

NeuroGeriatric 2008; 5 (4): 154–159

Therapie motorischer Spätkomplikationen des Parkinson-Syndroms

G. A. Fuchs

Parkinson-Klinik Wolfach

Zusammenfassung

Im Langzeitverlauf des idiopathischen Parkinson-Syndroms entwickeln sich sehr unterschiedliche Formen von motorischen Spätkomplikationen. Die Therapie der Wearing-off-Phänomene, Dyskinesien und Dystonien ist einer differenzierten dopamimetischen Therapie sehr gut zugänglich. Dagegen ist die Therapie der paroxysmalen On-/Off-Fluktuationen wie auch der Freezingsymptomatik nach wie vor unbefriedigend. Auch für die Behandlung der axialen Störungen wie der Camptocormie, des Dropped-Head-Syndroms, des Pisa-Syndroms oder der posturalen Störungen stehen bislang keine überzeugenden Behandlungsstrategien zur Verfügung.

Akinetische Krisen lassen sich mit den modernen parenteralen dopamimetischen Substitutionstherapien gut beherrschen und haben an klinischer Bedeutung verloren.

Schlüsselwörter: Wearing-off-Phänomene, Dyskinesien, Dystonien, paroxysmales On-/Off, axiale Fehlhaltungen, akinetische Krise, posturale Störungen

Therapy of late motor complications in Parkinson's disease

G. A. Fuchs

Abstract

Late motor complications, such as motor fluctuations and dyskinesias still cause major therapeutic problems during the long-term course of Parkinson's disease. Many patients additionally develop on-off-fluctuations, freezing and axial disturbances like camptocormia, dropped head syndrome or Pisa syndrome. The symptomatic management of these motor complications often remains difficult, requires sophisticated therapeutic strategies and is sometimes disappointing.

Key words: motor fluctuations, dyskinesias, camptocormia, dropped head syndrome, Pisa syndrome

© Hippocampus Verlag 2008

Einleitung

Im Langzeitverlauf des idiopathischen Parkinson-Syndroms entwickeln sich in der sogenannten »Lost-Paradise-Phase« zahlreiche motorische und nicht-motorische Komplikationen:

Bei den *motorischen Spätkomplikationen* lassen sich behandlungsabhängige Schwankungen der Beweglichkeit (End-of-Dose-Hypokinesien, Wearing-off-Phänomene) von krankheitsabhängigen Bewegungsstörungen (Freezing, posturale Störungen) abgrenzen. Bei den *nicht-motorischen Spätkomplikationen* ist das klinische Bild von autonomen Funktionsstörungen (hypotone Dysregulation, Obstipation) und neuropsychiatrischen Störungen (Depressionen, Halluzinationen, demenziellen Entwicklungen) bestimmt (Abb. 1).

Diese Spätkomplikationen sind zum einen auf das Fortschreiten des Erkrankungsprozesses durch die Dynamik des dopaminergen Nervenzelluntergangs zurückzuführen, zum anderen stehen sie in Zusammenhang mit der langjährigen dopamimetischen Substitutionstherapie und schließlich sind sie auch im Rahmen von Begleiterkrankungen zu interpretieren.

Die *Inzidenz* von Fluktuationen und Dyskinesien liegt bei etwa 10% pro Krankheitsjahr; ca. 30 bis 50% der Patienten leiden nach fünf Jahren vor allem an Wearing-off-Phänomenen und Dyskinesien, nach zehn Jahren liegt die Häufigkeit bei 80% [1]. Dauer und Ausprägung dieser Störungen beeinflussen vor allem die Lebensqualität der Patienten wie auch der Angehörigen und fordern daher immer wieder ein differenziertes Anpassen der therapeutischen Strategien, um eine für den Patienten befriedigende

