

Motorische und nicht-motorische „Off-Phasen“ erkennen und selbstständig meistern

Hilfestellungen zum autonomeren Krankheitsmanagement für an
M. Parkinson erkrankte Personen

Dr. med. Dipl. sportwiss. univ. Rahel Müller
Fachärztin für Neurologie/Sportmedizin/Akut- und Notfallmedizin

Kardinalsymptome

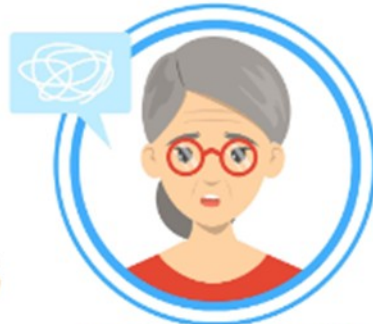
Parkinson Symptome



zitternde Hände



verändertes Schriftbild



veränderte Sprache



reduzierte Bewegungen



Muskelsteifheit



unsicherer Gang



Motorische Hauptsymptome

- Bewegungsverarmung (Hypokinesie/Bradykinesie)
- Standunsicherheit (posturale Instabilität)
- Zittern (Tremor)
- Muskelsteifigkeit (Rigor)
- Geruchsverlust (häufig Erstsymptom)

Nicht motorische Symptome



2. Harter Stuhl

1. Verstopfung



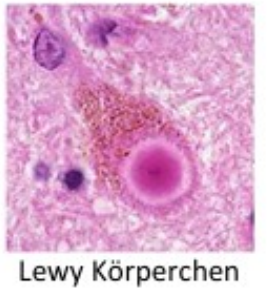
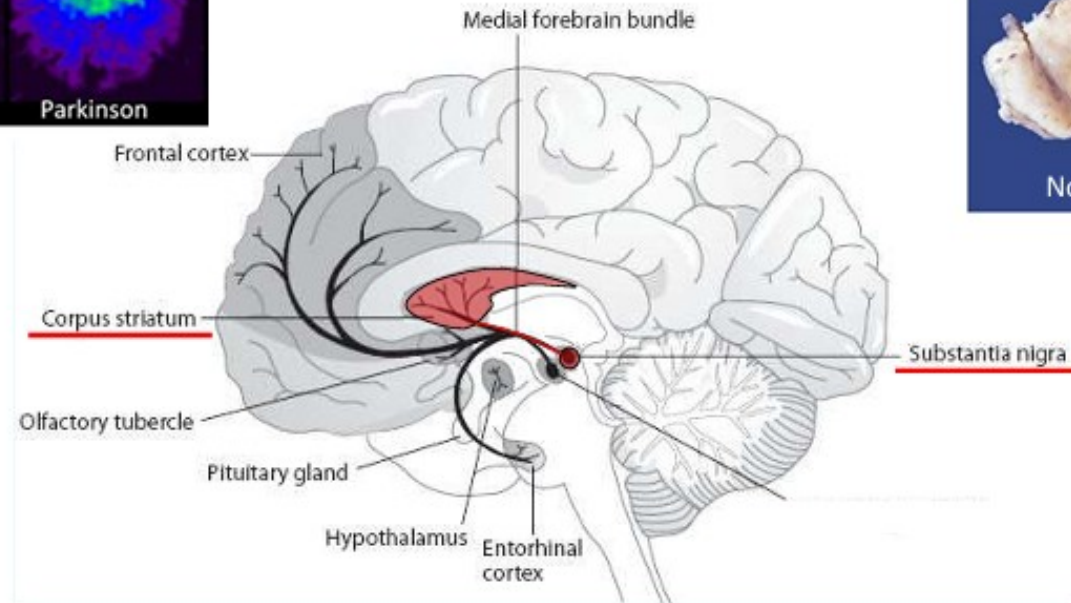
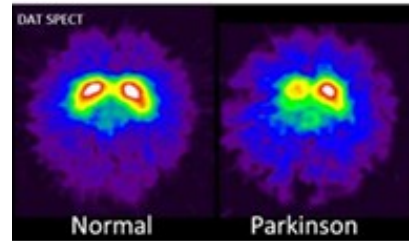
HYPOTENSION - INFOGRAFIK

Symptome

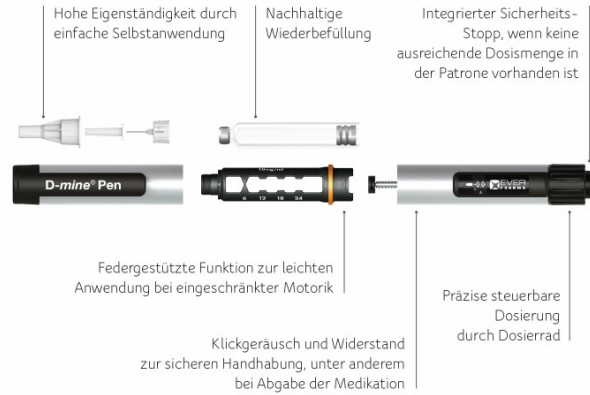


Krankheitsentstehung

Untergang
dopaminergener Neurone
in Substantia nigra
(Ursache unklar; ggf.
genetische und neuro-
toxische Mechanismen)



