

Wenn die Begleitsymptome das Bild beherrschen

Parkinson heißt mehr als motorische Defizite

Jörg B. Schulz, Göttingen

Wegen der guten Behandelbarkeit der motorischen Symptome bei M. Parkinson rücken hinsichtlich der Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patienten die nicht motorischen Symptome immer mehr in den Vordergrund [1]. Entsprechend wichtig ist die wirksame Behandlung solcher Parkinsonmanifestationen wie Depressionen, Psychosen, autonome Dysfunktionen oder Schlafstörungen.

Die Diagnose einer Parkinsonerkrankung beruht auf dem Nachweis der Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese. Weitere Kriterien sind eine posturale Instabilität, das Ansprechen auf eine Therapie mit L-Dopa sowie das Auftreten von Wirkungsschwankungen und Dyskinesien im Verlauf der Erkrankung. Diese Symptome lassen sich im Wesentlichen auf eine Verminderung an Dopamin zurückführen, die bedingt ist durch die Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra. Die Beschwerden sprechen auf eine Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten in der Regel gut an.

Im weiteren Erkrankungsverlauf auftretende Wirkungsschwankungen, Dyskinesien und Dystonien erschweren die Behandlung, können aber durch die geeignete Auswahl von Medikamenten mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, durch eine Verteilung auf häufigere Einnahmen über den Tag und durch die Verwendung von Medikamenten, die den Abbau von L-Dopa blockieren (Monoaminoxidase-[MAO-]B-Inhibitoren, Katechol-O-Methyltransferase-[COMT-]Inhibitoren) eingegrenzt werden. Ist mit einer medikamen-

tösen Therapie kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis mehr zu erzielen, kann zur Behandlung der motorischen Symptome eine tiefe Hirnstimulation oder kontinuierliche Verabreichung von L-Dopa über eine PEG-Sonde (perkutane endoskopische Gastrostomie) mithilfe einer Pumpe erwogen werden.

Nicht motorische Symptome bei M. Parkinson

Für die Bewertung der Lebensqualität ebenso wie für gesundheitsökonomische Berechnungen und bei den Ursachen für Krankenhauseinweisung oder Heimaufnahme haben heute auch nicht motorische Symptome der Parkinsonerkrankung einen hohen Stellenwert. Zu diesen Symptomen gehören Depressionen, Psychosen, autonome Dysfunktion (z. B. Orthostastörungen mit der Gefahr von Stürzen) und Schlafstörungen.

Nicht motorische Frühsymptome

Die nicht motorischen Symptome sind keineswegs nur eine Spätfolge der Erkrankung, sondern treten zum Teil vor den motorischen Symptomen auf und werden für Früherkennungsuntersuchungen verwendet. Neuropathologische Studien [2] haben inzwischen gezeigt, dass keineswegs nur das nigrostriatale System betroffen ist, sondern dass sich die charakteristische Lewy-Pathologie mit einem typischen zeitlichen Muster im Gehirn ausbreitet: Zunächst ist nicht die Substantia nigra betroffen, sondern die Veränderungen finden sich im Bulbus olfactorius und in den

kaudalen Hirnnervenkernen, insbesondere im dorsalen Vagus Kern (Krankheitsstadium I und II nach Braak). Diese Veränderungen führen noch nicht zu den typischen motorischen Symptomen des Parkinsonsyndroms, möglicherweise aber zu nicht motorischen Krankheitsmanifestationen wie Riechstörungen, Rapid-Eye-Movements-(REM-)Schlafstörungen und autonomen Dysfunktionen. Erst später betreffen die Veränderungen auch die Substantia nigra und die Raphe-Kerne des Mittelhirns (Braak-Stadium III und IV, Beginn der motorischen Symptome), um im weiteren Verlauf auch limbische, meso- und neokortikale Strukturen zu erreichen (Braak-Stadium V und VI, möglicherweise als Korrelat zu der dann auftretenden Parkinsondemenz) [2].

Riechstörungen und REM-Schlafstörungen können den motorischen Symptomen der Parkinsonerkrankung um Jahre vorausgehen und werden zunehmend als Warnsymptome für die Entstehung einer Parkinsonerkrankung gewertet und bei Screeninguntersuchungen erfasst.

Neuropsychiatrische Symptome

Die neuropsychiatrischen Symptome der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung umfassen Demenz, Depression und Halluzinationen.

Depression: Die Angaben zur Häufigkeit einer Depression beim idiopathischen Parkinsonsyndrom variieren in der Literatur und liegen im Mittel bei ca. 40% der Patienten [3]. Die Depression bei Parkinsonsyndrom ist gekennzeichnet durch Initiativverlust sowie mangelndes Selbstbewusstsein, Hoffnungslosigkeit, fehlendes Selbstwertgefühl, Pessimismus und Traurigkeit, verbunden mit einer hohen Prävalenz von Ängstlichkeit und Panikattacken. Eine Depression kann bereits in frühen Parkinsonstadien auftreten [4].