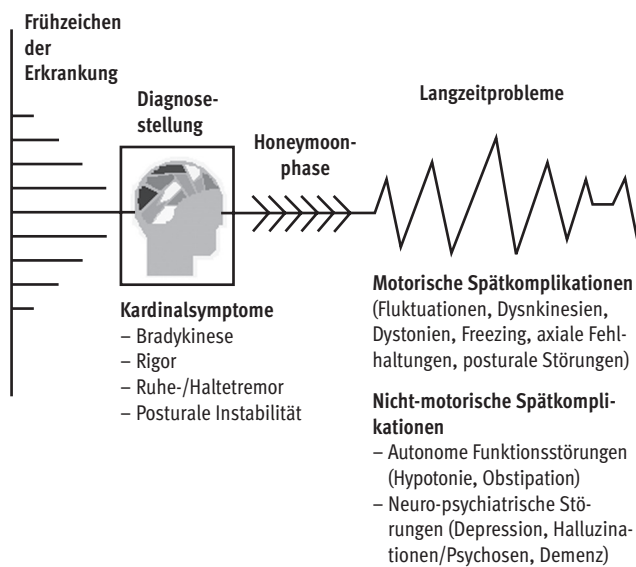


Abb. 1: Langzeitverlauf des idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS)

digende motorische Situation zu erreichen. Nach 10 bis 15 Jahren Krankheitsdauer rücken die nicht-dopa-sensitiven Funktionsstörungen zunehmend in den Vordergrund, wobei diese Beeinträchtigungen in immer geringerem Umfang therapeutischen Strategien zugänglich sind.

Zur Pathophysiologie der motorischen Spätkomplikationen

Die den motorischen Fluktuationen zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nur teilweise geklärt. Dopaminerge Neurone im Striatum sind auf eine konstante Freisetzung des Dopamins aus den präsynaptischen Speichern angelegt und daraus ergibt sich eine kontinuierliche postsynaptische Rezeptorstimulation. Die dopaminergen Synapsen folgen ferner einem »Alles-oder-Nichts-Gesetz«, d. h. zur Weiterleitung einer Erregung der Postsynapse muss ein gewisser Dopaminschwellenwert überschritten werden.

Im Verlauf der Parkinsonkrankheit degeneriert primär das präsynaptische Neuron, gleichwohl reicht zu Beginn der Erkrankung dessen Kapazität noch aus, um eine kontrollierte und gleichmäßige Dopaminfreisetzung und damit eine ausreichende postsynaptische Rezeptorstimulation zu ermöglichen. Bei fortschreitender Degeneration der Präsynapse wird das exogen zugeführte L-Dopa nur noch in beschränktem Umfang präsynaptisch decarboxyliert und gespeichert. Ein zunehmender Anteil wird auch in den Gliazellen verstoffwechselt, kann hier aufgrund fehlender Vesikel nicht gespeichert werden und führt so zeitnah zu einer Überstimulation der postsynaptischen Rezeptoren und damit zur unphysiologischen pulsatilen Rezeptorstimulation. Dieser Verlust der Dopaminspeicherfähigkeit in der Präsynapse sowie die pulsatile postsynaptische Rezeptorstimulation sind wohl die entscheidenden pathophysiologischen Mechanismen in der Ent-

Motorische Spätkomplikationen

Fluktuationen

Wearing-off-Phänomene

- Frühmorgentliche Akinese
- End-Of-Dose-Akinese
- Postprandiale Akinese
- Interdose Akinese (nächtliche Akinese)

Paroxysmale On-/Off-Phänomene

- Delayed-On-Phänomen
- No-On-Phänomen

Freezing-Phänomen

- On-Dose-Freezing
- Off-Dose-Freezing

Dyskinesie und Dystonie

Dyskinesien

- Peak-Dose-Dyskinesie
- On-Dose-Dyskinesie
- Biphasische Dyskinesie

Dystonien

- Off-Dose-Dystonie
- On-Dose-Dystonie

Axiale Fehlhaltungen

- Camptocormie
- Dropped-Head-Syndrom
- Pisa-Syndrom

Sonstige motorische Störungen

- Akinetische Krise
- Posturale Störungen

Tab. 1: Motorische Spätkomplikationen beim IPS

stehung von *Wearing-off-Phänomenen* und *Dyskinesien*. Bei postprandialen Hypokinesien spielt neben peripheren Resorptionsstörungen die Konkurrenz mit neutralen Aminosäuren an den in ihrer Kapazität begrenzten Carrier-Systemen an der Bluthirnschranke eine entscheidende Rolle [2, 3, 4, 5].

