

Therapie der Parkinsonerkrankung Nebenwirkungen von Parkinsonmedikamenten

Aktueller Stand und Ausblick

Medikamente die für die Parkinsontherapie zur Verfügung stehen

- Bei den meisten Medikamenten geht es um den Dopaminstoffwechsel
- Es gibt aber auch Medikamente, die andere Botenstoffe (Glutamin, Acetylcholin) beeinflussen

Medikamentöse Therapie (1)

- Grundsätzliche Regel: „Low and slow“
- 6 verschiedene Substanzklassen:
 1. L-Dopa mit peripherem Decarboxylasehemmer
 2. Dopaminagonisten, Ergolinderivate
 3. Dopaminagonisten, Non-Ergolinderivate
 4. Hemmer des Dopaminabbaus
 - a) MAO-B-Hemmer
 - b) COMT-Hemmer
 5. Glutamat-Rezeptorantagonisten
 6. Anticholinergika

Medikamentöse Therapie (2)

- **Einjahresinzidenz motorischer Komplikationen** (Fluktuationen mit On-Off-Phasen, Dyskinesien) **unter L-Dopa-Therapie** liegt bei ca. **10%**
- Fluktuationen der Beweglichkeit in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und Therapiedauer:

Abhängig von Krankheitsdauer	Abhängig von Therapiedauer
„freezing“	„end-of-dose“-Akinese
„paradoxic kinesia“	„on/off“-Phasen
Dystonie	„early morning“-Dyskinesie „peak-dose“-Dyskinesie Biphasische Dyskinesien

Medikamentöse Therapie (3)

- Im Frühstadium, insbesondere bei jüngeren Patienten:
 - Beginn mit einem Dopaminagonisten (Ropinorol, Pramipexol, Peribedil) als Monotherapie
 - Wenn erforderlich, niedrig dosiert L-Dopa hinzufügen
- Behandlung von Fluktuationen:
 - Ropinorol, Entacapon, Tolcapon, Opicapon
- Behandlung von Dyskinesien:
 - Amantadin
- L-Dopa-Retard-Präparate sind nicht in der Lage, motorische Komplikationen hinauszuzögern

Parkinsonmedikament Xadago® (Safinamid)

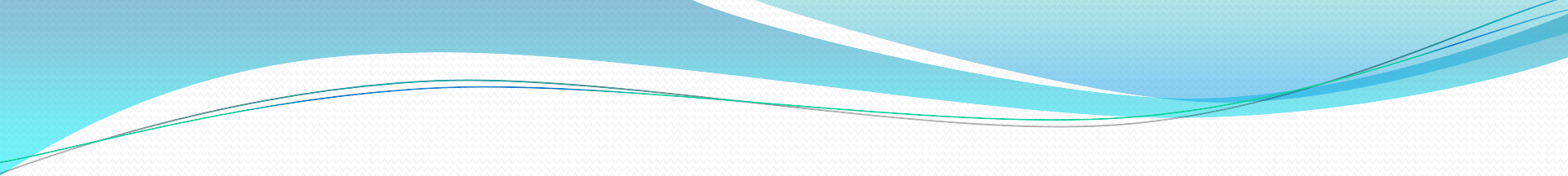
- **Zulassung seit 03/2015**
- **Kombination von MAO-B-Hemmung und Modulation des Botenstoffs Glutamat**
 - Safinamid hemmt einerseits selektiv und reversibel die MAO B, wodurch der Dopaminspiegel im Striatum ansteigt. Andererseits hemmt Safinamid zustandsabhängig spannungsgesteuerte Natriumkanäle und moduliert so die Freisetzung von Glutamat. Das scheint sich positiv auf motorische Symptome wie Fluktuationen der Beweglichkeit, Off-Zeiten (in denen die Patienten erstarren) und Dyskinesien auszuwirken. Erwiesen ist dieser Zusammenhang allerdings nicht.
- **Positive Wirkung auf motorische Fluktuationen (On-Off-Symptomatik) ohne Verstärkung von Dyskinesien**
- **Nebenwirkungen:**
 - Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und orthostatische Hypotonie

Parkinsonmedikament Opipamol (Ongentys®)

- Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer (**COMT-Hemmer**) wie
 - Tolcapon (Tasmar®), Entacapon (Comtess® bzw. in Stalevo® enthalten)
- **Zulassung im April 2016, Markteinführung im Oktober 2016**
- Einnahme nur einmal pro Tag
- Keine Lebertoxizität und keine Fälle von schwerem Durchfall (wie die anderen COMT-Hemmer)