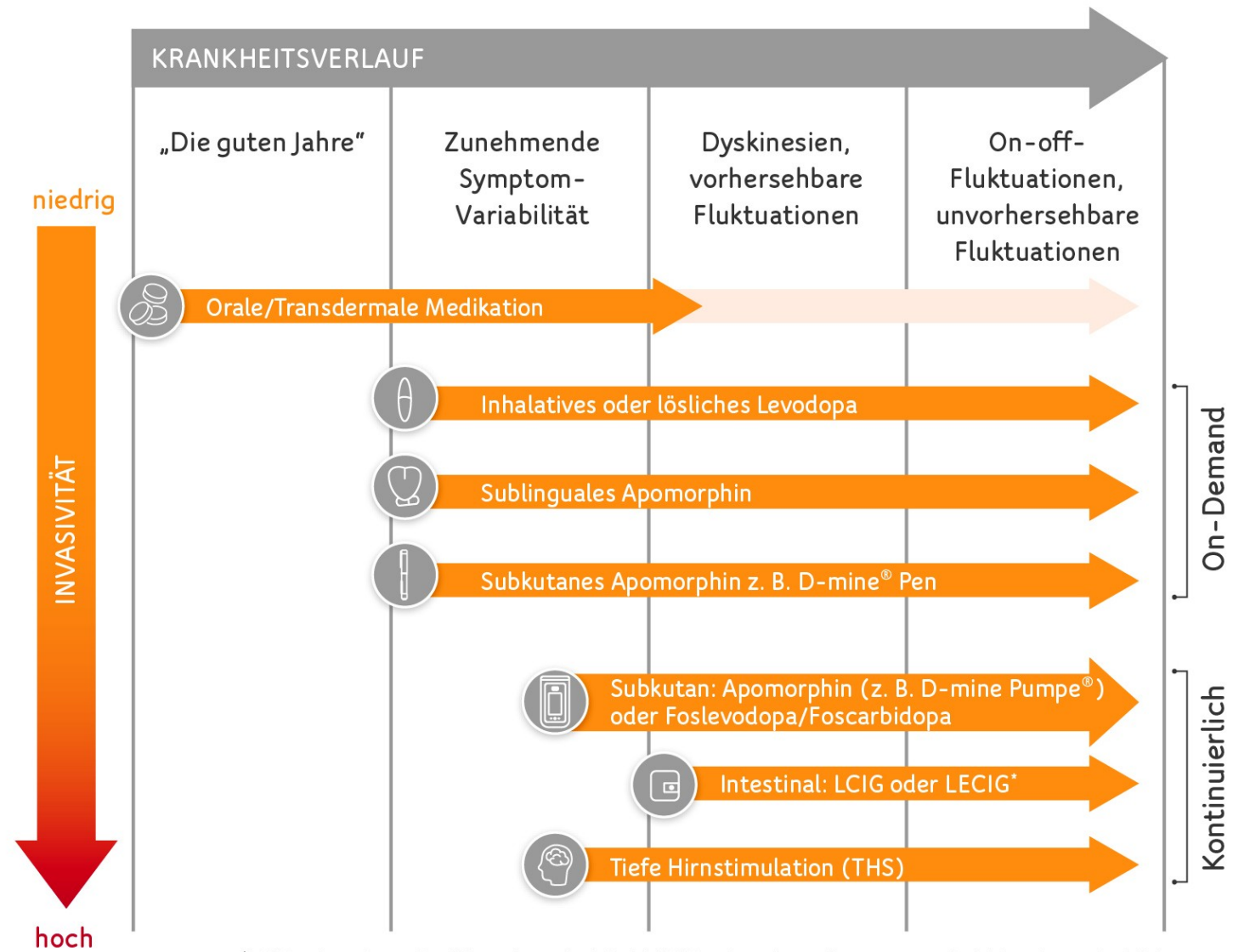
Überblick Therapieoptionen



Substanzklassen

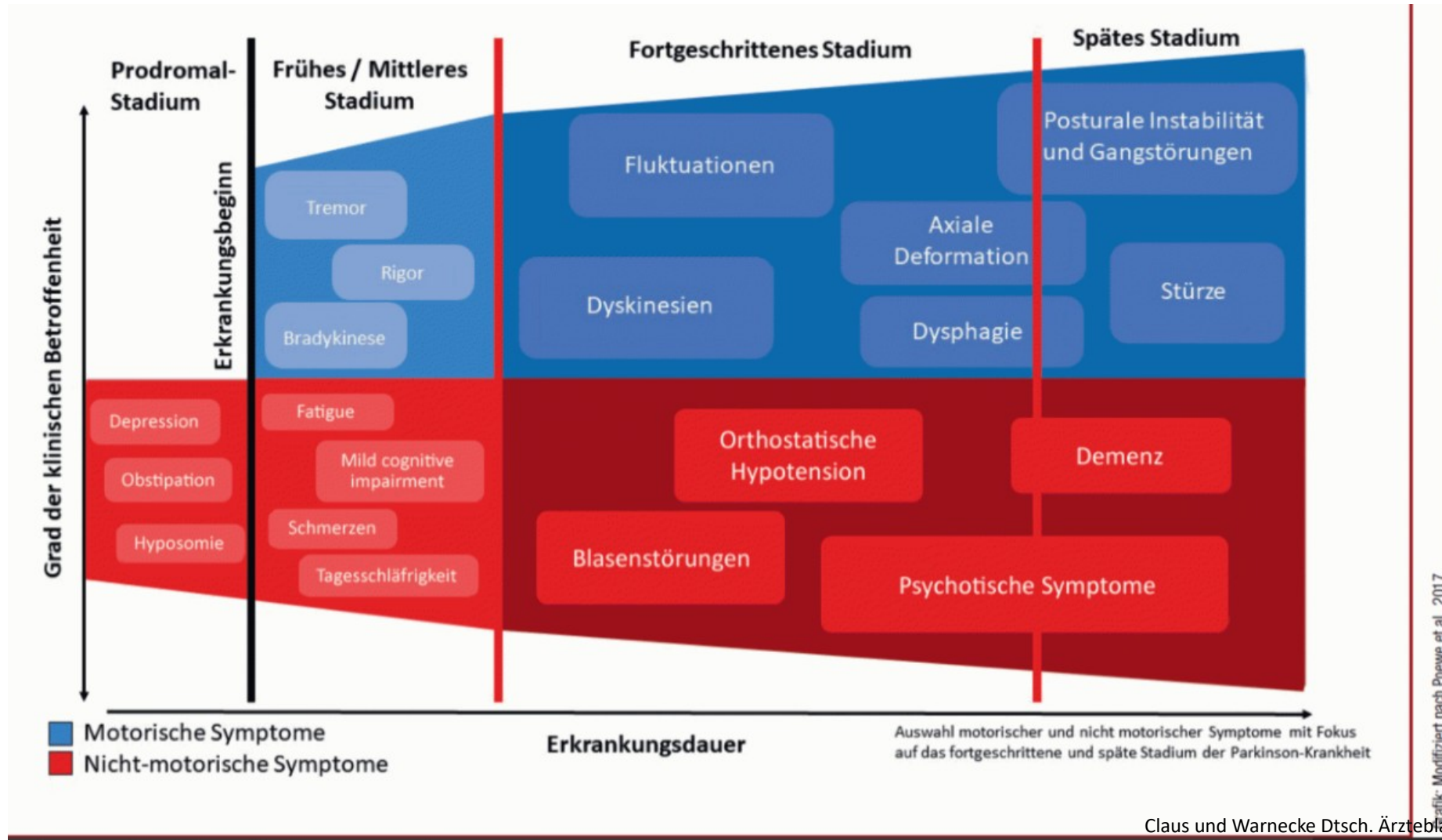
- Levodopa/Decarboxylase-Hemmer
- Dopaminagonisten
- Monoaminoxidase-B-Hemmer/Safinamid
- NMDA-Rezeptorantagonisten/Amantadin
- Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
- (Anticholinergika)

Klinischer Verlauf der Parkinson Erkrankung



*LCIG = Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, LECIG = Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel

Entwicklung der Erkrankung



Nicht motorische Symptome (NMS)

- Angst, autonome Dysfunktion, Depression, Müdigkeit, Schmerzen, Schlafstörungen und eine höhere Gesamtbelastung durch nichtmotorische Symptome trugen dazu bei, dass die Diagnose eines Morbus Parkinson verspätet gestellt wurde.
- Im Gegensatz dazu hatten Impulsivität, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Apathie, Hyposmie und Halluzinationen keinen Einfluss auf eine mögliche Diagnoseverzögerung.

Nicht motorische Symptome (NMS)

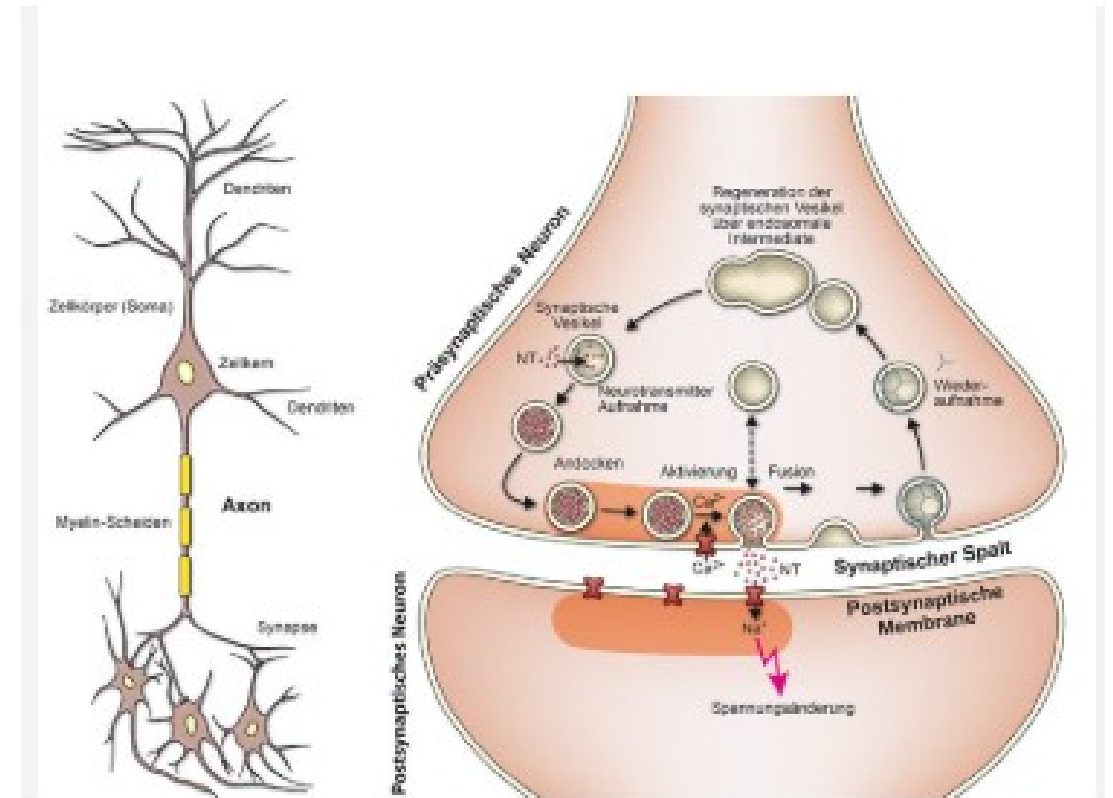
- ... werden aber mit fortschreitender Erkrankung häufiger und sind dann oft ein wesentlicher bestimmender Faktor für die Progression von Behinderung, Lebensqualität und für eine Pflegeheimeinweisung
- Finden oft weniger Beachtung im Vergleich zu motorischen Symptomen
- Sind „schwerer“ zu behandeln als motorische Symptome
- Sprechen nicht gut auf dopaminerge Ersatztherapien an, können diese sogar verschlechtern (Blasen-Mastdarmstörungen)

Nicht motorische Symptome (NMS)

- Neuropsychiatrische Symptome (Depression, Angst) gehören zu den häufigsten und belastendsten.
- Sie haben oft größeren Einfluss auf die Lebensqualität als motorische Fluktuationen
- Einige autonome Symptome (z. B. Harninkontinenz) und sensorische Symptome (z. B. Schmerzen) korrelieren mit OFF-Phasen

Ursachen nicht motorischer Symptome

- Ursächlich ist sehr wahrscheinlich eine Störung mehrerer Neurotransmittersysteme (bspw. Dopamin, Noradrenalin), die für die Informationsübertragung zwischen den Nervenzellen zuständig sind.



