



## Berlin empfängt den diesjährigen Weltkongress der Psychiatrie

**Sehr geehrte Frau Kollegin,  
sehr geehrter Herr Kollege,**

abweichend von seinen bisherigen Gepflogenheiten findet der diesjährige DGPPN-Kongress schon vom 8. bis 12. Oktober in Berlin statt. Entsprechend seinem Anspruch als Psychiatrie-Weltkongress 2017 bietet er ein hochkarätiges Wissenschafts- und Fortbildungsprogramm mit einem umfassenden Überblick über die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der psychischen Gesundheit – mit praxisnahen Erkenntnissen für die Prävention, Diagnostik und Therapie. Auf dem Weltkongress können sich die Teilnehmer unter dem Leitthema „*Psychiatry of the 21st Century: Context, Controversies and Commitment*“ einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Psychiatrie und Psychotherapie verschaffen und sich mit Kollegen aus aller Welt austauschen und vernetzen. Das Kongressprogramm greift dabei alle rele-

vanten psychischen Störungen auf und beschäftigt sich intensiv mit biologischen, psychotherapeutischen und sozialpsychiatrischen Inhalten. In trialogischen Veranstaltungen kommen Experten, Betroffene und Angehörige zu Wort und geben wertvolle Einblicke in ihre Erfahrungen. Gleichzeitig stehen auch gesundheitspolitische, gesellschaftliche und kulturelle Themen im Zentrum. Hochkarätige *Keynote Speaker* aus dem In- und Ausland sorgen mit Lectures für weitere Highlights. Als Schwerpunktthemen werden Komorbidität von psychischen und körperlichen Erkrankungen, Psychiatrie und Gesellschaft, Psychopathologie in Deutschland und auf der Welt – insbesondere mit Blick auf neue Krankheitsbilder und deren Klassifikation – sowie Prävention und Gesundheitsförderung behandelt. Vor allem der Dialog unter international renommierten Experten dürfte den Kongress für jeden fachlich Interessierten hochinteressant machen. Gönnen Sie sich also einfach einmal im Oktober vier Tage hochkarätigen „Bildungsurlaub“ in Berlin.

Mit freundlichem kollegialem Gruß



Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

## Medikamentöse Therapie im Spätstadium des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Eine sehr vielversprechende Theorie spricht dafür, dass genetisch prädisponierte Personen über ein Agens der Umwelt diese pathologischen Veränderungen erfahren, die dann über den Nervus vagus zum Gehirn aufsteigen und dabei z. B. die Zentren der Schlafregulation erreichen (REM-Schlaf-Verhaltensstörung), um dann die dopaminergen Neurone der Substantia nigra, die serotonergen Neurone des Locus coeruleus und letzten Endes auch die kortikalen Neurone zu erreichen. Klinisch ist somit nach der prämotorischen Phase die Trias Bradykinese, Rigor und Tremor zu erwarten. Entsprechend der Verteilung dieser Symptome wird vom Rigor-Akinese-Typ, vom Tremor-Dominanz-Typ oder vom Äquivalenz-Typ gesprochen. Die beste Prognose weist dabei der Tremor-Dominanz-Typ auf. Initial werden die Patienten in Deutschland in der Regel entsprechend ihres biologischen Alters therapiert, d. h. junge Patienten bevorzugt mit MAO-B-Hemmern und Dopamin-Agonisten, wobei der Einsatz von Levodopa auch hier in keiner Weise falsch wäre, so lang man gewisse Dosisgrenzen einhält. Demgegenüber werden biologisch ältere Patienten bevorzugt initial mit Levodopa therapiert. Beide Therapiegruppen erleben zunächst ihren Honeymoon, der dann aber bei nahezu allen Patienten von der Phase der moto-

