

Dr.med. K.-J. Klees

Arzt für Neurologie, Psychiatrie
Psychotherapie
Schloßstraße 18
66953 Pirmasens

Parkinson-Syndrome (Vortragsmanuskript Fassung 03.10.2010 letzte Korrektur 26.06.2011)

Historie

James Parkinson beschrieb 1917 in „ *An Essay on the Shaking Palsy* “
keine einheitliche *Erkrankung* sondern
ein *Syndrom*, d.h. einen Komplex von *Symptomen* (= Krankheitszeichen)

Definition

Die *Kranheits-Symptome* des *Parkinson-Syndromes* sind:

Bradykinese = *Bewegungsverlangsamung*

und mindestens 1 der folgenden Symptome:

Rigor = *Muskelsteife* oder *-starre*

4-6 Hz Ruhetremor = *Ruhezittern*

Störung der Stellreflexe = *Reflexe zur*
Aufrechterhaltung/Wiederherstellung
der normalen Körperhaltung,
wobei diese Störung nicht begründet ist durch
Störung des Sehens, Innenohres, Kleinhirnes,
der Propriozeption (= *Eigenempfindung*)

Dieses Syndrom kann auftreten durch eine Vielzahl von Erkrankungen bzw. unterschiedlich bedingte Störungen in den *Basalganglien* unterhalb der *Großhirnrinde* - Verändert ist i.d.R. das *Corpus striatum* bzw. die *Dopamin* ausschüttende Bahn in dieses aus der *Substantia nigra*

Es handelt sich um eine *Multitransmitter-Erkrankung* (Transmitter = Botenstoffe)
des Nervensystemes über diesen Mangel an dem Transmitter *Dopamin* hinaus

Das Parkinson-Syndrom findet sich typischerweise bei älteren Menschen:
bei 15 % > 65 Jahren, bei 30 % > 75 Jahre und bei 52,4 % > 85 Lebensjahre

Mögliche Ursachen von Parkinson-Syndromen

Nach vermehrten Ablagerungen/Anreicherungen in den Nervenzellen werden unterschieden:

degenerative Synukleinopathien

idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson IPS)
(autosomal) familiär-genetisch bedingtes Parkinsonsyndrom
Multisystematrophie (MSA)
Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)
REM-Schlaf-Verhaltensstörung

degenerative Tauopathien

progressive supranukleäre Paralyse (PSP)
kortikobasale Degeneration (CBD)

andere Erkrankungen mit Parkinson-Syndrom

Morbus Wilson (Kupferstoffwechselstörung)
Morbus Huntington (Erbkrankheit)
spinozerebelläre Ataxie (SCA)
dopa-responsive Dystonie/Parkinsonismus
frontotemporale Demenzen (Morbus Pick)
Neuroakanthozytose Syndrome

sekundäre Parkinson-Syndrome

durch Infekte (AIDS, Epstein-Barr-Virus, Herpes simplex, Malaria, Viren wie Cocksackie-B und Influenza-A, Mumps, Masern, Polio, Prionen wie CJD, Syphilis, Tbc, Morbus Whipple)
und Medikamente (frühe Neuroleptika, Rauwolfia-Alkaloide, Dopamin-Rezeptoren-Blocker)
und durch Gifte (Methanol, Ethanol, Kohlenmonoxid = CO, Hydrogensulfid, Hydrocarbone, Kohlenstoff-Disulfid, Kontaktherbizide wie Paraquat und Diquat, Maneb, Mangan, Quecksilber, Petroleum-Produkte, Organophosphate, Zyanid, Drogen wie Ecstasy = MDMA & 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin = MPTP)

Nur bei den o.a. neurodegenerativen Erkrankungen wie dem *Morbus Parkinson IPS* tritt das *Parkinson-Syndrom* regelmäßig und im Vordergrund stehend auf – Nur *IPS* spricht zufriedenstellend auf L-DOPA an, die übrigen Erkrankungen sind oft erst im Verlauf und mit großem Aufwand diagnostizierbar und spielen eine Rolle z.B. bei der Differentialdiagnose des *juvenilen Parkinson-Syndromes*

80 % der Parkinson-Syndrome gehen zurück auf den gut auf L-DOPA und andere Dopaminergika/Dopaminagonisten ansprechenden *Morbus Parkinson*

Ein Arteriosklerotischer Parkinsonismus wird als eher milder Morbus Parkinson diskutiert !

Krankheitslehre des Parkinson-Syndromes

Großhirnrinde und Basalganglien,

die der Prozeßierung und Selektion von (motorischen und höher-integrativen, kognitiven) Handlungsmustern, auch der Unterdrückung aktuell nicht geforderter Aktivierungsmuster i.S. von Filterprozeßen dienen, sind *schaltkreisartig*/komplex verschaltet - Nucleus Caudatus des **Striatums** liegt lateral der Seitenventrikel, **Globus pallidus** inmitten der Hirnhemisphären

Neurotransmitter:

