

# Diagnostik und Therapie von Parkinson Syndromen

Dr. K. Eggert  
Philipps-Universität Marburg



# Parkinson Syndrome

## ➤ Diagnostik

- Zusammenfassung
- Was gibt es Neues?  
Frühdiagnose

## ➤ Therapie

- Zusammenfassung
- Was gibt es Neues?  
Duodopa  
Feste Kombination L-Dopa/Carbidopa/Entacapon  
Tolcapon  
Rotigotin

# Diagnostik

**Wie treffsicher sind  
Hausärzte bzw. Neurologen  
in der Frühdiagnose der  
Parkinson Krankheit ?**

# Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease

*Meara J et al.; Age and Ageing 1999;28:99-102*

**402 Patienten aus 74 Allgemeinarztpraxen**

(1 Untersucher, Beurteilung nach klinischen Kriterien)

299 Parkinson-Syndrom (74 %)

- 213 wahrscheinlich Parkinson Krankheit (53 %)

103 kein Parkinson-Syndrom (26 %)

- 50 Essentieller Tremor (12.5 %)
- 37 Gangstörung bei z.B. SAE
- 16 Frühe (Alzheimer etc. ) Demenz

# Evolution of Diagnosis in Early PD

*Jankovic et al Arch Neurol 2000; 57: 369-72*

800 Patienten in der DATATOP Studie  
(Langzeitverlaufsbeobachtung: 0.2-7.6, 6+/-1.4 Jahre)



nicht-PK  
65 (8.1%)

PK  
735 (91.9%)

L-DOPA Antwort ungenügend n=49

**Wie können wir die Treffsicherheit der  
Frühdiagnose des M. Parkinson  
optimieren?**



**Stufenschemas  
in der klinischen Diagnosestellung  
der Parkinson Syndrome**

# Klinische Diagnose des Parkinson Syndroms

Vorliegen von **Akinese** und mindestens ein **weiteres Kardinalsymptom** (Rigor, Tremor)



**Ausschluss anderer Erkrankungen**  
(ess. Tremor, Normaldruckhydrozephalus etc.)



**Ausschluss einer symptomatischen Genese**  
(Neuroleptika, vaskuläre Encephalopathie)



**Abgrenzung anderer neurodegenerativer Erkrankungen**  
(atypische Parkinson Syndrome)

# Atypische Parkinson-Syndrome

- Rasche Progredienz
- Keine signifikante Besserung trotz Pharmakotherapie

## PSP (Progressive supranukleäre Blickparese)

Störungen der Okulomotorik

Frühzeitige posturale Instabilität mit Stürzen

## MSA (Multisystematrophie)

Frühzeitige autonome Störungen

Pyramidenbahnzeichen, cerebelläre Störungen

Ausgeprägte Dysarthrie oder –phagie

## DLB (Demenz vom Lewy Body Typ)

Demenz innerhalb 1 Jahr nach Beginn PS

Fluktuierende kognitive Fähigkeiten

Spontan fluktuierende Halluzinationen

# Unterstützende Kriterien für M. Parkinson

- langsam progredientes Beschwerdebild
- asymmetrischer Beginn
- gutes Ansprechen auf L-Dopa
- Ruhetremor

# Basisdiagnostik bei V. a. Parkinson Syndrom

## Klinisch-neurologische Untersuchung

## Cerebrale Bildgebung

Mindestens einmal im Rahmen der Diagnostik

CCT → Ausschluß:

(frontale) Raumforderung

Normaldruckhydrocephalus

Mikrogefäßerkrankung oder Ischämien

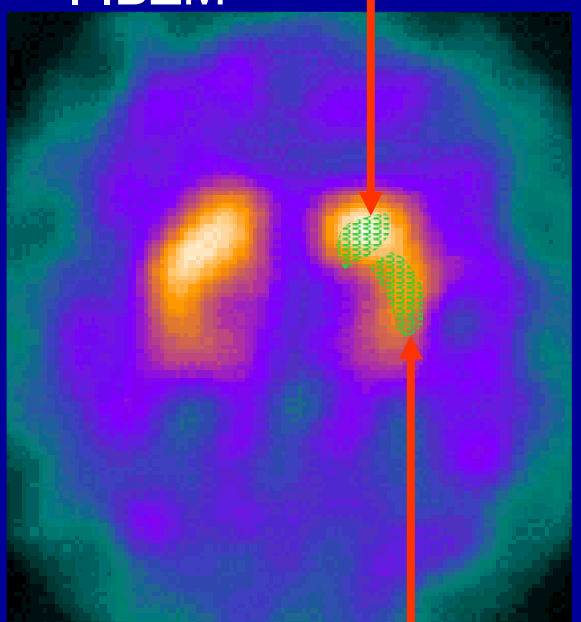
## Patient < 50 Jahre

Ausschluß M. Wilson (Cu/Coeruloplasmin im Serum und Cu im 24 h Sammelurin)

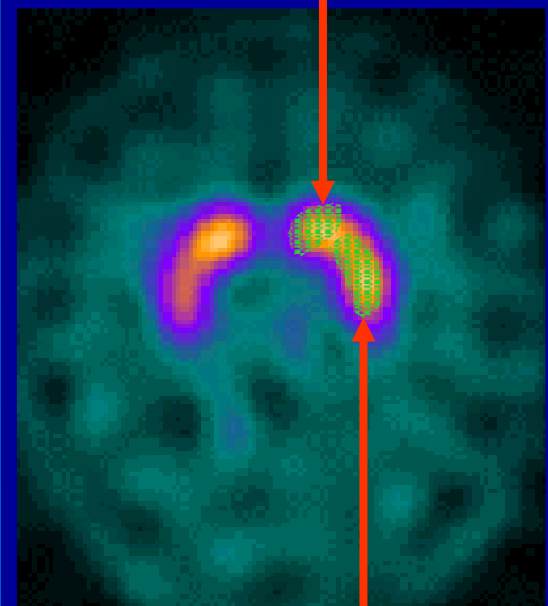
# Bei diagnostischer Unsicherheit

- L-Dopa-Test / Apomorphin-Test
- Autonome Testung
- cMRT
- Funktionelle bildgebende Verfahren: SPECT

