

len allerdings bisher. In England wurde daher eine große nicht verblindete, randomisierte kontrollierte Studie begonnen, in die 1 721 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen aufgenommen wurden, bei denen Carbamazepin eine Behandlungsalternative darstellte. Die Patienten wurden zu gleichen Teilen auf Carbamazepin, Gabapentin (z. B. Neurontin®), Lamotrigin (z. B. Lamictal®), Oxcarbazepin (Timox®, Trileptal®) und Topiramat (Topamax®) randomisiert. Die Patienten wurden nach 3, 6 und 12 Monaten und anschließend einmal pro Jahr im Krankenhaus nachuntersucht. Es gab zwei primäre Zielkriterien:

- Die Zeit von der Randomisierung bis zum Versagen der Therapie definiert als Absetzen der Studienmedikation, weil entweder keine Anfallskontrolle erfolgte oder Nebenwirkungen auftraten oder ein weiteres Antikonvulsivum hinzugegeben wurde
- Anteil der Patienten, der über ein Jahr anfallsfrei blieb

Die Behandlung erstreckte sich über maximal sechs Jahre und betrug im Mittel etwas mehr als drei Jahre. Für den ersten primären Endpunkt war Lamotrigin signifikant besser wirksam als Car-

bamazepin, Gabapentin und Topiramat und hatte eine vergleichbare Wirkung wie Oxcarbazepin. Für den zweiten Endpunkt war Carbamazepin signifikant besser als Gabapentin und tendenziell besser wirksam als Lamotrigin, Topiramat und Oxcarbazepin.

Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen waren am häufigsten bei Gabe von Carbamazepin und Topiramat und am seltensten bei Gabe von Lamotrigin und Gabapentin. Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass Patienten mit fokalen Anfällen in der Primärtherapie zunächst mit Lamotrigin behandelt werden sollten.

Kommentar

Das englische Gesundheitssystem stellt immer wieder umfangreiche Mittel zur Verfügung, um klinisch wichtige Fragestellungen in großen prospektiven Studien zu untersuchen. Für ein Gesundheitssystem ist es außerordentlich wichtig, zu wissen, welches Antiepileptikum in der Primärtherapie fokaler Anfälle bei Patienten, die keine Kombinationstherapie benötigen und die üblicherweise beim niedergelassenen Neurologen oder Nervenarzt be-

treut werden, auf der einen Seite die beste Wirksamkeit und auf der anderen Seite die wenigsten Nebenwirkungen hat. Um diese Frage zu beantworten ist es nicht notwendig, Plazebo-kontrollierte Studien durchzuführen, sondern es genügt, randomisierte Studien mit großen Patientenzahlen über große Zeiträume durchzuführen. Alle diese Bedingungen werden von der vorliegenden Studie erfüllt. Es zeigt sich relativ eindrucksvoll, dass Lamotrigin bei relativ wenigen Nebenwirkungen die beste Wirksamkeit hat. Es löst damit als Antiepileptikum der ersten Wahl Carbamazepin ab. Die moderneren Antiepileptika schneiden schlechter ab: Gabapentin wegen geringerer Wirksamkeit und Topiramat wegen vermehrter Nebenwirkungen.

Quelle

Marson AG, et al., on behalf of the SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000–15.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Parkinson-Krankheit

Rauchen und Coffeinkonsum als Schutzfaktoren?

In einer familienbasierten Fall-Kontroll-Studie bestätigten sich Ergebnisse von bevölkerungsbasierten Studien, denen zufolge Rauchen und Coffeinkonsum vor dem Ausbruch der Erkrankung schützen. Kein protektiver Effekt ließ sich für die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika feststellen.

Bevölkerungsbasierte Querschnittstudien geben Hinweise auf einen protektiven Effekt von Zigarettenrauchen, Coffeinkonsum und die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika gegenüber der klinischen Manifestation einer Parkinson-Erkrankung. In Familienstudien wurde ein möglicher Zusammenhang bisher kaum untersucht. Solche Daten sind aber beispielsweise für Untersuchungen zu genetischen Zusammenhängen einzelner Krankheits-

entitäten von Interesse, denn für die genetischen Analysen ist es wichtig, bestimmte Verhaltensmuster in den Familien zu erkennen und gegebenenfalls auf diese Parameter zu adjustieren. Aus diesem Grund wurde jetzt am Institut für Humangenetik in Miami (Florida/USA) eine familienbasierte Fall-Kontroll-Studie zur Assoziation zwischen einer Parkinson-Erkrankung und den Parametern Rauchen, Coffeinkonsum und Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogisti-

ka (Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen) durchgeführt.

Methoden

356 Parkinson-Patienten und 317 Familienangehörige (überwiegend Geschwister) machten in einem strukturierten Telefoninterview qualitative und quantitative Angaben über ihre Rauchgewohnheiten in der Vergangenheit, ebenso über den Konsum von Kaffee und anderen Coffein-haltigen Getränken sowie die Einnahme der genannten Schmerzmittel. Die statistischen Zusammenhänge zwischen diesen verschiedenen Faktoren und einer Parkinson-Erkrankung wurden berechnet.

Ergebnisse

Studienteilnehmer mit einer Parkinson-Erkrankung berichteten signifikant seltener als die nicht erkrankten An-

gehörigen, jemals geraucht zu haben (Odds-Ratio=0,56, 95%-Konfidenzintervall 0,41–0,78). Zusätzliche Einflussgrößen aus dem Bereich Rauchen wie Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, Dauer des Zigarettenkonsums in Jahren und Inhalationstiefe ergaben ebenfalls inverse Zusammenhänge mit einer Parkinson-Erkrankung ($p < 0,05$) und intensitätsabhängige Trends bei den Odds-Ratios ($p < 0,005$).

