

Dyskinesie-Prävention bei der Behandlung von Parkinson-Patienten Initiale Monotherapie mit Pergolid

Der Goldstandard der Parkinson-Therapie, die alleinige Dopamin-substitution mit der Dopaminvorstufe L-Dopa, gerät zunehmend ins Wanken. Mit den modernen, langwirksamen Dopaminagonisten steht eine Substanzklasse zur Verfügung, die ermöglicht, was in der Parkinson-Therapie mittlerweile als State of the Art gilt: L-Dopa zumindest bei jüngeren Patienten so spät und so sparsam wie möglich einzusetzen und die pulsatile Rezeptorstimulation unter L-Dopa durch eine kontinuierliche zu ersetzen. Als Monotherapie bei De-novo-Parkinson-Patienten oder als hochdosierter Kombinationspartner von L-Dopa in späteren Erkrankungsstadien reduzieren Dopaminagonisten die Inzidenz motorischer Komplikationen wie Fluktuationen oder Dyskinesien. Dies konnte jetzt in einer dreijährigen Vergleichsstudie mit dem D1/D2-Dopaminagonisten Pergolid versus L-Dopa erneut bestätigt werden.

Die Geschichte der medikamentösen Parkinson-Therapie begann mit ersten Beobachtungen von Birkmayer und Hornykiewicz über die positive Wirkung von Levodopa auf die Akinese bei Parkinson-Patienten, erinnerte Prof. Dr. W. Poewe, Innsbruck, auf einem Satelliten-Symposium im Rahmen der 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Baden-Baden. I.v.-Injektionen von 50-100 mg L-Dopa erreichten dramatische, vorher nie beobachtete Verbesserungen der Beweglichkeit. Im Jahr 1970 wurde Levodopa als bislang potentes Mittel zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit in den Markt eingeführt. Die dopaminerge Ersatztherapie wurde zunächst mit großer Euphorie aufgenommen: L-Dopa verlängerte signifikant die symptomatisch gut kontrollierte Überlebenszeit der Patienten, verzögerte die Entwicklung der Krankheitsstadien von Beginn der Symptome bis zum Schwerstbehinderten-Stadium V mit Bettlägrigkeit (nach Hoehn & Yahr) und verminderte die Exzessmortalität der Patienten von 2,9 in der Vor-Levodopa-Ära auf etwa 0,8 (DATATOP-Studie, 1998).

Die Crux der L-Dopa-Therapie

Die Nachteile von L-Dopa traten allerdings rasch zutage: Motorische Spätkomplikationen stellen ein Kardinalproblem der Behandlung dar. Bereits nach fünf- bis sechsjähriger Therapie zeigt ein hoher Prozentsatz der Patienten Fluktuationen der motorischen Antwort (Wearing-off-Phänomene) sowie medikamentös induzierte Dyskinesien (Tab. 1). Gerade die medikamentös induzierten Bewegungsstörungen sind tendenziell irreversibel und einer therapeutischen Linderung nur schwer zugänglich, erklärte Poewe.

Wesentliche Ursache der motorischen Fluktuationen sind fluktuierende L-Dopa-Plasmaspiegel und die pulsatile Stimulation der Rezeptoren. Dopaminerge Neurone sind tonisch

feuernde Neurone mit dichotomer Synapse. Um eine motorische Antwort auszulösen, muss an der Synapse eine Dopamin-Schwellenkonzentration überschritten werden. Sinkt im Krankheitsverlauf die endogene Dopaminproduktion durch den Untergang Dopamin-synthetisierender Neurone sowie die Speicherfähigkeit für Dopamin immer mehr ab, werden immer höhere L-Dopa-Dosen erforderlich, um den Schwellenwert zur Triggerung einer motorischen Reaktion zu überschreiten. Aufgrund der kurzen Plasma-Halbwertszeit von L-Dopa von nur 1-2 Stunden wird diese Schwellenkonzentration nach jeder L-Dopa-Gabe nur noch kurzzeitig überschritten. Es kommt zu einer pulsatilem Stimulation der Rezeptoren und damit zu einer fluktuierenden Motorik (Tab. 2).

Dopaminagonisten stimulieren direkt die prä- und postsynaptischen Rezeptoren und sind

Tab. 1 Langzeitkomplikationen einer L-Dopa-Therapie (5-6 Jahre)
(Literaturdaten 1970-1986)

	Dosierungsbereich	
	400-500 mg/d	> 950 mg/d
Wirkungsfluktuationen	35-58%	65-80%
Peak-dose-Dyskinesien	41-64%	23-88%

Zs A
1715
-19.9.2001-

ZB MED



Schattauer