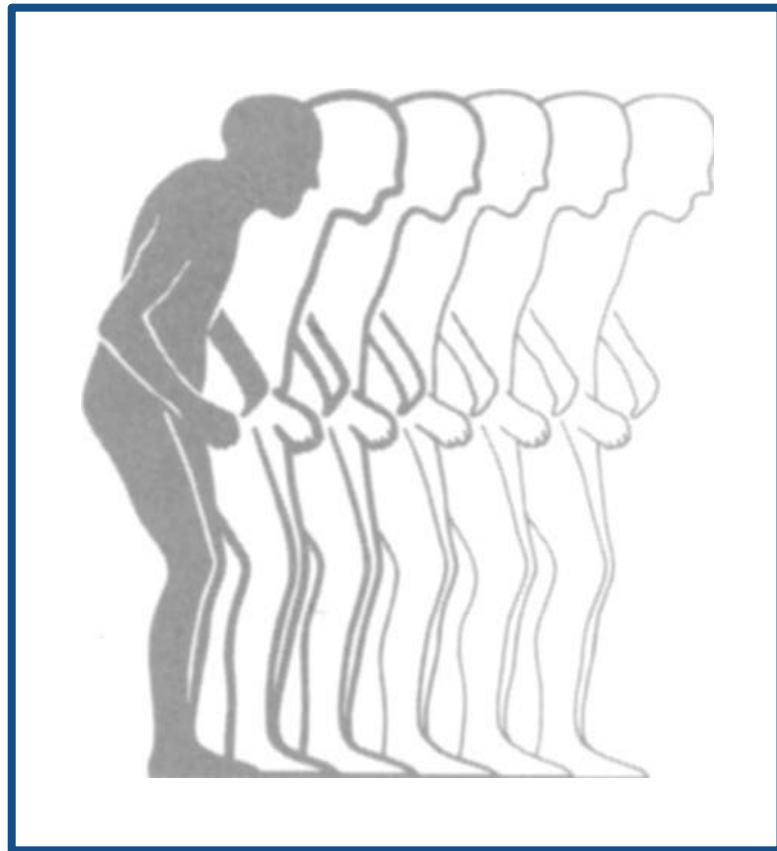
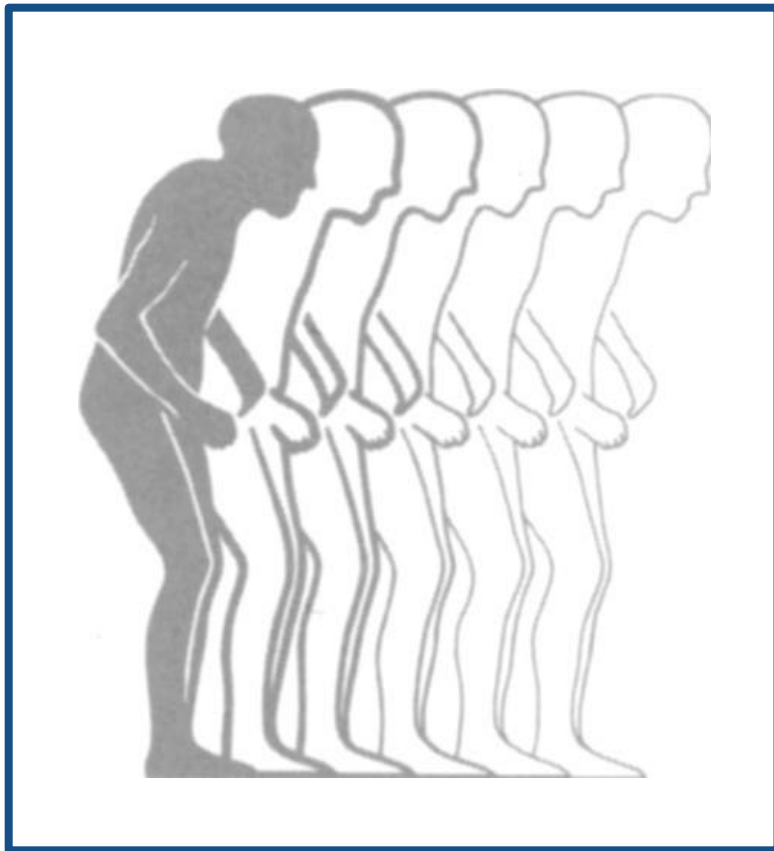


# 2019



## Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Parkinsontherapie

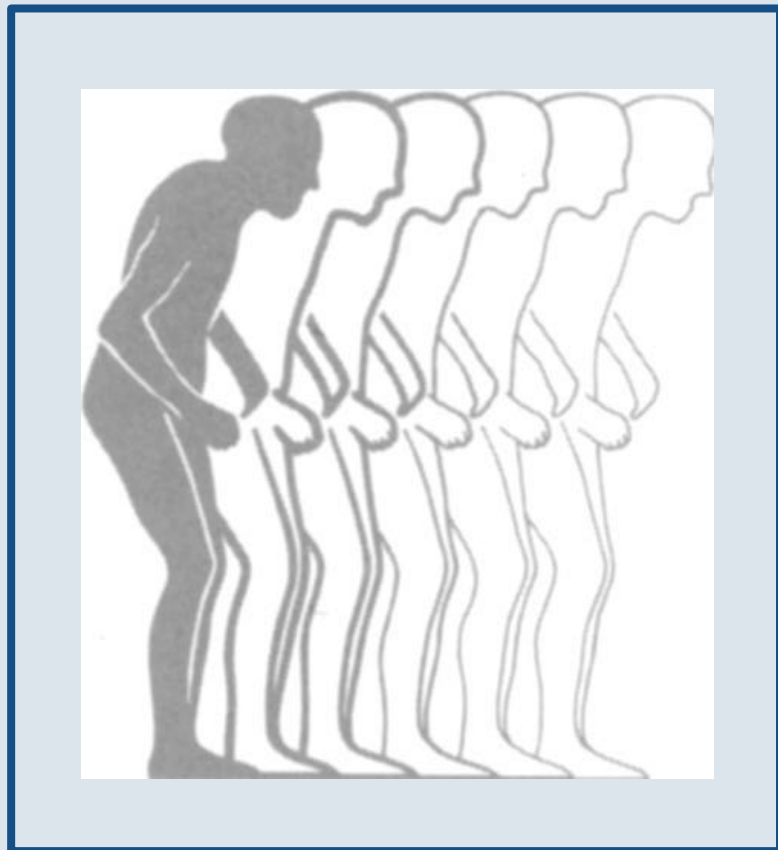
# 2019



## Möglichkeiten

der medikamentösen Parkinsontherapie

## Beginn der Dopamintherapie



1961

Patienten,

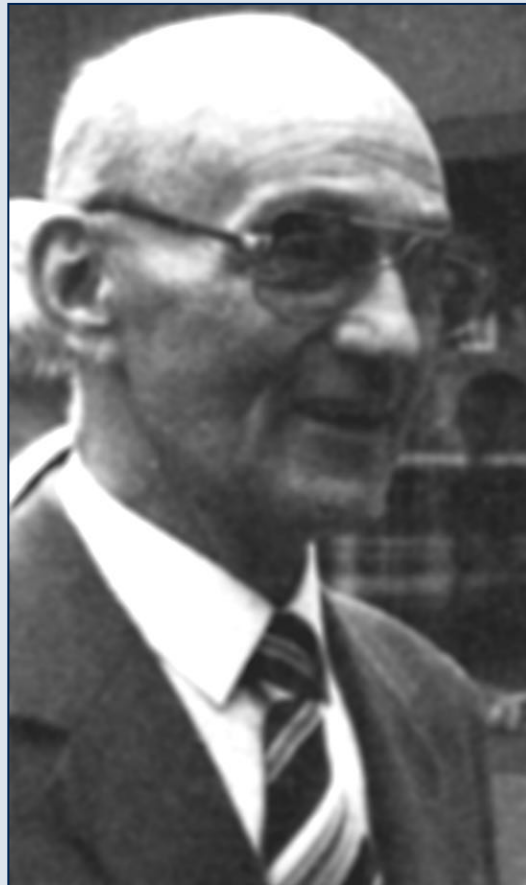
die sich aus dem Liegen  
nicht aufsetzen,

aus dem Sitzen nicht  
aufstehen,

vom Stehen nicht zum  
Gehen starten können,

bringen diese Leistungen  
infolge einer L-Dopa-  
Therapie wieder zustande.