Glutamat
Dopamin
Gaba
Dopamin



Noradrenalin
Acetylcholin
Aminosäuren
(Aspartat, Gycin)
Peptide



P = + Substanz P
E = + Enkephalin

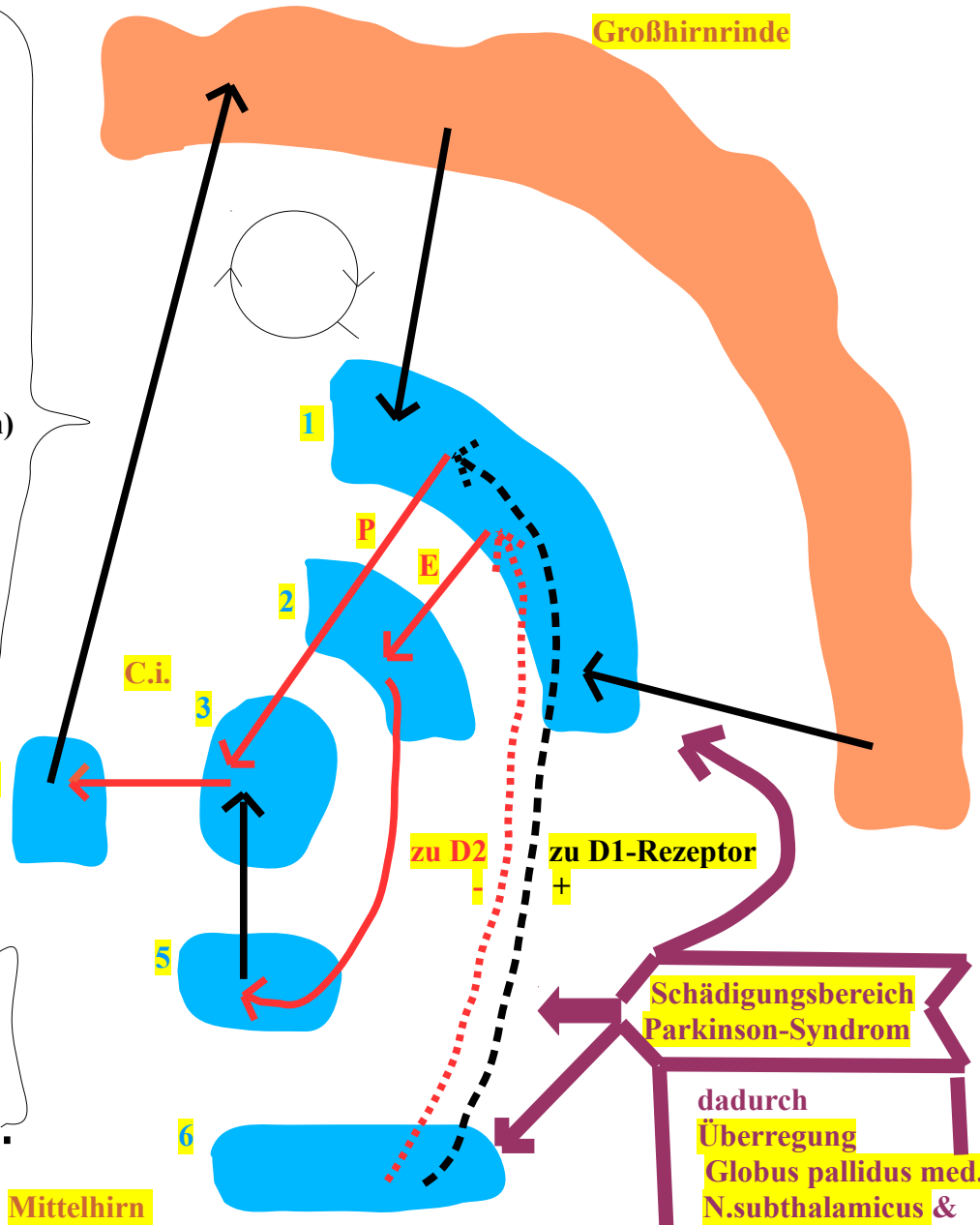


C.i.
= Capsula interna

Schaltkreis Großhirnrinde



Basalganglien



Wichtigste Kerne, Bahnen und Schaltkreise der Basalganglien:

Basalganglien:

- 1 Striatum (N.caud. & Putamen)
- 2 Globus pallidus lateralis
- 3 Globus pallidus medialis
- 4 Thalamus
- 5 Nucleus subthalamicus
- 6 Substantia nigra (p.compacta)

aktivierende Bahn

über Glutamat →
über Dopamin ····

hemmende Bahn

über GABA →
über Dopamin ····

nigro-striatale Bahn über Dopamin

- 1.) aktivierend über D1 +
= direkter Schaltkreis
und
- 2.) hemmend über D2 -
= indirekter Schaltkreis

Diagnostisch-Therapeutisches Vorgehen

*Anamnese mit Familienanamnese
klinisch-neurologische Untersuchung
allgemein-internistische Untersuchung*

Krankheitsverlauf mit Therapie-Ansprechen auch wegen Diagnose beobachten

Laboruntersuchungen:

v.a. bei jungen Patienten *Coeruloplasmin-* und freier *Kupfer-Blutspiegel* (M.Wilson)
ggf. mit Kupferausscheidung im Urin bzw. Kupfer in Leberbiopsie

Bildgebung:

NMR Kopf spielt eine geringe Rolle, kann *Normaldruckhydrozephalus* ausschließen, ergibt bei Morbus Wilson Frühbefunde & bei Morbus Parkinson Spätbefunde

DATScan = Dopamintransporter-SPECT mit Darstellung der *präsynaptischen dopaminergen Nervenendigungen* erlaubt die Frühdiagnose Morbus Parkinson und die Differentialdiagnose Morbus Parkinson/essentieller Tremor & Lewykörper-Demenz/Alzheimer-Demenz

Da i.d.R. z.B. bei Morbus Parkinson *keine kausale und neuroprotektive Behandlung* möglich ist: Definition der *Zielsymptome* und *Behandlungsziele* mit *Patient* und *Angehörigen*
Danach: *Medikamentenauswahl*, Stellenwert von *Physiotherapie*, *Ergotherapie* und *Logopädie* definieren und *psychiatrische* sowie *autonome Störungen* mit einbeziehen

Über *Fachgesellschaften* und *Selbsthilfe* wird informiert:

www.bvdn.de

www.dgn.de

www.parkinson-vereinigung.de

www.parkinson-selbsthilfe.de

www.parkinson-gesellschaft.de

www.morbus-wilson.de

www.ataxie.de

www.dhh-v.de

Morbus Parkinson

Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

Vorkommen und Häufigkeit:

Morbus Parkinson ist mit **80 %** die häufigste und wichtigste Form des Parkinson-Syndromes ohne Unterschied bei verschiedenen Geschlechtern & ethnischen Gruppen und ist bei durchschnittlicher Diagnosestellung 55. Lebensjahr im Alter zunehmend
Inzidenz: 11-19/100.000 Einwohner/Jahr , im Alter: 187-346/100.000 Einwohner/Jahr
5 – 10 % der Fälle werden vor dem 40. Lebensjahr beschrieben
Eineiige Zwillinge von Parkinson-Patienten haben kein erhöhtes Erkrankungsrisiko aber auch schnellere Degeneration dopaminergischer Nervenzellen (subklinische Erkrankung ?), wodurch die Frage bleibt: angeboren, erworben oder beides ?- Umwelteinflüsse wie industrielle Chemikalien, Pestizide/Herbizide erhöhen das Vorkommen (und rufen parkinsonoide Symptome bei Tieren hervor): Risiko in Industriestaaten > Agrarstaaten
Rauchen und viel Koffein kommen beim IPS seltener, Teetrinken häufiger vor
Einzelstudien: gering Männer > Frauen & Kaukasier > Afrikaner & Asiaten

Krankheitsursache und Krankheitsbild:

Es kommt durch anhaltende Nervenzell-Excitation über Glutamat, oxidativen Zell-Streß (vermehrt gebildete und verlangsamt abgebaute freie Radikale: reaktive Sauerstoffmoleküle und Stickoxide) und Störung des mitochondrialen zellulären Energiestoffwechsels zu fortschreitendem Untergang Dopamin-produzierender Nervenzellen in der Substantia nigra (pars compacta) mit Bildung von Synuklein (auch Tau etc.) enthaltenden Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten in Substantia nigra/Mittelhirn und später im Cortex

Zuerst fand BRAAK Lewy-Einschlüsse im motorischen Vagus- und Glossopharyngeuskern. Die Ausbreitung verläuft weiter: Hirnstamm, Mittelhirn (substantia nigra), entorhinaler Kortex, Kortex mit Schwerpunkt: frontaler und temporaler Assoziations-Kortex, limbisches System, nicht primärer Cortex (außer visuellem) - Lewy-Körperchen: auch bei M. Alzheimer

Es kommt zu einem Mangel an Dopamin im Striatum/nigrostriatalen System und Fehlfunktion der Basalganglien-Schaltkreise mit Aktivitätssteigerung in Globus pallidus medialis und Nucleus subthalamicus mit den typischen klinischen Folgen:

Hypo- bzw. Bradykinese

Muskelrigor

4-6 Hz Ruhetremor

Störung der Stellreflexe.