rischen Komplikationen und zunehmendem Auftreten nicht-motorischer Symptome gefolgt wird. Bei den autonomen Störungen handelt es sich um Orthostase-Probleme, Störung der Thermoregulation, Obstipation, Inkontinenz, Impotenz sowie neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Psychose und später im Verlauf der Erkrankung um ein demenzielles Syndrom. Von Seiten der motorischen Störungen stehen Fluktuationen und Dyskinesien im Vordergrund sowie Dopa-resistente Symptome wie z. B. eine Gangstörung und On-time-Freezing. Solche Patienten bieten die ideale Voraussetzung, um stationär im Rahmen einer Parkinsonkomplexbehandlung zu profitieren. Die dafür notwendigen Voraussetzungen und die Möglichkeiten dieser Therapie hat Eberbach (2008) sehr detailliert protokolliert. Die Chancen einer solchen Parkinsonkomplexbehandlung beruhen nicht nur in der genaueren Beobachtung des Patienten und der daran ausgerichteten medikamentösen Therapie, sondern auch in den Chancen der nicht-medikamentösen Therapie. Dazu gehört der Umgang mit Freezing, wo z. B. durch einen Laserpointer oder andere Tricks sogenannte Cues gelernt werden, um die motorische Blockade zu überwinden. Die Stabilisierung des Patienten und die Prophylaxe von Stürzen wird durch Physiotherapie und das Erlernen von zügigen und ausreichend großen Schrittschritten erlernt. Man kann die Patienten auf einem Laufband bezüglich der Sturzgefahr trainieren und logopädisch und ergotherapeutisch die Hypophonie und eingeschränkte Feinmotorik der Patienten erfolgreich therapieren. ▶

---

## Der Patient im fortgeschrittenen Stadium

---

Bezüglich der medikamentösen Therapie muss berücksichtigt werden, dass das sogenannte therapeutische Fenster bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium immer schwieriger zu erreichen sein wird. Gründe dafür sind, dass die endogene Dopaminproduktion weniger wird und damit auch die Dopaminspeicher der nigrostriatalen Neurone nicht mehr gefüllt sind. Somit ist der Patient wie ein „Abhängiger an der Nadel“ von der Applikation seiner Antiparkinsonmedikation abhängig. Gerade Levodopa, das einen schnellen und hohen Effekt ermöglicht, bietet dabei zwei Probleme; zum einen ist die Halbwertszeit zu kurz, um eine längere effektive Therapie zu ermöglichen und andererseits ist die erreichte Stimulation am Dopamin-Rezeptor zum einen mitunter zu hoch und zum anderen sehr wechselhaft, so dass Dyskinesien resultieren. Die wichtigsten Fluktuationen sind insbesondere das Wearing-off-Phänomen, d. h. das Nachlassen der Medikation und die jeweilige Verschlechterung vor der nächsten Medikation. Es kommt zu on-off-Phänomenen, zu Freezing, zu on-Dose-Dyskinesien sowie off-Dose-Dyskinesien, die in der Regel Dystonien sind. In dieser Phase gibt es auch pharmakoresistente Symptome, wie z. B. eine schwere Akinesie, Schluck- und Sprechstörungen, Dysbalance und on-Freezing.

Insbesondere das Vorhandensein eines Wearing-off kann mittels Fragebögen leicht und quantitativ eindeutig geprüft werden. Arbeiten von Stocchi und Kollegen kommen zu dem wichtigen Ergebnis, dass das reine Befragen auf Wearing-off-Phänomene durch den Neurologen der Abfragung mittels Fragebogen bei Weitem in seiner Sensitivität nachsteht. Während in den Jahren 0 bis 2,5 nach Krankheitsbeginn Neurologen bei 22 % der Patienten ein Wearing-off vermuteten, waren es unter Heranziehung des Wearing-off-Fragebogens 42 % der Patienten, bei denen Wearing-off-Phänomene nachgewiesen werden konnten. Somit sollte zum einen eine ausreichende Evaluation erfolgen und zum anderen sollte uns klar sein, dass gerade das Wearing-off ein sehr häufiges Phänomen ist. Dies kann z. B. aus der ELLDOPA-Studie von Fahn und Kollegen (2004) abgeleitet werden, wo innerhalb von sechs Monaten bereits 30 % der mittels Levodopa therapierten Patienten ein Wearing-off und sogar 17 % Dyskinesien aufwiesen. Aus der STRIDE-PD Studie, in der die Effektivität von Triple-Therapie (Levodopa/Carbidopa/Entacapone) gegen Levodopa/Carbidopa geprüft wurde, konnte entnommen werden, dass dosisabhängig Wearing-off und Dyskinesien auftreten. Zur Enttäuschung der Studienärzte konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass der Einsatz der sogenannten Triple-Therapie (Levodopa/Carbidopa/Entacapone) zu keiner Minderung bezüglich der Dyskinesie und Wearing-off-Frequenz führte, so lange hohe Dosen verwendet wurden. Wurden allerdings Dosen unter 400 mg der Triple-Therapie verwandt, war das Auftreten von Wearing-off und Dyskinesien selten, d. h. in diesem Falle wurde für lange Zeit das therapeutische Fenster mittels der dopa-

