epilepsie wirkt es am besten gegen die Ataxie, eine antikonvulsive Zusatztherapie bleibt nötig. Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und das Eosinophilie-Myalgie-Syndrom.
 - Clonazepam (Rivotril) bis 12 mg/Tag gegeben (wirkt gut beim Lance-Adams-Syndrom).
 - Clobazam (Frisium) 10–40 mg/Tag.
 - Valproinat (Ergenyl, Orfiril) bis 5000 mg/Tag beim postanoxischen Myoklonus.
 - Primidon (Mylepsin).
 - Carbamazepin (Tegretal, Timonil).
 - L-Dopa (50–250 mg/Tag) ist beim nächtlichen Myokloniesyndrom wirksam.
 - Lisurid (Dopergin) wirkt besonders bei kortikalen Myoklonien.
 - Piracetam (Nootrop 8–24 g/Tag) wirkt bei den anoxischen Aktionsmyoklonien (Brown et al. 1993).
 - Botulinumtoxin-Injektion in den M. levator veli palatini hat sich beim Gaumensegelmuskelmyoklonus gegen das störende Ohrklicken bewährt. Gelegentlich sind medikamentöse Kombinationsbehandlungen nötig.

3.2.4 Tremor

Definition

Tremor ist die Folge einer abnormen Synchronisation bestimmter Motoneurone und äußert sich in unwillkürlichen, rhythmischen, oszillierenden Bewegungen meist der Extremitäten oder des Kopfes.

Klinik

Man unterscheidet einen uni- oder bilateralen, Ruhe-, Halte-, Aktions- oder Intentionstremor.

Diagnostik

2-Kanal-Oberflächen-EMG-Registrierung der antagonistischen Muskeln zur Erfassung eines alternierenden Aktivierungsmusters oder einer Koaktivierung.

3.2.4.1
Physiologischer Tremor

Klinik
Der hochfrequente 10–12 Hz-Tremor von niedriger Amplitude findet sich bei jeder Art von erhöhtem Sympathikotonus.

Differentialdiagnose
Hyperthyreose, Medikamente, Toxine (CO, Blei), Alkoholentzug, Hypoglykämie.

- Therapie**
- Vermeidung verstärkender Faktoren (Kaffee, Tee, Stress, Angst, Sympathikomimetika),
 - ggf. Betablocker (Propanolol),
 - Benzodiazepine wegen möglicher Gewöhnung nur kurze Zeit.

3.2.4.2
Essentieller Tremor

Klinik
Der Halte- und Aktionstremor von ca 7–8 Hz ist die häufigste Tremorform. Er ist im Gegensatz zum Parkinson- und zerebellären Tremor nicht antagonistisch im Muskelaktivierungsmuster. Er kann familiär gehäuft sein (familiärer Tremor mit autosomal-dominantem Erbgang) oder erst im Alter beginnen (seniler Tremor um 4–6 Hz). Der Tremorrückgang unter Alkoholika ist typisch und spricht für einen Betablockereffekt. Im Gegensatz zum Parkinsontremor tritt er bevorzugt bei Halteaufgaben und Bewegungen auf, ist seltener seitenbetont und geht häufig mit einem Kopftremor (33 %) einher (s. Tabelle 3-10).

Differentialdiagnose
Tremor bei Thyreotoxikose, medikamentöser Tremor (s. Abschn. 3.2.2.1), psychogener Tremor. Ca 30% der Parkinsonpatienten mit Parkinsontremor (3–6 Hz-Ruhetremor) haben zusätzlich eine essentielle Tremorkomponente. Rubraler meist posttraumatischer Tremor.