In Spätphasen der Parkinsonerkrankung wird die L-Dopa-Resorption im Duodenum entscheidend von der Magenentleerungsgeschwindigkeit mitbestimmt. Auch die Dopaminergika haben einen hemmenden Einfluss auf die Magenmotilität. Eiweißreiche Mahlzeiten führen zu einer Konkurrenz des L-Dopa mit den neutralen Aminosäuren am Aminosäuretransporter der Darmwand. So kommt es zu unkalkulierbaren L-Dopa-Plasmakonzentrationen mit daraus resultierenden, nicht vorhersehbaren *paroxysmalen On-/Off-Fluktuationen*.

Der der *Freezingsymptomatik* zugrundeliegende Pathomechanismus ist ebenfalls noch unklar. Es wird diskutiert, dass es im Rahmen der dopaminergen Überstimulation der postsynaptischen Rezeptoren zu einer Internalisierung dieser Andockstellen kommt, so dass diese kurzfristig an der Zellmembran nicht mehr zur Verfügung stehen. Zusätzlich scheinen hier auch ein noradrenerges Defizit und eine sympathische Überaktivierung eine gewisse Rolle zu spielen [6, 7]. In anderen Studien fanden sich Hinweise

auf eine gestörte Rechts-/Links-Koordination der Gangmotorik, bzw. Hinweise auf eine gestörte räumlich-/zeitliche Diskriminationsfähigkeit [33, 34].

Bei den *axialen Fehllhaltungen* findet sich die *Camptocormie* mit der ausgeprägten Anteflektion des Rumpfes in stehender Position und spontaner Entspannung im Liegen. Diese Veränderung geht häufig mit spondylarthrotischen Degenerationen einher. Die pathophysiologischen Ursachen dieser Störungen sind unklar, diskutiert werden fokale oder segmentale dystonische Phänomene. Die Camptocormie ist nicht selten mit einem Dropped-Head-Syndrom assoziiert, der ausgeprägten Anteflektion des Kopfes, die häufig mit einer Brustkyphose einhergeht. Die Pathophysiologie des *Dropped-Head-Syndroms* ist ebenfalls unklar. Auch die Pathophysiologie des *Pisa-Syndroms* (Pleurothotonus) ist nicht hinreichend geklärt. Man vermutet eine dopaminerg-cholinerge Imbalance, da sich die tonische Lateralflektion des Rumpfes, die häufig mit einer Rotationsstellung kombiniert ist, durch Cholinesterasehemmer oder Dopaminrezeptorenblocker verstärken lässt. Klinisch finden sich auch Übergänge zur Camptocormie [30, 31, 32].