Birkmayer  
Wien



Barbeau  
Montreal



# 1961

Einmalige  
intravenöse L-Dopa-  
Gabe beim  
Parkinson-Syndrom

1817-1850

1850-1900

1900-1950

1950-1960

1960-1970

1970-1980

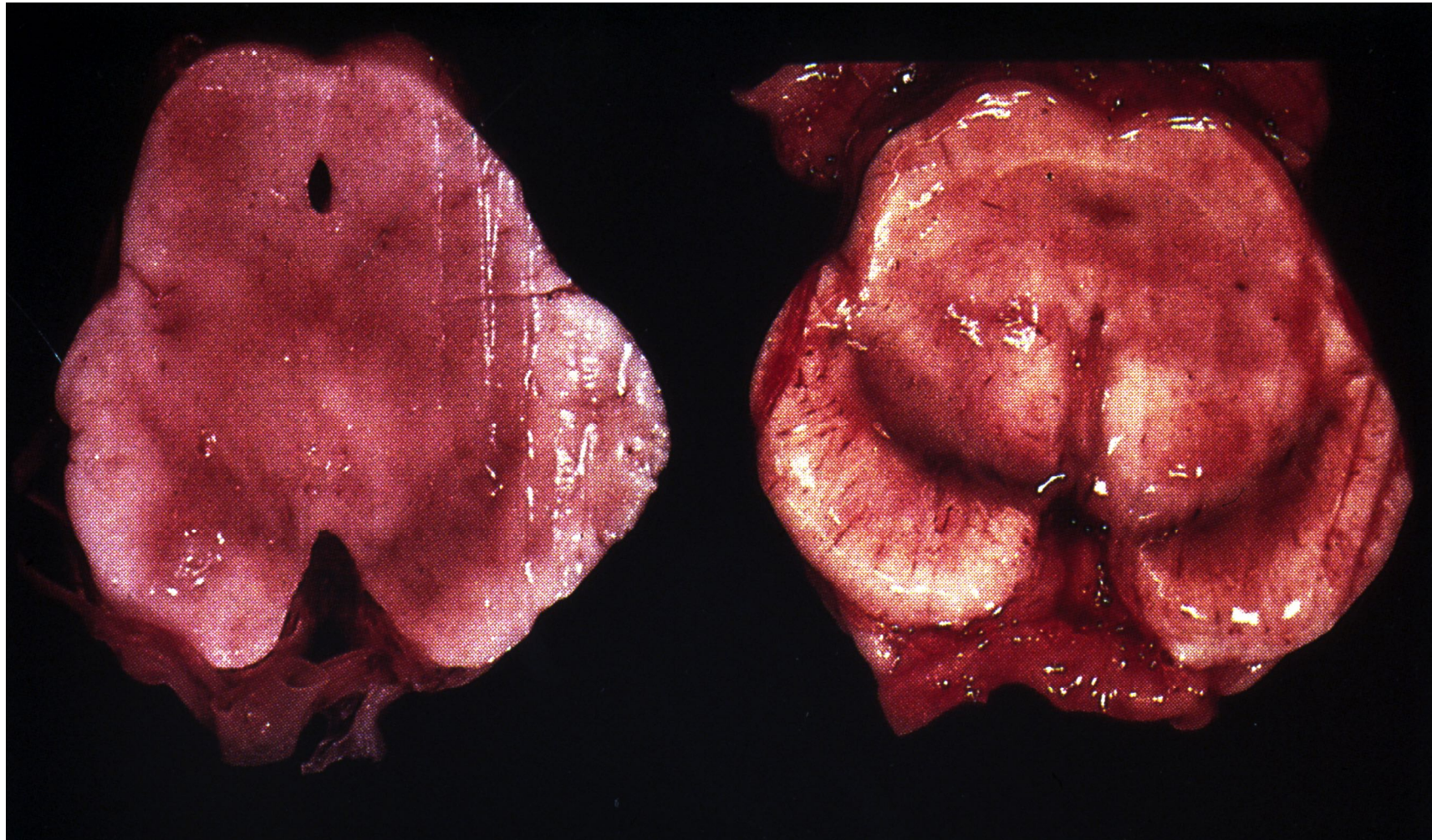
1980-1990

1990-2000

2000-2019



# M. Parkinson



## Substantia nigra

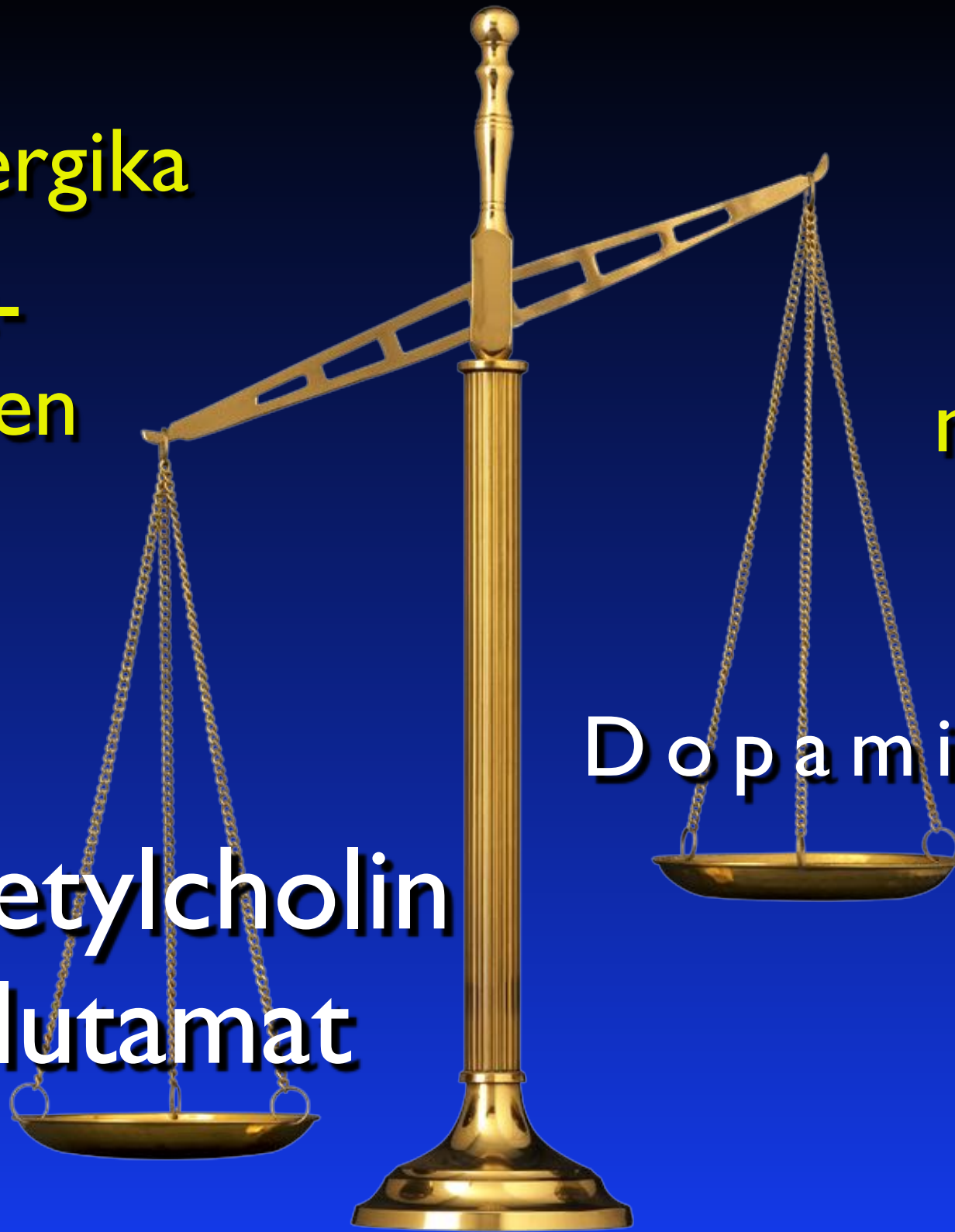
**Anticholinergika**

**Glutamat-  
Antagonisten**

**Acetylcholin  
Glutamat**

**Dopa-  
minergika**

**D o p a m i n**



# Möglichkeiten für eine Initialtherapie



## 1. L-Dopa

## 2. Dopaminagonisten (Non-Ergot)

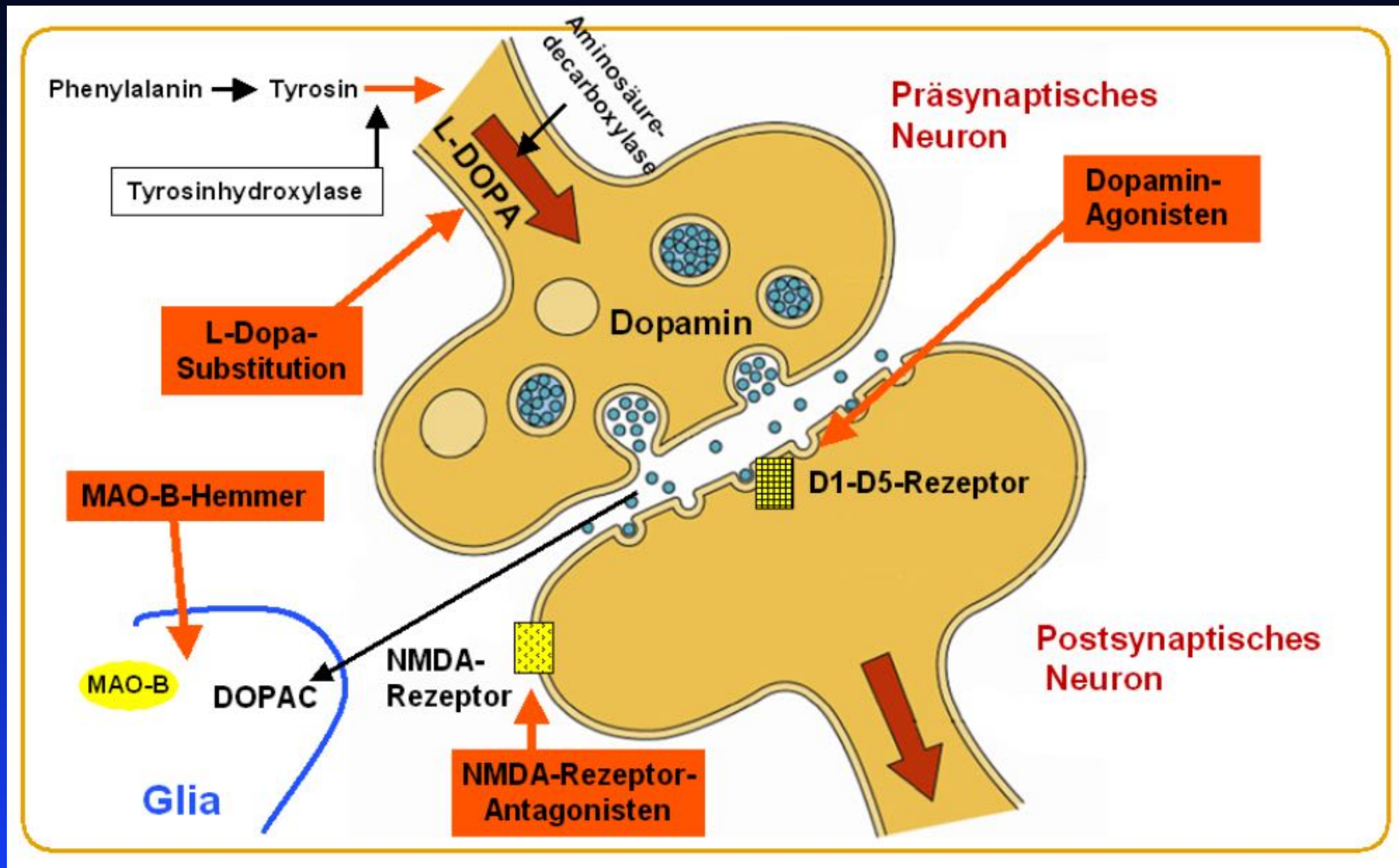