Longitudinale Untersuchungen zeigen, dass die Prävalenz der Depression nicht vom Schweregrad der Erkrankung abhängt. Bei einem Teil der Patienten geht die Depression der Manifestation motorischer Symptome um Jahre voraus. Bei einigen Patienten mit fluktuierendem Parkinsonsyndrom treten transitorische, an die Offphase gebundene depressive Episoden auf, was zu Dopaminabhängigkeit mit der Tendenz zur Dosissteigerung füh-

Tab. 1: Nicht motorische Parkinsonsymptome, die den motorischen Zeichen vorausgehen können

- › Obstipation
- › Riechstörung
- › REM-Schlafstörung
- › Depression
- › Exzessive Tagesmüdigkeit

ren kann. Dagegen bessern bei der Mehrzahl der Patienten dopaminerge Medikamente die Depression nicht, die dann auch nicht mit der Schwere der motorischen Symptome korreliert. Als organische Ursache wird ein Ungleichgewicht der dopaminergen, noradrenergen und serotonergen Transmittersysteme angenommen.

Die MAO-B Hemmer Selegilin und Rasagilin sollen milde antidepressive Eigenschaften haben. In einer kleinen offenen, retrospektiven Studie bei depressiven psychiatrischen Patienten wurde auch über antidepressive Effekte von Pramipexol berichtet [5].

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva zeigten in jeweils kleinen Studien mit unzureichendem Design positive Effekte. Allerdings können die anticholinergen Nebenwirkungen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zu Restharnbildung, akutem Glaukom und Beeinträchtigung der kognitiven Funktion führen.

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben eine ähnliche antidepressive Potenz wie die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, zeichnen sich aber gerade bei älteren Patienten durch ein geringeres Nebenwirkungsspektrum aus. Aufgrund der Gefahr eines serotonergen Syndroms sollten sie aber nicht zusammen mit Selegilin oder kurz nach Absetzen von Selegilin eingesetzt werden. Gelegentlich wurde über eine Verschlechterung der motorischen Symptome beim Einsatz von Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin berichtet. Dies scheint jedoch sehr selten zu sein, da man inzwischen in mehreren Studien mit verschiedenen SSRIs keine Verschlechterung der motorischen Funktion fand [6, 7].

Gute Daten zum Einsatz neuer antidepressiv wirksamer Medikamente beim Parkinsonsyndrom fehlen. Dazu zählen selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Reboxetin) oder kombiniert an Noradrenalin und Serotonin ansetzende Substanzen wie Venlafaxin oder Mirtazapin. Die persönliche Erfahrung zeigt eine gute Verträglichkeit und Wirkung von Mirtazapin, wobei auch die schlafinduzierende „Nebenwirkung“ einer niedrigen Dosis dieses Präparats zur Behandlung agitierter Patienten bewusst genutzt wird.

Kognitive Einschränkung und Demenz: Die Parkinsondemenz ist vermutlich Folge

Tab. 2: Nicht motorische Symptome bei Morbus Parkinson
<p>Neuropsychiatrische Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> › Depression › Demenz › Halluzinationen (medikamenteninduziert) › Verwirrtheit und Delir › Zwangsverhalten › Suchtverhalten (medikamenteninduziert)
<p>Schlafstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> › <i>Restlegs Legs</i> und periodische Extremitätenbewegungen › <i>Rapid-Eye-Movement</i>-(REM-)Schlafstörung › Exzessive Tagesmüdigkeit › Lebhaftige Träume › Insomnie
<p>Dysautonomie</p> <ul style="list-style-type: none"> › Blasendysfunktion › Orthostatische Hypotension › Verstärktes Schwitzen › Sexuelle Dysfunktion <ul style="list-style-type: none"> – Erektile Impotenz – Hypersexualität (medikamenteninduziert)
<p>Gastrointestinale Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> › Riech- und Schmeckstörungen › Sialorrhö › Obstipation › Dysphagie

der sich auch beim Parkinsonsyndrom regelmäßig auf limbische und kortikale Strukturen ausbreitenden Lewy-Pathologie. Die Unterscheidung zwischen Parkinsonsyndrom mit Demenz und einer Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) wird pragmatisch getroffen: Tritt die Demenz vor oder innerhalb von zwölf Monaten nach der Parkinsonsymptomatik auf, spricht man von DLB. Das pathologische Substrat ist aber wahrscheinlich das gleiche wie bei der Parkinsondemenz, die später auftritt.