$^{123}\text{I}$ -IBZM



$^{123}\text{I}$ -FP-CIT



N. caudatus

Putamen

# Diagnostik

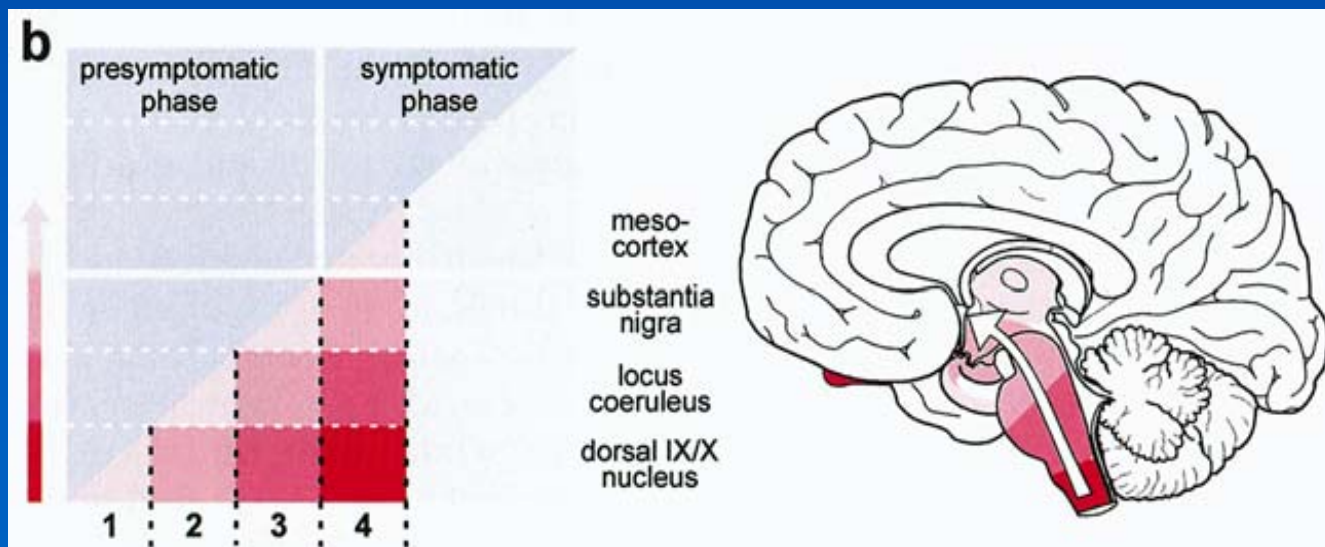
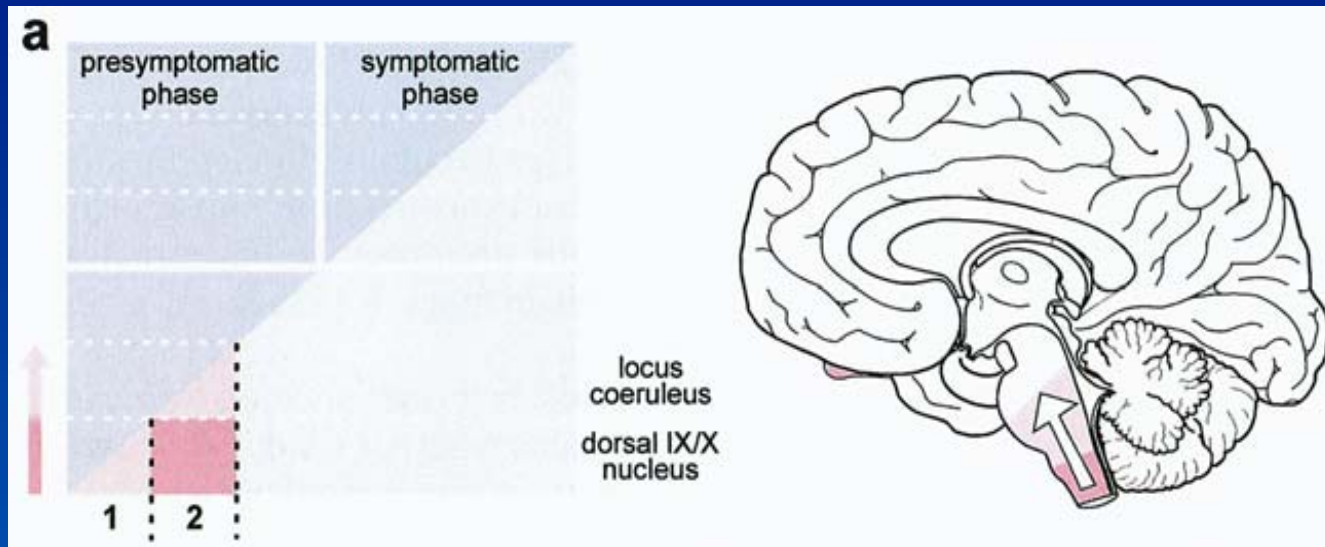
## ➤ Was gibt es Neues?

- **Frühdiagnose**

  - Riechstörungen

  - REM-Schlaf Verhaltensstörungen

# Parkinson Krankheit: Braak Stadien



# Parkinson Krankheit Frühdiagnose?

Olfaktorische Dysfunktion?



REM-Schlaf-Verhaltensstörung?



Motorische Symptomatik?

# Kombination von REM Schlafverhaltensstörung und Riechstörung als Indikator für eine $\alpha$ -Synukleinopathie unterstützt durch FP-CIT SPECT

## RBD-Patienten (n=30) haben

- signifikant erhöhte olfaktorische Schwelle ( $p = 0.0001$ ), pathologisch in 97%
- gestörte Diskrimination von Gerüchen ( $p = 0.003$ ), pathologisch bei 63%
- gestörte Identifikation von Gerüchen ( $p = 0.001$ ), pathologisch bei 63%

## Motorische Symptomatik

- 5 RBD-Patienten mit gering ausgeprägten klinischen PK-Symptomen
- 3 Pat. PK mit reduzierter Bindung im FP-CIT SPECT

# Parkinson Syndrome

## ➤ Diagnostik

- Zusammenfassung
- Was gibt es Neues?  
Frühdiagnose

## ➤ Therapie

- Zusammenfassung
- Was gibt es Neues?  
Duodopa  
Feste Kombination L-Dopa/Carbidopa/Entacapon  
Tolcapon  
Rotigotin

# Parkinson-Therapie

- **Symptomatisch medikamentös**
  - **Motor Symptome**
  - **Non-motor Symptome**
- **Symptomatisch nicht medikamentös**
- **Operativ**

# Prinzipien der Parkinson-Therapie

## Restitution der Neurotransmitter-Imbalance durch:

### Dopaminergika

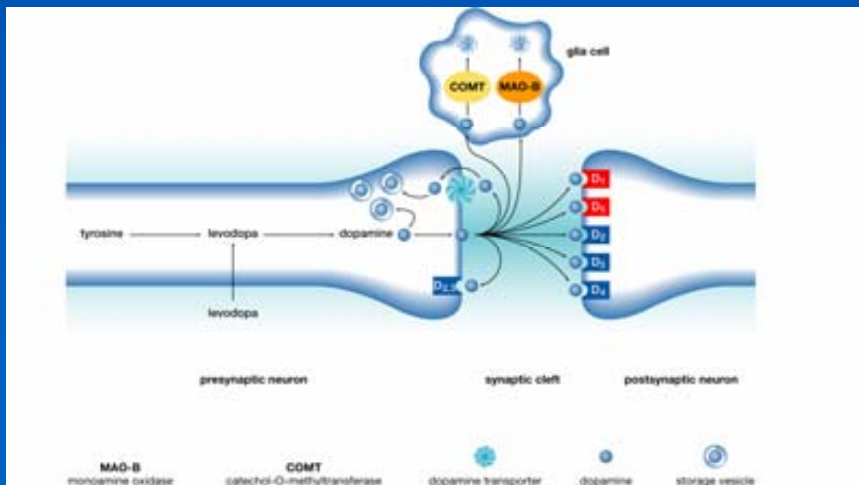
- L-Dopa/DDC
- Dopamin-Agonisten
- COMT-Hemmung
- MAO-B-Hemmung

### Anticholinergika

- Synthetische Anticholinergika
- (Budipin)

### Antiglutamatergika

- Amantadin
- (Memantin)
- Budipin



# Therapieziele

- Therapie von motorischen, autonomen, kognitiven und kommunikativen sowie psychiatrischen Symptomen
  - Erhalt der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens, sozialen Kompetenz und Berufsfähigkeit
  - Verhinderung von Pflegebedürftigkeit
  - Vermeidung sekundärer Begleiterkrankungen
- ⇒ **Erhalt/Wiedergewinnen von Lebensqualität**

# L-Dopa

L-Dopa (mit einem Decarboxylase-Inhibitor)  
ist das **wirksamste Medikament**  
für die Therapie des M. Parkinson.

