

Parkinson-Krankheit

Pramipexol als Option bei Depressionen

Depressionen bei Parkinson-Patienten werden oft nicht erkannt und dementsprechend unzureichend behandelt. Zur medikamentösen Therapie bei dieser Patientengruppe gibt es nur wenig Daten. Der Dopamin-Agonist Pramipexol (Sifrol®) hat bei Patienten mit oder ohne Parkinson-Syndrom antidepressive Wirkungen gezeigt.

Schätzungsweise 40 bis 50 % der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom leiden an Depressionen. Allerdings wird die Depression in vielen Fällen nicht erkannt. Dazu trägt bei, dass wichtige Depressionssymptome nicht von Parkinson-Symptomen zu unterscheiden sind, wie zum Beispiel verkürzter Nachtschlaf und Tagesmüdigkeit, psychomotorische Hemmung, Hypomimie, Gedankenverarmung und Denkhemmung. Im Vergleich zu Depressionen im Rahmen affektiver Störungen überwiegen bei *depressiven Parkinson-Patienten* Dysphorie, Gereiztheit, Traurigkeit, Pessimismus und Suizidgedanken, seltener beobachtet man bei ihnen Schuld-, Bestrafungs- oder Versagensgefühle, Wahn, Halluzinationen und Suizidhandlungen.

Zur *medikamentösen Therapie* der Depression bei Parkinson-Patienten werden trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer eingesetzt. Allerdings gibt es nur wenig gesicherte Daten zu deren Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe. Als wahrscheinlich wirksam gelten Nortriptylin und SSRI. *Parkinson-Therapien* bessern die Symptome nicht; Levodopa kann sogar zu einer Zunahme von Angst und Depressivität in den Off-Phasen führen, und die tiefe Hirnstimulation verursacht bei den meisten Patienten eine vorübergehende, zum Teil erhebliche Depression.

Den Dopamin-D₃-Rezeptoren im mesolimbischen System wird eine Rolle bei der Entstehung von Depression und Anhedonie zugesprochen. *Pramipexol* (Sifrol®) bindet selektiver als andere Dopamin-Agonisten an D₃-Rezeptoren. Dies wird als Erklärung für seine antidepressive und antianhedone Wir-

kung herangezogen, die in verschiedenen Untersuchungen beobachtet wurde. So zeigte sich in einer multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie mit 174 Patienten mit *unipolarer Depression* (Major Depression) eine *dosisabhängige* antidepressive Wirkung.

Eine günstige Wirkung von Pramipexol auf Depressionen im Rahmen einer *Parkinson-Krankheit* zeigte sich unter anderem in einer Anwendungsbeobachtung mit 657 Patienten. Nach neunwöchiger Behandlung mit durchschnittlich 1,05 mg/Tag Pramipexol war die Zahl der Patienten mit leichter oder mäßig ausgeprägter Depression von etwa 300 bzw. knapp 150 auf etwa 250 bzw. 50 gesunken, die Zahl der Patienten ohne Depression war dementsprechend von etwa 200 auf etwa 350 gestiegen. Eine sehr deutliche Besserung war in Bezug auf die *Anhedonie* zu beobachten. Unter einfachblinden Bedingungen wurde die

antidepressive Wirkung von Pramipexol und *Sertralin* bei 67 Parkinson-Patienten verglichen. Nach 7- bis 12-wöchiger Behandlung mit täglich 1,05 bis 3,15 mg Pramipexol oder 50 mg Sertralin war der Hamilton-Depressionsscore (HAMD₁₇) in beiden Gruppen ähnlich stark gesunken, die Ansprechraten (mindestens 50%ige Abnahme des HAMD₁₇-Scores) betrug in beiden Gruppen etwa 60 %. Eine *Remission* (HAMD₁₇ < 8) wurde von etwa 55 % in der Pramipexol-Gruppe und knapp 40 % in der Sertralin-Gruppe erreicht.

Pramipexol bietet einen interessanten Ansatz zur Therapie von Depressionen bei Parkinson-Patienten, insbesondere bei ausgeprägter Anhedonie. Eine Bestätigung der antidepressiven und antianhedonen Wirkungen in prospektiven randomisierten klinischen Studien mit größeren Patientengruppen ist erforderlich.

Quelle

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden, Satellitensymposium „Zurück zur Zukunft: Perspektiven schaffen für Parkinsonpatienten“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des 4. Deutschen Parkinson-Kongresses, Frankfurt/Main, 4. März 2005.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Stuttgart

Parkinson-Syndrom

Umstellung von Dopamin-Agonisten auf Pramipexol kann abrupt erfolgen

Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom, bei denen sich motorische Komplikationen durch die Kombinationstherapie von Levodopa mit einem Dopamin-Agonisten nicht mehr ausreichend kontrollieren lassen, profitieren von einer Umstellung auf den non-ergolinen Dopamin-Agonisten Pramipexol. Die Umstellung kann von einem Tag auf den anderen erfolgen.

Nach einer rund fünf-jährigen Monotherapie mit Levodopa stellen sich bei rund der Hälfte der Parkinson-Patienten Fluktuationen – ein Wechsel von guter Beweglichkeit und Akinese – sowie Dyskinesien ein. Diese Patienten werden dann normalerweise mit einem zusätzlichen Dopamin-Agonisten weiterbehandelt.

Die eingesetzten Dopamin-Agonisten unterscheiden sich in Halbwertszeit, Affinität zu verschiedenen Dopaminrezeptor-Subtypen oder zu noradrenergen und serotonergen Rezeptoren, wodurch sich ein leicht unterschiedliches pharmakologisches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ergibt.

Diese unterschiedlichen Wirkungsqualitäten der Dopamin-Agonisten macht man sich zunutze, wenn die Effektivität eines Agonisten in der Kombinationstherapie mit Levodopa nachlässt. Entsprechend klinischer Erfahrungen und den Ergebnissen einiger kleinerer Studien kann hierbei die Umstellung der Dopamin-Agonisten sowohl sukzessive als auch abrupt erfolgen.

In einer Studie mit 217 Parkinson-Patienten in fortgeschrittenem Stadium mit motorischen Komplikationen, die sich nicht mehr ausreichend durch die kombinierte Gabe von Levodopa mit Bromocriptin (z. B. Pravidel®), Pergolid (Parkotil®) oder Ropinirol (Requip®) kontrollieren ließen, sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit einer abrupten Umstellung des jeweiligen Dopamin-Agonisten auf Pramipexol (Sifrol®) untersucht werden. Pramipexol ist ein Dopamin-Agonist, der Affinität zu D₂-, insbesondere aber zu D₃-Rezeptoren besitzen soll.

In dieser Studie wurde der bisher gegebene Dopamin-Agonist durch Pramipexol ersetzt. Dabei wurden zunächst geschätzte Pramipexol-Äquivalenzdosen eingesetzt, bei ungenügendem Ansprechen erhöhte man die Dosis auf maximal 4,5 mg/Tag. Andere Begleitmedikationen wie Selegilin (Antiparkin®),

Amantadin (Adekin®) und Antidepressiva waren erlaubt.

Nach zwölf Wochen betrug die durchschnittliche Pramipexol-Dosierung bei einer Umstellung von Bromocriptin 2,8 mg/Tag, von Pergolid 2,9 mg/Tag und von Ropinirol 3,4 mg/Tag. Die motorische Symptomatik wurde entsprechend der UPDRS-Subskalen II, III und IV – für Alltagsaktivitäten, motorische Symptome und motorische Komplikationen – beurteilt und ging bei allen Patienten um 26 bis 30 % zurück ($p < 0,0001$). Die psychiatrischen Parameter, insbesondere die depressive Symptomatik, wurden ebenfalls signifikant reduziert (UPDRS-Subskala I und Hamilton-Depressionsskala). Die Levodopa-Dosis konnte leicht, aber nicht signifikant zurückgenommen werden. Schwere oder unerwartete Nebenwirkungen traten nicht auf. Am häufigsten wurden leichte gastrointestinale Störungen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet.

Die in dieser Studie errechneten Pramipexol-Äquivalenzdosen betragen 1:6,9 für Bromocriptin, 1:0,9 für Pergolid und 1:1,5 für Ropinirol.

Die Umstellung von einem Dopamin-Agonisten auf einen anderen scheint somit problemlos abprut durchführbar. Bei der Umstellung von verschiedenen Do-

pamin-Agonisten auf den non-ergolinen Agonisten Pramipexol besserten sich die untersuchten motorischen und psychologischen Funktionen signifikant. Die Beurteilung dieser gezeigten Effekte scheint allerdings nicht einfach, vielmehr sind mehrere Erklärungsansätze möglich. Diskutiert wurden in diesem Zusammenhang ein Plazebo-Effekt, eine hohe Erwartungshaltung der Patienten, eine zu kurze Lauf-/Beobachtungszeit der Studie und die Möglichkeit, die Pramipexol-Dosierung bis zum vollen Ansprechen aufzutitrieren. Wahrscheinlich trug aber auch das besondere Wirkungsprofil von Pramipexol – beispielsweise die beobachtete Reduktion von Tremor und ein antidepressiver Effekt – zu diesem Ergebnis bei.

Insgesamt sind weitere Studien notwendig, um herauszufinden, inwiefern ein bestimmter, und wenn ja, welcher Dopamin-Agonist am besten für die Behandlung des Parkinson-Syndroms geeignet ist.

Quelle

Linazasoro G, on behalf of the Spanish Dopamine Agonists Study Group. Conversion from dopamine agonists to pramipexole. *J Neurol* 2004;251: 335–9.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
München

Atypische Neuroleptika

Argumente aus der Neurobiologie: Exzessive Dopamin-Blockade vermeiden

In den letzten Jahren haben besonders Befunde aus der funktionellen Bildgebung die bisherigen neurobiologischen Erklärungsmuster zur Entstehung der Schizophrenie um wichtige Aspekte ergänzt. Auch für die medikamentöse Behandlung ergeben sich daraus entscheidende Handlungspräferenzen.

Ein zentraler neurobiologischer Erklärungsansatz zur Entstehung schizophrener Psychosen geht von einer Interaktion zwischen sozialem Stress und einer lebenslangen Vulnerabilität aus. Eine frühe Störung der Hirnreifung scheint dabei besonders die Interaktion zwischen dem dorsolateralen präfrontalen und dem temporolimbischen Kortex

zu betreffen. Die Folge ist eine temporolimbisch-präfrontale Fehlvernetzung mit verminderter Kontrolle des präfrontalen Kortex über die subkortikale Dopamin-Freisetzung. Dies kann vor allem in Stress-Situationen bei Aktivierung des präfrontalen Kortex zu einer Erhöhung der mesolimbisch-mesokortikalen Dopamin-Freisetzung führen.

Sowohl tierexperimentell als auch in Human-Bildgebungsstudien hat sich eine Reihe von Indizien für diese Theorie ergeben. Unter anderem wurde gezeigt, dass besonders in der akuten Psychose das Ausmaß der temporolimbischen und präfrontalen neuronalen Organisationsstörung mit einer verstärkten Produktion und Freisetzung von Dopamin im Striatum einhergeht. Dieser Dopamin-Überschuss wird mit Positivsymptomen der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Antipsychotika der ersten Generation bewirken eine hochgradige Blockade der striären Dopamin-Freisetzung und damit im Vergleich zu atypischen Neuroleptika häufiger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Beispielsweise treten unter einem klassischen Neuroleptikum innerhalb von 10 Jahren