Schmerzen



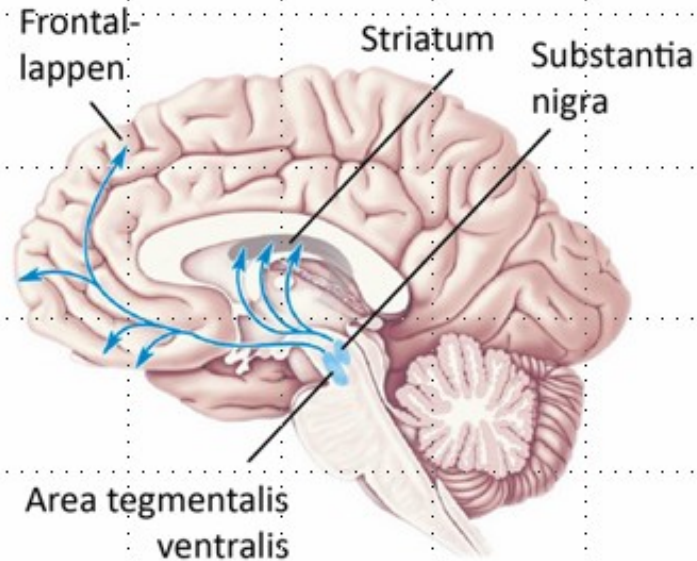
Verschiedene Schmerzursachen

Veränderte zentrale
Schmerzverarbeitung

Muskuloskelettale
Schmerzen durch:

- Akinesie
- Rigor
- Dystonie
- Tremor

Weitere Schmerzsyndrome
infolge der Krankheit oder
der Medikation

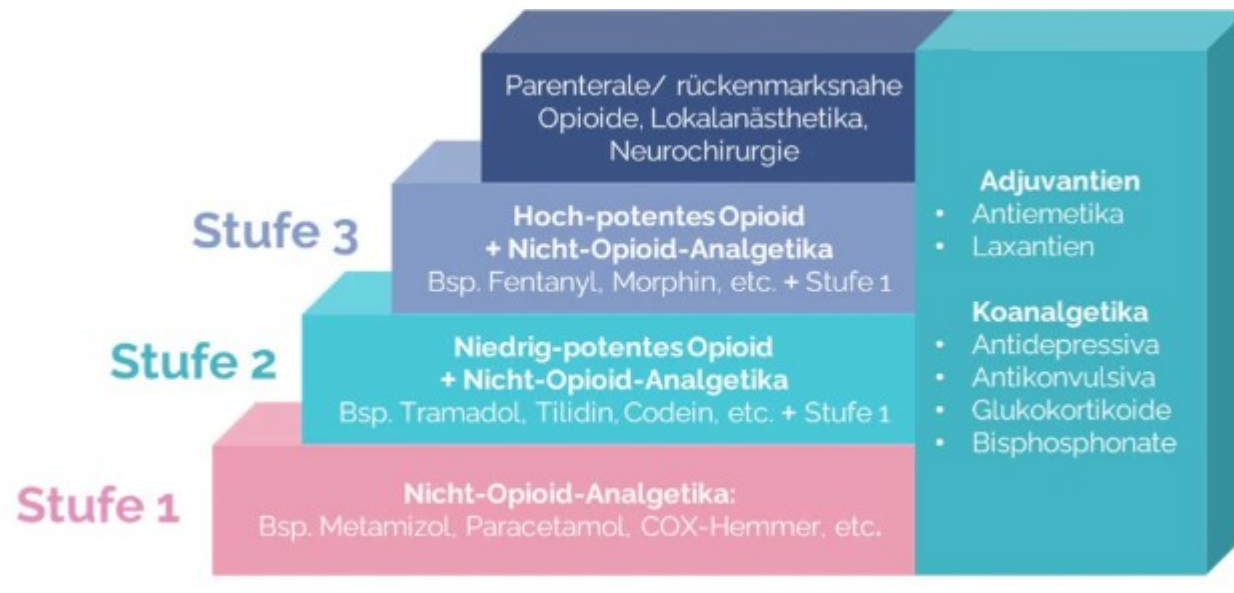


- **Basalganglien: Schaltstelle** im neuronalen Regelkreis der Nozizeption
- Sie projizieren ins Mittelhirn und **aktivieren** dopaminerge absteigende **schmerzhemmende Bahnen**

Schmerzen



- Basis der Therapie ist die Optimierung der Anti-Parkinson-Medikation
- Spezifische Schmerzen gemäß Empfehlung der Leitlinien behandeln
In/3-Stufen-WHO-Schema bei nozizeptiven Schmerzen



Affektive Störungen

- Depression
- Apathie
- Anhedonie
- Impulskontrollstörung
- ...



Affektive Störungen



- Optimierung der dopaminergen Medikation
- Depressives Syndrom: ggf. 1. Pramipexol, 2. Rotigotin
- Fatigue: Ggf. Modafinil 100-200 mg oder Safinamid 100 mg
- Angststörung: Ggf. Citalopram 20-40 mg
- Antriebshemmung: Venlafaxin (75-150 mg), Citalopram (20-40 mg), Sertralin (50-100 mg)
- Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlafstörung: Mirtazapin (15-45 mg; nicht bei REM-Schlafverhaltensstörung)








Affektive Störung/ Impulskontrollstörung



- Schrittweises Absetzen von oralen Dopaminagonisten/
ggf. niedrigste tolerierbare Dosierung bei Entzugssyndrom
- Reevaluation hinsichtlich THS bei Indikation für nicht orale Folgetherapie

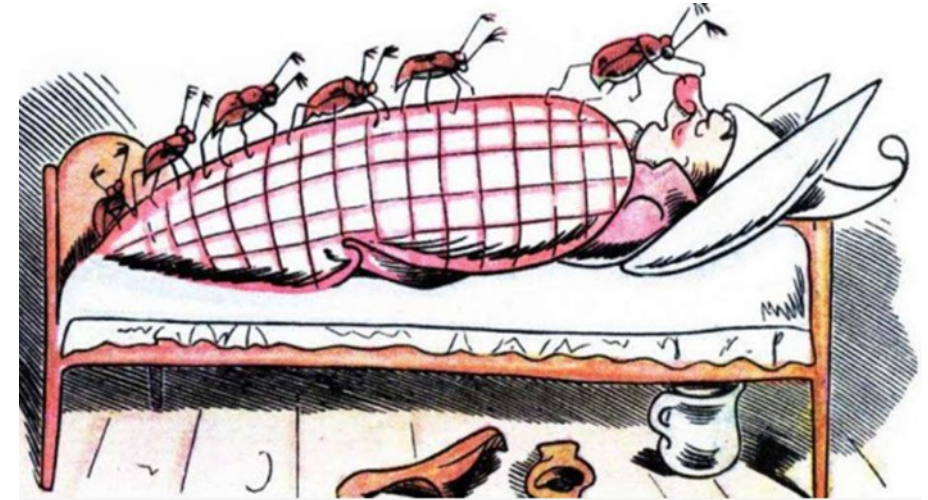
Affektive Störungen/Impulskontrollstörungen

Subcutaneous Apomorphine Infusion Initiation Is Associated with Impulse Control Disorder Attenuation in Advanced Parkinson's Disease Patients: Insights from the French NS-Park Cohort

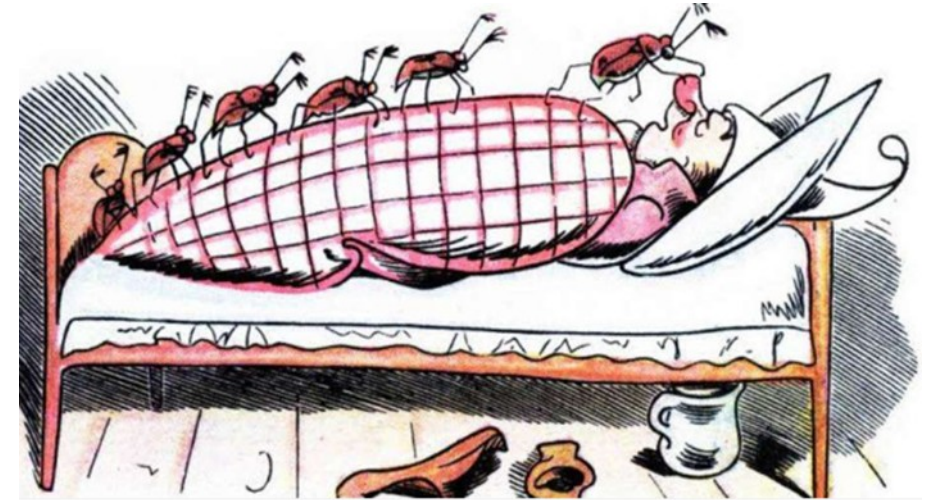
Clément Desjardins, MD, MSc,¹  Paulo André Dias Bastos, PhD,²  Aymeric Lanore, MD,³ Christine Brefel-Courbon, MD, PhD,²  Isabelle Benatru, MD,⁴ Caroline Giordana, MD,⁵ Anne Doe de Maindreville, MD,⁶ Giovanni Castelnovo, MD,⁷ Philippe Remy, MD, PhD,⁸ Luc Defebvre, MD, PhD,⁹ Claire Thiriez, MD,¹⁰ Stéphane Prange, MD, PhD,¹¹ Jean-Luc Houeto, MD, PhD,¹² Alexandra Samier Foubert, MD,^{13,14} Fabienne Ory-Magne, MD,²  Raquel Pinhero Barbosa, MD, PhD,² Nathalie Bertille, PhD,¹⁵ Jean-Christophe Corvol, MD, PhD,^{16,17}  Olivier Rascol, MD, PhD,²  Margherita Fabbri, MD, PhD,^{2,*}  on behalf of the NS-Part Cohort study group,^{*}

Schlafstörungen

- Schlaffragmentation
- Insomnie
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
- Restless-Legs-Syndrom (RLS)
- Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS)
- Pathologische Tagesmüdigkeit



(REM-)Schlafstörungen

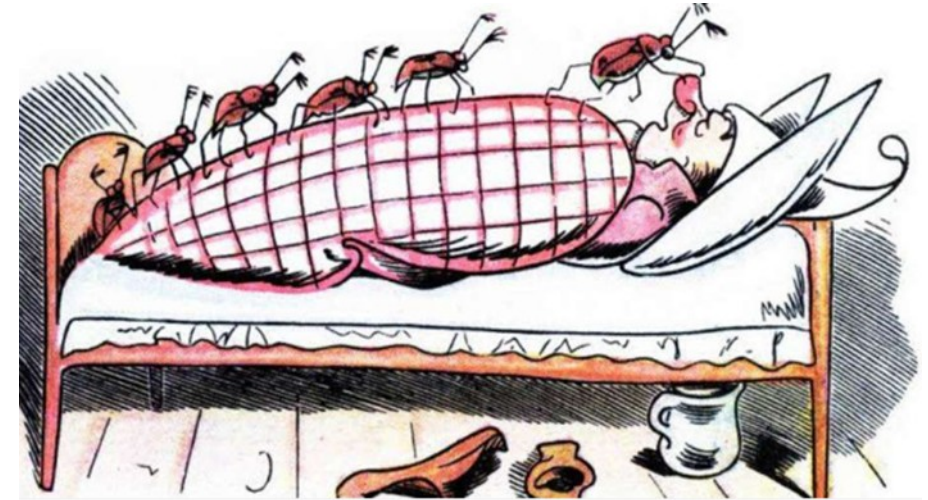


- Gehen mit fehlender Muskeltonie im REM-Schlaf einher



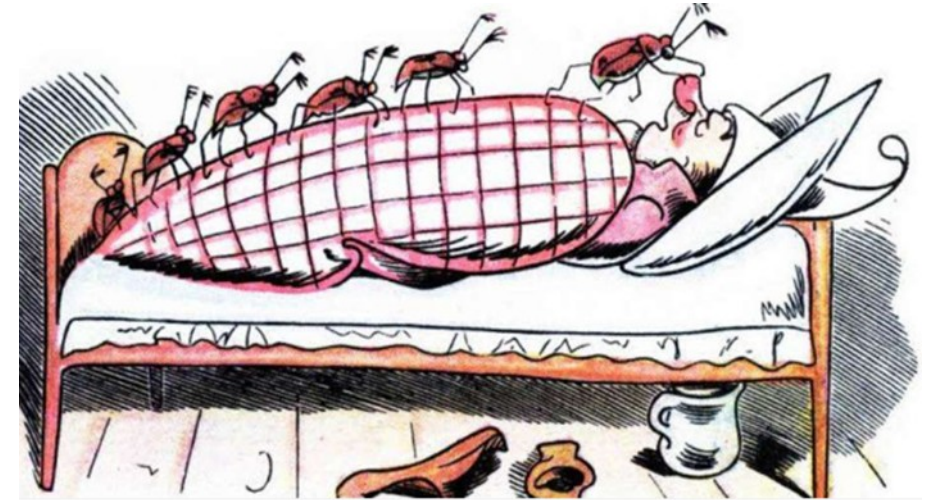
traumassozierte Bewegungsabläufe führen zur Verletzungsgefahr für Patient und Partner

(REM-)Schlafstörungen



- Optimierung der dopaminergen Medikation
- Behandlung von Co-Morbiditäten (RLS, Depressionen)
- Schlafhygiene, körperliche Aktivität, Lichttherapie
- Ggf. medikamentöse Therapie mit Melantonin (Circadin) und Clonazepam (Rivotril)

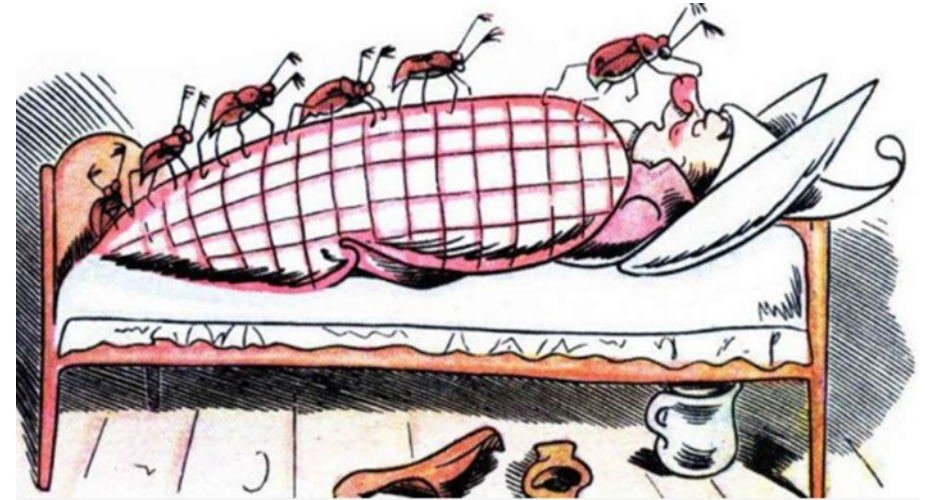
(REM-)Schlafstörungen



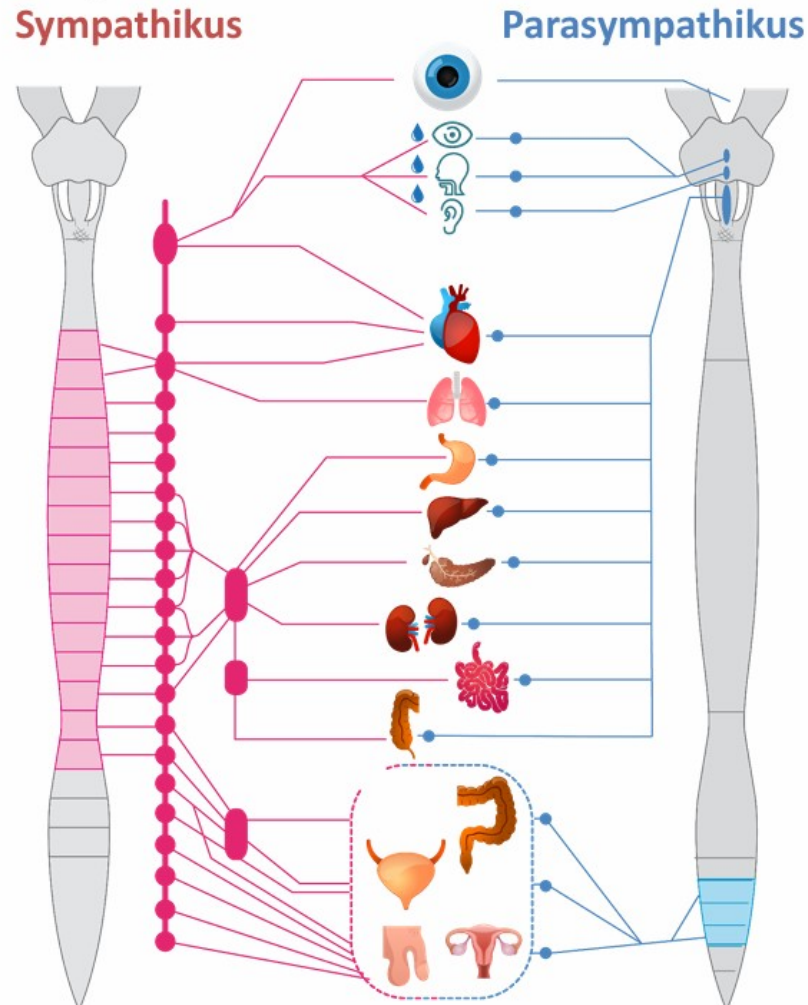
- Altersentsprechenden Schlafbedarf berücksichtigen (verkürzte Nachtschlafdauer physiologisch)
- Bettgezeit anpassen
- Mittagsschlaf kurz halten

Restless-Legs-Syndrom/ Periodische Beinbewegungen

- Typische abendliche Bewegungsunruhe und Schmerzen/schwer beschreibliche Missempfindungen der Beine
- Nächtliche rhythmische Bewegungen der Beine
- **Therapie:**
- Dopaminerge Therapie anpassen
- Eisenspeicher auffüllen
- Auslösende Medikamente vermeiden
- Tagesablauf anpassen



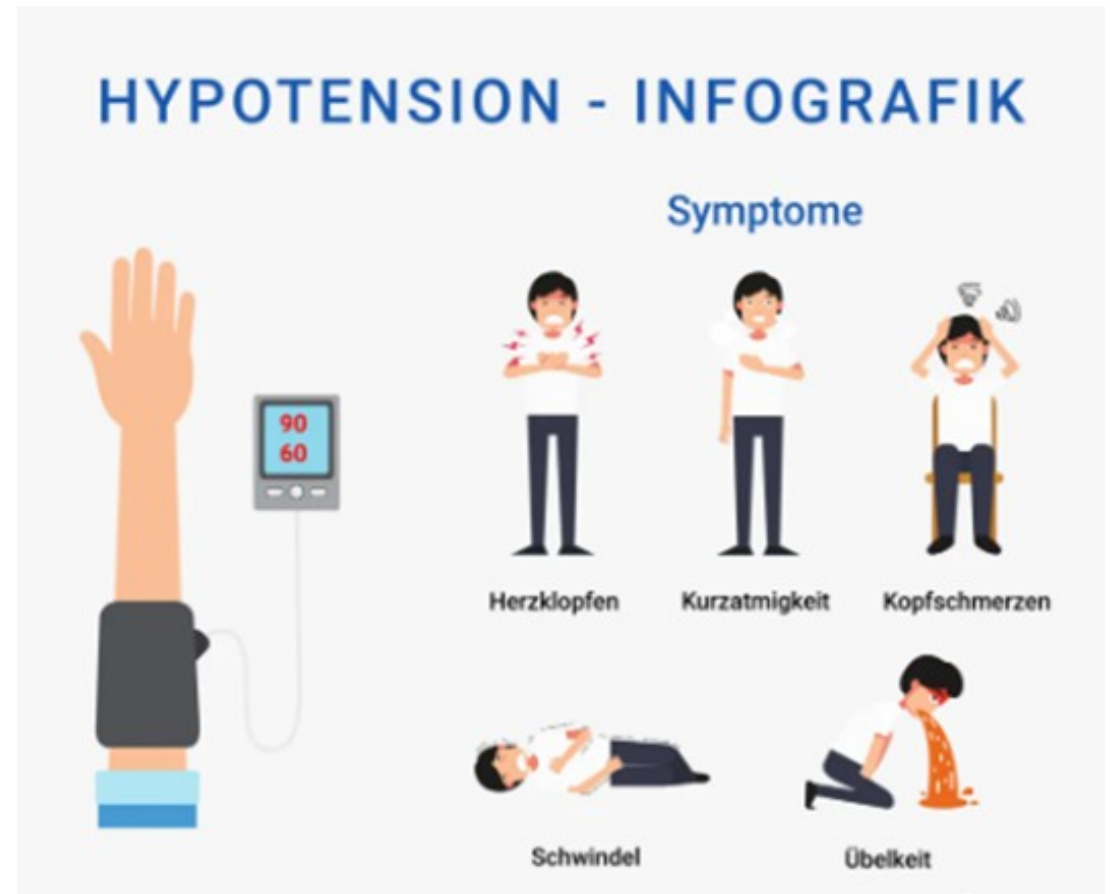
Autonome Dysfunktionen



- Orthostatische Dysfunktion
- Urogenitale Störungen/Blasenfunktionsstörungen
- Obstipation

Orthostatische Dysregulation/ Hypotension

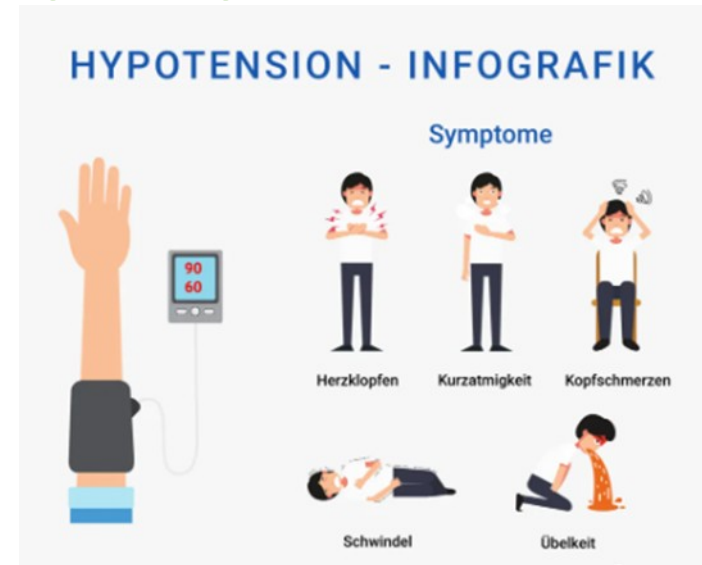
Blutdruck-Abfall von über
20 mmHg des systolischen
oder über 10 mmHg des
diastolischen Blutdrucks
innerhalb von drei Minuten nach
Lagewechsel von
liegender zu stehender Position



Orthostatische Hypotension (OH)

- Hausärztliche 24h-Blutdruckmessung
- Häufig fehlende Blutdruckabsenkung in der Nacht (sog. non-Dipper/Liegendhypertonie; syst. >140 mmHg/diast.>90 mmHg)
- „Schellong-Test“/Kipptisch-Untersuchung

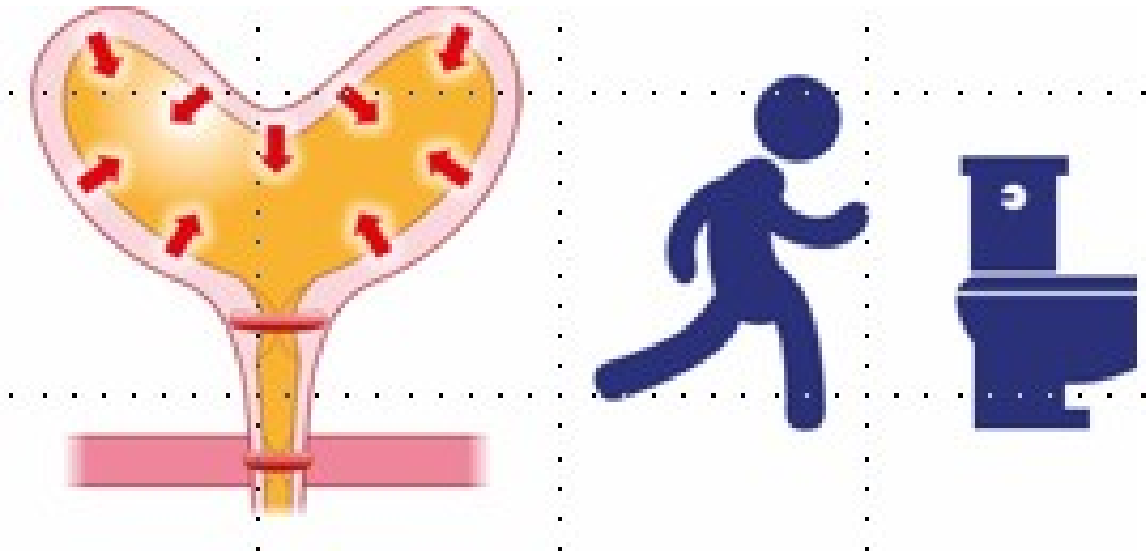
Die symptomatische OH ist ein wesentlicher Risikofaktor für Stürze bei der Parkinson-Krankheit



Orthostatische Dysregulation/ Hypotension

- Behandlung auslösender Faktoren (Infekte, Dehydratation...)
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- Vermeidung großer Mahlzeiten/Hitze
- Anpassung blutdrucksenkender Begleitmedikation/ggf. absetzen
- Ggf. Anwendung blutdrucksteigernder Medikamente
(Midodrin/Fludorcortison/Droxidopa)
- Elastische Abdominalbinde/Stützstrümpfe
- Körperliche Aktivität

Blasenfunktionsstörungen



- Vermehrter Harndrang
- Inkomplette Blasenentleerung
- Dranginkontinenz
- Nykturie

- Erektile Dysfunktion bei Männern

Blasenfunktionsstörungen



- Urologische Ausschlussdiagnostik
- Tageszeitliche Anpassung der Flüssigkeitsaufnahme, Einschränkung der Zufuhr gegen Abend
- Nächtliche Oberkörperhochlagerung um 10-20°
- Vermeidung diuretischer Getränke (Koffein, Alkohol...)
- Blasentraining
- Ggf. medikamentöse Behandlung bei Überaktivität des Blasendetrusors (Antimuskarinika wie Trospium, Solifenacin, Darifenacin)

Gastroparese/Magenlähmung

- Übelkeit
- Völlegefühl
- rasches Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust
- Störung der Arzneimittel-Absorption

2. Harter Stuhl



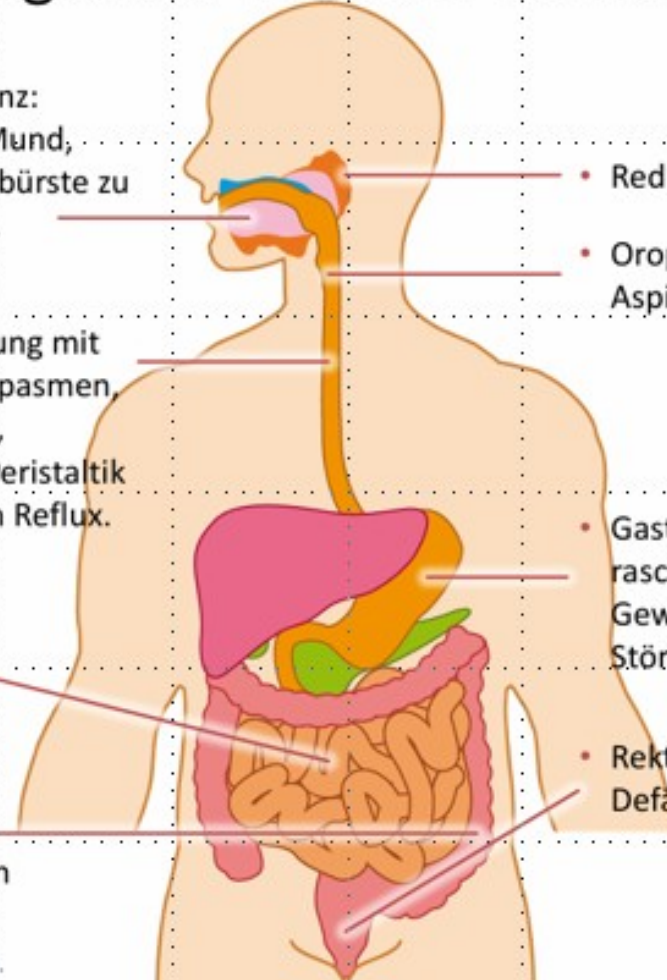
1. Verstopfung



Hierdurch bedingte Wirkungsschwankungen
der verabreichten Tabletten und Auslösung von off-Phasen !