Therapie im fortgeschrittenen Stadium

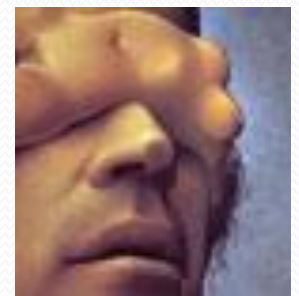
- Apomorphinpumpe
- Duodopa-Pumpe
- Tiefenhirnstimulation



Nebenwirkungen der Parkinsonmedikamente

Impulskontrollstörungen

- Drang zu bestimmten Handlungen, die nicht nützlich sind, sondern dem Patienten oder dem Umfeld Schaden zufügen
- Häufigkeit ca. 14%
- vier verschiedene Impulskontrollstörungen:
 - pathologisches Glücksspiel ($\text{♂}=\text{♀}$)
 - impulsives Essen ($\text{♂}<\text{♀}$)
 - Impulsives Kaufen ($\text{♂}<\text{♀}$)
 - Hypersexualität ($\text{♂}>\text{♀}$)



Dopaminerges Dysregulationssyndrom

- Suchtartige Einnahme von L-Dopa (und Agonisten)
- Dosierung über der erforderlichen und ärztlicherseits empfohlenen Menge
- Gefahr negativer physischer, psychischer und sozialer Konsequenzen
- Patienten fühlen sich untertherapiert, obwohl sie gut beweglich sind und oft Peak-Dose-Dyskinesien vorhanden sind
- Auch im „on“ starkes Verlangen nach Medikamenten
- Gereizte bis aggressive Reaktion bei Dosisreduktion
- Häufigkeit 3-4%

Punding

- Wiederkehrendes, nicht zielorientiertes Verhalten, bei dem die Patienten sich intensiv bestimmten Tätigkeiten widmen (oft aus persönlichem/beruflichem Handlungsrepertoire)
- Soziales Verhalten oder wichtige Tätigkeiten einschließlich der Grundbedürfnisse wie Essen und Schlafen werden vernachlässigt
- Für Patienten und Angehörige schwierig als krankheitsbedingt zu erkennen

Beispiele für Punding

Patient	Beruf	Punding
70 Jahre, m	Ingenieur	Ordnet Steinesammlung
54 Jahre, w	Hausfrau	Sammeln/Ordnen von Nägeln, Gummibändern, Beschriften, Aufräumen
65 Jahre, m	Geschäftsmann	Langdauerndes Ordnen von/ Herumkramen in Papieren
62 Jahre, m	Pfarrer	Andauerndes Verfassen von Gedichten
58 Jahre, w	Schneiderin	Aufräumen, ordnet Knöpfe
61 Jahre, m	Biologe	Stundenlanges Beobachten von Fischen und Vögeln, entfernt Batterien, hortet Nahrung
57 Jahre, w	Musikerin	Zeichnen, Aufräumen
53 Jahre, m	Sachbearbeiter	Papierordnen
50 Jahre, m	Tischler	Sammelt Werkzeug, exzessives Basteln, fällt Baum

Management der Verhaltensstörungen

Wichtig ist rasche Identifikation, aber bislang noch keine guten Fragebögen auf Deutsch vorhanden.

Punding

- Dosisreduktion
- Versuch mit Amantadin oder Quetiapin (z.B. Seroquel®)
- Bei milden Formen Versuch mit verbesserter Schlafhygiene oder schlafanstoßendem Medikament

Dopaminerges Dysregulationssyndrom

- Therapieeinsicht oft fehlend, Versuche mit Amantadin oder Duodopapumpe (®), keine gesicherten Optionen

Was tun bei Verhaltensstörungen

Impulskontrollstörungen:

- Dosis der Dopaminagonisten reduzieren, alternativ L-Dopa anwenden
- Tiefe Hirnstimulation
- Versuch mit Amantadin
- Versuch mit SSRI und/oder Psychotherapie

Tagesmüdigkeit und Sekundenschlaf

- Sekundenschlaf tödliche Unfallursache bei 24 % aller Alleinunfälle auf bayrischen Autobahnen im Jahre 1991
- Vigilanz- oder Bewusstseinsstörung als Ursache in amerikanischer Untersuchung bis zu 50 %