Zur Therapie der Fluktuationen, Dyskinesien, Dystonien und axialen Störungen

Die verschiedenen Formen der *End-of-Dose-Phänomene* sind auf eine verkürzte Wirkdauer der einzelnen L-Dopa-Dosen zurückzuführen; daraus resultiert für den Patienten eine zeitlich nachvollziehbare Verkürzung der »On-Phasen«. Die therapeutischen Strategien zielen deshalb darauf ab, wieder möglichst gleichmäßige L-Dopa-Wirkspiegel im Plasma zu erreichen. Dies ist möglich durch die verstärkte Fraktionierung einzelner L-Dopa-Dosen und den Einsatz retardierter L-Dopa-Formulierungen. Dabei ist zu beachten, dass die Bioverfügbarkeit der Dopa-Depotpräparate im peripheren Kompartiment um etwa 30% vermindert ist; zusätzlich ist insbesondere bei jüngeren Patienten eine Anhebung der Dosis der Dopaminagonisten bzw. der Einsatz von Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit sinnvoll. Eine weitere therapeutische Option besteht in der Kombination von L-Dopa mit einem COMT-Hemmer wie Entacapone oder Tolcapone, um den Abbauweg des L-Dopa zu 3-O-Methyl-Dopa zu blockieren. Mit der Hemmung des Dopaminabbaus durch irreversible MAO-B-Hemmer wie Selegilin oder Rasagilin konnte in mehreren Untersuchungen ebenfalls eine Verbesserung der End-of-Dose-Hypokinesien gezeigt werden.

Im Einzelnen kann die *frühmorgendliche Hypokinesie*, bei der der Patient schlecht aus dem Bett kommt, durch den Einsatz des rasch wirksamen, löslichen L-Dopa i. S. e. »Early-Morning-Kicks« behoben werden.

Durch die Kombination von L-Dopa Standard und Slow Release-L-Dopa in Kombination mit Dopaminagonisten in erhöhter Dosis können *End-of-Dose-Hypokinesien im Tagesablauf* aufgefangen werden. *Postprandiale Hypokinesien* werden dadurch verbessert, dass die Levodopa-Einnahme 30 Minuten vor die Mahlzeiten gelegt wird. Zusätzlich

kann versucht werden, die gleichzeitige Proteineinnahme zu reduzieren und auch die Gabe von Domperidon zur Verbesserung der Magenmotilität ist erfolgreich.

Bei *nächtlichen Hypokinesien* schlafen die Patienten schlecht, weil sie unbeweglich sind, sich im Bett nicht umdrehen oder zur Toilette aufstehen können. Hier lassen sich die Hypokinesien durch die Gabe von L-Dopa-Slow-Release-Präparaten verbessern, wobei zu beachten ist, dass die Bioverfügbarkeit dieser Depotpräparate im peripheren Kompartiment um etwa 30% vermindert ist. Auch der Einsatz von Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit oder die zusätzliche Kombination von L-Dopa mit einem COMT-Hemmer wie Entacapone und auch die nächtliche Apomorphin-Gabe sind sinnvoll und erfolgreich. In seltenen Fällen kann auf eine duodenale Levodopa-Substitution per Sonde zurückgegriffen werden [11, 12, 13, 15], (Tab. 2).

In den zurückliegenden Jahren gewann die *Prophylaxe* dieser *motorischen Spätkomplikationen* zunehmend an Bedeutung. So konnte in zwei großen Studien in der frühen Kombination von Levodopa mit einem Dopaminagonisten das Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien hinausgezögert werden. In der 10-Jahres-Studie von Rinne

Therapie der End-of-Dose-Phänomene

- Fraktionierung der L-Dopa-Dosis
- Kombination verschiedener L-Dopa-Formulierungen (lösliches, rasch wirksames L-Dopa, L-Dopa Standard, Slow release-L-Dopa)
- Dopaminagonisten (mit langer Wirkdauer)
- COMT-Hemmer
- MAO-B-Hemmer
- Apomorphin
- Kontinuierliche duodenale L-Dopa-Substitution

Tab. 2: Therapie der End-of-Dose-Phänomene

erwies sich die Kombination von Levodopa und Lisurid im Vergleich zur L-Dopa-Monotherapie sowohl bezüglich der End-of-Dose-Hypokinesien als auch der Dyskinesien deutlich überlegen. Zu entsprechenden Daten kam man auch in der Prado-Studie, bei der frühen Kombination von Levodopa mit Bromocriptin über vier Jahre [11, 13].