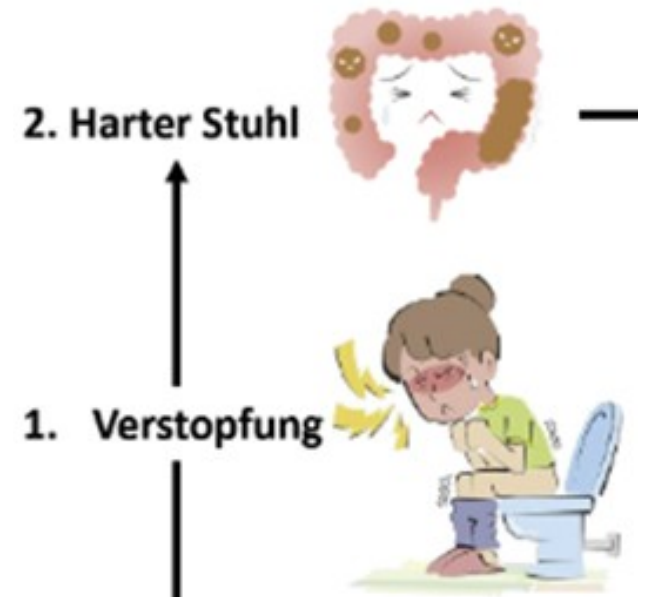
Gastroparese/Magenlähmung

Verdauungstrakt in seiner Funktion gestört

- 
- The diagram shows a human torso with the digestive system highlighted. Red lines connect text boxes to specific organs: the mouth, salivary glands, esophagus, stomach, small intestine, large intestine, and rectum.
- Reduzierte Schluckfrequenz:
Speichellaufen aus dem Mund,
Schwierigkeiten, die Zahnbürste zu
handhaben; Kiebertremor.
 - Reduzierte Speichelproduktion
 - Oropharyngeale Schluckstörung:
Aspirationsrisiko
 - Ösophageale Schluckstörung mit
verlängerter Transitzeit, Spasmen,
spontanen Kontraktionen,
Überblähung, fehlender Peristaltik
und gastro-ösophagealem Reflux.
 - Gastroparese: Übelkeit, Völlegefühl
rasches Sättigungsgefühl,
Gewichtsverlust.
Störung der Arzneimittel-Absorption.
 - Dünndarm: Dilatation
 - Rektum:
Defäkationsstörungen
 - Kolon: Motilitätsstörung,
Obstipation, Megakolon,
Volvulus, Darmperforation

Obstipation

- Tägliche Trinkmenge 1-2 L
- Körperliche Aktivität
- Ballaststoffreiche Ernährung (ggf. Flohsamen, Weizenkleie)
- Ggf. Einsatz von Laxanzien (z.B. Macrogol...)