- Piribedil (z.B. Clarium®)
- Pramipexol (z.B. Sifrol®)
- Ropinirol (z.B. Requip®)
- Rotigotin (z.B. Neupro®)

## 3. MAO-B-Hemmer

- Selegilin (z.B. Xilopar®)
- Rasagilin (z.B. Azilect®)

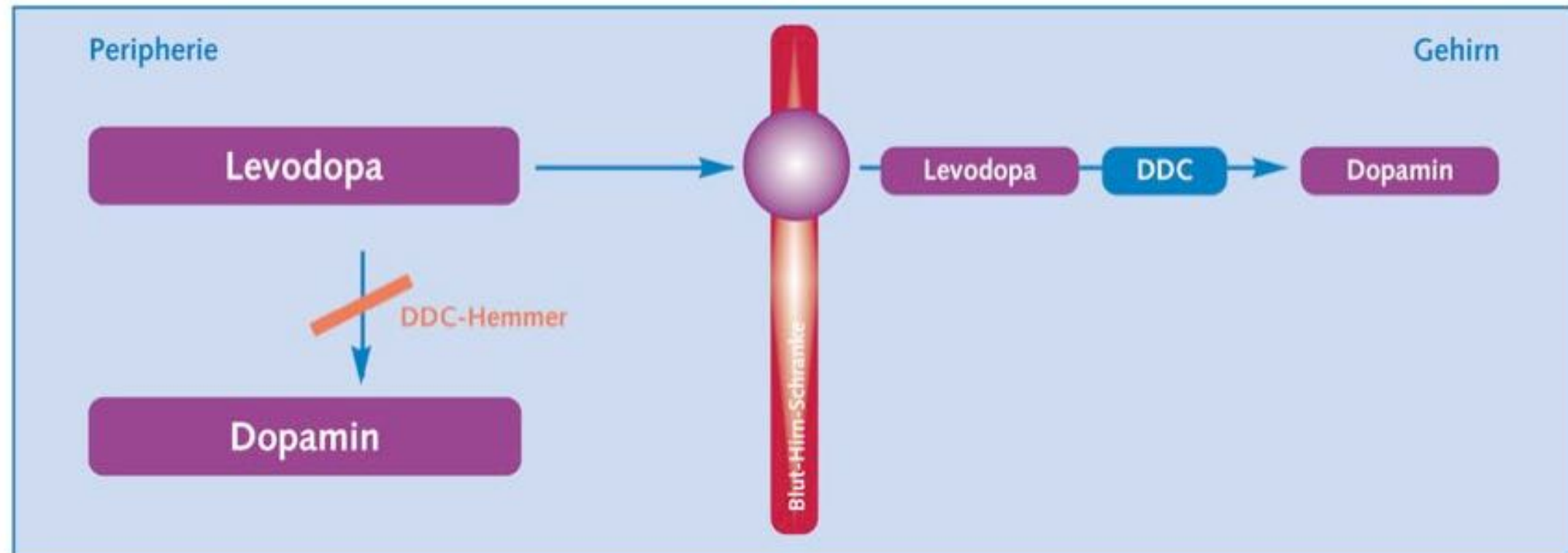


# Angriffspunkte der Parkinsonmedikamente





# Dopaminsubstitution: Levodopa



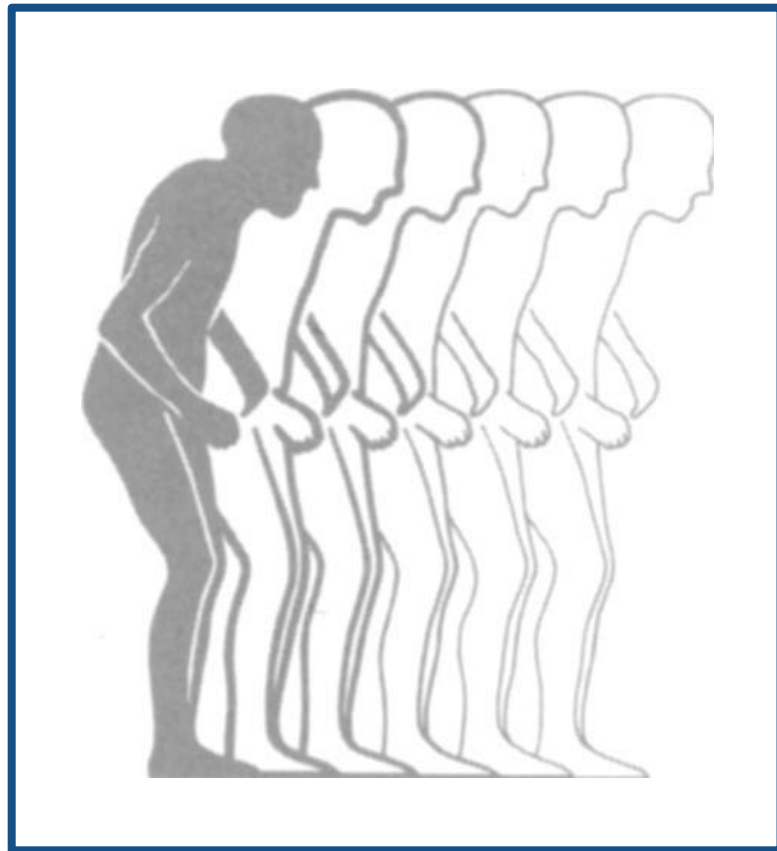
- >> Wirkprinzip: Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin im Gehirn durch die Dopa-Decarboxylase (DDC)  
➔ Ausgleich des Dopamin-Mangels
- >> Therapie in Kombination mit Decarboxylasehemmern
  - Carbidopa oder Benserazid