Große randomisierte, kontrollierte Studien belegten in jüngster Zeit für die Dopaminagonisten Cabergolin, Pergolid, Ropinirol und Pramipexol in der Monotherapie über einen Behandlungszeitraum von bis zu fünf Jahren, dass sie gegenüber einer Monotherapie oder einer Kombination mit L-Dopa signifikant weniger Dyskinesien und teilweise auch Hypokinesien hervorrufen. Andererseits zeigte der frühzeitige Einsatz von L-Dopa Standard im Vergleich zu L-Dopa Slow Release in einer fünfjährigen kontrollierten Multicenter-Studie die gleiche Rate motorischer Spätkomplikationen. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil kam es unter der Dopaminagonistengabe häufiger zu psychischen Nebenwirkungen, insbesondere zu Halluzinationen; im Hinblick auf Hypotonie und Übelkeit

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu L-Dopa [22, 23, 24, 25, 26].

Die *paroxysmalen (unvorhersehbaren) On-/Off-Fluktuationen* sind durch einen abrupt auftretenden Wechsel zwischen Phasen guter und schlechter Beweglichkeit gekennzeichnet, wobei kein fester zeitlicher Zusammenhang zur Levodopa-Einnahme besteht, und die Schwankungen für den Patienten völlig unberechenbar im Sinne von »No-On-Phänomenen« oder »Delayed-On-Phänomenen« auftreten und somit zu erheblichen klinischen Behinderungen führen. Die Behandlung der paroxysmalen On-/Off-Phänomene ist weiterhin schwierig und unbefriedigend. Hilfreich erweist sich die Verbesserung der verlangsamten Magenentleerungsgeschwindigkeit durch die Gabe eines Gastrokinetikums wie Domperidon; eventuell wird hierunter auch die L-Dopa-Resorption beschleunigt. Ein Teil der Patienten profitiert von einer Erhöhung der Dosis des Dopaminagonisten bei gleichzeitiger Erniedrigung der Levodopa-Dosis. Bei älteren Patienten, die DA-Agonisten schlecht tolerieren, kann die Erhöhung der L-Dopa-Einzeldosis sinnvoll sein. Es sollte dabei auf die Gabe von L-Dopa-Slow-Release-Präparaten verzichtet werden, da aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung und der verzögerten Plasmahalbwertszeit deutlich niedrigere Maximalkonzentrationen im Plasma erreicht werden, und so die erforderliche maximale Schwellenkonzentration oft nicht erreicht wird. Dies kann sogar zu einer zusätzlichen Verschlechterung der zentralen L-Dopa-Verfügbarkeit führen und somit klinisch zu einer Akzentuierung der Fluktuationen.

Bei länger dauernden Off-Phasen (eine Stunde oder länger) ist die subkutane Apomorphin-Applikation (nach vorheriger Prämedikation mit Domperidon) als Bolusgabe oder subkutane Dauerinfusion erfolgreich [14, 27]. Bei Patienten mit ausgeprägten On-/Off-Fluktuationen kommt in Einzelfällen die kontinuierliche duodenale L-Dopa-Gabe über eine PEG-Sonde zum Einsatz [15], (Tab. 3).

Freezingphänomene zeigen sich in vielfältiger klinischer Ausprägung und sind meist auf die unteren Extremitäten beschränkt: Es finden sich Startschwierigkeiten, plötzliche Blockaden an Engpassstellen (Türschwellen), beim Richtungswechsel oder beim Überqueren der Straße und plötzliche Blockaden auch beim Wenden. Die Freezingsymptomatik tritt unabhängig von der motorischen Situation auf, in Off-Phasen in Form eines *Off-Dose-Freezings*, in den On-Phasen als *On-Dose-Freezing*.

Das »Festkleben der Füße« am Boden beim Starten bringt eine vermehrte Fallneigung und Sturzgefahr mit sich, so dass die Patienten dadurch erheblich beeinträchtigt sind.