L-Dopa ist einer **Monotherapie** mit anderen  
Parkinson Medikamenten  
(z. B. Amantadin, Dopaminagonisten)  
in seiner **symptomatischen Wirkung überlegen**.

L-Dopa verzögert nicht die Krankheitsprogression  
und trägt möglicherweise zur Entstehung von  
**Therapiekomplicationen** (insbesondere Dyskinesien) bei

**L-Dopa Langzeittherapie**  
**Motorische „Komplikationen“**

**Fluktuationen**  
**Wirkungsschwankungen**

**Dyskinesien**

# Entwicklung von Fluktuationen und Dyskinesien

Dauer der Erkrankung

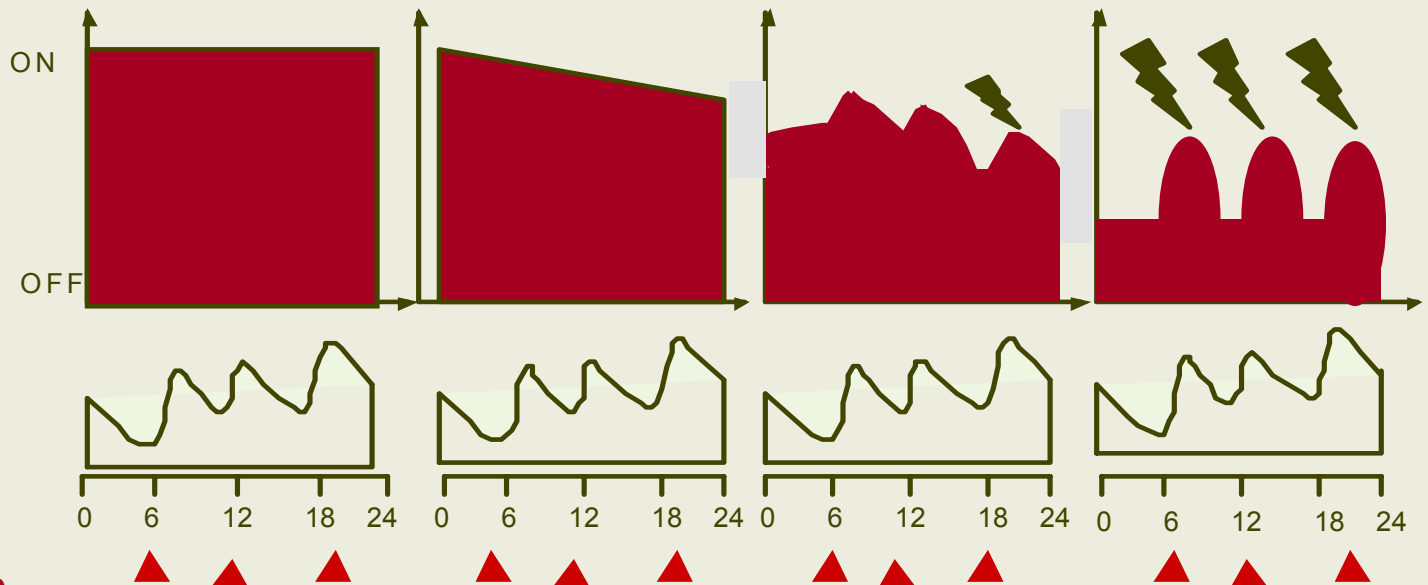
Motorik

L-Dopa Plasma Level

Zeit

L-Dopa Einnahme

Dichte striataler dopaminergischer Terminalen



# Fluktuationen

- **Dosisabhängig, vorhersehbar**
  - **Nächtliche Akinese**
  - **Morgendliche Akinese**
  - **End of dose akinese oder wearing off**
  - **on-off Phänomen**
- **Dosisunabhängig, nicht vorhersehbar**
  - **Paroxysmale on-off Phänomene**
  - **Freezing Phänomen**

# Dyskinesien

- **mobile, hyperkinetische Dyskinesien**
  - Im On
  - Peak-dose
  - Plateau
- **langsame, fixierte Dyskinesien**
  - Dystonie
  - Im Off
  - Selten im On
  - Biphasisch

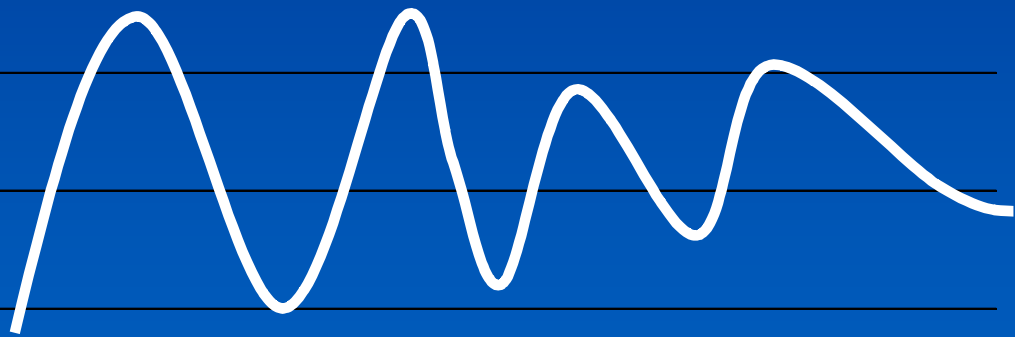
	7:30	10:30	13:00	16:30	19:30
levodopa / benserazide 125	2	2	1	1	1
ergolide 0,25	2	2	4	4	
lepegiline 5	1				
iperiden 2	1		1		
ntacapone			1	1	

dyskinesia

ormal

artial Off

ystonie



# L-Dopa

- **soviel wie nötig, so wenig wie möglich**
- **pulsatile L-Dopa Gabe vermeiden:**
  - **Slow release Präparate**
  - **COMT-Hemmung**
- **initiale oder adjuvante Gabe von Dopaminagonisten**