# Möglichkeiten und Grenzen der med. Parkinson-Therapie

Jahre	Krankheitsverlauf unter L-Dopa
0-4	Gutes Ansprechen auf L-Dopa
5-8	Erste motorische Fluktuationen, Hyperkinesen
9-10	Ausgeprägte Fluktuationen, Halluzinationen
11-12	Gleichgewichtsstörungen, Sturzgefahr

mod. n. Reichmann

# 2019



## Grenzen

der medikamentösen Parkinsontherapie



## Grenzen

1. Grenzen durch die Diagnose  
(Kein typisches Parkinsonsyndrom)
2. Grenzen bei der Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten
3. Grenzen durch Auftreten Kognitiver Symptome  
(Psychose, Demenz)
4. Grenzen durch die Camptocormie





## Grenzen

1. Grenzen zu Beginn der Erkrankung
2. Grenzen bei der Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten
3. Grenzen durch Auftreten Kognitiver Symptome  
(Demenz, Halluzinationen)
4. Grenzen bei der Camptocormie

# Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Primär 70%

Sekundär 30%

Typisch 62%

Atypisch 8,0%

Sporadisch

PSP 4,2%

Medikamentös

Genetisch (PARK 1-16)

MSA 2,3%

Tumor

CBD 1,2%

Postraumatisch

DLK 0,3%

Toxisch

Entzündlich

Metabolisch

Horvath et al., Brain Path., 2012

# Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)



## Klinische Leitsymptomatik

### Parkinson-Symptome plus

- Reklination des Kopfes
- frühzeitige Gangstörung
- vertikale Blickparese
- Dysphagie
- Demenz



# Multisystematrophie (MSA)



## Klinische Leitsymptomatik

### Parkinson-Symptome plus

---

- Dysarthrie + laryngealer Stridor
- Dysphagie
- Demenz
- Pyramidenbahnzeichen
- autonome Störungen, MSA-P (Shy-Drager-Variante)
- zerebelläre Ataxie, MSA-C (OPCA-Form)
- schlechte L-Dopa-Response
- rasche Progression

### Antecollis





# Kortikobasale Degeneration (CBD)



## Klinische Leitsymptomatik

### Hemi-Parkinsonismus plus

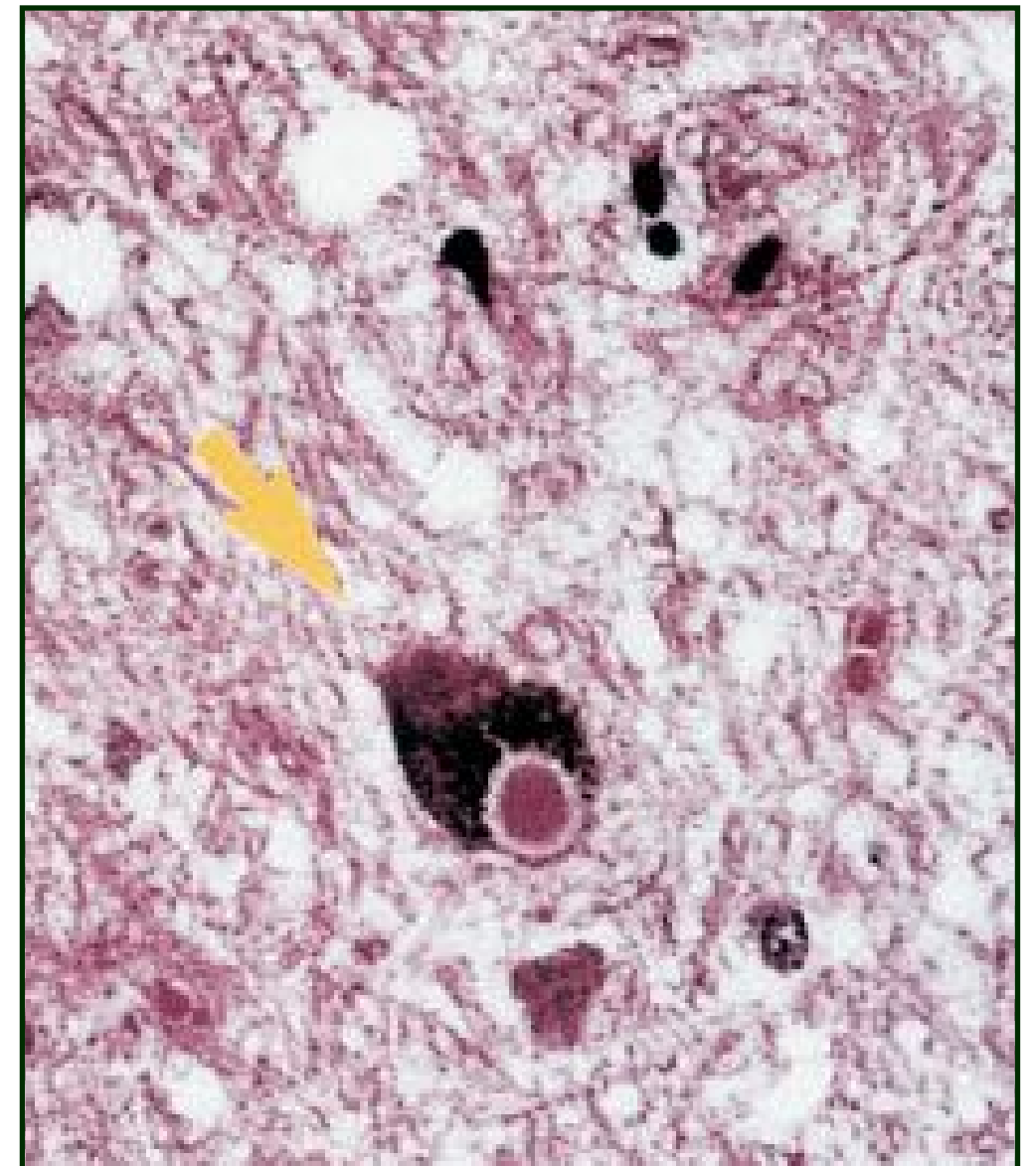
- Dyspraxie
- kortikal sensor. Defizite  
sog. Alien-Hand-Syndrom
- Myoklonus  
(dysprakt. Gangstörung)
- Demenz

# Diffuse Lewy-Körperchen-Erkrankung



## Klinische Hinweise

- Parkinson-Syndrom
- Beginn mit Demenz (fluktuierend)
- häufig Halluzinationen
- Vigilanzstörung



Lewy-Körper



## Grenzen

1. Grenzen zu Beginn der Erkrankung
2. Grenzen im Verlauf der Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten
3. Grenzen durch Auftreten Kognitiver Symptome  
(Demenz, Halluzinationen)
4. Grenzen bei der Camptocormie

# Grenzen im Verlauf der Therapie mit L-Dopa



- **Wearing-Off**

Nachlassen der Medikamentenwirkung am Ende der Einnahmeintervalle

- **On-/Off-Fluktuationen**

Abruptes Ende der Medikamentenwirkung mit oder ohne Bezug zu den Einnahmeintervallen

- **Peak-Dose-Hyperkinesen**

Unruhebewegungen in den Phasen der stärksten dopaminergen Stimulation

- **Biphasische Dyskinesien**

Dystone, teilweise schmerzhaft unwillkürliche Bewegungsabläufe oder Verkrampfungen beim An- und Abfluten der Medikamentenwirkung



# Medikamentöse Kombinationstherapie im fortgeschrittenem Stadium



## L-Dopa

## Dopaminagonisten

- Piribedil (z.B. Clarium®)
- Pramipexol (z.B. Sifrol®)
- Ropinirol (z.B. Requip®)
- Rotigotin (z.B. Neupro®)