Die These eines bei der Freezingsymptomatik bestehenden noradrenergen Defizits wird auch gestützt durch die erfolgreiche Therapie mit dem Noradrenalin-Präcursor L-Threo-DOPS in einigen Studien. Allerdings zeigte sich die Therapie mit L-Threo-DOPS in anderen Studien auch als unwirksam.

Insgesamt gesehen ist die dopamimetische Therapie der Freezingsymptomatik meist wenig effizient und hilfreich;

Therapie von paroxysmalen On-/Off-Fluktuationen

- Gastrokinetika
- Dopaminagonisten
- Apomorphin
- Kontinuierliche duodenale Levodopa-Substitution

Tab. 3: Therapie von paroxysmalen On-/Off-Fluktuationen

Therapie der Freezing-Phänomene

- Taktgeber
- Gewichtsverlagerung
- L-Threo-Dops?

Tab. 4: Therapie der Freezing-Phänomene

die Patienten profitieren mehr von »gewissen Tipps und Tricks« wie Kommandos »Und los!«, »Und jetzt!« oder von Taktgebern wie dem Metronom oder dem sogenannten Freezingstock. Ein Problem besteht allerdings darin, dass diese Tipps meist nach einigen Wochen oder Monaten an Wirksamkeit verlieren. Durchgehend profitieren die Patienten am meisten vom Training der Gewichtsverlagerung mit Standbein-/Spielbeinphase, die sie in der jeweiligen Situation umsetzen und die auch im Langzeitverlauf nicht an Wirksamkeit verlieren [6, 7].

Bei den *Dyskinesien* lassen sich Peak-Dose-Dyskinesien, On-Dose-Dyskinesien und biphasische Dyskinesien unterscheiden. Bei On-Dose- oder Peak-Dose-Dyskinesien wird man versuchen, die L-Dopa-Tagesdosis vorsichtig zu reduzieren, mit häufigeren, kleineren Portionen zu arbeiten und auch die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern erweist sich als hilfreich. Auch die kontinuierliche subkutane Applikation von Apomorphin kann Dyskinesien verhindern [19]. Für Amantadin konnte in kontrollierten Studien auch ein antidyskinetischer Effekt nachgewiesen werden. Allerdings profitieren nicht alle Patienten von dieser Strategie [17, 18].

Problematischer sind die biphasischen Dyskinesien zu behandeln, die beim Wechsel zwischen On- und Off-Phasen und umgekehrt auftreten; hier ist das therapeutische Ziel, diese dyskinetischen Phasen durch eine Dosiserhöhung der Dopaminergika möglichst rasch zu durchlaufen und die Patienten »auf einer dopaminergen Dosis oberhalb der Dyskinesieschwelle« zu halten. Auch von diesen Möglichkeiten profitiert leider nur ein Teil der Patienten [16]. Erweisen sich diese Strategien letztendlich als wirkungslos, so kann der Patient zur funktionellen Stereotaxie, der STN-Stimulation vorgestellt werden [20, 21] (Tab. 5).

Bei den *Dystonien* werden Off-Dose- und On-Dose-Dystonien unterschieden: On-Dose-Dystonien kommen seltener vor und sind immer mit hohen L-Dopa-Tagesdosen korreliert. Um eine Verbesserung der krampfartigen Schmerzen zu erreichen, erfolgt eine vorsichtige, langsame Reduktion der L-Dopa-Dosis, wobei es im Einzelfall auch notwendig sein kann, leichte hypokinetische Phasen in Kauf zu nehmen.