Sekundenschlaf ist häufig Ursache für schwere oder tödliche Unfälle.
(Symbolbild) © Imago / Caro

Risikofaktoren für Tagesmüdigkeit

- Tägliche totale Levodopa-Äquivalenzdosis
- Längere Krankheitsdauer/fortgeschrittenes Krankheitsstadium
- Männliches Geschlecht
- Unter Einnahme eines Dopaminagonisten häufiger als unter Levodopa,
- Keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Dopaminagonisten
- Nach 4 Jahren 29 % aller Patienten mit exzessiver, 15 % mit milder Tagesmüdigkeit



Dopaminerge Substanzen und Schlafattacken

- Levodopa-Monotherapie 2,9 %, Dopaminagonisten-Monotherapie 5,3 % und unter einer Kombination bei 7,3 %
- Zusammenhang mit Schlafattacken für Selegilin-, Amantadin- oder Entacapon-Einnahme wird nicht angenommen
- Hälfte der Fälle Schlafattacken ohne erkennbare Vorsymptome

Konsequenz für die Praxis

- Sensitive Erfassung vorausgegangener Schlafattacken beim Autofahren
- Vor Einleitung, bzw. unter einer dopaminergen, insbesondere DA-Therapie sowie bei Dosiserhöhungen Hinweis auf potenzielles Auftreten vermehrter Tagesmüdigkeit und Schlafattacken auch ohne Vorwarnung und Gefahr beim Autofahren
- Sind Symptome vorhanden, darf kein Kraftfahrzeug geführt werden.

L-DOPA-Gabe schon frühzeitig?

- L-Dopa lange Zeit wegen motorischer Komplikationen und neurotoxischer Effekte kritisch gesehen
- Zeitpunkt für Neubewertung gekommen angesichts u.a. der ELLDOPA-Studie und zuletzt der LEAP-Studie aus dem Jahr 2019
- Neuausrichtung: Individuelle Anpassung an Patientenbedürfnisse unter Einbeziehung von NW- und Wirkprofil
- Ziel : Symptombereichung bei wenig NW
- Frühe (Kombinations-)Therapie mit L-Dopa ($\leq 400\text{mg/d}$) vertretbarer Erhöhung des Dyskinesierisikos
- Stellenwert des L-Dopa steigt mit Alter und Komorbidität sowie bei Impulskontrollstörungen

LEAP-Studie 2019

- Die Ergebnisse der LEAP-Studie deuten nicht auf krankheitsmodifizierende Eigenschaften von Levodopa hin. Die Frühstartergruppe hatte keinen besonderen Nutzen, jedoch führte die längere Expositionsdauer auch nicht zu nachteiligen Effekten für die Patienten.
- Somit bestätigen die Ergebnisse der LEAP-Studie im Großen und Ganzen die bisher übliche Vorgehensweise. Eine frühzeitig beginnende Therapie mit Levodopa kann das Fortschreiten der Krankheit nicht verhindern. Andererseits gibt es auch keinen Grund die Therapie zurückzuhalten, wenn eine Behandlung indiziert ist. Vielmehr sollte sich eine Behandlung an der klinischen Notwendigkeit orientieren. Falls erforderlich sollte Levodopa für den gewünschten klinischen Effekt in einer möglichst niedrigen Dosis eingesetzt werden

L-DOPA-Toxizität

- Klinisch messbare Progression weder durch L-DOPA beschleunigt, noch durch Agonisten verlangsamt
- Risiko einer Vitaminmangel-PNP besteht für L-DOPA
- B₁₂- und B₆-Mangel möglich, Mechanismus unklar, vor allem unter Duodopaththerapie
- Regelmäßige Kontrollen empfohlen

L-DOPA und Dyskinesie

- Abhängig von Dauer und Dosis:
 - > 400 mg moderates Risiko
 - > 800 mg deutliches Risiko
- Risiko unter 400 mg vertretbar
- RF: unter 65J, unter 75 kg, weibliches Geschlecht, hoher UPDRS-II-Ausgangsscore
- Dyskinesie in frühen Jahren nicht störend, im Verlauf aber keine Überlegenheit der Dopaminagonisten belegt
- Leitlinie der DGN: L-DOPA nicht vorenthalten

Halluzinationen und Psychotische Episoden

Über die Jahre der Erkrankung ansteigende Häufigkeit
psychotischer Symptome (30-50%)