Tabelle 3-10. Klinische Differenzierung von 3 Tremortypen

Tremortyp	Frequenz	Aktivierungs- bedingung	Aktivierungs - muster
Parkinsontremor	mittel (~5 Hz)	Ruhe	antagonistisch
Essentieller ~/verstärkter physiologischer Tremor	hoch (~8 Hz)	Halten	nicht antagonistisch
zerebellärer Tremor	niedrig (2–3 Hz)	Zielbewegung	antagonistisch

Therapie des essentiellen Tremors

1. Beta-Rezeptorenblocker (1. Wahl): Propanolol (Dociton) ist einschleichend zu dosieren bis zu 160–320 mg/Tag. Metoprolol (Beloc Duriles) ist kardio-selektiver und kann in 100–200 mg/Tag in Retardform gegeben werden.
2. Primidon (2. Wahl bei Ineffektivität der Betablocker in 30–40% der Patienten), mit 62,5 mg Primidon (Mylepsin) zur Nacht beginnen und langsame Steigerung bis 3-mal 250 mg/Tag. Auch eine Kombination mit Betablockern ist gelegentlich hilfreich.
3. Clonazepam (Rivotril) einschleichend bis 3-mal 0,5 mg/Tag.
4. Clozapin (Leponex) wirkt oft gut bei Dosen bis 75 mg/Tag (wegen Nebenwirkungen s. Abschn. 3.14.1).
5. Anticholinergika (Sormodren, Tremarit; besonders wenn eine Kombination mit einem Parkinsontremor vorliegt).
6. Stereotaxie (ventrolaterale Thalamotomie) in schwersten therapieresistenten Fällen; sie zeigt in >80% Erfolg, allerdings anhaltend nur für 4 Jahre. Bei bilateralen Thalamotomien sind Sprachstörungen und Psychosyn-drome zu befürchten.
7. Thalamische Neurostimulation (Nucleus ventrointermedius), ggf. auch bi-lateral, zeigt einen guten Effekt (Krack et al. 2000; Moringlane et al. 1995). Die Thalamusstimulation ist der Thalamotomie überlegen.
8. Isoniazid bis 1200 mg in Kombination mit 100 mg Pyridoxin hat nur selten einen positiven Einfluss.
9. Theophyllin: der Adenosinantagonist wirkt in Tagesdosen bis 150 mg (Mally et al. 1995).

3.2.4.3

Orthostatischer Tremor

Klinik

Der Aktionstremor der Beine gehört zur Gruppe des essentiellen Tremors, zeigt im EMG eine Frequenz von 13–18 Hz und wird als Standunsicherheit oder Unruhe der Beine im Stehen empfunden, die beim Gehen verschwindet. Die Symptomatik beginnt im mittleren Lebensalter.

Differentialdiagnose

Tremor bei Thyreotoxikose, medikamentöser Tremor (Lithium, Sympathikomi-metika, trizyklische Antidepressiva).

Therapie

- Clonazepam (Rivotril) bis 4 mg/Tag.
- Primidon bis 250 mg/Tag, ggf. mit Clonazepam kombiniert.
- Gabapentin (Neurontin) bis 1800 mg/Tag (Evidente et al. 1998).

3.2.4.4

Zerebellärer Tremor (Intentionstremor)

Klinik

Es handelt sich um einen Intentionstremor (besser Halte- und Zieltremor von 2–3 Hz) oder einen proximal betonten Haltetremor der Extremitäten (besonders bei MS).

Differentialdiagnose

1. Morbus Wilson-Tremor (auch in Ruhe!).
2. Asterixis (irregulärer Halte- und Aktionstremor bei metabolischer Enzephalopathie).
3. Rabitt-Syndrom: Tremor der perioralen Muskulatur (besonders der Lippen) als Symptom beim Parkinsonoid oder bei älteren Menschen.

Therapie

1. Beta-Blocker (Propanolol bis 300 mg/Tag).
2. Isoniazid (Neoteben) in Dosen von 600–1200 mg/Tag, wobei zum Schutz vor einer PNP mit Vitamin B₆ (50–100 mg/Tag) zu kombinieren ist. Der mäßige Effekt entsteht durch eine Hemmung des zentralen GABA-Abbaues.
3. Carbamazepin (Tegretal) 400–600 mg/Tag (besonders bei vaskulärer Genese).
4. Clonazepam (Leponex) besonders bei MS.
5. Oxitriptan bis 1200 mg/Tag oder Physostigmin.
6. Stereotaxie (ventrolaterale Thalamotomie) nur bei schweren Fällen.
7. Elektrostimulation mit Elektrodenimplantation im kontralateralen Thalamus (ventrolaterale Kerngebiet) zeigt auch beim therapieresistenten MS-Tremor ohne relevante postoperative Defizite oft gute motorische Verbesserungen (Moringlane 2000).

