

**Im Zweifelsfall langsam eindosieren**

In der ambulanten Versorgung werden Antiepileptika im Regelfall langsam eindosiert, während man stationär meist versucht, bis zur Entlassung einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel zu erreichen. Auch Bauer plädiert – nicht nur beim Lamotrigin – für ein vorsichtiges Aufdosieren, da die Patienten es besser vertragen und sich besser an die Medikation gewöhnen.

Trotzdem gibt es Situationen, in denen in der Praxis ein rasches Eingreifen an-

gezeigt ist, beispielsweise bei repetitiven Anfällen. Hier können Levetiracetam und Topiramamat „punktuell rasch“ eingesetzt werden, so Bauer. Eine neue Studie am Epilepsiezentrum Kork zeigt, dass man hier mit initial 100 mg/d Topiramamat beginnen kann und die Dosis über die folgenden drei Tagen um weitere 100 mg steigern kann, ohne dass im Vergleich zu einer Niedrigdosis-Gruppe deutlich höhere Nebenwirkungen oder Abbruchraten beobachtet wurden. Zum Einsatz von Topiramamat beim refraktären

Status epilepticus gibt es mehrere nicht-kontrollierte Studien. Dort wurden Dosierungen zwischen 400 und 1600 mg über eine Nasen-Schlund-Sonde appliziert, die Wirkung trat innerhalb von Stunden bis Tagen ein.

**Quelle**

Prof. Dr. med. Jürgen Bauer, Bonn, Symposium „Impulse in der Epilepsiebehandlung“, Düsseldorf, 16. bis 17. März 2007, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München

**Therapie der Parkinson-Krankheit****Von Atropa belladonna bis zur Gentherapie**

**Die Pharmakotherapie der Parkinson-Krankheit begann mit anticholinerg wirkenden Pflanzenextrakten und ist derzeit vor allem eine dopaminerge, symptomatische Therapie. Neue Forschungsansätze bieten möglicherweise die Chance auf eine krankheitsmodifizierende Therapie. Einen Überblick über die Parkinson-Therapie von gestern bis morgen gab ein Satellitensymposium der Firma Boehringer-Ingelheim beim Deutschen Parkinson-Kongress im März 2007 in Ulm.**

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts wurden zur Therapie des Parkinson-Syndroms zunächst *anticholinerg* wirkende Pflanzenextrakte, zum Beispiel von *Atropa belladonna* (Tollkirsche) und *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut) eingesetzt, später vor allem die isolierten Alkaloide (Atropin, Scopolamin) als wirksame Bestandteile der Pflanzenextrakte. Noch am Ende des Zweiten Weltkriegs war dies die vorherrschende Therapie. Ebenfalls seit dem 19. Jahrhundert verwendete man Extrakte aus *Peganum harmala* (Steppenraute) und der Liane *Banisteria caapi* und später die darin enthaltenen Alkaloide Harmin und Harmalin; diese wirken als Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmer, was allerdings erst 1958 aufgeklärt wurde. In den 1950er Jahren wurden dann auch Antihistaminika wie Bamipin oder Chlorphenoxamin eingesetzt.

**Gegen das Dopamin-Defizit**

Einen Durchbruch stellte die Einführung von *Levodopa* in den 1960er Jahren dar, mit dem nun statt der Hemmung

des relativen cholinergen Überschusses eine Substitution des Dopamin-Mangels möglich wurde. Die Entwicklung der ergolinen und nicht-ergolinen *Dopaminagonisten* sowie der MAO-Hemmer und der Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer erweiterte das Therapiespektrum.

Unter der Behandlung mit *Levodopa* kommt es vor allem bei jüngeren Patienten nach einigen Jahren zu motorischen Komplikationen (Dyskinesien, Wearing-off, On-off-Fluktuationen). Dieses Risiko ist geringer, wenn als Ersttherapie ein *Dopaminagonist* eingesetzt wird, wie zum Beispiel für *Pramipexol* (Sifrol®) im Vergleich mit *Levodopa* in der CALM-PD-Studie nachgewiesen wurde. Motorische Komplikationen lagen hier nach zwei Jahren bei 28 % (*Pramipexol*) versus 51 % (*Levodopa*) vor, nach vier Jahren bei 51 % versus 74 %.

Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung können zur Beherrschung der motorischen Symptome invasive Verfahren erforderlich werden, um eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation zu er-

reichen (Duodopa- oder Apomorphin-Pumpe oder tiefe Hirnstimulation).

Mit zunehmender Krankheitsdauer nehmen aber auch *nichtmotorische Symptome* an Bedeutung zu, zum Beispiel kognitive Defizite oder Depressionen. Zur Behandlung der *Parkinson-Demenz* ist der Butyrylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin (Exelon®) zugelassen. Zur Behandlung von *Depressionen* im Rahmen der Parkinson-Krankheit können Antidepressiva eingesetzt werden, aber auch *Pramipexol* hat eine antidepressive Wirkkomponente. Das zeigte sich zum Beispiel in einer offenen multizentrischen Studie, in der depressive Parkinson-Patienten – noch ohne motorische Komplikationen – über 14 Wochen mit 1,5–4,5 mg/d *Pramipexol* oder mit 50 mg/d *Sertralin* (z. B. Zoloft®) behandelt wurden. Die Depressionsschwere gemäß Hamilton-Depressionsskala (HAMD) nahm in beiden Behandlungsgruppen deutlich ab, einen HAMD-Wert < 8 erreichten sogar signifikant mehr Patienten mit *Pramipexol*-Behandlung.

Bei allen Therapiefortschritten darf allerdings nicht vergessen werden, dass die Langzeitprognose der Parkinson-Krankheit nach wie vor schlecht ist. Daten gibt es zum Beispiel aus der Langzeitbeobachtung von Patienten, die an einer Studie zum Wirksamkeitsvergleich von *Bromocriptin* und *Levodopa* teilgenommen hatten. Nach 15 bis 18 Jahren zeigten von den 52 verbliebenen Patienten 84 % kognitive Defizite, 48 % Demenz, 50 % Halluzinationen und 50 % Depression. Stürze kamen bei 81 % der

Patienten vor, Schluckstörungen bei 50 %, orthostatische Hypotension bei 35 %. Zwei Fünftel der Patienten lebten in Pflegeeinrichtungen. Angesichts der ungünstigen Prognose ist es eine wichtige Aufgabe des Arztes, dem Patienten dabei zu helfen, mit der Krankheit leben zu lernen.

### Neue Therapieansätze

Die bisherigen Therapien sind symptomatisch. Teilweise wird auch eine neuroprotektive Wirkung, also ein Schutz vor dem Neuronenuntergang diskutiert. Ein Wunschziel der Therapie ist, bereits degenerierte dopaminerge Neuronen wiederherzustellen, also das Gehirn zur *Selbstreparatur* zu befähigen. Versuche gibt es außerdem zum *Ersatz* untergegangener Neuronen.

Teilungsfähige adulte Neuronen wurden beim Menschen in der subventrikulären Zone und im Hippocampus nachgewiesen. In den für die Parkinson-Krankheit relevanten Strukturen, dem Striatum und der Substantia nigra, gibt es aber nach derzeitiger Kenntnis keine Neuro-

genese. Zwar wurden bei Primaten nach einer MPTP-Vergiftung neue dopaminerge Neuronen gefunden, diese waren allerdings durch Transdifferenzierung vormals GABAerger Interneuronen entstanden.

Zur *Transplantation* dopaminergere Vorläuferzellen aus dem Mittelhirn menschlicher Föten wurden zwei kontrollierte Studien durchgeführt. Die Vorläuferzellen wurden in das Striatum transplantiert, um hier am Ort der mangelnden dopaminergen Stimulation Dopamin freizusetzen. Die Transplantation hatte allerdings nur mäßigen klinischen Erfolg und war mit Nebenwirkungen wie Blutungen und Dyskinesien verbunden. Zudem wirft die Gewinnung der transplantierten Zellen aus abgetriebenen Föten ethische Fragen auf. Die Suche gilt besser geeigneten Zellen (Stammzellen) und Wegen zu einer besseren Integration des Transplantats.