Beeinflussende Faktoren

- Gesamttagesdosis der Parkinsonmedikamente
- Alter
- Internistische Begleiterkrankungen
- Gehirnveränderungen wie zusätzlicher Schlaganfall, Verletzung nach Sturz usw.
- Infektionen

Symptome einer psychotischen Entwicklung

Erste Zeichen:

- Lebhaftes Träumen, oft Albträume
- Illusionäre Verkennung, z.B. Baumstumpf als kauende Gestalt

Spätere Zeichen:

- Optische und akustische Halluzinationen
- Wahnvorstellungen wie Vergiftungsängste, Beziehungsängste

Therapeutische Möglichkeiten (1)

- Korrektur anderer Ursachen wie Flüssigkeitsdefizit, Infektion, Schilddrüsen-Überfunktion
- Absetzen von Medikamenten mit schwächerer Wirkung, aber deutlichem Risiko:
 - Anticholinergika wie Tremarit[®], Akineton[®]
 - Amantadin (PK Merz[®], Tregor[®] etc.)
 - MAO-B-Hemmer wie Azilect[®], Selegilin

Therapeutische Möglichkeiten (2)

- Reduzieren/Absetzen des Agonisten, dann des COMT-Hemmers, dann Reduktion von L-Dopa
- Behandlung einer Demenz
- Bei fehlender Besserung:
Clozapin (Leponex[®]), Dosis 12,5-100 mg/d,
BB-Kontrollen (!)
Quetiapin (Seroquel[®]), Dosis 12,5 -
450mg/d
- Bei Erregungszuständen Lorazepam, z.B.
Tavor[®] 1mg oder Melperon-Soft , max.
4*5ml unter Überwachung

Weitere Nebenwirkungen der Parkinsonmedikamente

- Übelkeit
- Orthostatische Beschwerden
- Ödeme



Das Dopamin-Agonisten- Entzugssyndrom (DAWS)

Die Dopaminagonisten

Nebenwirkungen als Absetzgrund von Dopaminagonisten:

- Impulskontrollstörung (50%)
- Tagesmüdigkeit (15%)
- Halluzinationen (8%)
- Übelkeit (6%)
- Dopamin-Dysregulationssyndrom, Hypotonie, Ödeme, Angst, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen

Probleme der Behandlung mit Dopaminagonisten:

- Besteht die Notwendigkeit, Dopaminagonisten zu reduzieren, verschlechtert sich naturgemäß die Parkinsonproblematik, was in der Regel gut durch eine Erhöhung anderer Medikamente, insbesondere von L-Dopa selbst, aufzufangen ist
- Ein Teil der Patienten zeigt allerdings psychische und physische Entzugssymptome, die sich nicht auf die Gabe von L-Dopa, Antidepressiva oder anxiolytischen Medikamenten bessern

Das Dopaminagonisten-Entzugssyndrom

- Häufigkeit: Ca. 19% der Parkinson Patienten, bei denen Dopaminagonisten reduziert werden müssen, entwickeln ein DAWS
- Besonders häufig bei Patienten auf, die zuvor eine Impulskontrollstörung zeigten
- Auftreten unabhängig davon, wie schnell die Dopaminagonisten abgesetzt wurden
- Risikofaktoren: Impulskontrollstörung, Höhe und Dauer der Dopaminagonisten-Dosis

Symptome des Entzugssyndroms

Psychische Symptome

Sog. Autonome Symptome

Magen-Darm-Symptome

Sog. Sensorische Symptome

Welche Probleme treten auf? (1)

- Angst und Panikattacken
- Übellaunigkeit und Reizbarkeit
- Depression und Selbstmordgedanken
- Unruhe und Verwirrtheit
- Substanzverlangen
- Schlaflosigkeit und Müdigkeit

Welche Probleme treten auf? (2)

- Schwitzen und Hautrötung
- Schwindel durch niedrigen Blutdruck
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerzen und Krämpfe
- Syndrom der unruhigen Beine (RLS)

Folgeprobleme des Dopaminagonisten-Entzugssyndroms

- Gefahr der Chronifizierung der Impulskontrollstörung, wenn Dopaminagonisten wieder angesetzt werden müssen (hier besonders Spielsucht Kaufzwang, Hypersexualität)
- Entwicklung phobischer Symptome, von Stimmungsstörungen und von Erschöpfungszuständen führen zur Gefährdung von Ehen und persönlichen Beziehungen, einer Abnahme der Arbeitsleistung bis hin zum Verlust des Arbeitsplatzes