Sensorische Symptome

Sensorische Symptome / Schmerzen



- Hyposmie /
Riechstörung

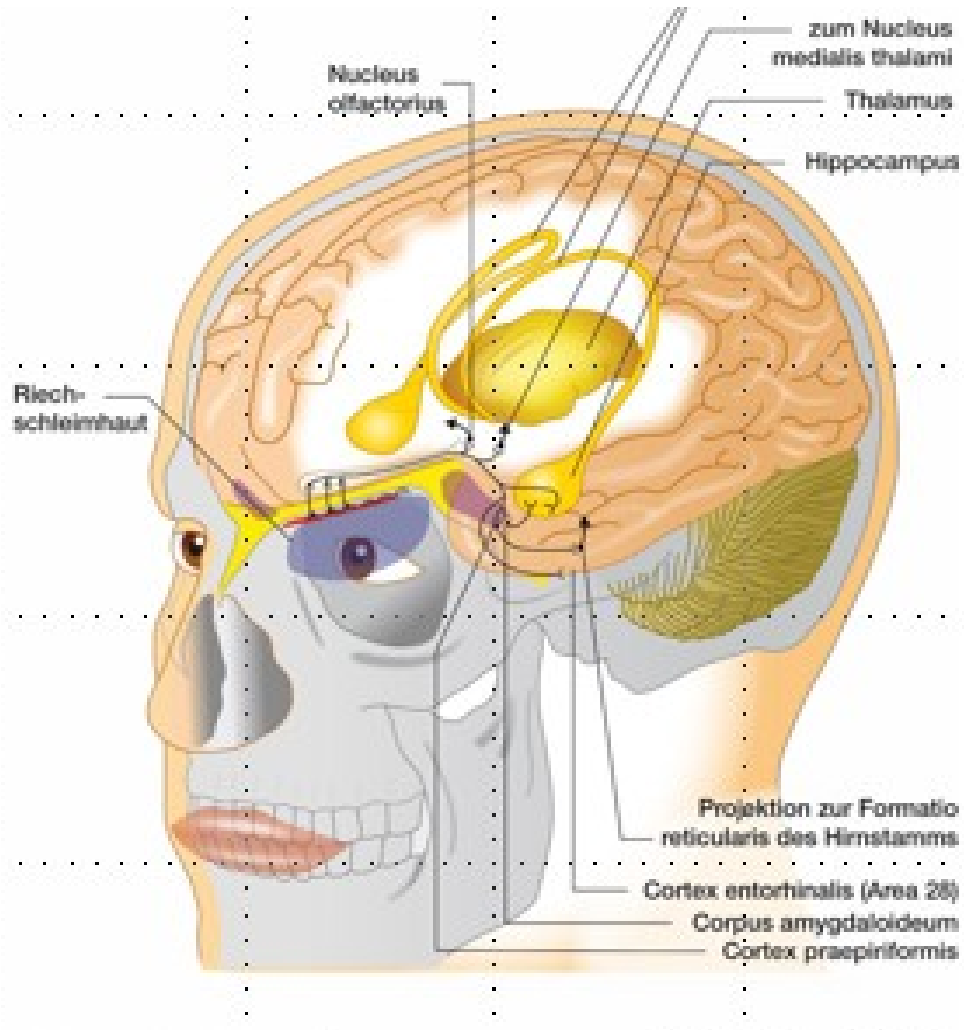


- Farbdiskriminationsstörung



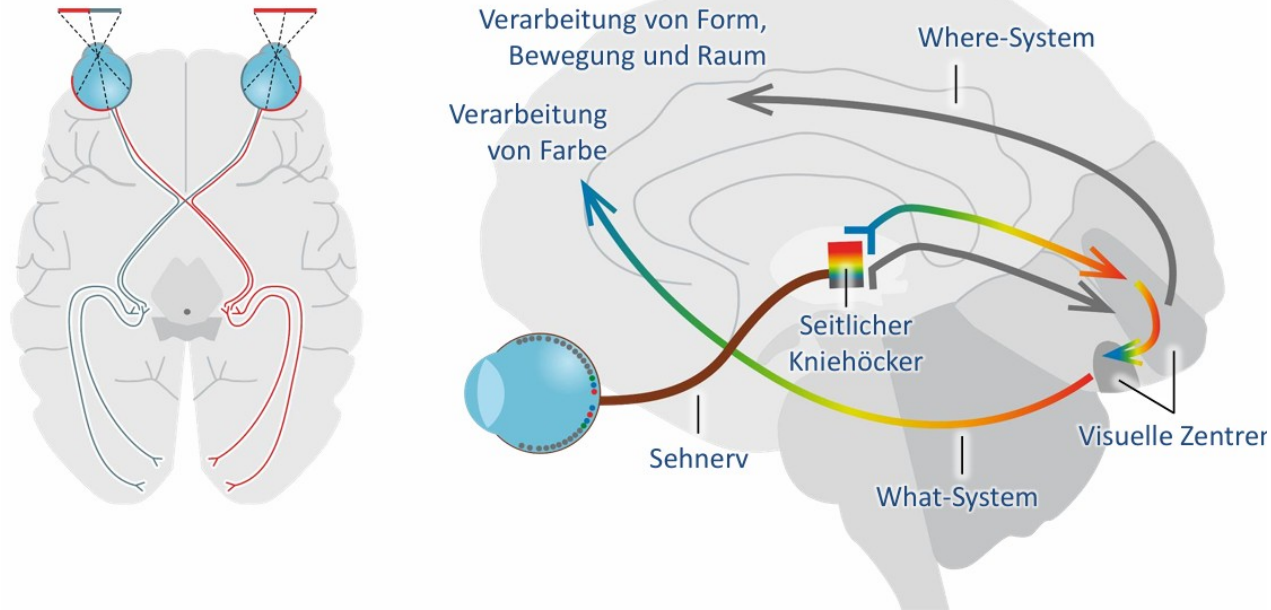
- Schmerz

Hyposmie



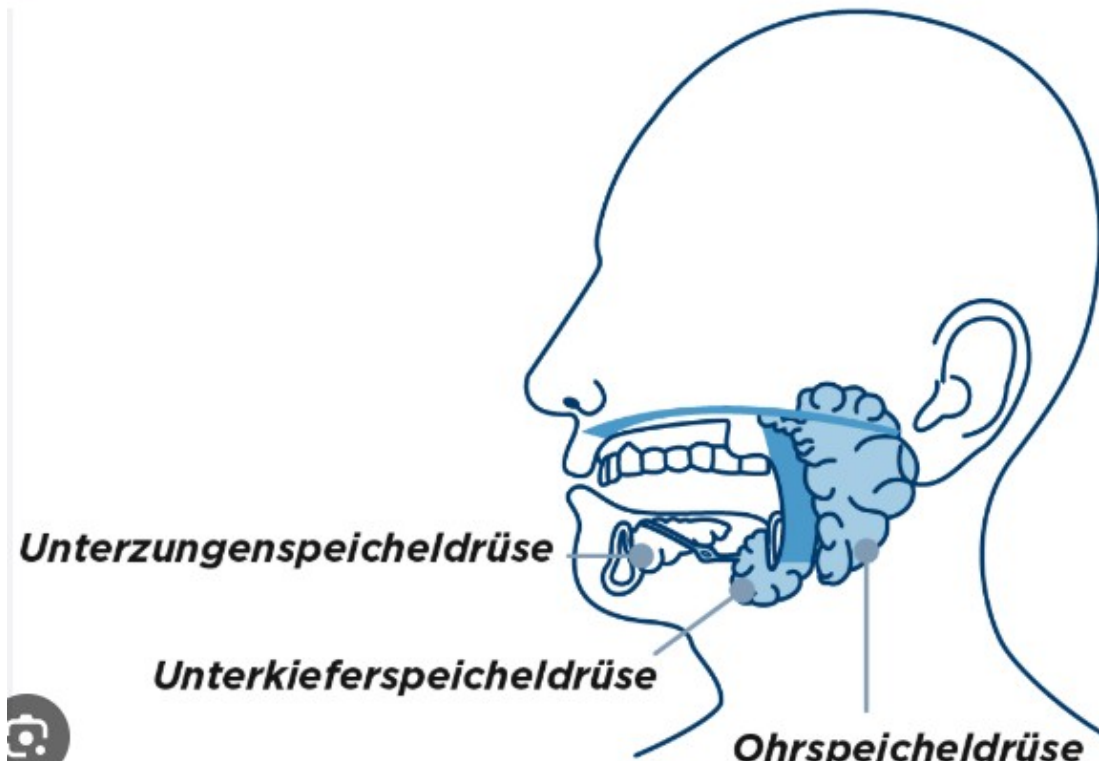
- Frühzeitiger Befall des Riechnerven
- Nahezu universelles Symptom der Parkinson-Krankheit (>90% der Patienten)
- Wird subjektiv oft nicht wahrgenommen

Farbdiskriminationsstörung



- Nachweis nur durch gezielte und teilweise aufwendige Untersuchungen
- Zentrale visuelle Verarbeitungsstörungen durch Synukleinopathie und Neuronenverlust in visuellen Projektionssystemen können zu illusionären Verkennungen und Halluzinationen führen

Sialorrhoe

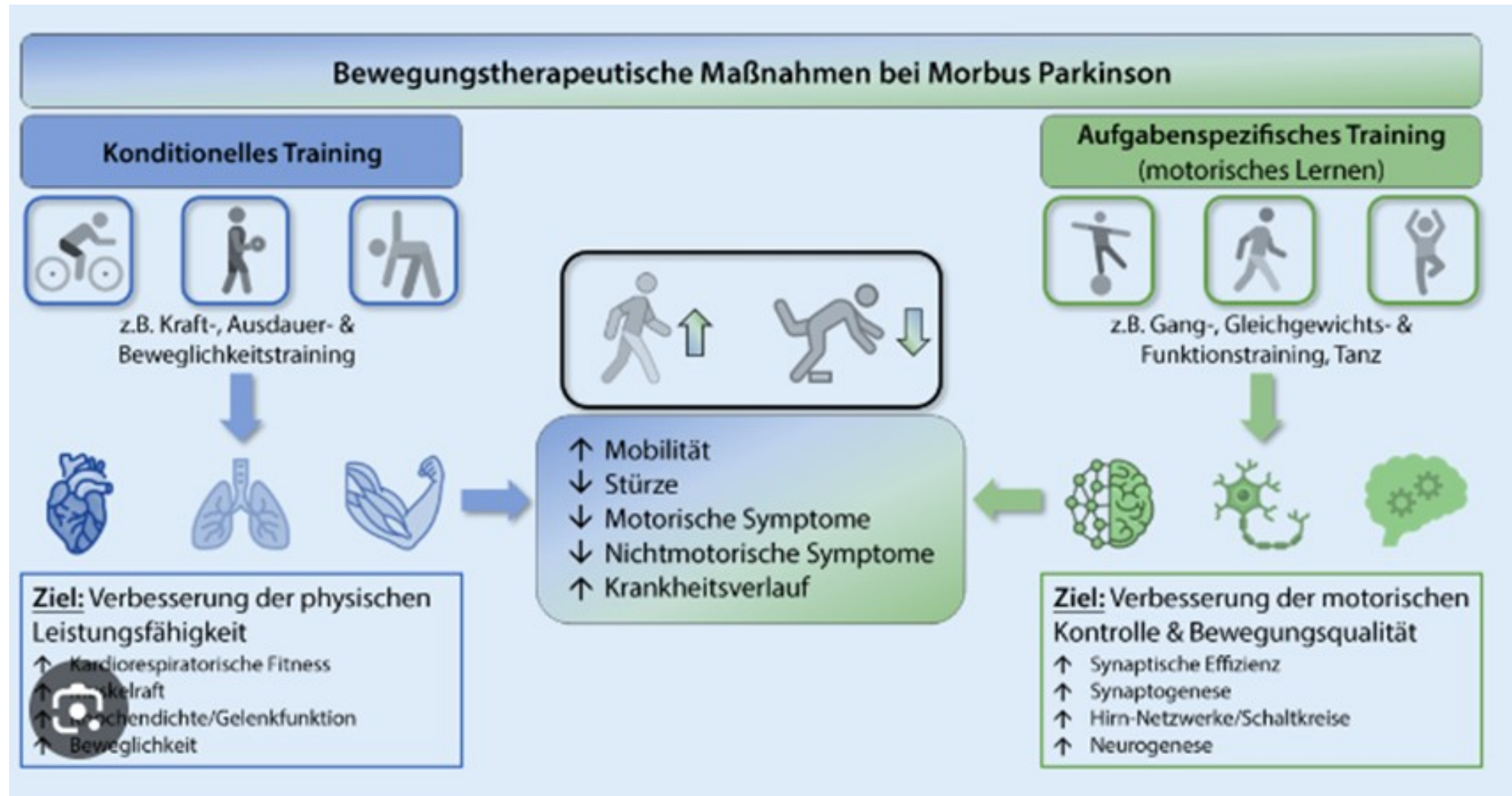


- Unkontrollierter Speichelfluss
- Therapieoption:
 - Logopädie
 - Behandlung mit Botulinumtoxin
 - Amitriptylin/Scopolamin (CAVE: off label, UAWs!)

Körperliche Aktivität

- Aufgrund der nach wie vor limitierten und unzufriedenstellenden medikamentösen Behandlungsoptionen der nicht motorischen Symptome der Parkinson-Syndrome haben nicht-pharmakologische Behandlungsinterventionen einen hohen Stellenwert
- Klassisch:
 - - Physiotherapie
 - - Ergotherapie
 - - Logopädie

Nicht medikamentös Therapieverfahren/ aktivierende Therapieverfahren



Sporttherapie/aktivierende Therapien



Weitere geeignete Sportarten

- Wandern/Nordic Walking
 - Schwimmen
 - Gymnastik/Wassergymnastik
 - Therapeutisches Klettern
 - Therapeutisches Reiten (Hippotherapie)
 -
-
- Vermeidung von Sportarten mit erhöhter Sturzgefahr (Skilaufen, Rollschuhlaufen...)



Tiergestützte Therapie

Parkinson-Patienten lernen von Ludwig

Experiment: Erstmals wird am Universitätsklinikum ein Hund in der Therapie eingesetzt

VON KATJA PETERS

PARKINSON. So richtig wohl Ludwig auch nicht, was er machen will: Michael Brandhoff, der an Parkinson erkrankt ist, soll „Ludwig, Ludwig.“ Er berührt den Hund mit seinen Händen und sieht sich um das. Seit dem Michael Brandhoff das Pulser durch einen kleinen Schlauch auf den Rücken haben „Ludwig“, sagt er Ludwig will es schmecken.

Das sind die ersten Therapiesitzungen für den neuen Parkinson-Patienten. Das ist ein UNIKUM in Marburg. Der etwa vier Monate alte Ludwig, ein spanischer Jagdhund der Rasse Ibizaner, wird hier bei Parkinson-Patienten in der Therapie helfen – als eine Hand aus der Dunkelheit in Marburg und als eine Hand weltweit. Dafür gibt es sogar Geld von der Parkinson-Gesellschaft von Amerika.

Der Idee hatte Professor Carsten Eggen, leitender Oberarzt des Klinik für Neurologie. Er stellte dann auch gleich mit seinem Hund zur Verfügung, „weil die Rasse besonders geeignet ist und sie gut trainierbar sind und nicht nur über die Mensch“, erklärt er. Während sich der Patient über zu Hause mit Ludwig trainiert und ihn während der Arbeitszeit zu Parkinson-Patienten kommt, soll der Hund tagtäglich wieder von der Tierärztin Anja Buchheit, der Physiotherapeutin Susanna Bräutigam und der Ergotherapeutin Ulrike Roth angeleitet werden. „Und das mit dem gleichen Signalen“, wie die Tierärztin von Marburg berichtet. Zudem soll der Hund bei Parkinson-Patienten, wenn er sich in alle möglichen Situationen gewöhnen kann.

Denn diese zu helfen, das soll später mal sein „Ich“ sein. Die Parkinson-Erkrankte haben bereits eine sehr eingeschränkte Körpergröße. Darunter werden sie allmählich mit der kleinen Therapie, wie beispielsweise das Pulser auf den Rücken zu werden, zu machen, ist ein Ziel. „Das ist wichtig für die Patienten der Hände und Finger“, an-



Parkinson-Hund Ludwig mit Patient Michael Brandhoff (v.l.). Anführer Anja Buchheit (Ergotherapie) und Susanna Bräutigam (Physiotherapie) und Professor Dr. Carsten Eggen (Leitender Oberarzt des Klinik für Neurologie und Direktor des Hauses).