Therapie der Dyskinesien und Dystonien	
Peak-Dose-Dyskinesie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dopamindosis suchen und fraktionieren ■ COMT-Hemmer (→ L-Dopa ↓) ■ Apomorphin ■ Amantadin
Biphasische Dyskinesien	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erhöhung der Dopaminergika ■ Funktionelle Stereotaxie
On-Dose-Dystonie	<ul style="list-style-type: none"> ■ L-Dopa reduzieren
Off-Dose-Dystonie	<ul style="list-style-type: none"> ■ L-Dopa-Retardformulierung ■ COMT-Hemmer ■ DA-Agonist mit langer Halbwertszeit ■ Apomorphin

Tab. 5: Therapie der Dyskinesien und Dystonien

Bei Off-Dose-Dystonien hat sich der Einsatz eines retardierten Dopapräparates, die zusätzliche Gabe einen COMT-Hemmers oder eines Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit bewährt. Auch die nächtliche Gabe von rasch wirksamem löslichem Levodopa oder eine Bolusgabe von Apomorphin lösen rasch die schmerzhaften Verkrampfungen (Tab. 5).

Die Behandlung der *Camptocormie* gestaltet sich problematisch, da sie in der Regel schlecht auf Dopaminergika anspricht. In Einzelfällen wird eine erfolgreiche Tiefenhirnstimulation im Nucleus Subthalamicus beschrieben. Ebenso ist auch die Therapie des *Dropped-Head-Syndroms* unbefriedigend. Gelegentlich wird eine Response auf L-Dopa beschrieben, die meisten Patienten profitieren aber nicht von der Gabe der Dopaminergika [30, 31, 32]. Beim *Pisa-Syndrom* zeigt sich eine positive Response auf Dopaminergika oder Anticholinergika sowie eine Assoziation mit Fluktuationen. Das Pisa-Syndrom manifestiert sich häufig in den Off-Phasen im Sinne einer Off-Dose-Dystonie.

Therapie sonstiger motorischer Störungen

Die *akinetischen Krisen* entwickeln sich meist relativ rasch zu schwersten motorischen Beeinträchtigungen mit nahezu völliger Immobilität der Patienten, verbunden mit Schluckstörungen und Beeinträchtigung der Atmungsfunktion sowie zentralen Temperaturregulationsstörungen. Ursachen der akinetischen Krisen sind häufig interkurrente Erkrankungen, operative Eingriffe, exsikkotische Zustände der Patienten und Einnahmefehler (unkontrollierte Unterbrechungen) der Dopaminergika, aber auch die nicht induzierte Gabe hochpotenter Neuroleptika wie der Butyrophenone Haloperidol oder Glianimon. Eine zusätzliche Gefahr für den Patienten stellt das Risiko zu Sekundärkomplikationen wie Pneumonien und Thrombosen bzw. Thromboembolien dar.

Die akinetischen Krisen bedeuten für den Patienten einen

akut vitalbedrohlichen Zustand, der rascher und maximaler medizinischer Versorgung und Betreuung bedarf, im Einzelfall auch unter intensiv-medizinischen Bedingungen. Neben der raschen Klärung der Ursache dieser krisenhaften Zuspitzungen (exogene Auslöser, Zweiterkrankungen) sollte die Therapie, insbesondere der Einsatz des L-Dopa fortgeführt werden, wenn erforderlich auch per Magensonde. Zusätzlich wird parenteral Amantadinsulfat in einer Dosierung von 200–600 mg/die unter Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung verabreicht. Auch die subkutane Gabe von Apomorphin als Bolus (2–8 mg) und die anschließende kontinuierliche subcutane Infusion (1–2 mg/h) sind alle zwölf Stunden in Abhängigkeit vom klinischen Bild indiziert [28, 29].

Posturale Störungen

Die Fallneigung mit den beeinträchtigten Stell- und Haltereфлекsen zeigt sich meist erst in den Spätformen des Parkinson-Syndroms. Auch hier erweist sich die dopaminergische Therapie als wirkungslos. Die besten Effekte zeigten krankengymnastische Übungen zum Training der Stell- und Haltereфлекse sowie Gleichgewichtsübungen auf dem Balance Pad, dem Trampolin oder der Dynamischen Plattform.