Das Dopaminagonisten-Entzugssyndrom

- Dauer und Prognose:
Bei 40% Verlauf über 1 Jahr oder bis zum Scheitern des Absetzversuchs
- Differenzialdiagnose:
Psychiatrische Erkrankung, internistische Erkrankung, andere Entzugssymptome sowie die Verschlechterung der eigentlichen Parkinsonerkrankung
- Therapie:
Keine sicher wirksamen Behandlungsmöglichkeiten bekannt
- Therapieversuche mit
 - antidepressiven Medikamenten
 - angstlösenden Medikamenten
 - psychotherapeutischer InterventionenAllerdings bislang ohne eindeutigen Effekt

Konsequenzen für die Praxis

- Ausführliche Aufklärung vor Beginn über das Risiko von Impulskontrollstörung, Dopaminerges Dysregulationssyndrom und Absetzproblematik und Dokumentation des Einverständnisses des Patienten
- die Aufdosierung von Agonisten sollte individuell angepasst nur bis zu jeweils benötigten Dosisstufe erfolgen
- regelmäßig sollten Symptome von ICD nachgefragt werden, hierbei sollten auch Lebenspartner oder Pflegekräfte kontaktiert werden
- sollte ein Absetzen notwendig sein, sollte der Patient und seine Angehörigen ausführlich über die Symptome des DAWS informiert und gebeten werden, sich im Falle von Entzugssymptomen zeitnah vorzustellen

Malignes Dopa-Entzugssyndrom

- Leitsymptome:
 - Hyperthermie
 - Rigor
 - Akinese
 - Bewusstseinsstörung bis zum Koma
 - Erhöhung der CK, Transaminasen und Leukozyten (ohne Erregernachweis)
- Therapie wie akinetische Krise:
- Amantadin-Infusionen (200 – 600 mg/Tag)
 - L-Dopa über Magensonde, Rotigotin-Pflaster
 - Subkutane Injektionen von Apomorphin (2-4 mg/Std.), immer nach Vorbehandlung mit dem Antiemetikum Domperidon 20 mg
 - Zusätzlich: Dantrolen-Na (besonders bei deutlicher CK-Erhöhung)

Neue Therapien

- **Bayer entwickelt zwei neuartige Zell- und Gentherapien gegen Parkinson**
 - Einsatz aus pluripotenten Stammzellen gewonnener dopaminergener Neuronen (DAO₁)
 - Gentherapie basiert auf Adeno-assoziierte Viren (AAV)

Einsatz dopaminergener Neurone (1)

- Chirurgische Transplantation der Dopamin-produzierenden Zellen in das Putamen
- Insgesamt 10 Patienten aus den USA und Kanada in dieser Phase 1-Studie
- Primäres Ziel Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der DAO₁-Zelltransplantation ein Jahr nach der Transplantation
- Sekundäres Ziel Bewertung des Nachweises des Überlebens der transplantierten Zellen und der motorischen Effekte nach einem und zwei Jahren nach der Transplantation

Einsatz dopaminergener Neurone (2)

- Ziel des Einsatzes authentischer dopaminergener Neurone ist es, die betroffenen Regionen des menschlichen Gehirns zu re-innervieren und den degenerativen Prozess umzukehren
- Hierdurch könnte die motorische Funktion wiederhergestellt werden

Adeno-assoziierte Viren (AAV)

- AAV liefern das GDNF-Gen (glial cell line-derived neurotrophic factor) an die Neuronen im Putamen
- Das führt zur Expression und Sekretion von GDNF-Protein in den von der Parkinsonerkrankung betroffenen Hirnregionen
- Langzeitexperimente mit AAV-GDNF zeigen, dass eine Regeneration von Mittelhirn-Neuronen und eine signifikante motorische Erholung bei Nagetieren und Affen gefördert werden kann
- Phase 1b Studie in den USA soll Sicherheit und vorläufige Wirksamkeit bewerten



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

Apomorphin

- Historisches
- Pharmakologie
- Praktisches Vorgehen
- Wirkung auf motorische Symptome
- Unerwünschte Wirkungen
- Indikation