Besonders ältere Patienten entwickeln bei Anwendung anticholinergischer Medikamente eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses [8]. Daher sollten Anticholinergika und Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen (klassische Anticholinergika wie Biperiden, aber auch Amantadin, Budipin und trizyklische Antidepressiva) gemieden bzw. zumindest bei alten und kognitiv beeinträchtigten Patienten mit großer Vorsicht verwendet werden. Besonders bei Patienten mit manifester Demenz können Anticholinergika zu einem akuten

deliranten Syndrom führen. Wir empfehlen in diesen Fällen, die Anticholinergika bzw. vergleichbare Medikamente langsam abzusetzen, um ein anticholinerges Entzugssyndrom zu vermeiden.

Kognitive Defizite und Verhaltensstörungen im Rahmen einer DLB und einer Parkinsonerkrankung mit Demenz können durch die Gabe von zentralen Cholinesterasehemmern behandelt werden [9, 10]. Weitere neuropsychiatrische Symptome wie nächtliche Unruhe, Aggressivität und psychotische Symptome waren ebenfalls gebessert. Eine theoretisch zu befürchtende Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik wird – zumindest in klinisch relevantem Umfang – nicht beobachtet, eine leichte Zunahme des Tremors ist möglich.

Halluzinationen: Medikamenteninduzierte exogene Psychosen können unter allen Parkinsonmedikamenten auftreten. Das Risiko exogener Psychosen und ihre Ausprägung steigen mit der Dauer der Krankheit und der Therapie. Internistische Erkrankungen und Operationen können Psychosen auslösen. Eine medikamenteninduzierte Psychose sollte allerdings nicht mit Desorientiertheit oder Verwirrtheit verwechselt werden, die hauptsächlich bei Demenz oder bei Therapie mit Anticholinergika auftreten.

Exogene Psychosen werden häufiger bei Therapie mit Dopaminagonisten als unter L-Dopa beobachtet. Das häufigste Symptom sind visuelle Halluzinationen [11]. Halluzinationen anderer Modalitäten sind selten. In stärkster Ausprägung führt die Psychose zu aggressivem Verhalten gegenüber anderen Menschen und der eigenen Person.

Treten erstmals optische Halluzinationen im Rahmen einer Dosiserhöhung oder Medikamentenumstellung auf, sollte eine Rücknahme der Veränderungen erwogen werden. Lässt sich nur unter der verwendeten Therapie eine zufriedenstellende Behandlung der motorischen Symptome erzielen, muss eine antipsychotische Behandlung vorzugsweise mit den atypischen Neuroleptika Clozapin oder Quetiapin und erst an dritter Stelle mit einem niedrigpotenten Neuroleptikum wie Thioridazin oder Melperon erfolgen. Mit der Gabe von Thioridazin oder Melperon, aber auch mit anderen atypischen Neuroleptika wie Olanzapin, Risperidon oder Zotepin

geht man allerdings das Risiko einer Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik ein.

Zwangshandlungen und Suchtverhalten: Zwangshandlungen und Suchtverhalten werden bei Parkinsonpatienten, die mit Dopaminagonisten und seltener mit L-Dopa behandelt werden, gelegentlich beobachtet. Dazu gehören u. a. Spielsucht, Hypersexualität, zwanghaftes Einkaufen, Wiegen oder Videospiele. Diese Verhaltensweisen sollten wegen ihrer ökonomischen und sozialen Folgen früh erkannt und durch Medikamentenumstellung behandelt werden [12].

Schlafstörungen

Nahezu alle Parkinsonpatienten leiden unter Schlafstörungen. Diese Störungen treten bereits früh im Erkrankungsverlauf auf. Wichtigste Ursache ist vermutlich die Degeneration von zentralen Schlafregulationszentren im Hirnstamm und thalamokortikalen Verbindungen.

Rapid-Eye-Movements-(REM-)Schlafstörungen treten bei ca. einem Drittel aller Parkinsonpatienten auf und sind charakterisiert durch den Verlust der Muskelatonie im REM-Schlaf. Dies ermöglicht es den Patienten, ihre Träume physikalisch auszuleben, die häufig lebhaft und unangenehm sein können. Ehepartner berichten häufig über Vokalisationen und abnorme Bewegungen. Diese Schlafstörungen können dem Beginn der motorischen Symptome einer Parkinsonerkrankung vorausgehen und gehen häufig mit einer Reduktion der Dopaminaufnahme im Striatum einher – ein Befund, der ebenfalls für ein präklinisches Parkinsonstadium spricht.

Über eine **exzessive Tagesmüdigkeit** klagen bis zu 90 % der Patienten mit einem Parkinsonsyndrom. Auch diese kann bereits in einem präklinischen Stadium auftreten.

Für dieses Symptom sind vermutlich krankheitsbedingte Schlafunterbrechungen, bedingt durch Akinese, Schwierigkeiten beim Drehen im Bett, Nykturie und mit dem REM-Schlaf assoziierte Verhaltensstörungen, Schlafapnoesyndrom und periodische Extremitätenbewegungen während des Schlafens verantwortlich [13].