Diese Symptome treten nach 5-20 Jahren und oft nach Verlust der Riechfunktion auf, d.h. wenn ca. 50 % (30-70 %) dopaminergischer Nervenzellen der Substantia nigra untergegangen sind

Bei statistisch 15 Monaten
vom Auftreten erster motorischer Symptome bis zu Diagnose-Stellung
Frühphase mit:

pseudoradiculäre Schmerzen der betroffenen Körperhälfte, verkürzte Schrittlänge, Probleme bei komplexen Handlungen (Ankleiden, Körperpflege, Schreiben, Musizieren, Arbeiten, Autofahren etc.), innere Unruhe, Erschöpfung/Fatigue, Schlafstörungen, Depressivität, Probleme mit Farben- und Kontrastsehen, vegetative Probleme (Verstopfung, vermehrt Schwitzen und Speichelfluß, Kreislaufprobleme, abnormale kardiale Reflexe, Harndrang oder -inkontinenz, Nykturie, erektile Dysfunktion/Impotenz bzw. Hypersexualität) - Vegetative Störungen etc. können oft erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf in Erscheinung treten
Depressivität in 30 % der Fälle vor motorischen Störungen

Die klassischen Krankheitssymptome

Hypo- bzw. Bradykinese

(Verlangsamung ohne Lähmung),

Muskelrigor

(Zahnrad-Phänomen),

4-6 Hz Ruhetremor

(v.a. an Kiefer und Extremitäten,

bei Willkür- und Haltearbeiten zumindestens deutlich abnehmend,

in früheren Phasen etwas schneller,

ggf. mit > 5 Herz essentiell Haltetremor kombiniert),

Störung der Stellreflexe

(Unsicherheit/Schwanken bei Stehen/Gehen mit Sturzgefahr,

beim raschen Zurückziehen nach hinten > 2 Ausfallschritte nach hinten),

treten dann auf

schleichend und asymmetrisch/einseitig

und

sprechen gut an auf dopaminerge Medikation

Ausgeprägte Haltungsinstabilitäten,
schwere akinetische Krisen, psychotische Episoden sind im späteren Verlauf möglich

Begleitet werden die motorischen Einbußen ohne Schweregrad-Korrelation von
psychiatrischen Symptomen

(Depressionen bei 30 % der Patienten, Schlafstörungen,

ggf. medikamenten-mit-assoziierte Psychosen mit v.a. optischen Halluzinationen,

späterer oft eher leichter bis mittelgradiger Demenz bei 40 % der Patienten mit

1-Jahres-Regel zur Abgrenzung DLB ohne neurobiologische Grundlage :

Das Parkinsonsyndrom muß mindestens 1 Jahr vor der Demenz aufgetreten sein,
sonst handelt es sich um eine Demenz mit Lewy-Körperchen DLB)

und

autonomen und anderen Symptomen

(durch Störungen wohl des peripheren Anteiles des vegetativen Nervensystemes mit:
orthostatischer Dysregulation, abnormen kardialen Reflexen, vermehrter Schweissneigung
und Speichelproduktion, Harndrang mit Inkontinenz bzw. Nykturie, oft Opstipation und selten
Stuhlinkontinenz, sexuellen Dysfunktionen wie erektile Dysfunktion, Impotenz oder auch
Hypersexualität -daneben: Störung des Riechens, des Farb- und Kontrastsehens)

Krankheitssubtypen:

- 1.) Tremordominanz-Typ
- 2.) akinetisch-rigider Typ
- 3.) Äquivalenz-Typ (ohne Prädominanz von Akinese, Rigor oder Tremor)
- 4.) marantischer Typ (Schluckstörung, Immobilität, schwerer Muskelabbau)
- 5.) juvener Morbus Parkinson (< 20. Lebensjahr)
- 6.) „Young-Onset“-IPS (21. – 50. Lebensjahr)

Begriff „Early-onset“

= „früher Ausbruch“ = je nach Krankheit wegen Erkrankungsalters unterschiedlich und oft mit genetischer Prädisposition assoziierter Begriff
Bei durchschnittlichem Alter der Diagnosestellung 55. Lebensjahr
bei M. Parkinson Bezeichnung für die 5-10 % der Fälle vor dem 40. Lebensjahr

Einteilung nach Schweregraden (nach Hoehn & Yahr)

Stadium I : einseitige Erkrankung ohne oder mit minimaler funktioneller Beeinträchtigung

Stadium II : beidseitige Erkrankung bei erhaltener Stabilität wenn der Körper aufrecht gehalten wird (= fehlende posturale Instabilität)

Stadium III: beginnende Gleichgewichtsstörungen, leichte bis mäßige funktionelle Störungen bei noch bestehender Unabhängigkeit in den Alltagsverrichtungen

Stadium IV: starke motorische Beeinträchtigung mit komplett ausgebildetem Parkinson-Syndrom und beginnender Hilfsbedürftigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens

Stadium V: komplette Hilfsbedürftigkeit, rollstuhlpflichtig, bettlägrig

Krankheitsverlauf:

langsam progredient

für mindestens 5-10 Jahre gute Therapiemöglichkeit

Frühtherapie verzögert den Verlauf !