## MAO-B-Hemmer

- Selegilin (z.B. Xilopar®)
- Rasagilin (z.B. Azilect®)
- Sildenafil (Xadago®)

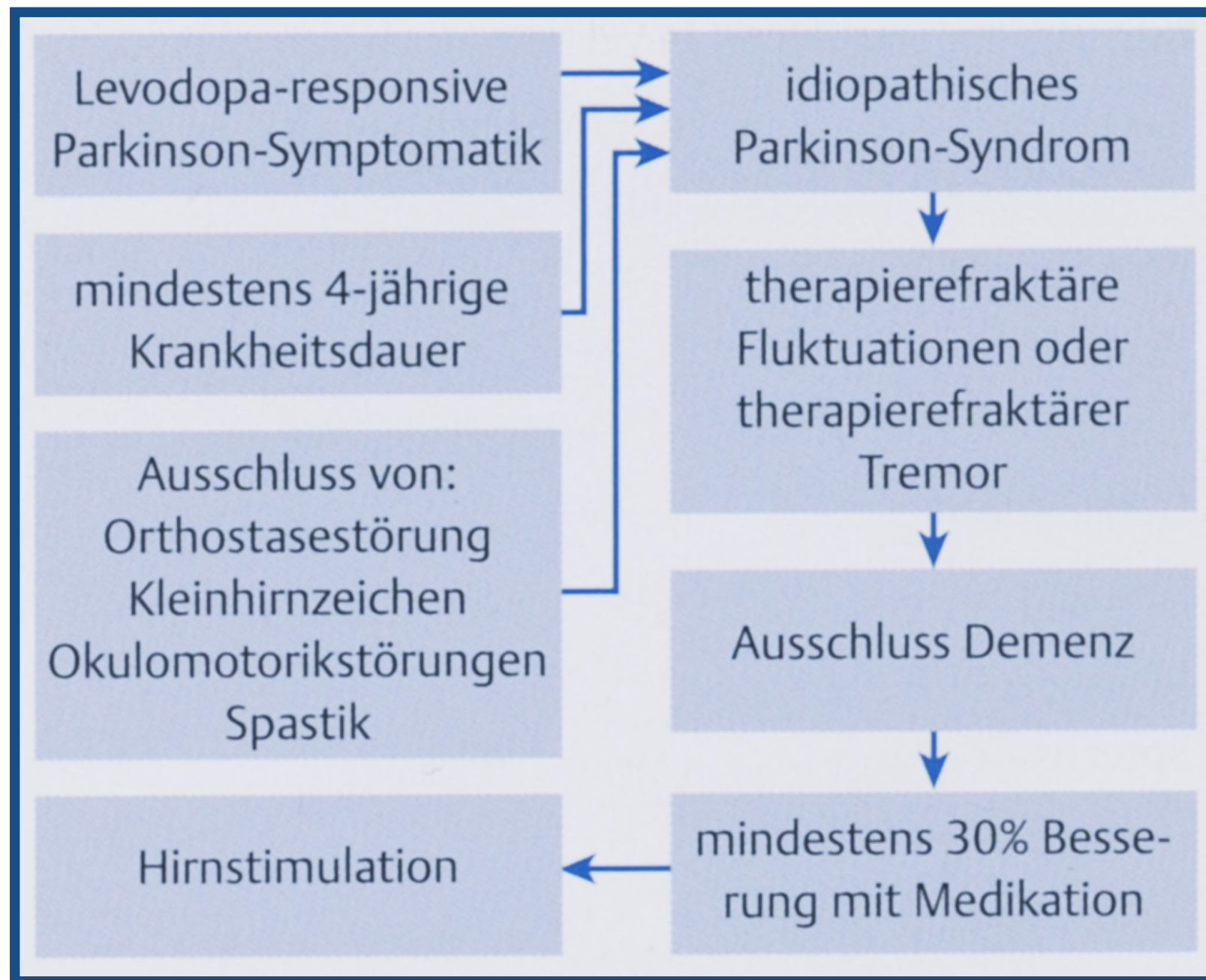
## COMT-Hemmer

- Entacapon (Comtess®)
- Tolcapon (Tasmar®)
- Opicapon (Ongentys®)

## NMDA-Rezeptor-Antagonisten

- Amantadin (z.B. PK-Merz®)

# Kriterien für die Durchführung der tiefen Hirnstimulation



Bötzel, 2019

# Grenzen bei der Therapie mit Dopaminagonisten

Apomorphin	1951
Bromocriptin, Pravidel ®	1979
Pergolid, Parkotil ®	1982
Lisurid, Dopergin ®	1986
Cabergolin, Cabaseril ®	1990
Ropinirol, ReQuip ®	1997
Pramipexol, Sifrol ®	1998
Rotigotin, Neupro ®	2005
Piribedil, Clarium ®	2007

1817-1850	1850-1900	1900-1950	1950-1960	1960-1970	1970-1980	1980-1990	1990-2000	2000-2019
-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

# Fibrosen unter Dopamin-Agonisten-Therapie

Pleurale,  
perikardiale  
und  
retroperito-  
neale Fibrosen

Dopamin-Agonist	Zahl der Berichte
Bromocriptin	272
Cabergolin	39
DHC	2
Lisurid	10
Pergolid	191



# Grenzen bei der Therapie mit Dopaminagonisten

---

## Impulskontroll-Störungen

Spielsucht (5%)

Kaufrausch (6%)

Essattacken (4%)

Gesteigerter Sexualantrieb (4%)

1817-1850

1850-1900

1900-1950

1950-1960

1960-1970

1970-1980

1980-1990

1990-2000

2000-2019

# Grenzen bei der Therapie mit Dopaminagonisten



NEUROLOGY 1999; 52: 1908-1910

## **Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole**

**Article abstract** - The authors report a new side effect of the dopamine agonists pramipexole and ropinirole: sudden irresistible attacks of sleep. Eight PD patients taking pramipexole and one taking ropinirole fell asleep while driving, causing accidents.

Five experienced no warning before falling asleep. The attacks ceased when the drugs were stopped. Neurologists who prescribe these drugs and patients who take them should be aware of this possible side effect.

S. Frucht, MD; J.D. Rogers, MD; P.E. Greene, MD; Gordon, MD; and S. Fahn, MD



## Grenzen

1. Grenzen zu Beginn der Erkrankung
2. Grenzen im Verlauf der Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten
3. Grenzen durch Auftreten Kognitiver Symptome (Psychose, Demenz)
4. Grenzen bei der Camptocormie

# Parkinson-Syndrom



# Psychose

Prävalenz (30%)