# Dopaminagonisten

## Pharmakologisches Profil

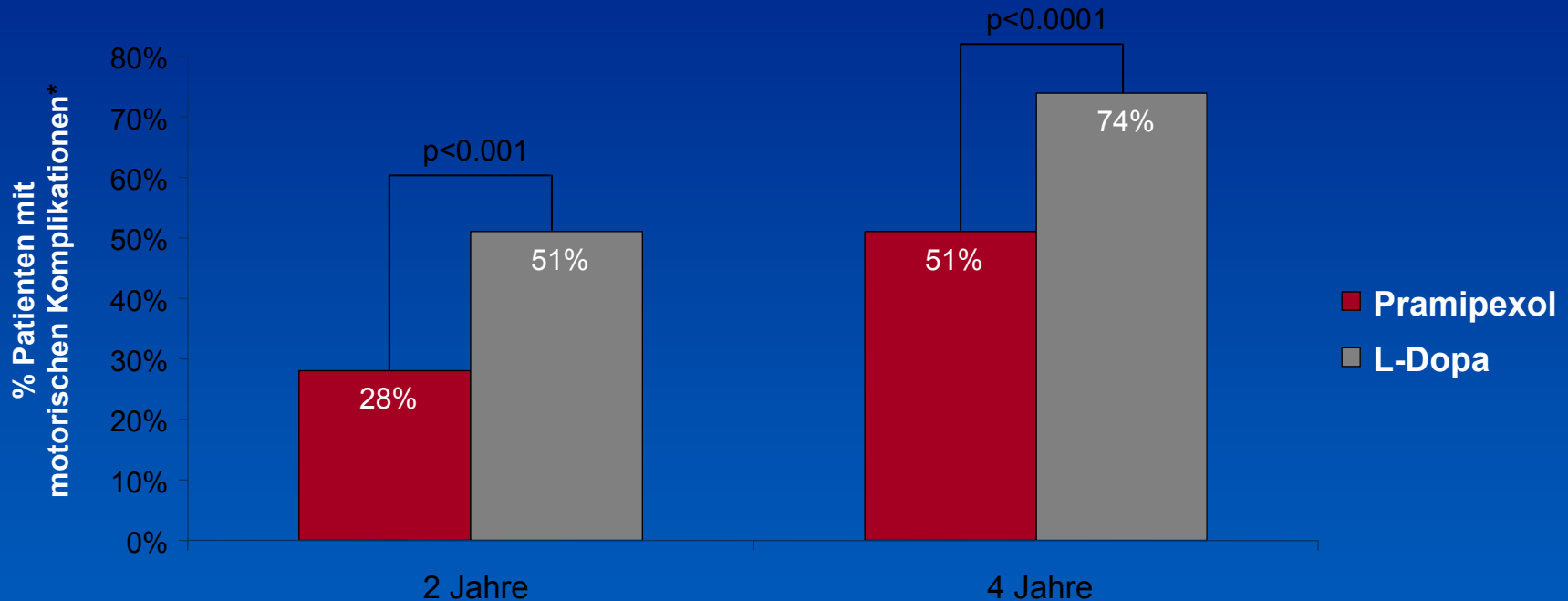
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	HWZ
Bromocriptin	-	++	+	6
Cabergolin	+	+++	++	65
$\alpha$ -Dihydroergocryptin	$\pm$	+++	?	15
Lisurid	$\pm$	+++	+++	3
Pergolid	+	+++	+++	20
Pramipexol	0	+++	+++	10
Ropinirol	0	+++	++	6

# Dopaminagonisten

Die **Besserung L-Dopa-assoziiierter Fluktuationen** in der späten Kombinationstherapie mit L-Dopa ist für einige Präparate belegt.

Die initiale Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie führt im Verlauf von max. 5 Jahren zu **geringeren Dyskinesien**.

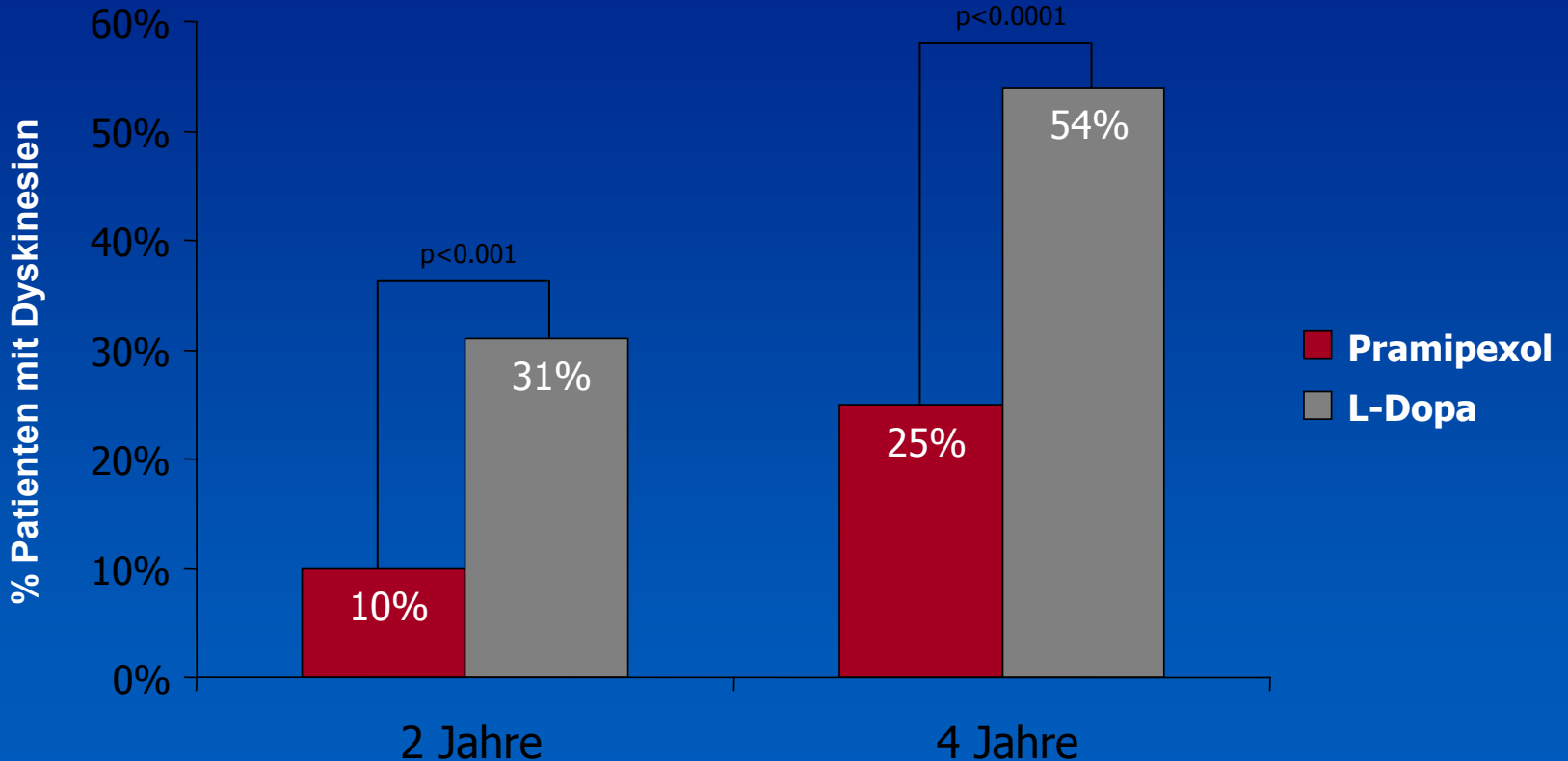
# Signifikant weniger Motorkomplikationen (CALM-PD, 4 Jahre)



Die Anfangsbehandlung mit Pramipexol reduziert das Risiko der Entwicklung von Motorkomplikationen um 30% nach 4 Jahren im Vergleich zur Anfangsbehandlung mit L-Dopa.

