

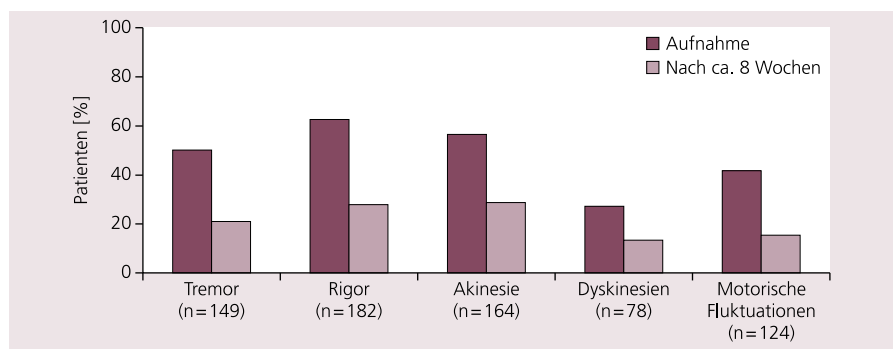
allein zur abendlichen Einnahme verordnet, um nächtliche Akinesien und frühmorgendliche Dystonie zu reduzieren. Auch schlafbezogene Symptome, wie Ein- und Durchschlafstörungen, nächtliche Atempausen, Krämpfe und Nykturie, lassen sich damit therapeutisch beeinflussen.

In einer Anwendungsbeobachtung mit 294 Patienten wurde retardiertes Levodopa/Carbidopa zur *Tagestherapie* eingesetzt. Die Patienten litten an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und hatten zuvor Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer erhalten. Wegen motorischer Fluktuationen (leichte Peak-Dose-Dyskinesien, End-of-Dose-Akinesien) wurden sie auf ein Levodopa-Retardpräparat umgestellt und acht Wochen lang beobachtet. Andere Parkinson-Medikamente wurden nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes beibehalten, in der Dosierung angepasst oder reduziert.

Zur Beurteilung der Kardinalsymptome sowie Fluktuationen und Lebensqualität wurden die Patienten mit einem standardisierten Erfassungsbogen von ihren behandelnden Ärzten befragt. Die Schlafqualität wurde mit der Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) von den Patienten selbst erfasst. Anhand von 15 Fragen (Items) beurteilten sie ihre Schlafstörungen auf einer visuellen Analogskala mit Werten zwischen 0 (schwere Symptomatik) und 10 (keine Schlafstörung).

Am Ende der Beobachtungsperiode erhielten 94 % der teilnehmenden Patienten retardiertes Levodopa gegenüber 27 % vor Umstellung der Medikation. Die mittlere effektive Gesamtdosis (Levodopa Retard + Standard) bezogen auf das Gesamtkollektiv lag bei 360,8 mg/d nach Umstellung im Vergleich zu 348,5 mg/d vor Änderung der Medikation. Fast zwei Drittel der Patienten bekamen zusätzlich eine morgendliche Dosis eines unretardierten Levodopa-Präparats („Kick-Start“), um den verzögerten Wirkungseintritt des morgens verabreichten retardierten Levodopas auszugleichen.

Nach der Umstellung der Medikation auf eine retardierte Levodopa-Formu-



**Abb. 1.** Leitsymptome des Parkinson-Syndroms nach Umstellung auf morgendliche Einnahme von retardiertem Levodopa. Dargestellt ist jeweils der Anteil der Patienten mit mäßigen bis sehr starken Symptomen.

lierung zeigte eine Mehrzahl der Patienten eine deutliche Reduktion der Symptome Akinesie, Rigor und Tremor. Ebenso verminderten sich motorische Fluktuationen und schmerzhafte Dyskinesien zugunsten Phasen guter Beweglichkeit (**Abb.1**).