mit Beginn meist vor dem 70. Lebensjahr, im Durchschnitt um das 55. Lebensjahr

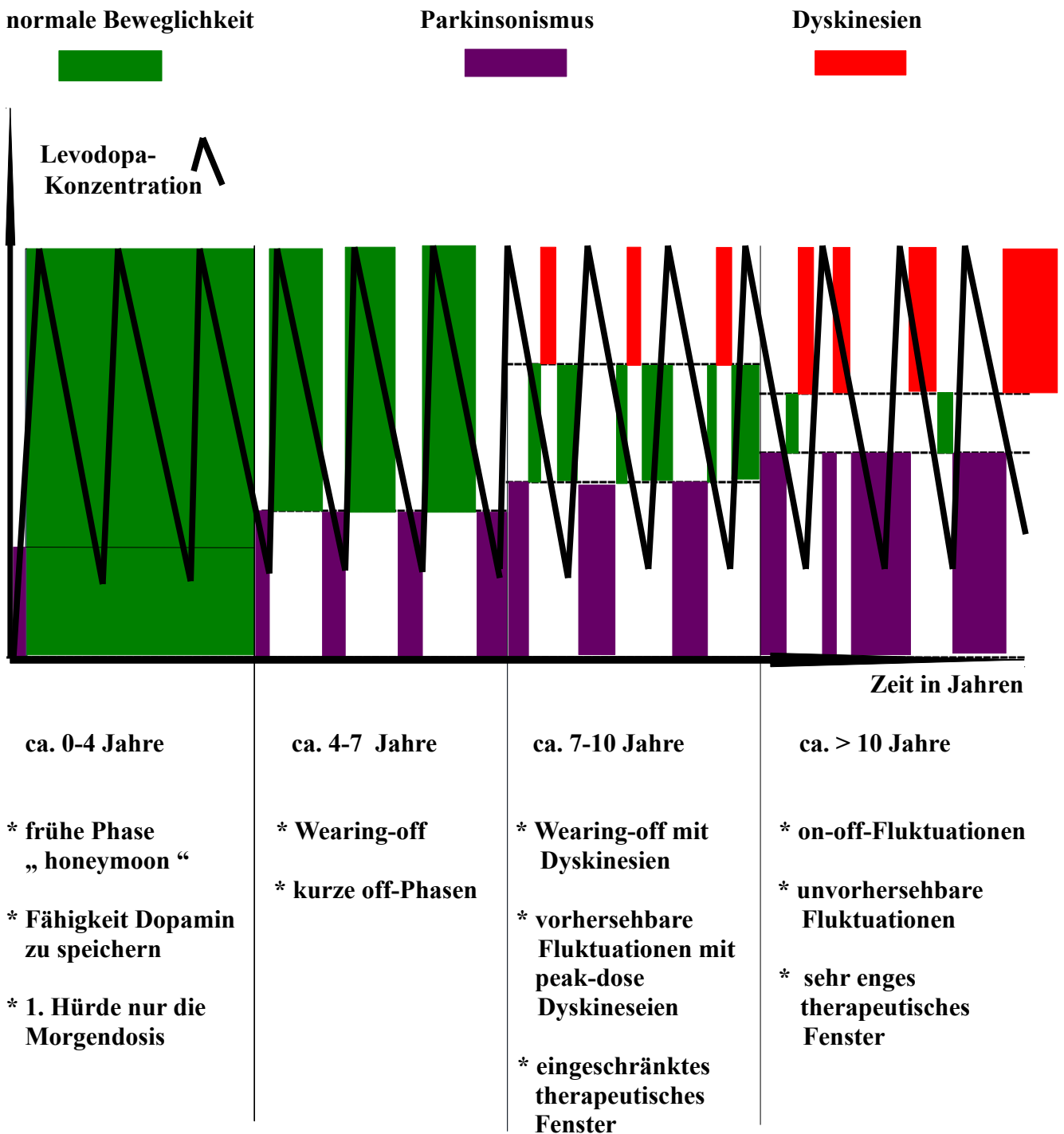
5 Jahre milde Krankheitsstadien bei z.Zt. insgesamt nahezu normalisierter Lebenserwartung

bei „Young-Onset“ und Tremor-Dominanz-Typ langsamerer Verlauf

als beim akinetisch-rigiden Typ und IPS des höheren Alters

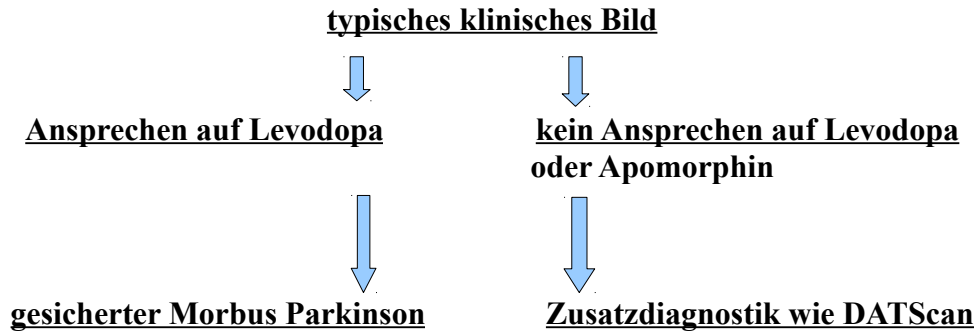
aber: Tremor störender als Akinese/Rigor, Frühformen eher on-off-Phänomene/Dyskinesien