Michael Eggen: „Ludwig ist ein Hund, der sich gut an Parkinson-Patienten anpasst.“

Carsten Eggen: Auch soll der Hund ein aktives großes Schrittmacher sein, indem er ein aktives Leben vorantreibt. „Das Gefühl wird durch die Krankheit sehr beeinflusst, die Schrittlänge ist reduziert und auch die Bewegungen werden abnormale. Da soll sich kein Ludwig sehr gut unterstützen“, so die Neurologie.

Der soll wieder unter auch überfordert werden.

Die Umsetzung ist ein bisschen wie ein Experiment. „Es gibt keine Klappern“, sagt Carsten Eggen. „Ludwig ist ein aktiver Patient, ein Überlebender. Und auch jedem Einsatz folgen wir die notwendigen Handlungselemente annehmen“, erklärt er und ergänzt: „Natürlich immer mit Blick auf die Schrittlänge der Patienten.“ Tierärztin Anja Buchheit behält bei allem dem Vorwissen im Blick. Er soll wieder über nach unterstützen werden. Schließlich kommt Ludwig bis zu 15 Minuten täglich in der Parkinson-Therapie eingesetzt werden können.

„Die Reaktion auf den Hund ist überaus gut“, berichtet Carsten Eggen. „Für einen Spezialisten ist es eine wunderbare Beobachtung, die Patienten ausgerechnet zu sein. Mein Mann wurde innerhalb kürzester Zeit zum Publikumsfavoriten“, sagt er lachend.

Und wie findet Ludwig seinen neuen Einsatzort? Der geht selbstverständlich über den ganzen Körper, sagt nach Michael, die Handflächen der Hände haben und liegt auch schon mal die kleine Pyramide durch die Gänge. Nach dem ersten Arbeitstag ist es gelungen auf seinem großen Körper zu sein, er hat sich mit dem ganzen Team und einem kleinen Energie für seine nächsten Schritte.



Motorische und nicht-motorische Fluktuationen

Problematik der progredienten Verschlechterung motorischer wie auch nicht motorischer Symptome, inklusive deren Fluktuationen, im Krankheitsprogress

Motorische Wirkungsfluktuationen betreffen nach 10 Jahren etwa 80 % der Patient:innen, meist beginnend etwa drei Jahre nach Diagnosestellung, und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich (Denny & Behari 1999).

Pharmakologische Behandlung motorischer Fluktuationen

Anpassung der Levodopa-Dosierungsintervalle oder Einsatz löslicher Formulierungen

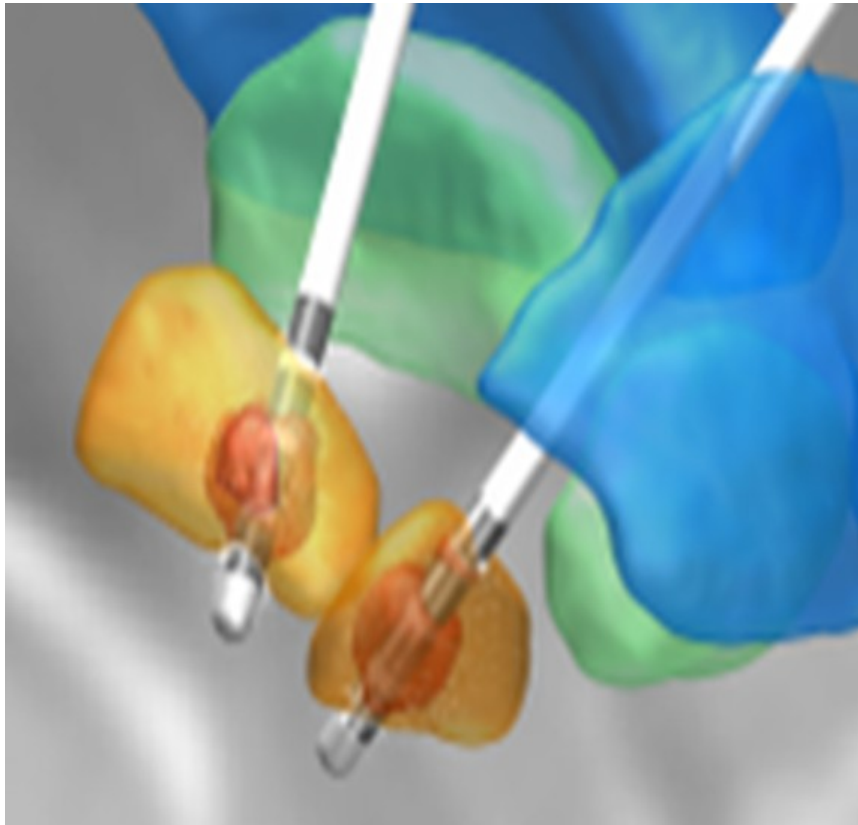
Zusätzliche Therapieoptionen: MAO-B-Hemmer (Monoaminoxidase-B-Inhibitoren) oder COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren), subkutanes Apomorphin

Neuere Bedarfsmedikationen: sublinguales Apomorphin und inhalierbares Levodopa

Weiterführende/Interventionelle Therapien

Weiterführende Therapieverfahren

Tiefe Hirnstimulation



Pumpentherapien



Gastroparese

Verzögerte Motilität des Pharynx, Magens und Darms
(Merims et al. 2003; Pfeiffer 2018; Labeit et al. 2022)

Konkurrenz durch Proteine und andere Medikamente (z. B.
Eisenpräparate, Antazida)

Malabsorption

Pumpentherapien



Pumpe
vekt 285 g inkl. batteri



Sprøyte
med luer lo

•5-2-1 Kriterien für Pumpentherapie

•Orientierend:

- Mehr als **5** Levodopa-Einnahme/d
- Off-Phasen länger als **2** Stunden/d
- **1** Stunde störende Dyskinesien

Indikationsstellung und Patientenauswahl

Im Vergleich zur oralen (p.o.) Gabe bietet die subkutane (s.c.) Verabreichung entscheidende Vorteile:

- Sie umgeht den Gastrointestinaltrakt
- ermöglicht konstantere Wirkstoffresorption und
- führt zu stabileren Plasmaspiegeln.

 Pumpentherapien könnten helfen, motorische und nicht-motorische Fluktuationen abzumildern

Indikationsstellung und Patientenauswahl

Pumpentherapien sind besonders geeignet für Patient:innen mit motorischen Fluktuationen, die durch orale Therapien nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können und die sich nicht für eine DBS eignen (Co-Morbiditäten, Alter, bildgebende Kontraindikationen etc.)

Ein ausreichendes subkutanes Fettgewebe ist wichtig, da sehr schlanke Patient:innen häufiger Hautprobleme an der Infusionsstelle entwickeln.

Empfehlungen zum Hautmanagement

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Infusionsstelle.

Präventive Maßnahmen (Hygiene, regelmäßiger Wechsel, Feuchtigkeitspflege, topische Kortikosteroide) sollten vor Therapiebeginn besprochen und fest etabliert werden.

Eine enge Schulung von Patient:innen und Pflegepersonen ist essenziell.

Empfehlungen für die klinische Praxis

Begleitmedikation sorgfältig prüfen:

Dopaminagonisten, MAO-B- und COMT-Hemmer können je nach klinischer Situation beibehalten, reduziert oder abgesetzt werden.

Ziel ist eine möglichst einfache Therapie, um Nebenwirkungen und Interaktionen zu minimieren.

Empfehlungen für die klinische Praxis

Monitoring & Nachsorge:

Regelmäßige Verlaufskontrollen sind nötig, um Dosisanpassungen, Hautmanagement und eventuelle Nebenwirkungen zeitnah zu erkennen.

Digitale Monitoringtools (Bewegungssensoren, Apps) können hilfreich sein, um Fluktuationen objektiv zu erfassen.

Fazit: weiterführende Therapieverfahren

- Es existieren keine randomisierten kontrollierten Vergleichsstudien
- Vergleichbare Wirkung hinsichtlich der Reduktion von Off-Zeiten
- Unabhängigkeit von den Mahlzeiten/der Nahrungsaufnahme
- Auswahl in Abhängigkeit von Präferenz des Patienten, Erfahrung des Arztes, Umfeld des Patienten, Verfügbarkeit der Systeme etc....

Fazit: nicht motorische Symptome

- Nicht motorische Symptome kommen in allen Krankheitsstadien vor
(häufig schon in sehr frühen Stadien)
- müssen genauso aufmerksam wie motorische Symptome betrachtet und so gut wie möglich behandelt werden
- Nicht-motorischen Schwankungen können unabhängig von der Motorik auftreten
- Können auch nur vorübergehend, z.B. in off-Phasen auftreten
- Therapieoption:
 - Optimierung der Parkinson-Medikation
 - spezifische Therapieoptionen
 - körperliche Aktivität

Take Home

1. Die Parkinson Erkrankung kann auf verschiedene Art und Weise beeinflusst und behandelt werden.
2. Dies beschränkt sich nicht nur auf die orale medikamentöse Therapie.
3. Eine gute medikamentöse Einstellung ist aber oft die Grundlage des Gelingens aktivierender Therapien.
4. Ziel ist eine individuell auf den Patienten angepasste Optimierung der verschiedenen Therapieoptionen.

Vielen Dank für
die
Aufmerksamkeit!

Für Fragen stehe ich gerne zur
Verfügung!

Rahel.Mueller@uk-augsburg.de