In der Selbstbeurteilung der Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des *Nachtschlafs* verbunden mit einem deutlichen Anstieg der *Lebensqualität* und *Alltagskompetenz*, da die Schlaf-assoziierten Parameter (z. B. plötzliches Einschlafen, Schmerzen in den Beinen/Armen nach dem Aufwachen, Inkontinenz), die tagsüber von

Bedeutung sind, sich verringerten. Die untersuchenden *Ärzte* schätzten die *Lebensqualität* bei fast 80 % der Patienten höher ein als zu Beginn der Untersuchung. Die Verträglichkeit der retardierten Levodopa-Formulierung wurde bei ebenfalls fast 80 % der Patienten als sehr gut oder gut beurteilt.

**Quelle**

Trenkwalder C, et al. Retardiertes L-Dopa in der Tagestherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms [Poster]. 4. Deutscher Parkinson-Kongress, Frankfurt/M., 3. bis 5. März 2005.

*Dr. Christiane Potz-Biedermann, Tübingen*

**Parkinson-Krankheit**

**Welchen Einfluss hat die LRRK2-Mutation auf die Erkrankung?**

**Eine Mutation im LRRK2-Gen, das für die Kinase Dardarin kodiert, ist für etwa 5 bis 6 % der familiär bedingten und 1 bis 2 % der sporadisch auftretenden Fälle der Parkinson-Erkrankung verantwortlich.**

Die Parkinson-Erkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz mit einer Häufigkeit von mehr als 1 % im Alter von über 65 Jahren. Die Krankheits-Ursache bleibt in den meisten Fällen unbekannt. Etwa 15 bis 20 % der Patienten weisen eine positive Familiengeschichte bei Verwandten ersten Grades auf, was darauf schließen lässt, dass die *Gene* eine Rolle spielen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Gene entdeckt, die an der autoso-

mal rezessiven Parkinson-Erkrankung (z. B. Parkin, DJ-1 und Pink1) oder bei autosomal dominanten Formen (z. B.  $\alpha$ -Synuclein, UCHL1 und NR4A2) beteiligt sind.

Ein neues Kapitel in der Parkinson-Forschung begann 2002, als zunächst in einer einzigen japanischen Familie auf dem Chromosom 12p die *PARK8*-Stelle entdeckt wurde. PARK8 wurde etwas später auch bei mindestens zwei Familien in Kanada und den USA nachgewiesen, woraus auf ein häufigeres

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Vorkommen bei autosomal dominanter Parkinson-Erkrankung geschlossen wurde. Vor kurzem wurde dann das entsprechende Gen *LRRK2* (leucine-rich repeat kinase 2) mit verschiedenen Mutationen identifiziert.

*LRRK2* kodiert für ein Protein, das nach dem baskischen Wort für Tremor „dardara“ als *Dardarin* bezeichnet wird; es enthält verschiedene Domänen, darunter die katalytische Domäne einer Tyrosinkinase. *Dardarin* ist somit die erste bekannte *Kinase*, die an der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung beteiligt ist. Kennzeichnend für *LRRK2-Mutationen* sind die typischen klinischen Merkmale der Parkinson-Erkrankung und die variable Neuropathologie. Das Alter bei Krankheits-Manifestation schwankt zwischen 35 und 78 Jahren, aber alle Patienten zeigen die Hauptmerkmale der Erkrankung (Steifheit, Bradykinesie, Ruhetremor mit einseitigem Beginn), sprechen gut auf Levodopa an und weisen häufig behandlungsinduzierte Dyskinesien auf. Dagegen variieren die pathologischen Marker der Erkrankung selbst innerhalb derselben Familie, obwohl die dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra immer in Verbindung mit Gliose degenerieren. Einige Patienten zeigen das pathologische Kennzeichen der Parkinson-Erkrankung, die  $\alpha$ -Synuclein-positiven Lewy-Körper im Gehirnstamm. Bei anderen sind die Lewy-Körper wei-

ter verbreitet, sogar im Kortex, wieder andere weisen eine Tau-Pathologie und keine Lewy-Körper auf. Es gibt auch Patienten ohne  $\alpha$ -Synuclein- oder Tau-Anomalien (nigrale Degeneration ohne unverwechselbare histopathologischen Befunde).