Zeitverlauf des Morbus Parkinson

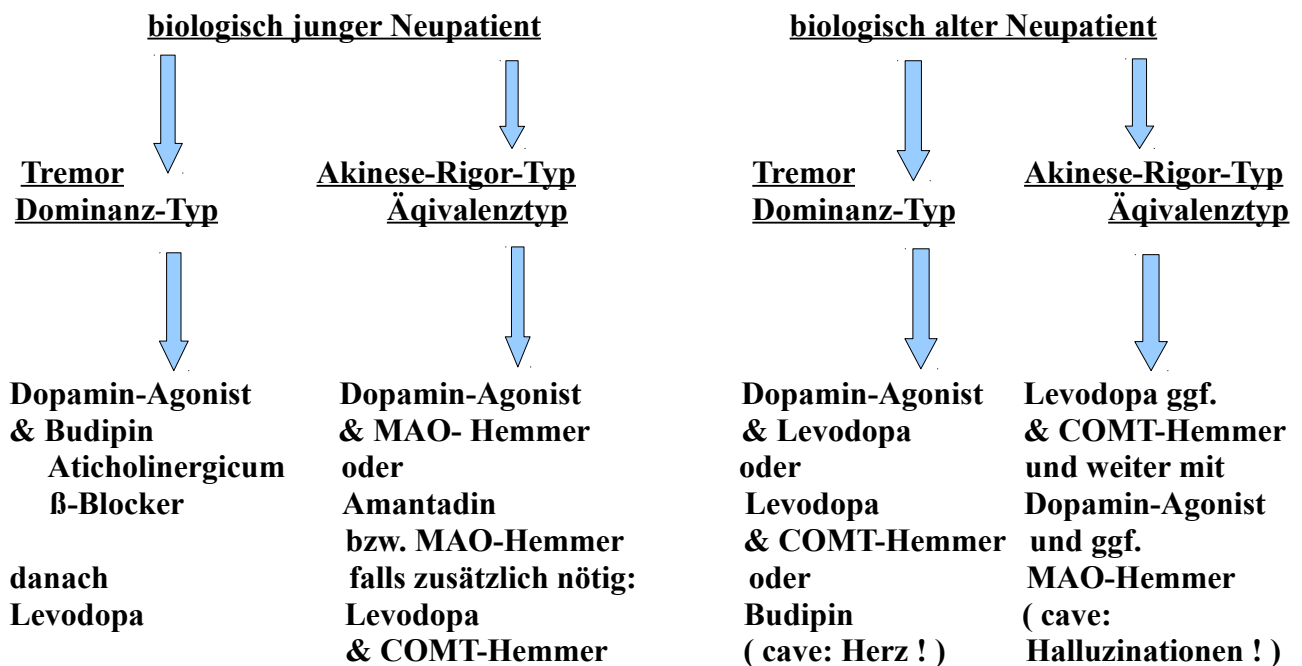


Begriffserklärung: siehe unter Symptome des L-Dopa-induzierten Spätsyndromes

Diagnose-Algorithmus



Therapie-Algorithmus



Therapie des Morbus Parkinson

Levodopa (L-Dopa) & Benzerazid/Carbidopa

(Hemmung außerhalb des Gehirnes: *Levodopa* → *Dopamin*) Tagesdosierung 150-1.000 mg
lösliche Form (Madopar LT) Wirkung nach 30 Minuten, z.B. morgens im Bett
Standardformulierung Wirkung nach 45-90 Minuten, z.B. über Tag
retardierte Wirkung nach 60-150 Minuten, z.B. abends vor dem Einschlafen
 wegen Konkurrenz mit Aminosäuren bei der Resorption aus dem Darm:
 Einnahme ½ Stunde vor oder 1 Stunde nach der **Nahrungsaufnahme** !
 Wegen Euphorisierung: **cave Sucht** auf lösliche Form !
 Levodopa begünstigt im Verlauf **Dyskinesien**, deshalb:
 Levodopa so spät wie möglich, aber so früh wie nötig !
 Levodopa so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig !
 Bei Alten und Multimorbiden Levodopa ggf. mit **COMT-Hemmer** !
 Bei jungen Patienten eher **Dopamin-Agonisten** !

Levodopa/Carbidopa & COMT-Hemmer Entecapone

50, 75, 100, 125, 150 & 200 mg Tabletten, 3 x 5 Mal je 50 bis 150 mg
 COMT-Hemmung in Leber, Niere, Magen-Darm-Trakt verhindert unwirksame L-Dopa-Metabolite, erhöht den L-Dopa-Plasmaspiegel und verringert L-Dopa-Einnahmedosen, ist ideal beim so genannten „**Wearing-off**“, einer **Lücke bis zur nächsten Einnahme**

Dopamin-Agonisten ohne Ergot-Struktur (außer Bromocriptin)

deutlich längere Halbwertszeit als Levodopa, stimulieren Dopamin-Rezeptoren kontinuierlich & drosseln Ausschüttung körpereigenen Dopamins sowie Bildung freier Radikale (Neuroprotektion ?) - Jüngere: Therapie der Wahl ! - Titrationsschema in mg/Tag:

Woche	<u>Pramipexol</u>	<u>Pramipexol retard</u>	<u>Ropinirol</u>	<u>Ropinirol retard</u>	<u>Rotigotin Pflaster</u>	<u>Piribedil</u>	Bromo- criptin
1	3 x ½ 0.18	1 x 0.26	3 x 0.25	1 x 2	1 x 2	1 x 50	1 x 1.25
2	3 x 0.18	1 x 0.52	3 x 0.5	1 x 4	1 x 4	1 x 50	2 x 1.25
3	3 x 0.35	1 x 1.05	3 x 0.75	1 x 6	1 x 6	2 x 50	3 x 1.25
4	3 x 0.53	1 x 1.57	3 x 1	1 x 8		2 x 50	2 x 1.25+1x2.5
5	3 x 0.70	1 x 2.1	3 x 2	1 x 12		3 x 50	1x1.25+2x2.5
6	3 x 0.88	1 x 2.62	3 x 3	1 x 16		3 x 50	3 x 2.5
7	3 x 1.05	1 x 3.15		1 x 20		4 x 50	1 x 2.5+2x5
8				1 x 24		4 x 50	3 x 5
9						5 x 50	

Monoamin-Oxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)

Selegelin 5 bis 10 mg und **Rasagilin** 1 mg/Tag.

verzögern den Abbau von Dopamin, erlauben eine längere und effektivere Dopamin-rezeptorenstimulation und wirken **neuroprotektiv** - Geeignet für **leichte Fälle/Frühstadium**

Glutamat-Antagonisten (NMDA-Rezeptorantagonisten)

Amantadin-Sulfat 100-600, **Amantadin-Hydrochlorid** 100-400, **Budipin** 10-60 mg/Tag wirken anti-glutaminerg, fördern Dopamin-Ausschüttung & blockieren -Wiederaufnahme & wirken peripher anticholinerg & aktivierend - Geeignet für **leichte Fälle/Frühstadium/Dyskinesien**

Medikamentennamen
ohne Anspruch auf Vollständigkeit

Levodopa + Benzerazid	= Madopar, Pk-Levo, Levodopa comp etc.
Levodopa + Carbidopa	= Nacom, Isicom, Striaton, Levodopa neurax, Dopadura, Levobeta
Levodopa + Carbidopa + Entacapone	= Stalevo
Entacapone	= Comtesse
Pramipexol	= Sifrol
Ropinirol	= ReQuip
Rotigotin	= Neupro (Pflaster)
Piribedil	= Clarium
Bromocriptin	= Pravidel, Kirim
Selegelin	= Antiparkin, Movergan, Selegam
Rasagilin	= Azilek
Amantadin-Sulfat	= Pk-Merz, Tregor, Amantadin-AL, -Hexal, -neurax
Amantadin-Hydrochlorid	= Amixx, Amantagamma, Amantadin-ratiopharm, -Stada
Budipin	= Parkinsan
Rivastagmin	= Exelon (gegen Parkinson-Demenz)
Venlafloxin	= Trevilor (Serotonin, Noradrenalin → gegen Depressionen)

Duodopa-Pumpe

kontinuierliche L-Dopa-Carbidopa-Applikation (bei Halbwertszeit 1 – 1.5 Stunden) bei noch bestehender L-Dopa-Ansprechbarkeit zur Vermeidung von Dyskinesen und off-Zeiten bei *schweren motorischen Fluktuationen* und *Schluckstörungen*- keine Resorptionsprobleme
Morgendliche Bolus-Injektion (100-200 mg), kontinuierliche Erhaltungsdosis (20-200 mg/h)
und Extra-Bolusdosis (10-40 mg) bei drohenden off-Phasen werden an Pumpe eingestellt

operative Maßnahmen

Tiefe Hirnstimulation des übererregten Nucleus subthalamicus
i.S. dessen Hemmung durch elektrische Hochfrequenzen
Transplantation embryonaler dopaminerger Neurone/Retina-Pigment-Epithelzellen
bisher Einzelerfolge

wegen Nebenwirkungen eher verlassene Wirkprinzipien

Anticholinergica

(Biperiden/*Akineton*, Trihexyphenidyl/*Artane*, Metixen/*Tremarit*,
Bornaprin/*Sormodren*, Procyclidin/*Osnervan*)

eventuell noch gegen:

Tremor, vermehrt Schwitzen & Speichelfluß, bei jungen Patienten.