minergen Ersatztherapie getroffen. Aus einer anderen Stalevo®-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl und Schwere an Dyskinesien und Wearing-off bei der Applikation von Stalevo® dann signifikant reduziert werden konnte, wenn die Folgedosen im Vergleich zur ersten Morgendosis jeweils um 25 mg niedriger lagen.

---

## Neuer Wirkstoff Opicapone

---

Seit kurzem steht uns ein neuer COMT-Hemmer, Opicapone, zur Verfügung, der im Gegensatz zum Entacapone nicht mit jeder Levodopa/Carbidopa- bzw. Levodopa/Benserazid-Dosis appliziert werden muss. 50 mg Opicapone sind die Regeldosis. Da auch andere Tablettenstärken gar nicht verfügbar sind, wird in der Regel mit dieser Dosis eine Stunde nach der letzten L-Dopa-Gabe abends therapiert. Somit ist zu Gunsten der Patienten und deren erhöhten Adhärenz festzuhalten, dass es sich beim Opicapone ausnahmsweise um ein Medikament handelt, das nicht bereits morgens, sondern im Gegensatz dazu erst abends eingenommen werden muss. Obwohl die Studie nicht für einen direkten Vergleich bezüglich Superiorität von Opicapone über Entacapone konzipiert war, konnten Ferreira und Kollegen in *Lancet Neurology* (2016) doch einen Trend zu Gunsten von Opicapone, verglichen zur Stalevo-Therapie, nachweisen. Im Vergleich zu Tolcapone und Entacapone weist das neue Opicapone keine Gefahr der Diarrhoe, keine Rotverfärbung des Urins auf und muss insbesondere nicht wie bei Tolcapone durch Laboranalysen begleitet werden. Aus Arbeiten um Grosset und europäische Kollegen (2009) ist zu dem bekannt, dass die Einnahme einer einzigen Medikation zu einer nahezu 100%-igen Akkuratessse bezüglich des Einnahmezeitpunktes führt, wohingegen die Einnahme von mehreren Medikationen zu vielen Fehlern (vergessen, zwei Tabletten einnehmen, zu früh, zu spät einnehmen) führt.

Wie oben bereits betont, besteht die beste Antiparkinson-Therapie in einer Dopaminersatztherapie mit einer kontinuierlichen Dopaminstimulation. Für diesen Therapieansatz sind die invasiven Methoden wie Apomorphin-Pumpe, Duodopa-Pumpe, aber auch die tiefe Hirnstimulation geeignet.

---

## Weitere nicht-invasive Therapiemöglichkeiten

---

Im Folgenden soll aber weiter über die nicht-invasive Therapie, nämlich die orale oder Pflastertherapie beim fortgeschrittenen Parkinson-Patienten berichtet werden. Seit mehr als 10 Jahren stehen uns langwirksame Dopamin-Agonisten wie Ropinirol und Pramipexol in retardierter Form als Tablette zur Verfügung. Dazu kommt das als Pflaster applizierbare Rotigotin. Sämtliche drei langwirksamen Dopamin-Agonisten haben in ihren Zulassungsstudien zeigen können, dass sie deutlich weniger Wearing-off und Dyskinesien bedingen, als dies unter Levodopa/Carbidopa bzw. Levodopa/Benserazid der Fall war. Aktuell