Vor kurzem veröffentlichten drei verschiedene Arbeitsgruppen Ergebnisse über *Gly2019Ser-Mutationen* im *LRRK2*-Gen, wobei am Codon 2019 die Aminosäure Glycin durch die Aminosäure Serin ersetzt wird. Diese Mutation, die in früheren Untersuchungen nicht entdeckt worden war, wurde in mehreren neuen Familien aus verschiedenen Populationen gefunden und scheint eine wichtige Ursache für die Parkinson-Erkrankung zu sein.

Eine Arbeitsgruppe fand die *Gly2019Ser-Mutation* bei 20 von 358 Familien aus Nordamerika mit familiärer Parkinson-Erkrankung, einschließlich eines Falls mit einer homozygoten Form. Ein weiteres Team wies die Mutation bei vier von 61 Familien mit Parkinson-Erkrankung in Europa und Brasilien nach, eine dritte Arbeitsgruppe entdeckte die Mutation bei acht von 482 offensichtlich sporadisch auftretenden Fällen, bei drei davon konnte eine positive Familiengeschichte hergestellt werden.

Die *Gly2019Ser-Mutation* ist nach derzeitigem Kenntnisstand für etwa 5 bis 6% der familiären und 1 bis 2% der

offensichtlich sporadisch auftretenden Fälle der Parkinson-Erkrankung verantwortlich.

Bevor diese Befunde mit Hilfe der Molekulargenetik in klinische Screening-Tests umgesetzt werden, mit denen Mutationsträger identifiziert werden können, gibt es noch viele offene Fragen zu klären, wie die nach den verschiedenen Phänotypen der Mutation, dem unterschiedlichen klinischen Spektrum der Parkinson-Erkrankung oder den asymptomatischen Trägern. Ohne eine wirksame präventive Therapie bietet ein Test auch keinen direkten Nutzen für den Patienten. Obwohl die *LRRK2*-Mutation weit davon entfernt ist, alle autosomal dominanten Fälle der Parkinson-Erkrankung erklären zu können, eröffnet sie die Chance, neue Erkenntnisse über die Pathologie der Parkinson-Erkrankung zu gewinnen und neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

#### Quellen

- Brice A. How much does dardarin contribute to Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:363-4.  
 Nichols WC, et al. Genetic screening for a single common *LRRK2* mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:410-2.  
 Di Fonzo A, et al. A frequent *LRRK2* gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:412-5.  
 Gilks WP, et al. A common *LRRK2* mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:415-6.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,  
Holzgerlingen

## Bipolare Störungen

### Indikationserweiterung für Valproinsäure

**2005 hat das BfArM ein lange bestehendes Hindernis für den – erstattungsfähigen – Einsatz von Valproinsäure als Stimmungsstabilisierer beseitigt. Die Erweiterung der Indikation von der Epilepsitherapie auf die „Behandlung von akuten Manien und Prophylaxe bipolarer Störungen“ gilt für die Verordnung von Retard-Valproinsäure, z. B. in Form von Retard-Minitabletten.**

Die Erkenntnisse um den stimmungsstabilisierenden Effekt von Valproinsäure sind fast ebenso alt wie das Wissen um die antikonvulsive Wirksamkeit der Substanz. Die ersten klinischen Erfahrungen wurden bereits 1966 publiziert.

Heute hat die Valproinsäure in einigen Ländern wie beispielsweise den USA sogar den „Goldstandard“ Lithium vom Platz eins in der Verordnungshäufigkeit bei der Indikation bipolare Störungen verdrängt.

Grundlage für den breiten Einsatz sind eine Vielzahl von kontrollierten Studien und Erfahrungsberichten zur zuverlässigen Wirksamkeit bei *akuten Manien*. Auch für die *Langzeittherapie* gibt es Daten, die zeigen, dass Valproinsäure mindestens ebenso gut wie Lithiumsalze vor einer manischen oder depressiven Exazerbation schützt.

Bewährt hat sich Valproinsäure insbesondere bei vermeintlich *atypischen* oder *schweren Verläufen*. Darunter fallen unter anderem das gleichzeitige Vorhandensein von manischen und depressiven Symptomen oder der sehr schnelle Wechsel von „Hoch-“ und „Tiefphasen“.