Allerdings haben auch dopaminerge Medikamente eine schlafinduzierende

Wirkung, die ca. eine halbe Stunde nach Einnahme auftritt. Kürzlich wurde über plötzliches, zu Autounfällen führendes Einschlafen („Schlafattacken“) unter Therapie mit den Nichtergolinen Pramipexol und Ropinirol berichtet [14]. Zwischenzeitlich durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass plötzliches Einschlafen kein spezifisches Problem von nicht ergolinen Agonisten, sondern ein generelles Problem jeder dopaminergen Therapie darstellt. Die Patienten müssen auf die Gefahr eines plötzlichen Einschlafens am Steuer hingewiesen werden, wenn exzessive Tagesmüdigkeit besteht.

Vegetative Dysfunktion (Dysautonomie)

Eine ausgeprägte vegetative Dysfunktion ist ein Kardinalsymptom der Multisystematrophie, tritt aber auch im fortgeschrittenen Stadium der Parkinsonerkrankung [15] auf und hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität. Zu den Symptomen gehören eine orthostatische Hypotension mit daraus resultierendem Schwindel, Obstipation, Blasendysfunktion, erektiler Dysfunktion und Hyperhidrose.

Die Therapie der **Obstipation** erfolgt zunächst durch physikalische Maßnahmen mit gesteigerter Zufuhr von Flüssigkeit und Ballaststoffen. Bei manchen Patienten ist Domperidon hilfreich. Die derzeit besten Erfolge werden mit Polyethylenglykol (Macrogol) erzielt. Die Substanz erhöht durch osmotische Wirkung den Wassergehalt des Stuhls, macht ihn dadurch weicher und damit besser transportabel, was die Defäkation erleichtert. Die Behandlung wird begonnen mit ein bis drei in Wasser gelösten Beuteln, die vor einer Mahlzeit getrunken werden. Nach einigen Wochen kann die Dosis auf einen halben bis einen Beutel pro Tag reduziert werden [16]. Kontrollierte Langzeitergebnisse liegen derzeit nicht vor. Die klinische Erfahrung zeigt allerdings anhaltende Effekte für mindestens ein Jahr.

Die häufigste Form der **Blasenstörung** ist eine Detrusorhyperaktivität, die zu einer gesteigerten Frequenz und einer Drangsymptomatik führt. Sie wird in der Regel mit zweimal täglich 2,5–5 mg Oxybutynin behandelt. Eine zu hohe Dosis eines peripher wirksamen Anticholinergikums kann jedoch eine Detrusoratonie und damit

eine Urinretention bedingen. Daher sollte unter dieser Therapie die Restharnbildung sonografisch überwacht werden.

Eine **orthostatische Hypotonie** manifestiert sich häufig erstmals bei Eindosierung von L-Dopa oder einem Dopaminagonisten. Bei manchen Patienten ist die vorübergehende Therapie mit dreimal täglich 10–20 mg Domperidon hilfreich, bis sich eine Dopamintoleranz entwickelt. Ferner empfehlen wir physikalische Maßnahmen, insbesondere das Tragen von Kompressionsstrümpfen, eine salzreiche Diät, Schlafen mit angehobenem Oberkörper in der Nacht und ein vorsichtiges und langsames Aufstehen aus dem Liegen bzw. Sitzen. Die Therapie mit Ephedrin, Midodrin, Octreotid und Yohimbin zeigte keine konstant positiven Behandlungseffekte.

Falls alle Maßnahmen nicht zu einem befriedigenden Effekt führen, sollte ein Behandlungsversuch mit dem Mineralokortikoid Fludrokortison (0,05–0,3 mg zur Nacht) durchgeführt werden. ■

Literatur unter www.derneurologe-psychother.de

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz
Abteilung für Neurodegeneration &
Neurorestaurationsforschung
Zentren für Neurologische Medizin und
Molekulare Physiologie des Gehirns
Universitätsmedizin Göttingen
Waldweg 33, 37073 Göttingen
E-Mail: jschulz4@gwdg.de

Fazit für die Praxis:

- › Nicht motorische Symptome sind bei der Parkinsonerkrankung häufig und sprechen nur unzureichend auf eine dopaminerge Therapie an bzw. sind z. T. durch diese Therapie bedingt oder verstärkt.
- › Sie beeinflussen nach neueren Studienergebnissen die Lebensqualität ganz erheblich und bedürfen daher der spezifischen Beachtung.
- › Die nicht motorischen Symptome werden in der Regel zwar im Laufe der Erkrankung gravierender, können aber den motorischen Symptomen vorausgehen. Man spricht dann – nicht ganz korrekt – von präklinischen Symptomen, die spezifische Erkrankungs-pathologie ist aber bereits nachweisbar. Auch diese Symptome sind Teil der Erkrankung.