Dopamin-Agonisten mit Ergot-Struktur

(Bromocriptin/*Pravidel/Kirim*, Cabergolin/*Cabaseril*,
alpha-DHEC/*Almirid/Cripar*, Lisurid/*Dopergin*, Pergolid/*Parkotil*)
wegen Herzklappenfibrose Mittel 2. Wahl

Interaktionsgefahren während der Therapie

Entecapone nicht zusammen mit nicht-selektiven MAO-A- und MAO-B-Hemmern
Vorsicht bei Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern
nicht zusammen mit Eisenpräparaten

Pramipexol Wirkverstärkung unter Amantadin, auch Cimetidin
Wirkverstärkung sedierender Medikamente ?
i.d.R. nicht mit Antipsychotica

Ropinirol Wirkverstärkung durch Ciprofloxacin, Vorsicht bei Fluvoxamin
Wirkverstärkung sedierender Medikamente ?

Rotigotin keine Neuroleptika und Antiemetika mit extrapyramidaler Wirkung
keine Kernspintomographie (Aluminium → Verbrennungen)

Piribedil keine Neuroleptika und Antiemetika mit extrapyramidaler Wirkung

Amantadin nicht mit Medikamenten, die QT-Zeit im EKG verlängern
wie Anti-Arrhythmica, tri- und tetracyclische Antidepressiva
Antihistaminica, manche Antibiotica und Budipin

**Selegelin/
Rasagelin** nicht mit Entecapone
nicht mit den Antidepressiva SSRI (und NSRI)
nicht mit Migränemittel-Gruppe Tryptane

Budipin nicht mit Medikamenten, die QT-Zeit im EKG verlängern wie Amantadin

Warnhinweise

Levodopa → Spätdyskinesien ← deutlich seltener bei *Dopamin-Agonisten!*
Levodopa/Dopamin-Agonisten → optische Halluzinationen & Psychosen
Entecapone → Leber (zu 90 % Ausscheidungsorgan) & Urin rötlich-braun
Pramipexol & Ropinirol → Niere (Ausscheidungsorgan)
Amantadin & Budipin → Herz
Anticholinergica → Gehirn (Demenz), Opstipation, Harnverhalt
Rotigotin → cave NMR

Symptome des L-Dopa-induzierten Spätsyndromes

„ Priming “ = *Bahnung, unterschwellige Aktivierung*

1-Mal-Gabe L-Dopa kann Jahre später zu Dyskinesien führen, wenn L-Dopa eingeführt wird

Dauer von Erkrankung & (dopaminerger) Medikation

→ Wirkzeit oraler L-Dopa-Medikation (zunächst 6-8 Stunden) sinkt

d.h. *nach 5 Jahren* zeigen ca. *50 % der Patienten*,

→ ***Schwankungen der Beweglichkeit (Motorfluktuationen)***

und

→ ***Übermaß an ungewollter Beweglichkeit (Dyskinesien)***

Je jünger der Patient ist, desto häufiger und früher passiert es !

Unter Dopamin-Agonisten passiert es später und seltener als unter L-Dopa !

Die *Ursachen* scheinen zu sein:

Schwere der dopaminergen Degeneration &

Behandlung mit L-Dopa oder kurzwirksamen Agonisten

Durch die *Degeneration dopaminerger Neurone*

geht nicht nur *Produktion* sondern auch *Speicherfähigkeit* von *Dopamin* verloren

Zusätzlich durch die *kurze Halbwertszeit L-Dopas* (1- 1.5 Stunden) kommt es zu

pulsatiler Stimulation der Dopamin-Rezeptoren

und dadurch zu

End-off-dose-Akinese = Wearing-off = Nachlassen der Wirkung

(*immer frühere, auch nächtlich/frühmorgendliche*

Bewegungsverlangsamung trotz Medikation)

sowie zu

Sensitivierung der Glutamat- und Dopamin-Rezeptoren im Striatum

mit der Folge von

Dyskinesien = oft störend/schmerzhafte, immer unwillkürlich/unregelmäßige Bewegungen

mit Zunahme durch die Willkürbewegungen

Im weiteren Krankheitsverlauf sind dies:

paroxysmale On-off-Phänomene - on = Beweglichkeit, off = Erstarrung

(*rascher Wirkungsverlust mit/ohne zeitlichen Bezug zu Einnahme,*

bei Resorptionsproblemen = postprandiales off)

Freezing = Einfrieren

(*plötzliche Blockade beim Gehen, Unfähigkeit der Ganginitiierung*)

peak-dose-Dyskinesien = wenn die Medikamenten-Konzentration im Blut am höchsten ist

(*Überbewegungen zur Zeit der vollen Medikamentenwirksamkeit*)

off-Dyskinesien wie early-morning-Dystonie = Erstarrung mit Dyskinesien

(*während der Verlangsamung bewußter Bewegung kommt es zusätzlich zu*

ungewollten Verkrampfungen der Hände und Füße z.B. am frühen Morgen)

biphasische Dyskinesien = zweifache Dyskinesien mit Pause dazwischen

(*Überbeweglichkeit in der An- und Abflutphase der L-Dopa-Einzeldosis*)

Die Behandlung:

L-Dopa mit COMT-Hemmer = ***Stalevo***

lange wirksame Dopaminagonisten

L-Dopa-retard-Präparate oder ***häufigere L-Dopa-Gabe***

MAO-B-Hemmer = Azilek hinzufügen, ***Amantadin*** bei ***Dystonien***

Duodopa-Pumpe bzw. ***operative Verfahren/tiefe Hirnstimulation***

evtl. ***Apomorphin-Pumpe/Apomorphin Pen-Jet***

Weitere Erkrankungen mit Parkinson-Syndrom

Multisystematrophie (MSA)

bzw.

Multisystematrophie vom Parkinsontyp (MSA-)P

MSA-P vom Parkinson-Typ

ist eine sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung (4-5 /100.000 Einwohner)

typischerweise der 6. Lebensdekade

mit besonderer Beteiligung des extrapyramidalen Systemes, des Kleinhirnes,
des Rückenmarkes und des autonomen Nervensystemes

Es gibt auch die MSA-C vom Kleinhirntyp

Es handelt sich um eine Synukleinopathie

rasch progredienter Verlauf

Lebenserwartung: 6–9 Jahren, wobei auch 15 Jahre Verlauf beobachtet wurden

Die Ursache ist unklar

Ca. 8 % der Patienten mit Parkinsonsyndromen haben eine MSA

frühe autonome Störungen

(Potenzprobleme, Inkontinenz, Opstipation, Kreislaufregulationsstörungen mit seltenen Synkopen)

i.d.R. früher auftretend als beim Morbus-Parkinson

Die weiteren Symptome sind:

Pyramidenbahn-Zeichen

(Reflexsteigerungen, positive Babinski-Reflexe)

cerebelläre Symptome

(Gang- und Standataxie, Dysarthrie, Störung der Okulomotorik)

Parkinson-Syndrom,

(das auch asymmetrisch wie beim IPS sein kann, meist aber symmetrisch-akinetisch-rigide ist)

Demenz spricht wie Erkrankungsalter < 30 und > 70 gegen MSA !