Literatur

1. Fahn S et al.: Adverse effects of levodopa. In: C. W. Olanow, A. N. Lieberman (eds). The scientific basis for treatment of Parkinson's disease (1992)
2. Baas H et al.: Fluctuations in Parkinson's disease. Pathogenetic significance of levodopa's cerebral pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Neural Transm* 46 (1995): 367-379
3. Harder S et al.: Concentrations/effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacokin* 29 (1995): 234-256
4. Chase TN: The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 55, Suppl 1 (1998): 1-9
5. Schuh LA et al.: Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Continuous levodopa shifts dose response for production of dyskinesias but not for relief of Parkinsonism in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 43 (1993): 1545-1550
6. Giladi N et al.: Freezing of gate in Parkinson's disease. *Neurology* 56 (2001): 1712-1721
7. Joerg J et al.: Zur autonomen Dysregulation beim Freezing-Phänomen von Parkinson-Patienten. *Akt Neurol* 31 (2004): 338-346
8. Obeso JA et al.: Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23 (2000): S2-27 (10 Suppl)
9. Golbe LI et al.: Double blind trial of deprenyl fort the on-off effect complication Parkinson's disease. *J Neural Transm* 25 Suppl (1987): 123-130
10. The Parkinson Study Group: A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch Neurol* 62 (2005): 241-248
11. Chaudhuri RK et al.: The use of cabergoline in Nocturnal parkinsonian disabilities causing sleep disruption: A parallel study with controlled release levodopa. *Eur J Neurol* 6 Suppl 5 (1999): 11-15
12. Reuter I et al.: Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 100 (1999): 163-167
13. Baas H et al.: Therapeutic effect of a levodopa/benserazide controlled release preparation on nocturnal akinesia in parkinsonism. In: Bartko D et al.: New trends in clinical neuropharmacology (1998)
14. Manson AJ et al.: Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 65 patients. *Mov Disord* 17 (2002): 1235-1241

15. Nyholm D et al.: Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained release tablets. *Clinical Neuropharmacology* 26 (2003): 156-163
16. Durif F: Treating and preventing levodopa-induced dyskinesias: current and future strategies. *Drugs Aging* 14 (1999): 337-345
17. Verhagen ML et al.: Amantadin as treatment for a dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurol* 50 (1998): 1323-1326
18. Luginger E et al.: Beneficial effects of Amantadin on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 15 (2000): 873-878
19. Colzey A et al.: Continuous subcutaneous waking day Apomorphine in the long term treatment of levodopa-induced interdose dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 64 (1998): 573-576
20. Deuschl G et al.: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: a therapy approaching evidence based standards. *J Neurol* 250 Suppl 1 (2003): 43-46
21. Herzog J et al.: Two year follow up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18 (2003): 1332-1337
22. Bracco F et al.: The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 18 (2004): 733-746
23. Koller WC et al.: Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology* 53 (1999): 1012-1019
24. Oertel WH et al.: Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 21 (2006): 343-353
25. Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 284 (2000): 1931-1938
26. Rascol O et al.: A 5-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med* 342 (2000): 1484-1491
27. Ruiz PJ et al.: Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 23 (2008): 1130-1136
28. Danielczyk W: Die Behandlung akinetischer Krisen. *Med Welt* 24 (1973): 1278-1281
29. Ikebe S et al.: Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat Disord* 9 (2003): 47-49
30. Djaldetti R et al.: Camptocormia in Parkinson's disease: new insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 (2006): 1205
31. Kashihara K et al.: Dropped head syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21 (2006): 1213-1216
32. Villarejo A et al.: Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 26 (2003): 119-121
33. Plotnik M et al.: Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol* 57 (2005): 656-663
34. Nieuwboer A et al.: Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 16 (2001): 1066-1075

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gerd A. Fuchs
Parkinson-Klinik Wolfach
Kreuzbergstr. 12-16
D-77709 Wolfach
E-Mail: g.fuchs@parkinson-klinik.de
www.parkinson-klinik.de