# Psychose: Symptome



Agitierte  
Verwirrtheits-  
zustände

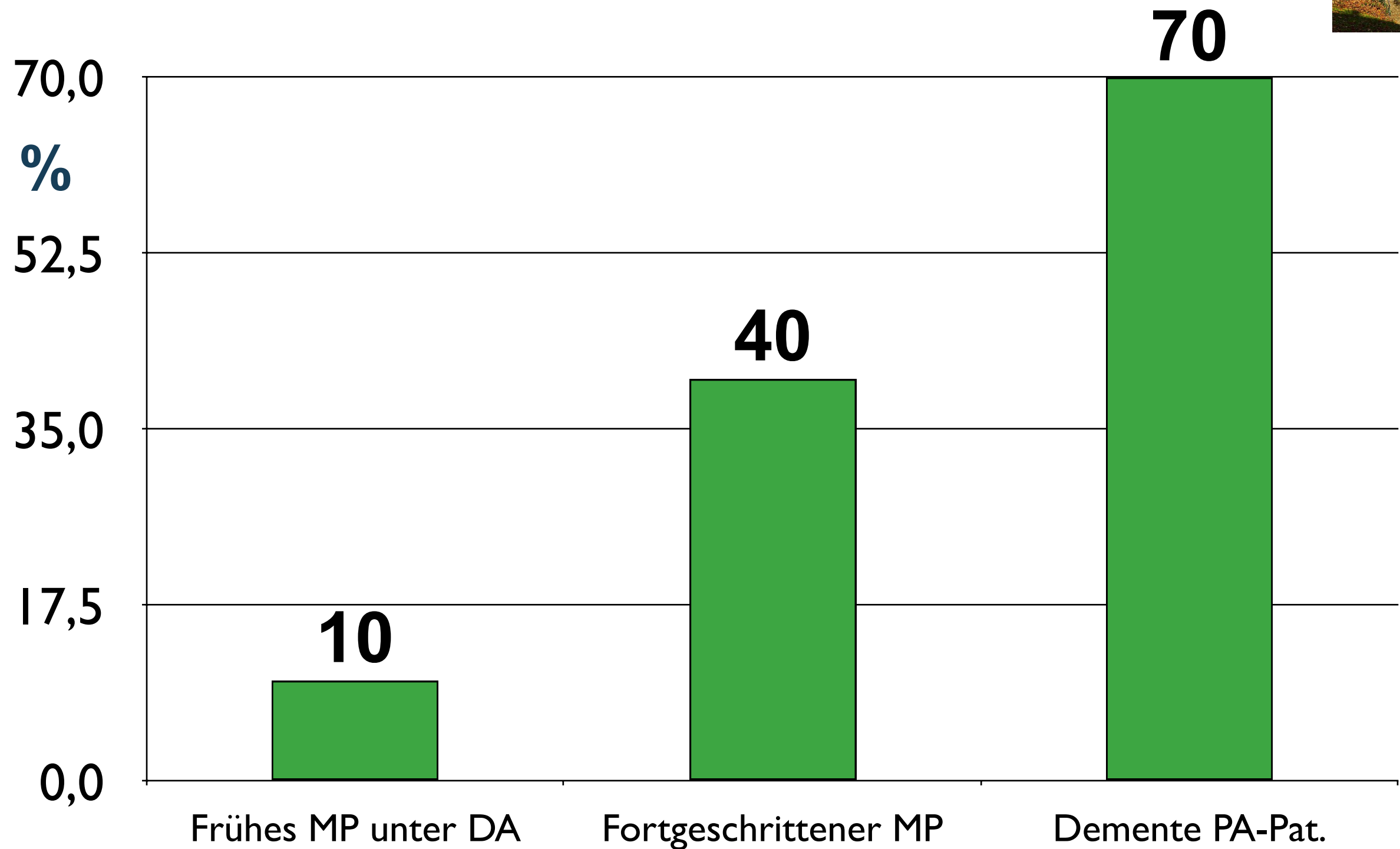
Lebhafte  
Träume

Halluzinationen

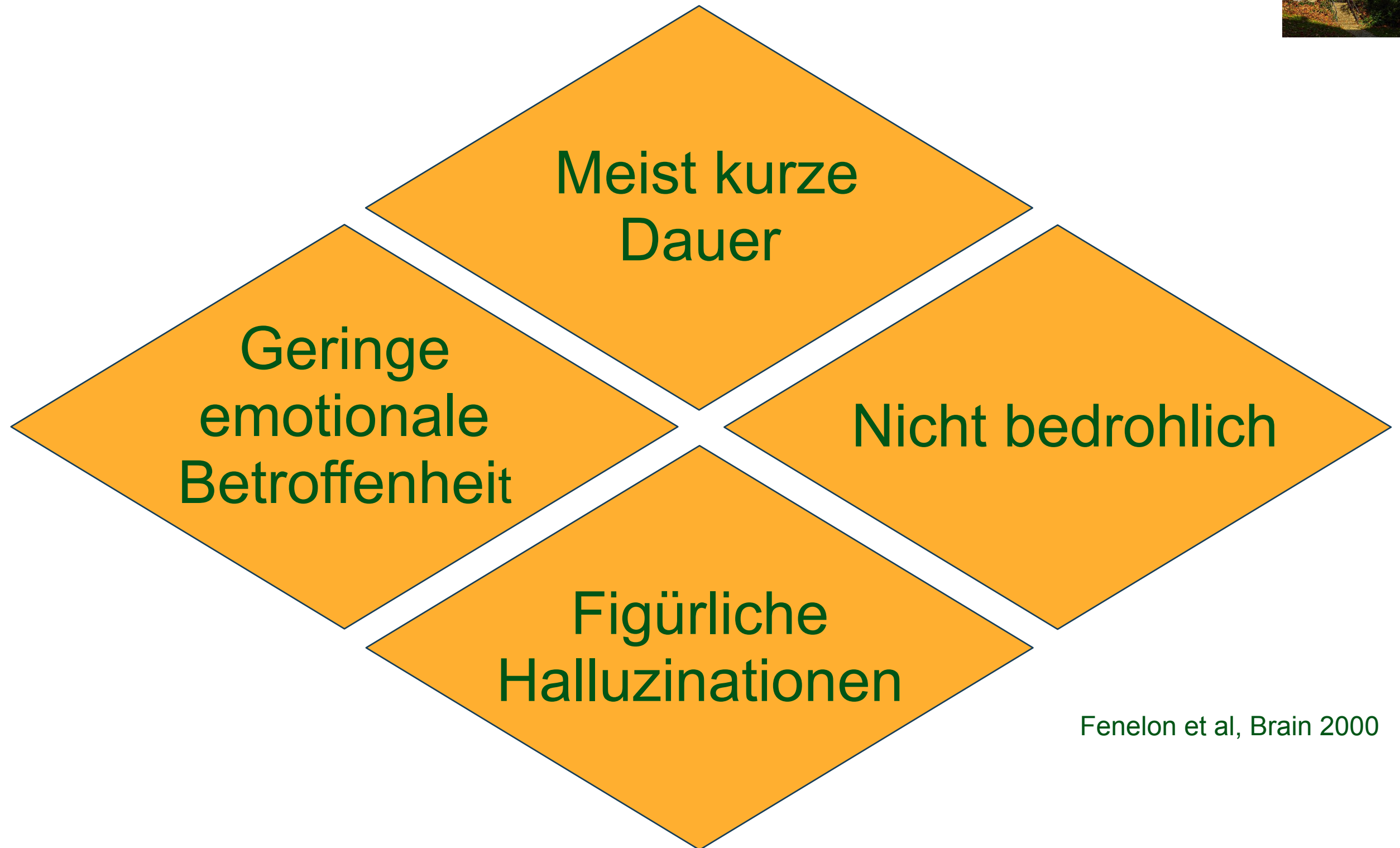
Paranoider  
Wahn



# Psychose: Häufigkeit

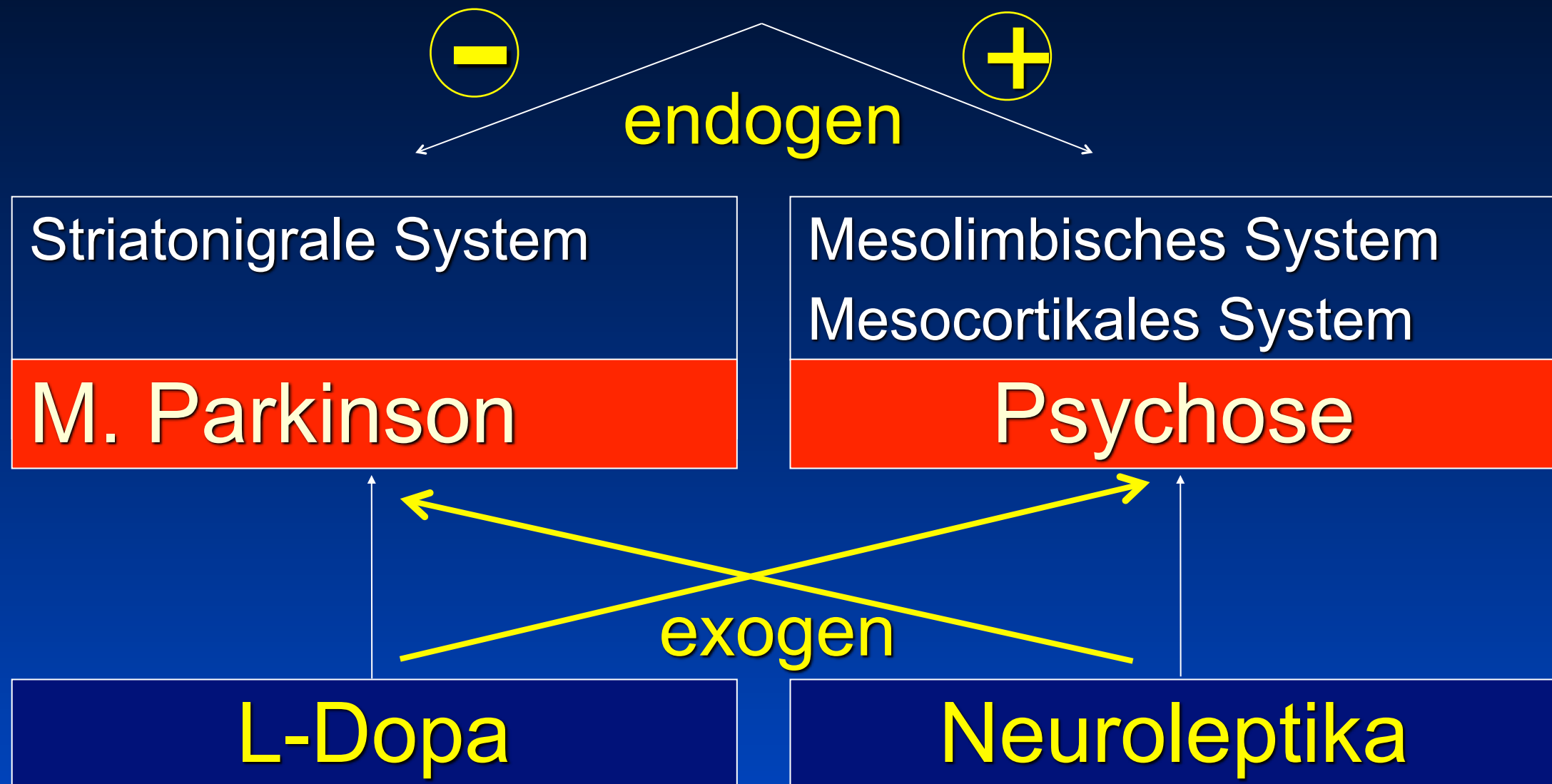


# Parkinson: Halluzinationen



Fenelon et al, Brain 2000

# Dopamin



# Psychose bei M. Parkinson

Pharmakogen  
induziert

Schrittweiser Abbruch

Anticholinergika

Selegilin

Amantadin

Dopaminagonisten

Reduktion von L-Dopa

Neuroleptikatherapie

Andere Ursachen

Behandlung von

Flüssigkeitsmangel

Infektionen

Elektrolytstörungen

Therapie

# Neuroleptikatherapie bei M. Parkinson



Clozapin

(Leponex ®)

6,25 - 50 mg/d

Quetiapin

(Seroquel ®)

12,5 - 50 mg/d

Olanzapin

(Zyprexa ®)

5 - 10 mg/d

Risperidon

(Risperdal ®)

2 - 4 mg/d



# Parkinson-Syndrom



# Demenz

Prävalenz (40%)