sind die Dopamin-Agonisten nicht wie früher wegen plötzlicher Einschlafattacken unter Beschuss, sondern insbesondere aufgrund ihrer Tendenz, sogenannte Impulskontrollstörungen auslösen zu können. Insbesondere bei höher dosierter Dopamin-Agonisten-Therapie kommt es unter Pramipexol und Ropinirol etwas seltener unter Rotigotin zu Impulskontrollstörungen, wie z. B. Fresssucht, pathologische Spielsucht, Hobbyismus, Hypersexualität und Kauflust. Laut internationaler Literatur kommt dem äußerst kontinuierlichen Rotigotin die geringste Gefahr einer Impulskontrollstörung zu. Wie oben bereits gesagt, können Patienten mit Levodopa auch im biologisch jungen Alter therapiert werden. Sobald die Patienten dann unter einer Medikation von weniger als 450 mg pro Tag Levodopa/Carbidopa Dyskinesien und Wearing-off aufweisen, sollte auch hier der Einsatz von COMT-Hemmer oder MAO-B-Hemmer diskutiert werden bzw. könnte hier nunmehr der Einsatz von Dopamin-Agonisten, soweit es das Nebenwirkungsprofil erlaubt, zum Einsatz kommen. Diese Strategie ist sicherlich gewinnbringender als die weitere Erhöhung von Levodopa, worunter die Dyskinesien und das Wearing-off-Phänomen sogar noch zunehmen. Bei bestehender Dyskinesie sind Amantadinsulfat bzw. Amantadinhydrochlorid die best geeignete antidyskinetische Therapieform. Neuere Untersuchungen konnten nachweisen, dass Amantadin in einer extendierten Galenik diesbezüglich noch bessere Eigenschaften aufweist und die Dyskiesierate doch nennenswert reduziert. Weitere nicht-invasive Therapieformen sind die Applikation von COMT-Hemmern wie Tolcapon und Entacapon (zusätzlich zum Levodopa/Carbidopa) bzw. die Heranziehung von MAO-B-Hemmern. Giladi und Kollegen konnten 2004 Hinweise darauf geben, dass Rasagilin bei einigen Patienten zu einer Verbesserung des Freezing führte. Wir und andere konnten zeigen, dass Rasagilin die morgendliche Bradykinase signifikant reduziert.

---

### Safinamid mit dualem Wirkmechanismus

---

Seit zwei Jahren besteht neben dem Einsatz von Rasagilin/Selegilin die Möglichkeit, einen MAO-B-Hemmer der dritten Generation, d. h. Safinamid, zum Einsatz zu bringen. Im Gegensatz zu Selegilin und Rasagilin handelt es sich hierbei um einen reversiblen MAO-B-Hemmer, der eine außerordentlich hohe Affinität für die MAO-B-Enzyme aufweist. Darüber hinaus besitzt Safinamid einen dualen Wirkmechanismus, worunter gemeint ist, dass es auch zusätzlich zu einer Minderung der glutamatergen Überstimulation fähig ist. Internationale Studien konnten nachweisen, dass ein Bruttoeffekt unter Safinamid von etwa 1,5 Stunden off-Zeit erreicht wird. Im Vergleich zu Plazebo reduziert sich der Effekt auf eine Stunde längeres „on“ bzw. fehlendes „off“. Nachuntersuchungen der internationalen Safinamid-Doppelblind-Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass unter Safinamid (bevorzugt in einer Dosis von 100 mg) leichte Dyskinesien gesenkt werden können.

---

### Fazit

---

Zusammenfassend können somit neben den invasiven Methoden, d. h. der Apomorphin- und Duodopa-Pumpe bzw. der tiefen Hirnstimulation auch Medikamente in der Spätphase der Parkinson-Erkrankung zu einer Verbesserung des klinischen Bildes beitragen.

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden  
E-Mail: heinz.reichmann@uniklinikum-dresden.de

---