Patienten mit

REM-Schlaf-Verhaltensstörung

(v.a. Männer im fortgeschrittenen Lebensalter mit
selbst- und fremdgefährdendem Schlafverhalten,

Erinnerungen an aggressive/gewalttätige Träume mit gelegentlicher Eigen-/Fremdverletzung

REM-Schlaf: heftige Körperbewegungen statt physiologischer Muskeltonusminderung)

haben erhöhtes MSA-P-Risiko

Reine autonome Dysfunktion

ist oft schwer abgrenzbar, kann in MSA übergehen

L-Dopa

wirkt bei MSA schlechter als bei Morbus Parkinson

Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)

Es handelt sich nach der Alzheimer-Demenz um die zweithäufigste Demenz (10-15 %)
Lewy-Körperchen finden sich in Kortex, Limbischem System, Hirnstamm, Rückenmark

Es handelt sich um eine progrediente vom M.Parkinson unsicher abgrenzbare
Synukleinopathie unklarer Genese, beginnend zwischen 50.-83 Lebensjahr
Apoplex (auch in der Bildgebung) spricht gegen DLB

Die Symptome sind:

progrediente Demenz

mit 1 oder 2 Symptomen wie

fluktuierende kognitiv-mnestische Defizite (Orientieren, Denken, Erinnern etc.)

fluktuierende Wach- und Bewußtheit bzw. Aufmerksamkeit

wiederholt gut ausgeformte visuelle Halluzinationen

Parkinson-Syndrom

sowie

wiederholte Stürze, Synkopen

Depressivität

Neuroleptika-Unverträglichkeit

systematisierter Wahn

andere als visuelle Halluzinationen

Visuelle Halluzinationen sprechen gut an auf Cholinesterasehemmer

Ansprechen auf L-Dopa ist schlechter als bei Morbus Parkinson

Progressive supranukleäre Paralyse (PSP)

Es handelt sich um eine seltene (6/100.000 Einwohner) Tauopathie wie M.Alzheimer, aber
ohne Amyloid-Ablagerung, des späteren Lebensalters, i.d.R. beginnend zwischen 60-65
mit Degeneration des Hirnstammes/Mesencephalon/Globus pallidus/N.subthalamicus

Die Überlebensdauer beträgt i.d.R. 6 Jahre

Auf Guadeloupe war das Auftreten korrelierbar mit dem Genuß von
tropischen Früchten und Kräutertee (chemische Substanz: Tetrahydroisoquinoline !)

Die Symptome sind:

langsam progrediente Erkrankung ab dem 40. Lebensjahr

vertikal beginnende Blickparese

(Blickparesen nur nach oben im Alter auch ohne Hirnstammpathologie möglich !

Blickparese nach unten sichert die Diagnose !

Vertikale Blickparese kommt im Verlauf hinzu !)

symmetrische Hypokinese

symmetrischer Rigor Achse > Extremitäten → i.G. zu M. Parkinson Retrocollis

i.d.R. kein Tremor & i.G. zu MSA keine autonome Störungen

frühe Störung der Stellreflexe mit Gangunsicherheit und Stürzen

Dysarthrie und Dysphagie als Zeichen einer Pseudobulbärparalyse

Frontalhirnsyndrom (Apathie, Perseveration, Denk- & Sprach-Verlangsamung)

i.S. „ subcorticaler Demenz “

→ typischer „ Hände-Klatsch-Test “: soll 3 Mal, tut es mehr !

„ Mona-Lisa-Starren “ fixiert-starrer Gesichtsausdruck

Morbus Wilson

Kupferstoffwechselstörung mit vermehrter Kupfereinlagerung
v.a. in *Leber* und *Basalganglien* mit der Folge einer Neurodegeneration
Kupferträgerprotein *Coeruloplasmin* im Blut ist in 90 % der Fälle erniedrigt,
als *Akutphaseprotein* aber durch Entzündung erhöht
Kupfer im Blut ist oft erniedrigt, als freie Form aber oft erhöht
Kupfer im Urin ist oft erhöht und durch *D-Penicilamin-Gabe* (= Therapie) steigerbar
Leberbiopsie sichert oft erst die Diagnose
Die Erkrankung tritt *zwischen 10. und 40. Lebensjahr* auf : *DD: z.B. „young-onset“ IPS*
Die Symptome sind:
Parkinson-Syndrom
Choreoathetose, Dystonie
cerebelläre Symptome
Dysarthrie
„schlagender“ = „flapping“ Tremor
Kayser-Fleischer-Corneal-Ringe der Augen

Cortico-basale Degeneration

Es handelt sich um eine rasch progrediente *Tauopathie* des höheren Lebensalters
wie *Progressive supranucleäre Paralyse* (als deren Unterform sie diskutiert wird)
und *Morbus Alzheimer*
Die Symptome sind:
chronisch-progrediente und asymmetrische Symptomatik
Störung höherer kortikaler Funktionen wie Apraxie
kortikale Sensibilitätsstörungen
akinetisch-rigides Syndrom ohne L-Dopa-Response mit Dystonien
Alien-Limb-Syndrom= Fremdheitsgefühl eigener Extremitäten
Monoklonien

Chorea Huntington

autosomal dominant vererbt und *i.d.R um das 40.Lebensjahr*
auftretende *progrediente Erkrankung* mit
einer Häufigkeit von 4-10/100.000 Einwohnern
Die Überlebensdauer beträgt im Mittel *21 Jahre*
Die Symptome sind:
Muskelhypotonie
choreatischer Bewegungsunruhe
psychiatrischen Störungen und **Verhaltensauffälligkeiten**
kognitive Defizite
akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom bei *jüngeren Patienten* und im *Spätstadium*

Spinocerebelläre Ataxie (SCA)

autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Häufigkeit von 3/100.000 Einwohnern und vielfältigen Symptomen wie:

zerebelläre Symptome: Gang-, Standataxie, Dysarthrie & Okulomotorik-Störung

Parkinson-Syndrom

Dystonie

Spastik,

kognitive Störungen

Epilepsie

Retionopathie

Dopa-responsive Dystonie (DRD) und andere genetische Störungen der Dopamin-Synthese

*Kindheitserkrankungen, die DRD ist autosomal-dominant vererbbar,
Bedeutung: DD juveniles Parkinson-Syndrom*

Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)

Die Erkrankung beginnt bei oft *positiver Familienanamnese vor dem 65. Lebensjahr*

Die Symptome sind:

Verhaltensstörungen (*Vernachlässigung, Enthemmung, Anomie, frühe Uneinsichtigkeit*

Hyperoralität, Utilisationsverhalten als unkontrolliertes Erkunden von Objekten,

Stereotypien & Perseverationen, mentale Rigidität und Unbeweglichkeit, Impulsivität)

langsamer Beginn affektiver Störungen (*Depression, Angst, emotionale Instabilität)*

langsamer Beginn kognitiver Einbußen bis zur Demenz.

Sprachstörungen

Störung der räumlichen Orientierung und Praxie

frühe Primitivreflexe

frühe Inkontinenz

spätes Parkinson-Syndrom

niedriger und labiler Blutdruck

Neuroakanthozytose-Syndrome

autosomal rezessiv vererbte *Akanthozyten*
(rote Blutkörperchen mit spitzen Ausläufern und selten terminalen Ausstülpungen)
mit Parkinson-Syndrom, oft auch:
hyperkinetische Bewegungsstörungen, Ataxien, epileptischen Anfällen

Hallervorden-Spatz-Syndrom Pantothenat-Kinase-assoziierte Neurodegeneration

autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des *Kindes- und Jugendalters* mit
Dystonie
Dysarthrie
Rigor
Choreoathetose
rasch progredienter Demenz

Seltene Erkrankungen mit Parkinson-Syndrom

zerebrotendinöse Xanthomatose
juvenile neuronale Ceroid-Lipofuszinose
„ Gait ignition failure “ Syndrom
Gm1 Gangliosidose Typ II und III
Gm2 Gangliosidose
Morbus Gaucher Typ II und III
Hämochromatose
Niemann-Pick Typ C
Prämutationsträger des fragile-X-Syndroms
huntington-ähnliche Chorea 1 und 2

wichtige Differentialdiagnosen zum Parkinson-Syndrom

Tremor-Syndrome

R = **Ruhetremor**, H = **Haltetremor** (mit Aktionstremor), I = **Intentionstremor**

Morbus Parkinson (R, H – 4-6/9 Hz), Multisystematrophie (R, H, I - 4-7 Hz), Demenz mit Lewy-Körperchen (R, H – 4-6/9 Hz), Morbus Wilson („schlagender“ Flapping-Tremor & R, H, I – 4-12 Hz), Cortico-basale Degeneration (H), Chorea Huntington (R, H, I), Spinocerebelläre Ataxie (R, H, I), Dopa-responsive Dystonie (R, H – 4-7 Hz)

Orthostase (H – 13-18 Hz),
klassischer essentieller Tremor (R, H, I 4-12/14 Hz),
Kleinhirnerkrankungen (R, H, I < 5 Hz),
Vergiftungen & Stoffwechselstörungen (H, I – selten R),
Polyneuropathien & Motoneuronerkrankungen (H, I),
Medikamentennebenwirkungen (R, H- selten I)

aufgabenspezifischer Tremor (Schreib-, Stimm-, Lach- & Musiker- bzw. Golfer-Tremor),
psychogener Tremor (R + H + I & plötzlich Anfang + Ende)
Kälte, Streß, Erschöpfung, Reflexdystrophie = Morbus Sudeck (alle: R, H, I)

Anmerkung:

eher kein Tremor bei Progressiver supranukleärer Paralyse und Cortico-basaler Degeneration

klassischer essentieller Tremor

beidseitiger i.d.R. **Halte- & Aktionstremor** der **Hände & Unterarme** (94 %)
mit in 10-15 % der Fälle Beginn an der dominanten Hand
oder **isolierter Kopftremor** (33 %), sowie **Stimmtremor** (16 %) oder **Kinntremor** (8 %)
nicht typischerweise Ruhetremor wie beim Parkinson-Syndrom

i.d.R. 4-12 Hz,

> 20./30. Lebensjahr, **familiär** gehäuft, Prävalenz: 300-415/100.000 Einwohner
häufigste Tremorform und

wesentliche Differentialdiagnose *Tremordominanz-Typ Morbus Parkinson*
im Alter langsamer → 4-6 Hz-Parkinson-Tremor, Ausmündung Morbus Parkinson möglich
i.d.R symmetrisch, sehr selten asymmetrisch oder einseitig, durch Belastung verstärkt

Testung Stimmtremor: Ton möglichst lange und gleichmäßig halten

> 50 % gute Besserung auf geringe **Alkoholmengen**

β-Blocker (z.B. *Propranolol*) - unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle

Primidon, Gabapentin, Clonazepam, Clozapin – unter Blutbildkontrolle, Agranulozytose !

Variante: *isolierter Ruhetremor älterer Menschen*

cave Folgen: Alltagsaktivität oft erheblich eingeschränkt, schamhafter Rückzug aus Sozialkontakten (Probleme beim Essen und Trinken, durch ständig Flecken auf Kleidung etc.), Alkoholgefährdung !

Subcorticale arteriosklerotische Encephalopathie (SAE)

Mikroangiopathie (meist durch Hypertonie) → frühe Gang- & Stellreflex-Störung
„ *lower-body-parkinsonism* “: Gehen kleinschrittig, langsam & intermittierend Freezing- und
off-Episoden aber *verbreiterte Schrittbreite & Arm-Mitschwingen* (zumindestens Frühphase)
progrediente Demenz, Harninkontinenz, affektive v.a. depressive Symptome,
Apoplexien in klinischem Verlauf & Bildgebung

Normaldruck-Hydrocephalus (NPH)

Erkrankung des höheren Alters v.a. bei Gefäßrisikofaktoren wie Hypertonie,
bei kontinuierlicher (!) Liquordruckmessung: intermittierende Druckerhöhungen
4 % der Demenzen

„ *Hakim-Trias* “ :

Demenz, **Harninkontinenz** (nach Pollakisurie und Harndrang), **Gangstörung**:
Bügeleisengang:

(Füße wegen Unsicherheit nicht mehr richtig gehoben → bleiben fast ständig am Boden),
Startschwierigkeiten, Gleichgewichts- und Balance-Störungen, unsicherer, breiter,
kurzschriftiger und unregelmäßiger Gang, erschwertes Umdrehen, Schlurfen, Stolpern,
Sturzneigung bis zur Bewegungsunfähigkeit – assoziiert mit spastischer Tonuserhöhung
der Beine und Ruderbewegungen der Arme – als Gegensatz zum Parkinson-Syndrom)

Drehtest:

Für 360°-Drehung um die eigene Achse benötigt Gesunder 4-5 Schritte,
Patient mit Normaldruck-Hydrocephalus 20 und mehr Schritte

Diagnose durch CT:

symmetrische Erweiterung der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels
Abflachung des Windungsreliefs über der Mantelkante = typisch !

Zusatzbefunde durch NMR Kopf:

Veränderungen im tiefen und periventrikulären Marklager durch Liquor-Austritt
Durchlässigkeit des Aquäduktes

gute Therapie-Option ventrikuloperitonealer Shunt:

(bzw. ventrikuloatrialer Shunt)

Ableitung des nicht physiologisch in den Subarachnoidealraum abfließenden bzw.
dort ausreichend resorbierten Liquors unter der Haut
in die Bauchhöhle (bzw. den rechten Vorhof des Herzens)

Sonderform: Sekundärer Normaldruckhydrocephalus: nach Traumen, Blutungen, Infekten, Op

Quellen:

2. *World Parkinson Congress in Glasgow* vom 28.09.2010-01.10.2010

„ Parkinson-Syndrome “ von J. Schwarz, A. Storch, 2007, im Kohlhammer-Verlag

„ Therapie-Tabelle Morbus Parkinson “ von H. Reich, 2010, im Westermeyer-Verlag