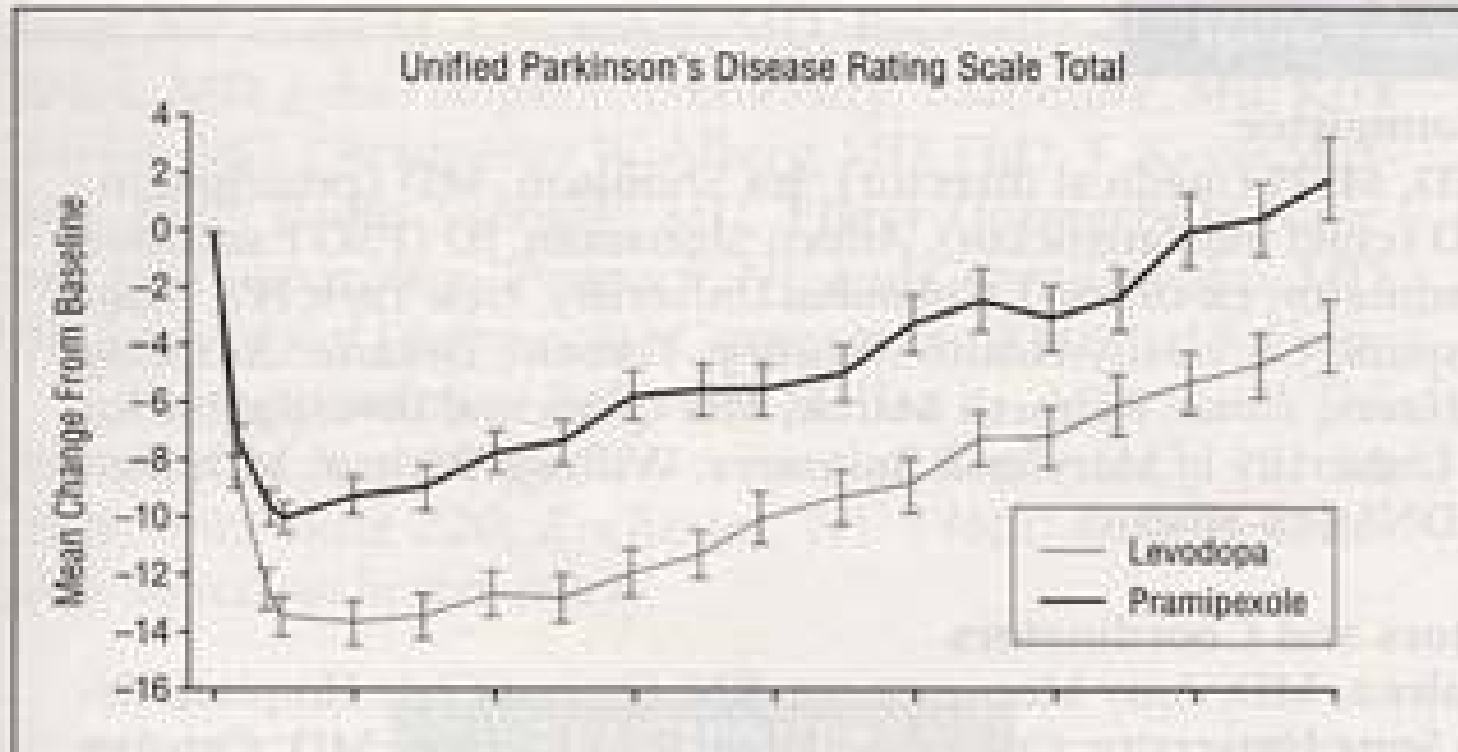
\* Dyskinesien, Wearing off, On/Off-Fluktuationen

# Signifikant weniger Dyskinesien (CALM-PD, 4 Jahre)



Die Anfangsbehandlung mit Pramipexol reduziert das Risiko der Entwicklung von Dyskinesien um mehr als 50% nach 4 Jahren im Vergleich zur L-Dopa Monotherapie.

# Signifikanter Unterschied UPDRS (CALM-PD, 4 Jahre)



# Zusammenfassung CALM-PD

- **Motorische Komplikationen:** PPX > L-Dopa
- **Dyskinesie:** PPX > L-Dopa
- **Symptome:** L-Dopa > PPX
- **Nebenwirkungen:** L-Dopa < PPX  
(Ödeme, Übelkeit)
- **Lebensqualität:** L-Dopa = PPX

# Welcher Dopaminagonist?

Individuell entscheiden, da klinisch kontrollierte  
Vergleichsstudien fehlen

Nebenwirkungsprofil

Grunderkrankungen/Komorbidität

(„Herzklappenfibrose-Empfehlungen“)

Einnahmehäufigkeit/Steuerbarkeit (Halbwertszeit)

# Therapie-Algorithmus

<b>&lt; 70 J.</b> <b>„sonst gesund“</b>
<b>initial</b> <b>Dopaminagonist</b>
<b>später</b> L-Dopa (COMT-Hemmer)

<b>&gt;70 J.</b> <b>Komorbidität</b>
<b>initial</b> <b>L-Dopa</b> (COMT-Hemmer)
<b>später</b> (ggf. Dopaminagonist)

## Alternative Therapiemöglichkeiten bei selektierten Patienten:

Amantadin  
Meclofenazin  
Anticholinergika

Monotherapie bei Patienten mit geringer Behinderung  
Add-on bei unzureichendem Effekt der Dopaminergika  
Bei unzureichender Besserung des Ruhetremors

# Management von motorischen Komplikationen

<b>Kontinuierliche Dopaminrezeptorstimulation</b>	<b>Verbesserung der L-Dopa-Resorption</b>	<b>NMDA-Hemmung</b>
<p><b>Dopamin-Agonisten</b> Lange HWZ * Starke D<sub>2</sub>-Affinität *</p> <p><b>L-Dopa-Dosisaufteilung</b> <b>L-Dopa retard **</b></p> <p><b>Kombination mit</b> COMT-Hemmer</p>	<p><b>Gastrokinetika</b> Domperidon</p> <p><b>Diätetische Maßnahmen</b> Proteinrestriktion Kleine Einzelmahlzeiten Zeitversetzte L-Dopa Einnahme</p> <p><b>Apomorphin s. c.</b></p>	<p><b>Amantadin</b> <b>Budipin</b></p>

\* Überlegenheit gegenüber anderen Dopamin-Agonisten klinisch nicht gesichert

\*\* Cave: unterschwellige Dopamin-Konzentrationen bei Patienten mit schweren Fluktuationen

# **Therapiekomplicationen**

**Strategien für eine kontinuierlichere  
Dopaminrezeptor Stimulation im Striatum**

# COMT-Hemmung

- Entacapon
  - seit 2004 feste Kombination L-Dopa, Carbidopa, Entacapon: Stalevo<sup>®</sup> 50, 100, 150
- Tolcapon
  - seit Frühjahr 2005 Tasmar<sup>®</sup>