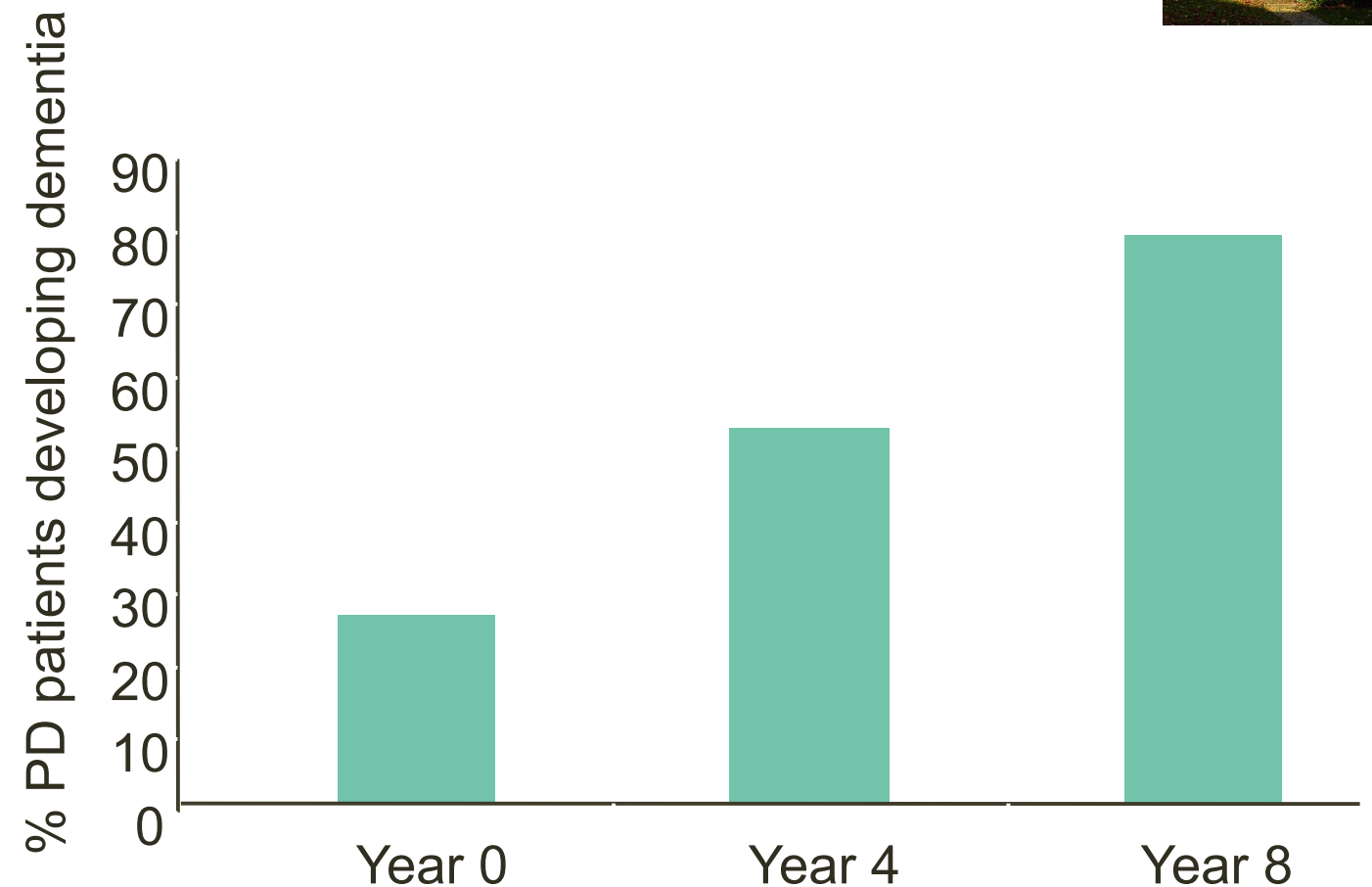
# Demenz: Häufigkeit



**Prävalenz: 40 %**

**Risiko ist höher  
bei**

Akinetisch-rigiden MP  
Spätem Beginn des MP



**Nach 8 Jahren 80 %  
mit Demenz**

(Aarsland et al. 2001)

# Demenz: Symptome



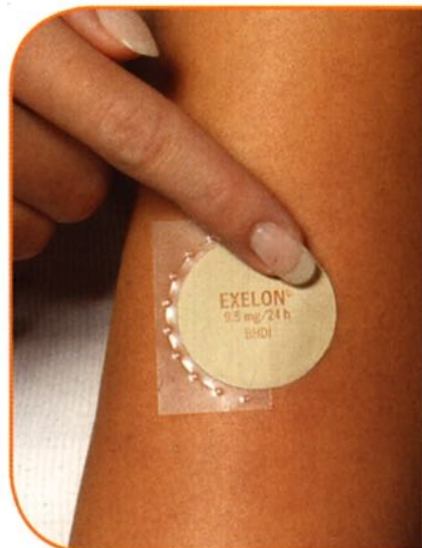
1. Störungen der Aufmerksamkeit über längeren Zeitraum
2. Störung der Konzentrationsfähigkeit
3. Kognitive Verlangsamung  
(Wahrnehmung, Abrufen, Planen, Organisieren)
4. Visuell-räumliche Orientierungsstörung
5. Störung des Gedächtnisses
6. Apathie (Gleichgültigkeit und Teilnahmslosigkeit)

# Rivastigmin, Exelon®



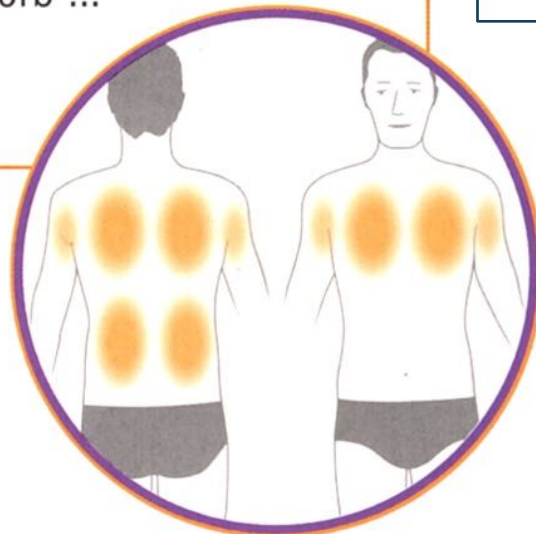
**3**

Die selbstklebende Seite des Pflasters ist mit einer Schutzfolie überzogen. Ziehen Sie eine Hälfte der Schutzfolie ab und achten Sie darauf, die Klebefläche nicht mit den Fingern zu berühren.