Ansteigende Mengen von Kaffee- konsum waren ebenfalls negativ mit einer Parkinson-Erkrankung assoziiert (Trend-Test $p = 0,05$). Noch deutlicher war der Zusammenhang für den gesamten Coffeinkonsum, also unter Berücksichtigung von Tee und Coffein-haltigen Softdrinks: Inverse Assoziationen zeigten sich mit steigender Dosis (Trend $p = 0,009$) und Intensität („Tassenjahre“, Trend $p = 0,01$) des Coffeinkonsums. Der Konsum großer Coffeinemengen (> 2 Tassen Coffein-haltiger Kaffee pro Tag) in der Vergangenheit wurde von Parkinson-Patienten signifikant seltener berichtet als von nicht Erkrankten (Odds-Ratio=0,58, 95%-Konfidenzintervall 0,34–0,99).

Beim Verbrauch von nichtsteroidalen Antiphlogistika ergab sich kein statis-

tischer Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung.

Fazit und Diskussion

In der familienbasierten Fall-Kontroll-Studie ergaben sich inverse statistische Zusammenhänge zwischen Rauchen und Coffeinkonsum und dem Auftreten einer Parkinson-Erkrankung. Damit werden die Ergebnisse früherer epidemiologischer Studien gestützt. Kein Zusammenhang ergab sich dagegen zwischen einer Parkinson-Erkrankung und der Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika, obwohl Befunde aus anderen Studien auf einen solchen Zusammenhang hingedeutet hatten.

Eine entsprechende Empfehlung an die Bevölkerung wird man aus diesen Ergebnissen sicher nicht ableiten. Doch sind sie wichtig für die Planung und Auswertung zukünftiger Genetik-Studien zur Parkinson-Erkrankung, in denen Rauchen und Coffein als wichtige Kovariablen berücksichtigt werden sollten.

Als Ursache für die Zusammenhänge kommen unter anderem neuroprotektive Effekte von Nicotin und Coffein in Frage. Diskutiert wird auch eine Aversionshypothese, wonach Parkinson-Pa-

tienten Nicotin und Coffein bereits in einem Zeitraum von bis zu zehn Jahren vor Ausbruch der Erkrankung meiden, weil deren Effekt auf das Belohnungssystem infolge früher neurodegenerativer Veränderungen ausbleibt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der auch die Gewohnheiten bis zu 20 Jahren vor Krankheitsausbruch erfragt wurden, unterstützt diese Hypothese allerdings nicht.

Insgesamt darf nicht vergessen werden, dass der neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung eine hochkomplexe Ätiologie und Pathophysiologie zugrunde liegt, bei der auch statistisch einwandfrei belegte Umwelteinflüsse auf den Krankheitsausbruch bei genetisch vorbelasteten Individuen wahrscheinlich nur Marker bzw. Surrogatparameter darstellen.

Quelle

Hancock DB, et al. Smoking, caffeine, and non-steroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson disease. Arch Neurol 2007;64:576–80.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Parkinson-Krankheit

Lange beweglich mit früher Kombinationstherapie

Unter frühzeitiger Kombinationstherapie mit einem MAO-B-Hemmer, einem NMDA-Antagonisten und einem Dopaminagonisten, aber ohne Levodopa blieben Parkinson-Patienten über Jahre hinweg gut beweglich. Die Ergebnisse der Behandlung von 141 Patienten einer neurologischen Praxis wurden im März dieses Jahres beim 5. Deutschen Parkinson-Kongress vorgestellt.

Bei initialer Behandlung einer Parkinson-Krankheit mit Levodopa kommt es nach wenigen Jahren zu Levodopa-induzierten Dyskinesien. Schon mehrfach wurde gezeigt, dass die Dyskinesien seltener bzw. später auftreten, wenn statt mit Levodopa initial mit einem Dopaminagonisten behandelt wird. Noch effektiver ist möglicherweise eine Kom-

bination von mehreren Wirkstoffen, die nach experimentellen Befunden ein neuroprotektives Potenzial haben. In einer neurologischen Praxis wurde bei 141 Patienten mit einer SPECT-gesicherten Diagnose einer Parkinson-Krankheit innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung eine Behandlung mit folgendem Regime begonnen:

- Selegilin 7,5 mg/d für drei Wochen
- Ab Woche 4 zusätzlich Amantadinsulfat 200 mg/d, bei Ruhetremor alternativ Budipin 10 mg/d
- Dopaminagonist, individuelle Auswahl und Dosistitration (in den meisten Fällen Pramipexol, Cabergolin oder Pergolid)

Zur Diagnose und Verlaufskontrolle dienten die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und standardisierte Videoaufzeichnungen.

Nach 5- bis 10-jähriger Behandlung erhielten 120 Patienten noch diese Kombinationstherapie. Die durchschnittliche Tagesdosis der am häufigsten eingesetzten Dopaminagonisten betrug dabei 4,3 mg Pergolid ($n = 28$), 7,7 mg Cabergolin ($n = 38$) und 2,7 mg Pramipexol ($n = 42$). Bei 21 Patienten (davon 12 mit Pramipexol als Dopaminagonist) wurde