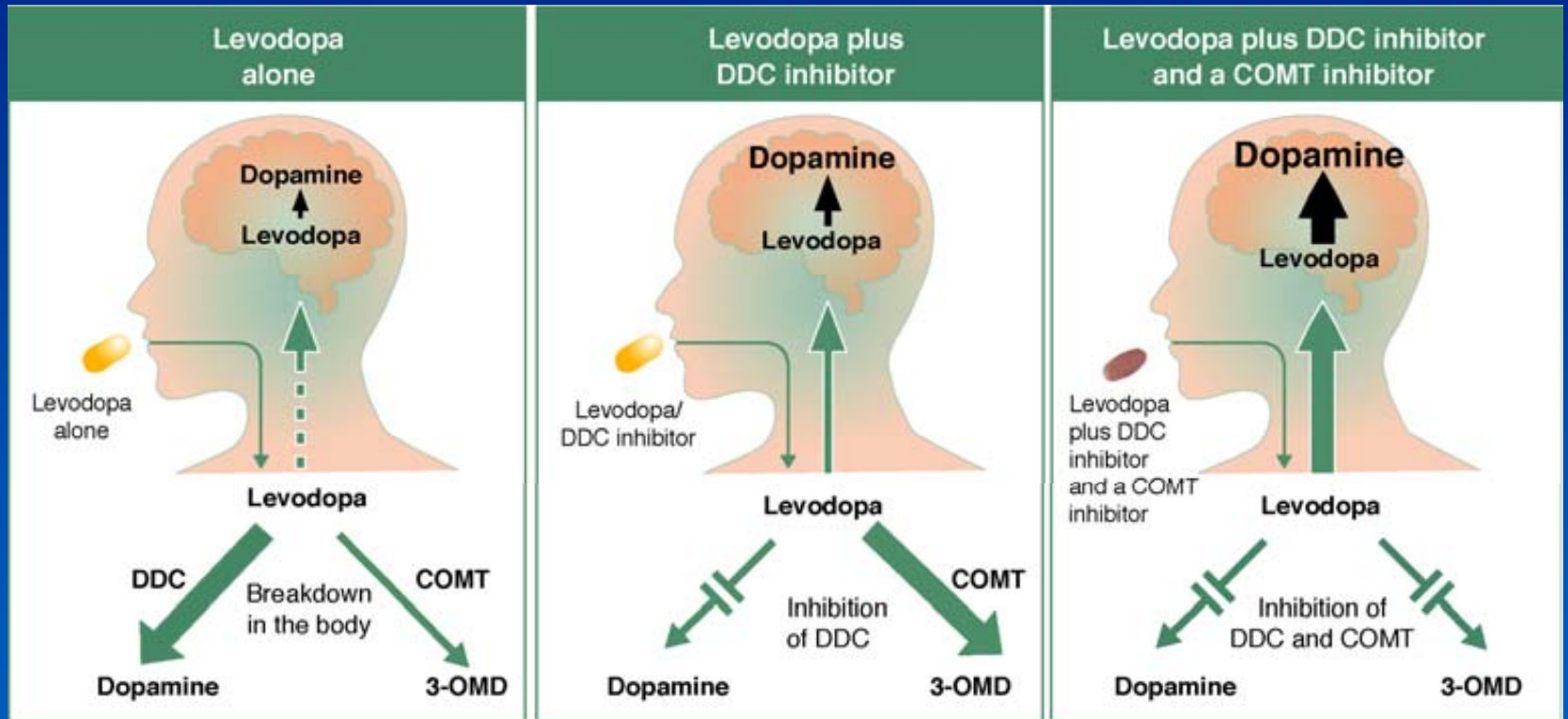
# Medikamenten-Pumpen

- Apomorphin s. c.
- L-Dopa als Duodenal-Pumpe

# Transdermale Applikation von Dopaminagonisten

- Rotigotin-Pflaster (Non-Ergot Dopaminagonist)
- Lisurid-Pflaster (Ergot-Dopaminagonist)

# COMT-Hemmung



Einsetz eines COMT-Hemmers reduziert den Abbau von L-Dopa zu 3-OMD in der Peripherie

# COMT-Hemmer

## Entacapon

seit 2004 feste Kombination L-Dopa, Carbidopa, Entacapon:  
Stalevo® 50, 100, 150

## Tolcapon

Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson Krankheit mit Fluktuationen

- bei fehlendem Benefit durch Therapie mit Entacapon
- oder nicht tolerierbaren NW durch Entacapon

Kontraindikation

- Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte
- Anamnese: NMS, nicht traumatische Rhabdomyolyse, Hyperthermie

Leberwertkontrollen GOT/GPT

- Monat 1-12: 2-wöchig
- Monat 12-18: 4-wöchig
- Ab Monat 18: 8-wöchig

# Medikamenten-Pumpen

## Anwendungsgebiet

Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson Krankheit mit

- Levodopa Reaktivität
- schweren motorischen Fluktuationen
- Dyskinesien

## Voraussetzung

Keine zufriedenstellende medikamentöse Therapie mit zur Verfügung stehenden Antiparkinsonmitteln in

- Kombination
- ausreichender Dosierung
- ausreichenden Dosisintervallen

Gute kognitive Fähigkeiten, gute Compliance

Fähigkeit zum richtigen Einschätzen der jeweiligen Motor-Situation

# Medikamenten-Pumpen

## Apomorphin (APO-go<sup>®</sup>)

- Kontinuierliche Apomorphin-Therapie s.c.

## L-Dopa (Duodopa<sup>®</sup>)

- L-Dopa Intestinalgel über PEG-Sonde

# Apomorphin

- Für Patienten
  - mit täglich mehr als 5 OFF-Phasen
  - mit starken Bewegungsfluktuationen
  - mit L-Dopa-induzierten Dyskinesien
- Bedarfsgerechte Applikationsform für die kontinuierliche Therapie: APO-go<sup>®</sup>-Ampullen (5ml, 10mg/ml) und Dosierpumpe Crono-APO-go<sup>®</sup>
- Infusionsrate langsam einschleichen, übliche Dosierungen zwischen 3 – 10 mg/h
- Initial orale Medikation beibehalten, überlappend ausschleichen je nach Bedarf



# L-Dopa



## Intestinal Gel (Duodopa®)

- 1 ml Gel enthält
  - 20 mg Levodopa
  - 5 mg Carbidopa
- 100 ml Gel zur intestinalen Anwendung
- Gesamtdosis
  - 2000 mg Levodopa
  - 500 mg Carbidopa
- Box mit 7 Kassetten

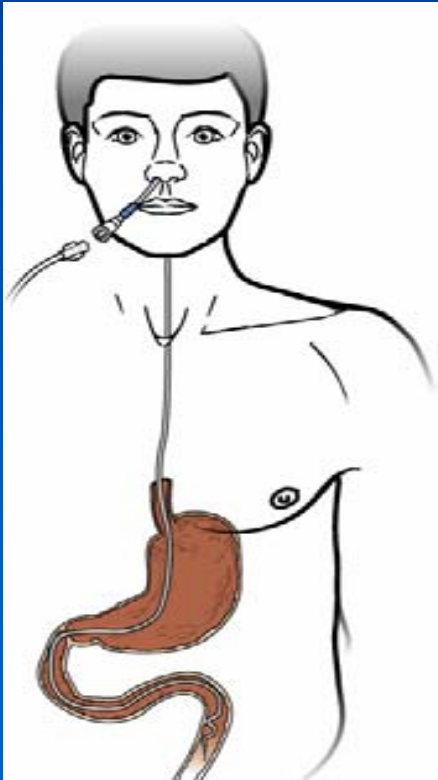
## Portable Pumpe

- Individuell programmierbar
- „Kontrolliertes Programmieren“

# L-Dopa

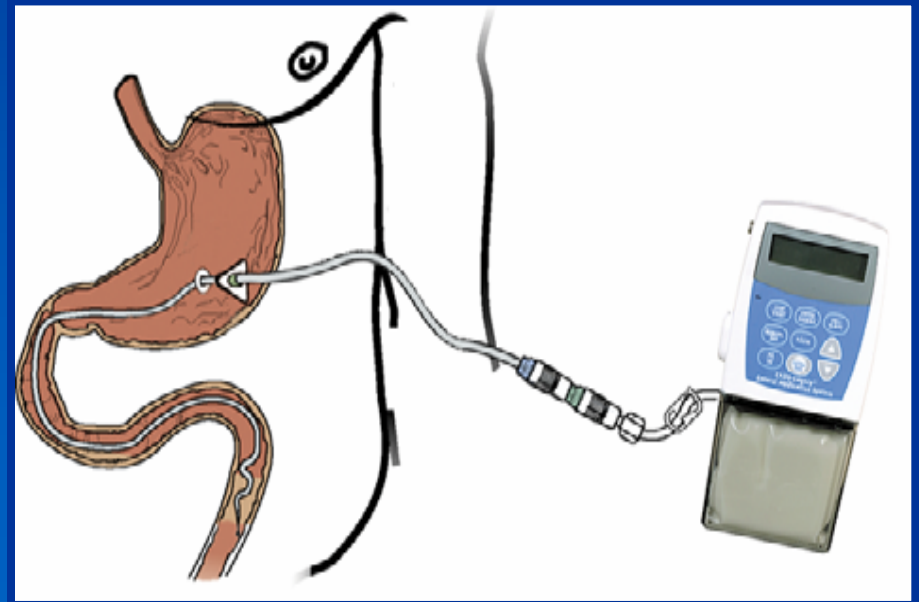
## Testphase

Temporäre  
Nasoduodenalsonde zur  
Prüfung der klinischen  
Wirksamkeit, Dosisfindung



## Kontinuierliche Therapie

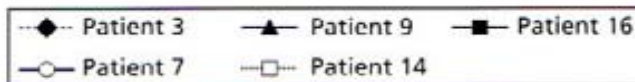
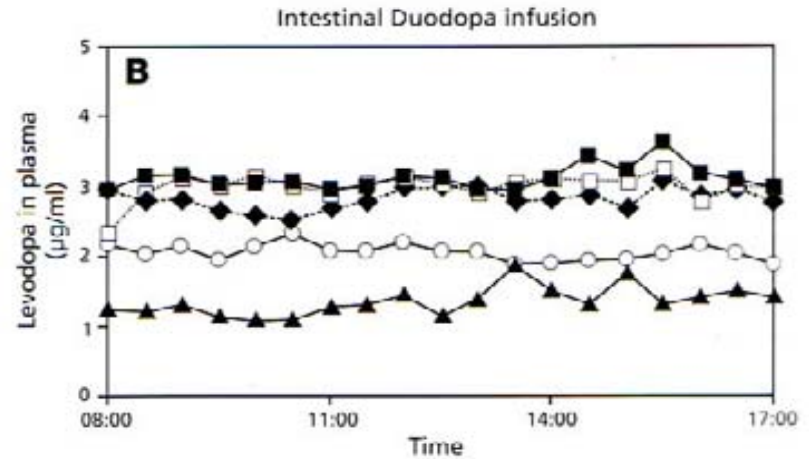
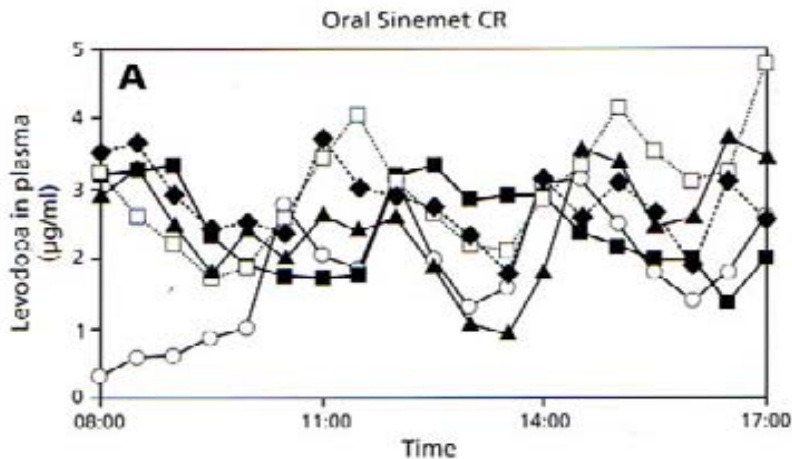
Permanente Sonde über PEG



# L-Dopa

## Anwendung

- Direkte duodenale Verabreichung als Intestinalgel (PEG)
- Kontinuierliche dopaminerge Stimulation mit Levodopa Monotherapie



Nyholm et al., 2003

# Medikamenten-Pumpen

## Vorteile der kontinuierlichen Darreichung

- Individuelle, sensible Dosisanpassung
- Schnelle Dosisanpassung
- Kontinuierliche Verabreichung unabhängig von der Nahrungsaufnahme und Magenentleerung
- Kein Einhalten regelmäßiger Einnahmezeiten oraler Medikamente notwendig

# Transdermale Applikation von Dopaminagonisten

- Rotigotin-Pflaster (Non-Ergot Dopaminagonist)
- Lisurid-Pflaster (Ergot-Dopaminagonist)



# Rotigotin - Pflaster

- CDS: **C**ontinuous **D**elivery **S**ystem – **t**ransdermal
- Non-Ergot D2-Agonist
- Kontinuierliche Freisetzung über 24 hr
- Eindeutige Verbesserung in UPDRS II and III

in Phase II und Phase III Studien

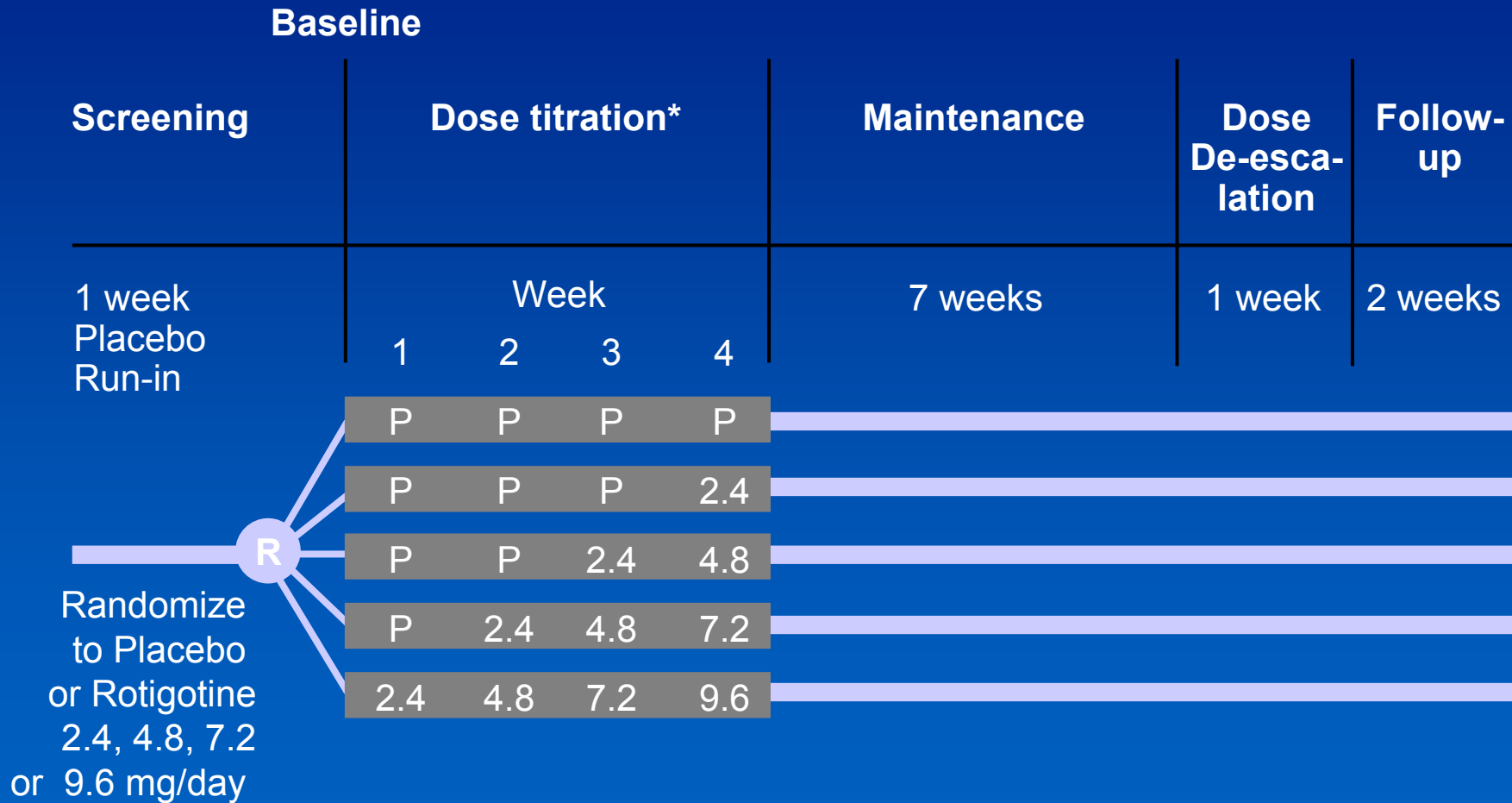
- im Frühstadium

(Eingabe zu EMEA/FDA 12/04 ?)

- im fortgeschrittenen Stadium



# Rotigotin: Pat. im frühen Stadium



\* P = Placebo patches

2.4, 4.8, 7.2, 9.6 mg/day = sum of active 2.4 mg/day Rotigotine patches

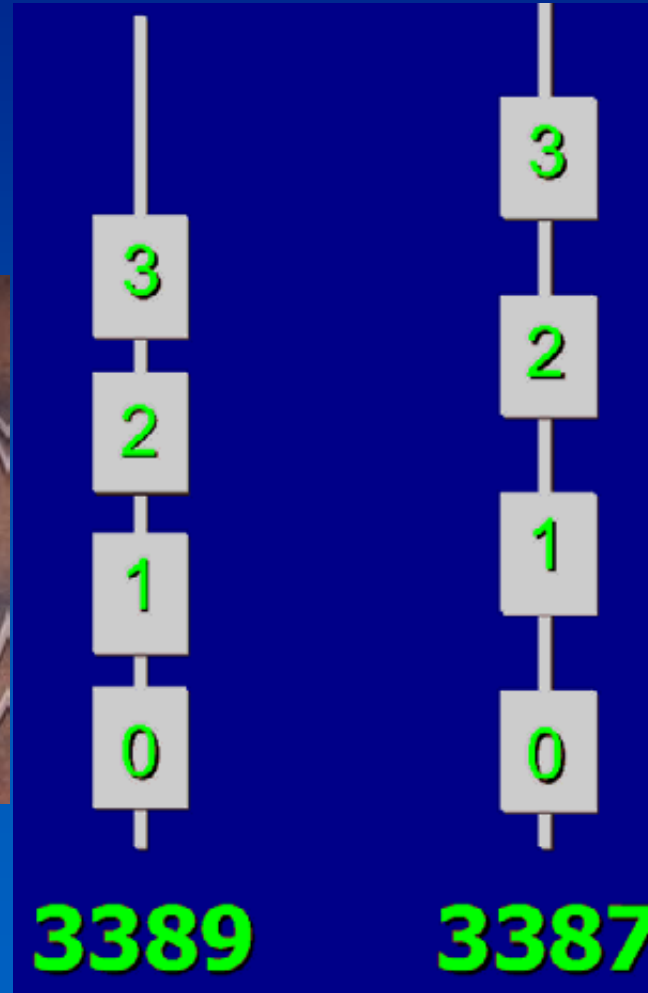
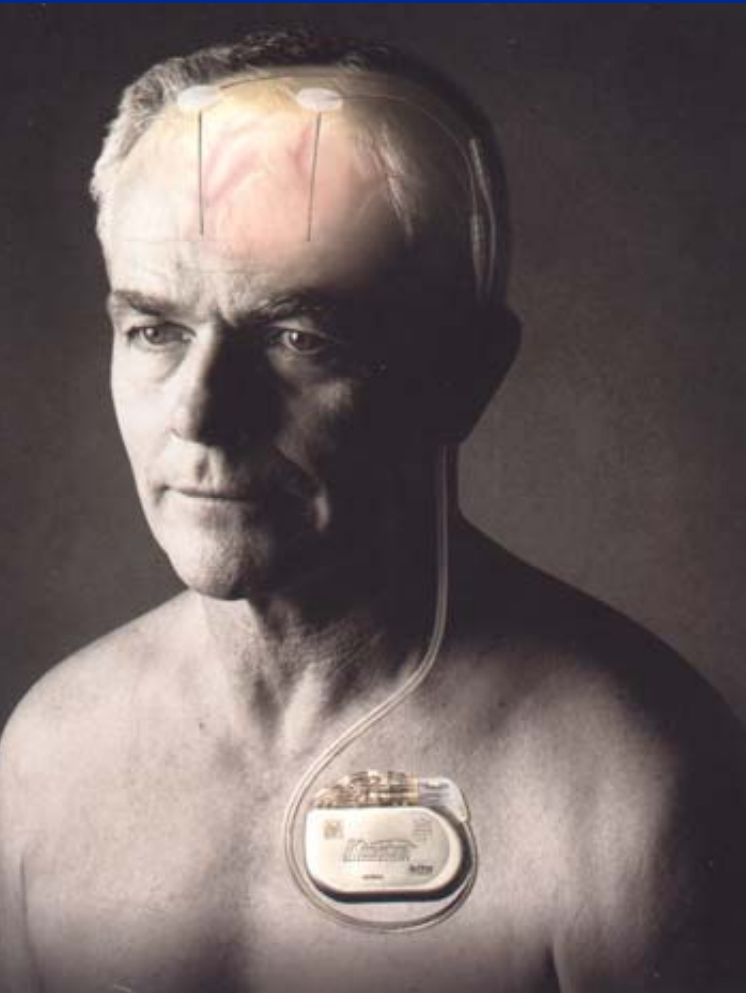
# Rotigotin: Schlussfolgerungen

- Rotigotin ist ein wirksames Medikament in der Behandlung der Frühphase der Parkinson Krankheit.
- Statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo in UPDRS (Parts II & III) für Rotigotin mit 4.8, 7.2 und 9.6 mg/die.
- Sicher und gut toleriert
- Nebenwirkungen treten im wesentlichen in der Eindosierungs-phase auf
- Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit, Benommenheit, Müdigkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Erschöpfung, Reizung an der Applikationsstelle.

# Parkinson-Therapie

- **Symptomatisch medikamentös**
  - **Motor Symptome**
  - **Non-motor Symptome**
- **Symptomatisch nicht medikamentös**
- **Operativ**

# Tiefenhirnstimulation: Implantat und Elektroden



# Klinische Leitsymptome des Morbus Parkinson

- **Motorik**

- Akinesie
- Tremor
- Rigor
- Haltereфлекse↓

- **Psych. Störungen**

- Depression
- Demenz
- Exogene Psychose

- **Autonome Störungen**

- Orthostatische Hypotonie
- Gastroparese
- Obstipation
- Blasenfunktionsstörung
- Erektile Dysfunktion
- Seborrhöe

- **Schlafstörungen**