Historisches

- 1869 Erste Herstellung von Apomorphin
- 1951 Nachweis des Effektes von Apomorphin auf motorische Parkinsonsymptome
- Ende der 1980er Jahre Einführung von Apomorphin (Apo-go[®]) als subkutane Injektionstherapie
 - **Intermittierende Apomorphin-Therapie**
 - Bedarfsorientierte Injektionen mittels APO-go Pen 10mg/ml
 - (nicht mehr als 10 mg auf einmal)
 - **Kontinuierliche Apomorphin-Therapie**
 - Kontinuierliche Infusionstherapie mittels APO-go Ampullen 10mg/ml und Crono APO-go Pumpe

Pharmakologie

- Chemisch ein Abkömmling von Morphin
- Pharmakologisch eine Substanz mit völlig anderen Eigenschaften
 - weder analgetisch noch atemdepressiv
 - auch nach langjähriger Anwendung keine Abhängigkeit und kein Wirkverlust

Intermittierende Therapie

- **Für Patienten mit bis zu 5 „Off“-Phasen täglich**
 - Schnellstmögliche Behandlung von „Off“-Phasen
 - Wiederherstellung der Beweglichkeit in ca. 5 min
 - für die Injektion gute Koordination erforderlich, die aber gerade in den Off-Phasen fehlt
- **Fazit:**
 - sinnvoll für Betroffene, die eine bevorstehende Off-Phase frühzeitig wahrnehmen
- **Patientengerechte Applikationsform für den Bedarfsfall: APO-go[®] Pen (3 ml, 10 mg/ml)**



Pumpentherapie

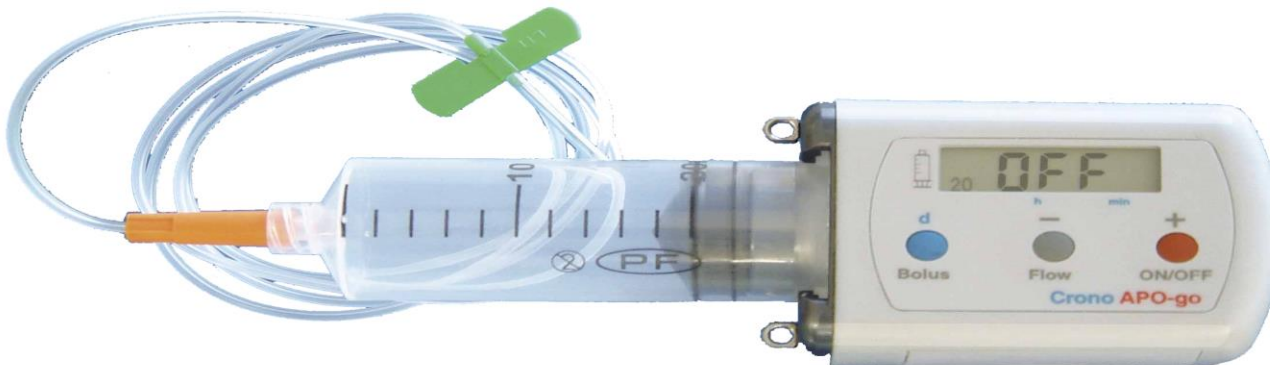
- Einleitung der Pumpentherapie stationär (in der Regel 2 – 3 Wochen)
- Als Schutz gegen Übelkeit und Erbrechen Gabe von Domperidon, z. B. Motilium 3 x tgl. 10 – 20 mg
- Initial Reduktion der oralen Medikation um 50%
- Beginn der Infusionstherapie mit 1 mg/h
- Dosiserhöhungsschritte +0,5 mg/h, aber nicht mehr als 1 mg/h täglich
- Bedarfsadaptiert zusätzliche Gabe von Bolus-Injektionen (per Pumpe) möglich

Wirkung auf motorische Symptome

- Wirkeintritt nach 5 – 15 Minuten
- Wirkende nach 45 Minuten
- Verringerung der Zeit in Off-Phasen um 61 %
- Durchschnittliche Tagesdosis 72 mg
- L-Dopa-Reduktion durchschnittlich um 39%

Pumpentherapie - Unterschiedliche Strategien

- Apomorphin-Infusion nur während der Wachstunden
 - **Tägliche Gesamtdosis 53 mg**
 - **Reduktion der täglichen Off-Zeit 66%**
 - **Standardtherapie**
- Kontinuierliche Apomorphin-Infusion 24 h/Tag
 - **Tägliche Gesamtdosis 132 mg**
 - **Reduktion der täglichen Off-Zeit 64%**
 - **Nur bei signifikanten nächtlichen Symptomen**



Apomorphinpumpe als Monotherapie

- 72% weniger Off-Zeiten
- 85% weniger Dyskinesien
- Verminderung der Behinderung durch Dyskinesien um 65%
- Keine signifikante Dosiserhöhung nach 9 Jahren
- Keine unerwarteten Langzeitnebenwirkungen, keine Toleranzentwicklung

Unerwünschte Wirkungen

- Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotension
- Lokale Nodulibildung und Hautirritation (bei s.c.-Infusionstherapie)
 - Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung:
 - Konzentration $\leq 5\text{mg/ml}$
 - Infusionsstelle mindestens 2x/Tag wechseln
- Psychosen (nicht mehr als bei anderen Anti-Parkinsonmedikamenten)
- Hämolytische Anämie (3%)
- Keine kognitiven Einbußen
- Möglicherweise antidepressiver Effekt

Duodopa

- Historisches
- Praktisches Vorgehen
- Wirkung auf motorische Symptome
- Unerwünschte Wirkungen
- Indikation



Historisches

- 1986 Veröffentlichung erster Erfahrungen mit intraduodenalen L-Dopa-Infusionen
- Duodopa[®] : Produkt der Zusammenarbeit der Neurologischen Klinik und dem Institut für Galenische Pharmazie der Universität Uppsala in Schweden
- Duodopa[®] : Kombination aus L-Dopa (20 mg/ml) und Carbidopa (5 mg/ml)

Praktisches Vorgehen (1)

- Einleitung der Pumpentherapie stationär (2 Wochen)
- Duodopa - Pumpe, Jejunalkatheter, Duodopa – Kassetten
- In Probephase Applikation über Nasensonde
- Nach Probephase Anlage einer PEG und Platzierung eines Katheters im Duodenum
- Benötigte L-Dopa-Dosis sehr unterschiedlich, individuelle Dosisanpassung nach klinischem Effekt
- Therapiestart mit 1 mg/kg pro Stunde bzw. 75% der benötigten oralen L-Dopa-Dosis
- Meist Anwendung als Monotherapie

Praktisches Vorgehen (2)

- Tagesdosis aus drei individuell eingestellten Dosen zusammengesetzt:
 - Morgendliche Bolusdosis (100 – 200 mg, Wirkeintritt nach 10 – 30 Minuten)
 - Kontinuierliche Erhaltungsdosis (20 – 200 mg/h)
 - Extra – Bolusdosen (in „Off“-Phasen zusätzlich 10 – 40 mg)

Wirkung auf motorische Symptome

- Reduktion der motorischen Fluktuationen
- Verbesserte Zeit im „on“
- Reduktion der Zeit im „off“
- Verbesserung des UPDRS-Scores (von 53 auf 35)
- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion der Dyskinesiezeit und -intensität
- Aber:
 - „Off“-Perioden nach größeren eiweißreichen Mahlzeiten
 - „Off“-Perioden und Dyskinesieperioden bei Stress
 - Am späten Nachmittag/frühen Abend vermehrte „Off“-Symptome

Unterschiedliche Strategien

- Duodopa - Infusionen nur tagsüber
 - Duodopa - Infusionen rund um die Uhr
-
- Verbesserung des Nachtschlafs durch nächtliche Duodopa -Therapie
 - Keine Toleranzentwicklung
 - Keine unerwarteten Langzeitnebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen

- Technische Probleme
 - Dislokation des Dünndarmkatheters mit der Folge motorischer Fluktationen bei Verlagerung der Sonde in den Magen
 - Verstopfung/Abknicken der Sonde
 - Brüche des PEG-Systems oder des Katheters
 - Nach PEG-Anlage Bauchschmerzen, Infektion und Absonderung von Magenflüssigkeit
 - Peritonitis (sehr selten)
 - Sekretion und Bildung von hypertrophischem Granulationsgewebe
- Sonstige Nebenwirkungen
 - Gleiche Nebenwirkungen wie bei Tablettentherapie
 - Leichte Übelkeit und Appetitverlust, besonders zu Beginn der Therapie
 - Alpträume, Halluzinationen, Verwirrheitszustände
 - Dopaminerg-psychotische Nebenwirkungen seltener unter kontinuierlicher Infusion von Duodopa

Indikation für Apomorphin und Duodopa

- Schwere Parkinson-Erkrankung
- Gutes Ansprechen auf L-Dopa
- Lang anhaltende oder häufige unvorhersehbare „Off“-Phasen
- „Peak of dose“ - Dyskinesien
- Mehr als 6 (– 10) subkutane Apomorphin-Injektionen pro Tag notwendig
- Keine signifikante kognitive Einschränkung

Tiefenhirnstimulation

- Historisches
- Technik und Operation
- Wirkung auf motorische Symptome
- Unerwünschte Wirkungen
- Indikation

Historisches (1)

1950er Jahre	Thalamotomie und Pallidotomie bei Bewegungsstörungen
1968	Generelle Verfügbarkeit von L-Dopa
1960er und 1970er Jahre	Überlegungen zur Implantation von Hirnelektroden bei Tremor
Späte 1970er Jahre	Entdeckung des L-Dopa-Langzeit-Syndroms
1987	Implantation einer Thalamus-Stimulationssonde durch Benabid - Pilotstudie
August 1992	Europäische Multicenter-Studie mit >100 Patienten bei Tremor

Historisches (2)

Februar 1995	Medtronic Thalamus-Stimulationssonde kommerziell verfügbar für essentiellen Tremor und Parkinsontremor
Frühjahr 1995	Weltweite Multicenter-Studie mit subthalamischer und pallidaler Stimulation zur Therapie des fortgeschrittenen Parkinsonsyndroms
Juli 1997	Zulassung der Activa-Tremor-Kontroll-Therapie in den USA für Tremor
April 1998	Activa Parkinson-Kontroll-Therapie kommerziell verfügbar für fortgeschrittenen Parkinson

Historisches (3)

Januar 2002	Zulassung der Activa-Parkinson-Kontroll-Therapie in den USA beim fortgeschrittenen Parkinson
April 2003	Zulassung der Activa-Therapie durch die FDA für Symptome der primären Dystonie
März 2005	Zulassung der Activa-Therapie durch die FDA für die schwere Zwangsstörung
Bis August 2007	Mehr als 30000 Implantationen von Tiefenhirnstimulationssonden weltweit bei Tremor und fortgeschrittenem Parkinson

Anatomische Zielorte

- **Nucleus subthalamicus (STN)**
oder **Globus pallidus (GPi)** bei
M. Parkinson
- **Thalamus** bei **essenziellem Tremor**

Stereotaktische Operation

- Operation erfolgt bei vollem Bewusstsein
- Der Patient führt zur optimalen Positionierung der Stimulationselektrode wiederholt Bewegungen aus
- OP-Dauer bis zu 12-16 Stunden!

Ablauf der Tiefenhirnstimulation

- **Neurologische Voruntersuchung**
- **Levodopa-Test**
 - **Patient muss grundsätzlich positiv auf L-Dopa ansprechen**
- **Absetzen der Medikation vor der OP**
- **Implantation**
- **Anpassung der Stimulation bzw. langsame Reduktion der Parkinson-Medikamente**

Wirkung auf motorische Symptome

- Vor allem wirksam gegen
 - **Hyperkinesien / Dyskinesien**
 - **Tremor**
 - Rigor, Akinese
- Weniger gut wirksam gegen
 - Dysarthrophonie
 - Gleichgewichtsstörungen, vegetative Störungen

Unerwünschte Wirkungen

- 1-3 % Hirnblutungen, seltener auch Hirninfektionen
- Verschlechterung der Sprache
- Kopfschmerzen, Müdigkeit
- Bis zu 10% psychische Veränderungen
 - Depressive Zustände (durch L-Dopa-Entzug oder zu hohe Erwartung)
 - Euphorische Zustände (stimulationsbedingt?)
 - Verwirrtheitszustände („Durchgangssyndrom“)
- Restless-legs-Syndrom, „Kribbelgefühle“ (vorübergehend)

Indikation

- Ansprechen auf L-Dopa-Präparat!
- medikamentöse Therapie ausgereizt bei vorliegendem L-Dopa-Langzeit-Syndrom
- keine Demenz oder aktuell vorhandene Psychose
- keine schweren internistischen Begleiterkrankungen
- biologisches Alter < 75 Jahre
- keine Immunsuppressiva
- keine Hirnatrophie oder chronische Durchblutungsstörung des Gehirns