3.2.4.5

Mittelhirntremor („Nucleus ruber-Tremor“ oder „Holmes-Tremor“)

Klinik

Es handelt sich um einen Ruhe-, Halte- und Aktionstremor von 1–4,5 Hz, der besonders häufig bei Mittelhirninfarkten oder im Rahmen der MS zu beobachten ist.

Therapie

Betablocker, Primidon, Clonazepam, Anticholinergika.

3.2.4.6

Psychogener Tremor

Klinik

Er zeigt wechselnde Stärke, ist gröber und ergreift oft synchron verschiedene Muskelgruppen. Er dehnt sich auch auf proximale Muskelgruppen aus und hat

Ausdruckscharakter. Die Frequenz schwankt besonders stark bei Ablenkung oder Bewegung der kontralateralen Extremität (Tapping-Test).

Therapie: s. Abschn. 3.14.4.

Literatur

- Belfiore G et al. (1998) Long-term effect of a single dose of flunarizine in Huntington's disease. *Eur J Neurol* 5: 249–253
- Bennett JP, Landow ER, Dietrich S, Schuh LA (1994) Suppression of Dyskinesias in advanced Parkinson's disease: moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. *Mov Disord* 9: 409–414
- Brown P, Steiger MJ et al. (1993) Effectiveness of piracetam in cortical Myoclonus. *Mov Disord* 8: 63–68
- Ceballos-Baumann AO (1994) Klinik und Therapie der Dystonien. *Akt Neurol* 21: 99–106
- Curran T, AE Lang (1994) Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus. *Mov Disord* 9: 508–520
- Dengler R, Wohlfahrt K (1994) Die Behandlung von Dystonien mit Botulinumtoxin. *Akt Neurol* 21: 199–203
- Deuschl G, Raethjen J (1996) Basalganglienerkrankungen – Übersicht 1994–1995. *Akt Neurol* 23: 227–238
- Evidente VGH, Adler ChH et al. (1998) Effective treatment of orthostatic tremor with Gabapentin. *Mov Disord* 13: 829–831
- Frucht SJ, Green PE, Fahn S (2000) Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord* 15: 601–603
- Galvin JE, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2001) Synucleinopathies. *Arch Neurol* 58: 186–190
- Ganchar StT, Nutt JG, Woodward WR (1995) Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord* 10: 37–43
- Graham JM, Sussmann JD et al. (1998) Olanzapine in the treatment of hallucinosis in idiopathic parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 65: 774–777
- Greene PE, Fahn St (1996) Response to botulinum toxin F in seronegative botulinum toxin A-resistant patients. *Mov Disord* 11: 181–184
- Hoehn MM, Yahr DM (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427–442
- Hueto JL, Damier P et al. (2000) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 57: 461–465
- Jörg J (1987) Ist die L-Dopa-Therapie in 3 Tagesportionen sinnvoll? *Med Welt* 38: 993–995
- Jörg J, Schneider I (1988) Zur Klinik und Pathogenese des „on-off-Phänomens“ beim Parkinson-Syndrom. *Fortschr Neurol Psychiatr* 56: 22–34
- Jörg J, Boucsein W (1990) Zur Pathogenese und Therapiestrategien beim Freezing-Phänomen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, Verhandl Dtsch Ges Neurologie, Bd 5, S 160–163
- Jörg J (2000) Parkinson-Erkrankung. In: Bruchhausen F v, Lemmer B (Hrsg) Arzneimitteltherapie für ältere Menschen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 171–205
- Jörg J (2000) Morbus Parkinson beim älteren Patienten. In: Füsgen A (Hrsg) Gerontologie. Urban & Fischer, München, S 469–491
- Jost WH, Schimrigk K (1993) Cisapride treatment of constipation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 8: 339–343
- Kastrup O, Maschke M, Diener H Ch (2000) Arzneimittel-Nebenwirkungen am ZNS. *Arzneimitteltherapie* 18: 240–245
- Klimke A, Klieser E (1995) Das atypische Neuroleptikum Clozapin (Leponex) – aktueller Kenntnisstand und neuere klinische Aspekte. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63: 173–193
- Klockgether T, Oertel WH (1998) Parkinson-Syndrome. In: Brandt TH, Dichgans J, Diener HCH (Hrsg) Therapie und Verlauf neurologischer Krankheiten, 3. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart, S 847–880

- Krack P, Müller D, Mehdorn HM, Deuschl G (2000) Chirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen. *Akt Neurol* 27: 197–211
- Leenders F (2001) 2. Deutscher Parkinsonkongress, Bochum
- Limousin P, Krack P et al. (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Medicine* 339: 1105–1111
- Lücking CH, Landwehrmeyer B et al. (1999) Medikamente zur Behandlung motorischer Störungen. In: Hufschmidt A, Lücking CH (Hrsg) *Neurologie compact*. Thieme, Stuttgart, S 401–408
- Mally J (1995) Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. *J Neurol Sci* 132: 129–132
- Mark MH, Sage JL, Walters AS, Duvoisin RC, Miller DC (1995) Binswanger's Disease presenting as Levodopa-responsive Parkinsonism: clinicopathologic study of three cases. *Mov Disord* 10: 450–454
- Metman LV, Del Otto P et al. (1998) Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 50: 1323–1326
- Metman LV et al. (1999) Amantadin for Levodopa-induced dyskinesias. *Arch Neurol* 56: 1383–1386
- Möller JH, Mager T (1994) Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen von Neuroleptika. *Psychopharmakotherapie* 1: 107–111
- Möller JC, Stiasny K, Cassel W, Peter JH, Krüger HP, Oertel WH (2000) Schlafattacken bei Parkinsonpatienten. *Nervenarzt* 71: 670–676
- Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E et al. (2000) Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Arch Neurol* 57: 983–988
- Morgante L, Salemi G et al. (2000) Parkinson Disease Survival. *Arch Neurol* 57: 507–512
- Moringlane JR, Alesch F et al. (1995) Chronische Elektrostimulation des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus zur Tremorbehandlung. *Akt Neurol* 22: 176–180
- Moringlane JR (2000) Chronische Elektrostimulation zur Behandlung des Intentionstremors und der Ataxie der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 19: 330–334
- Müller T (1999) Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson. Uni-Med, Bremen
- Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R (1997) Gille de la Tourette-Syndrom – Eine aktuelle Übersicht. *Akt Neurol* 24: 12–22
- Odergren T et al. (1998) A double blind study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 64: 6–12
- Oertel WH, Bornschlegl M, Gnahn H (1994) Parkinson-Syndrome. In: Lehmann-Horn F, Strupp A (Hrsg) *Therapieschema Neurologie*, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, S 135–148
- Oertel W (1994) Basalganglienerkrankungen – Übersicht 1992–1993. *Akt Neurol* 21: 141–148
- Ostertag CB, Lücking CH, Mehdorn HM, Deuschl G (1997) Stereotaktische Behandlung der Bewegungsstörungen. *Nervenarzt* 68: 477–484
- Poewe W, Oertel W (1994) Parkinson's disease. In: Hacke W (ed) *Neurocritical care*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 883–887
- Riederer P (1995) Pharmakotherapie des Morbus Parkinson. Bericht einer Konsensuskonferenz. *Neuropsychiatrie* 9: 45–58
- Rinne UK, Bracco F et al. (1997) Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 48: 363–368
- Schrag A, Quinn NP (2000) Magnetresonanztomographie bei Parkinson-Syndromen. *Klin Neurophysiol* 31 (Sonderheft 1): 57–60
- Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J et al. (1995) Starnberg trial on epidemiology of parkinsonism and hypertension in the elderly. *Arch Neurol* 52: 1017–1022
- Truong DD, Sandroni P et al. (1995) Diphenhydramine is effective in the treatment of idiopathic dystonia. *Arch Neurol* 52: 405–407
- Weiner WJ, Singer C et al. (1993) Levodopa, melanoma and Parkinson's disease. *Neurology* 43: 674–677

Neurologische Therapie

Jörg, J. (Hrsg.)

2002, XXIII, 913 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-67246-3