Vielversprechender ist die Suche nach *neuroprotektiven, krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen*. Eine von zahlreichen untersuchten Möglichkeiten ist

die *Gentherapie*, die dazu dienen kann, bestimmte Gene zu hemmen oder zu substituieren. So wurde in aktuellen Untersuchungen Mäusen mithilfe von Adeno-assoziierten Viren das Gen für NADH-Chinonoxido-reductase (Ndi1) aus *Saccharomyces cerevisiae* oder das Gen für das Onkoprotein Akt/PKB, einen neurotrophen Faktor, beigebracht. Diese Behandlung schützte die Tiere vor den neurotoxischen Wirkungen von MPTP beziehungsweise 6-Hydroxydopamin. Bis zu einer möglichen Anwendung dieser Prinzipien am Menschen sind aber noch viele Versuche erforderlich.

### Quelle

Prof. Dr. Peter Riederer, Würzburg, Priv.-Doz. Dr. med. Georg Ebersbach, Beelitz, Priv.-Doz. Dr. med. Günter Höglinger, Marburg, Satellitensymposium „Parkinsontherapie – von gestern bis morgen“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des 5. Deutschen Parkinson-Kongresses, Ulm, 8. März 2007.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,  
Stuttgart

## Schizophrenie

### Rezidivprophylaxe mit Paliperidon ER

**Das atypische Antipsychotikum Paliperidon in einer oralen Formulierung mit verzögerter Freisetzung (extended release, ER) kann mit Erfolg in der Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie eingesetzt werden. Ergebnisse einer entsprechenden Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie und weitere neue Daten zur Wirkung von Paliperidon wurden bei zwei Presseworkshops der Firma Janssen-Cilag vorgestellt.**

Die Wirksamkeit von Paliperidon ER bei akuten Episoden einer Schizophrenie wurde in drei 6-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen (s. *Psychopharmakotherapie* 2006;13:265–7). Neben einer signifikanten Besserung der klinischen Symptomatik über den untersuchten Dosisbereich von 3 bis 15 mg/d wurde dabei auch eine Verbesserung des persönlichen und sozialen Funktionsniveaus (PSP-Skala) erreicht.

Die *rezidivprophylaktische* Wirksamkeit von Paliperidon ER in der Erhaltungs-

therapie wurde in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. In die Studie wurden zunächst 530 Patienten in einer akuten Episode einer (seit mindestens einem Jahr bestehenden) Schizophrenie aufgenommen. Unter stationären Bedingungen wurden sie offen auf Paliperidon ER in einer Dosis zwischen 3 und 15 mg/d eingestellt (ausgehend von 9 mg/d). Diese Run-in-Phase dauerte 8 Wochen. Wenn die Patienten unter einer Dosis mindestens zwei Wochen stabil blieben, wurden sie anschließend mit dieser Dosis für sechs

Wochen ambulant weiterbehandelt (Stabilisierungsphase). Dann erfolgte zum Nachweis der rezidivprophylaktischen Wirkung die Randomisierung für die *Doppelblindphase*, in der die Patienten entweder weiter Paliperidon in flexibler Dosierung oder Placebo einnahmen. Diese Phase dauerte gemäß Studienprotokoll bis zu 24 Wochen nach Randomisierung des letzten Teilnehmers oder bis zum 86. Rückfall, mit einer geplanten Zwischenanalyse nach dem 43. Rückfall.

Bereits bei der Zwischenanalyse war die rückfallprophylaktische Wirkung von Paliperidon ER eindeutig; die ersten 43 Rückfälle betrafen 29 von 55 (53 %) Placebo-behandelten Patienten, aber nur 14 von 56 (25 %) Paliperidon-behandelten Patienten. Nach Auswertung dieser 43 Fälle wurde die Doppelblindstudie abgebrochen (etwa dreieinhalb Monate nach Registrierung des 43. Rückfalls); die Intention-to-treat-Analyse für alle 205 bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patienten bestätigte den Unter-