**4**

Kleben Sie die erste Hälfte des Pflasters mit der selbstklebenden Seite auf den oberen oder unteren Rückenbereich, den Oberarm oder den Brustkorb ...



**STARTDOSIS**



Exelon-Pflaster 4,6 mg/24 h



**ZIELDOSIS**



Exelon-Pflaster 9,5 mg/24 h



## Grenzen

1. Grenzen zu Beginn der Erkrankung
2. Grenzen im Verlauf der Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten
3. Grenzen durch Auftreten Kognitiver Symptome  
(Demenz, Halluzinationen)
4. Grenzen bei der Camptocormie



# Camptocormie

## Definition:

Störung der Körperhaltung mit einer ausgeprägten abnormen Vorwärtsvorneigung des Rumpfes von mindestens 30° im Stehen und Gehen, sistiert im Liegen („Bent-Spine-Syndrom“).

## Ursache:

Frühere Hypothese:

Fokale Dystonie der Rückenflexoren

Aktuelle Hypothese:

Fokale Myopathie der Rückenstrecker



Lenoir et al., Eur Spine J. 2010 August; 19(8): 1229–1237

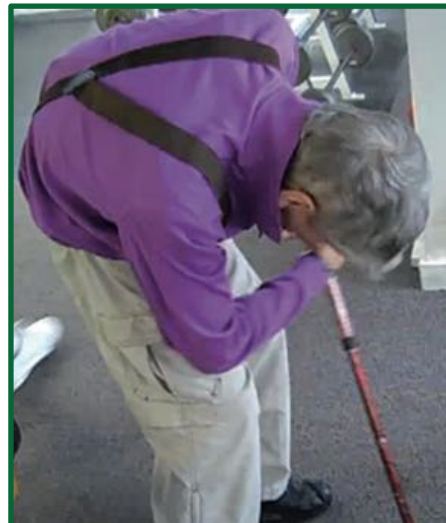
# Axiale Störungen beim Parkinson-Syndrom

Dropped-Head-  
Syndrom



Halswirbelsäule

Camptocormie



Thorako-lumbale  
Wirbelsäule  
nach vorne

PISA-Syndrom



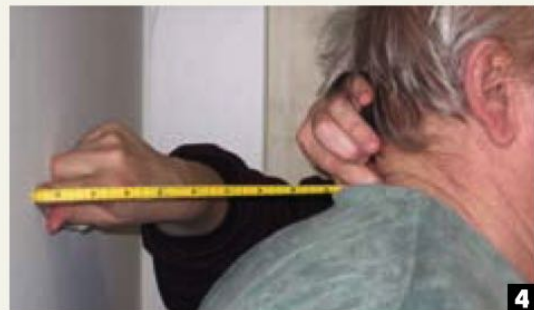
Thorako-lumbale  
Wirbelsäule  
zur Seite



# Therapie:

Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung

# Camptocormie



4



5



6



7



8

Foto: Symmetric Designs

Abb. 4 Mit dem C7-Wand-Abstand lassen sich Therapieerfolge dokumentieren.

Abb. 5 Unterarmstütz zur Rumpfkraftigung

Abb. 6 Aufrecht durch den Alltag mit einem hohen Rollator

Abb. 7 Beim Training auf dem Laufband ist eine Gewichtsentslastung sinnvoll.

Abb. 8 Ein Headmaster ermöglicht freie Sicht nach vorne.



Lenoir et al., Eur Spine J. 2010 August; 19(8): 1229–1237



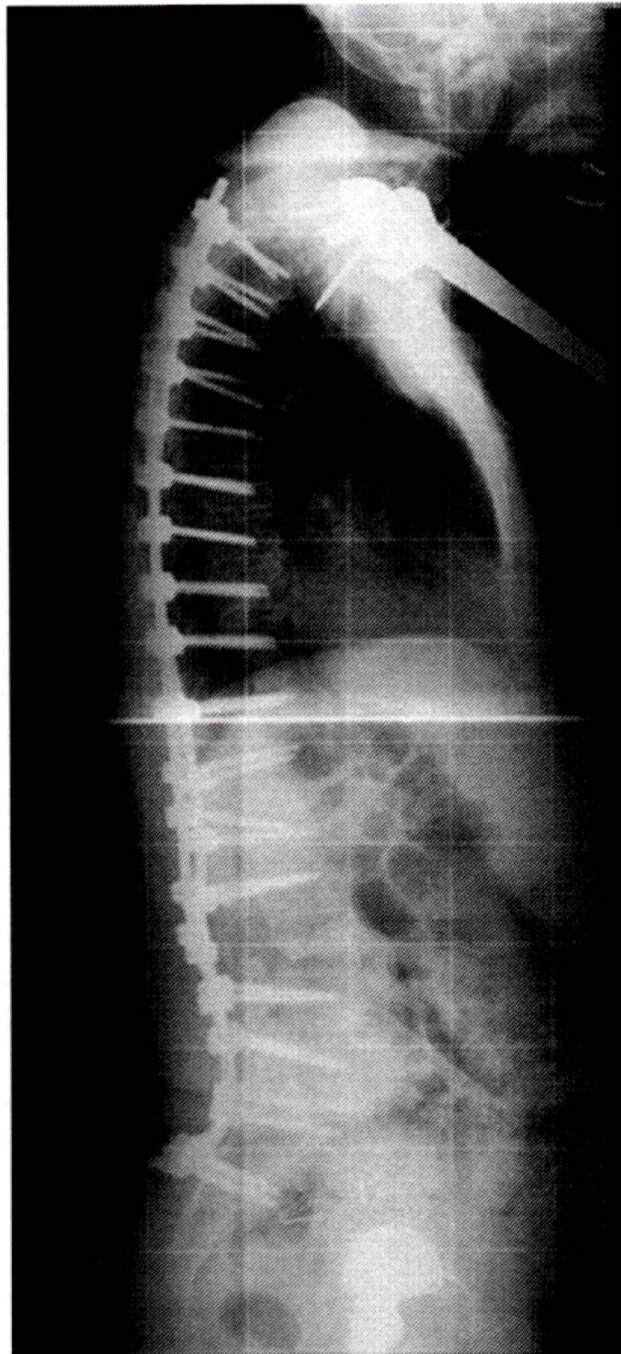
Unfallchirurg 2012  
DOI 10.1007/s00113-012-2271-3  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

P. Sutter · T. Forster · F. Külling

Klinik für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie, Kantonsspital St. Gallen

## Wirbelsäulendeformitäten bei Parkinson

Ein Behandlungsvorschlag



Lenoir et al., Eur Spine J. 2010 August; 19(8): 1229–1237

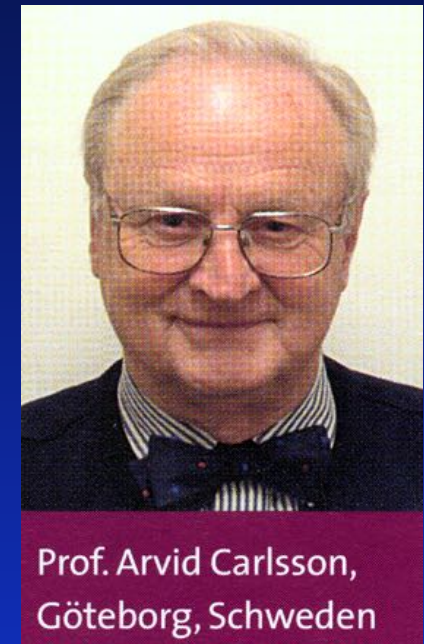


## Grenzen

1. Grenzen zu Beginn der Erkrankung
2. Grenzen im Verlauf der Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten
3. Grenzen durch Auftreten Kognitiver Symptome  
(Psychose, Demenz)
4. Grenzen bei der Camptocormie



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000



Prof. Arvid Carlsson,  
Göteborg, Schweden



Herzlichen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit