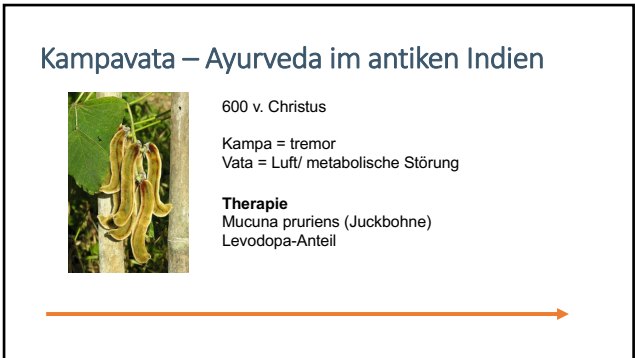




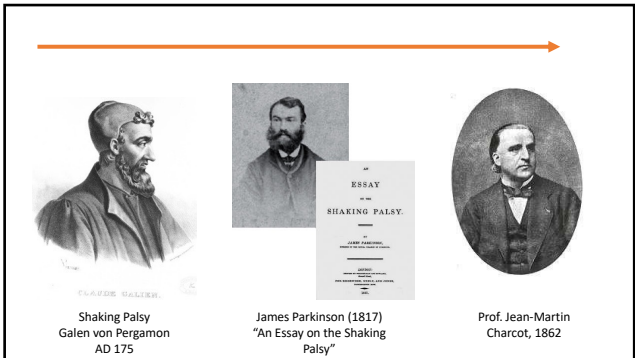
1



2



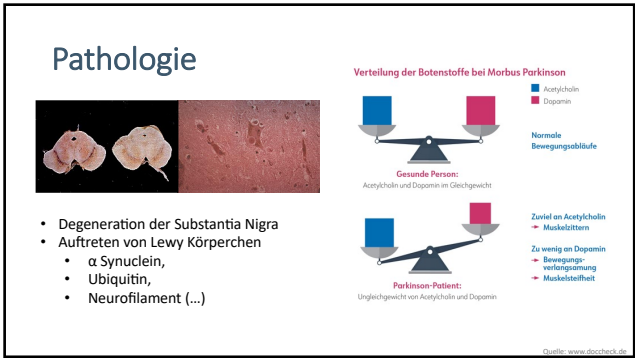
3



4



5



6

Klinik (James Parkinson 1817)

- Insidious onset
"So slight and nearly imperceptible are the first inroads of this malady, and so extremely slow its progress"
- Unilateral onset, bilateral progression
"Thus, assuming one of the hands and arms to be first attacked, the other, at this period becomes similarly affected"
- Combination of Bradykinesia, Tremor, Rigidity
"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards"
- Non motor symptoms
"The Sleep becomes much disturbed...The Bowels, which had been all along torpid, in most cases, demand stimulating medicines"

7

Klinik

- Rigor - (latein., = Steifheit, Starre)
- Tremor - (Zittern in Ruhe)
- Brady-/Akinese - (langsame Bewegungen)

8

The Parkinson's Complex: Parkinsonism Is Just the Tip of the Iceberg

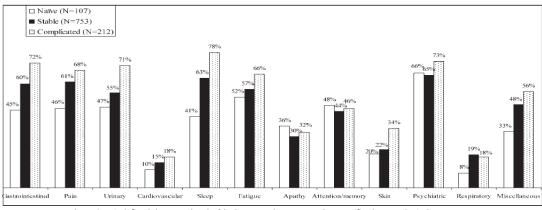
J. William Langston, MD



" Parkinsonism is only one aspect of a multifaceted and complex disorder "

9

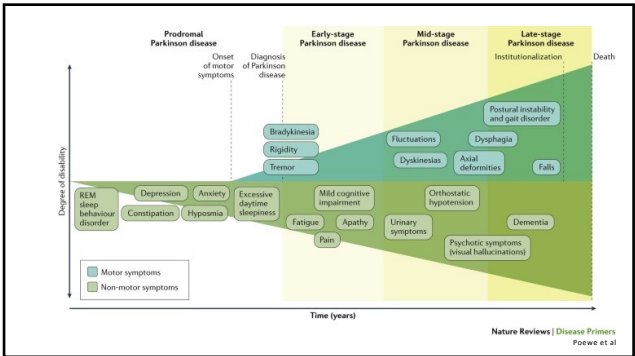
Im Durchschnitt > 7 nicht-motorische Symptome pro Patient



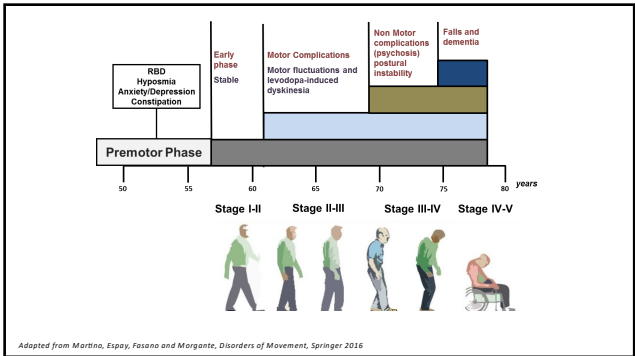
*A patient is defined de novo when he/she has never been exposed to specific pharmacological treatment

Barone et al, Mov dis 2009

10



11



12

Therapieprinzip und häufig eingesetzte Therapien motorischer Symptome

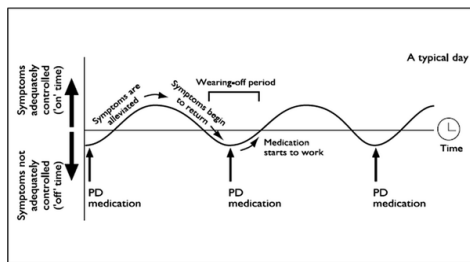
13

Ziel der medikamentösen Therapie bei Morbus Parkinson

- Erhöhung des verfügbaren Dopaminspiegels
- Aktivierung dopaminproduzierender Hirnareale
- Dopamine Gegenspieler/Abbau zu hemmen

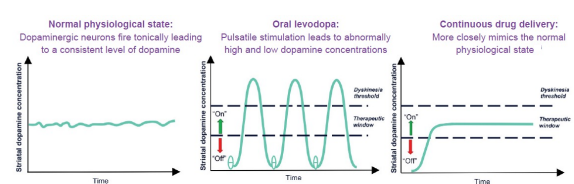
14

Motor and non-motor fluctuations



15

Ultimatives Ziel der symptomatischen Therapie: limitation der physiologischen Freisetzung von Dopamin im Striatum



16

Die Wahl der medikamentösen Behandlung

Generelle Aussage über first-line Therapie schwierig!

- Die Wahl hängt von folgenden Faktoren ab:
 - Klinische Charakteristik und individueller Lifestyle
 - Präferenz des Patienten nach ausführlicher Aufklärung

NICE Guidelines 2017

17

Einflussfaktoren

Motorische Symptome

Bradykinese
Tremor
Rigor

Axiale Symptome

Sprache
Gangunsicherheit
Körperhaltung
Gleichgewicht
Hypomimie

Neuropsychiatrische Symptome

Angst, Depression, Apathie
ICD Verhaltensstörung
Psychose, Halluzinationen
Kognitive Dysfunktion

NM-Symptome

Schmerz
Hyposmie
Schlafstörungen/RBD
Autonome und GI Symptome
Fatigue



18

Häufig eingesetzte medikamentöse Therapien

- Levodopa
- Dopaminagonisten
- Monoamine-oxidase Hemmer (MAO-B)
- Catechol-O-Methyltransferase Hemmer (COMT)
- Amantadin
- Anticholinergika
- Gerätgestützte Therapien– Apomorphin, Duodopa and DBS

19

Levodopa

- Golden Standard seit 1960er
- Natürliches Protein -> im ZNS zu Dopamin
- Gemeinsam mit Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid)
- Gemeinsam mit COMT-Hemmer (Entacapon)

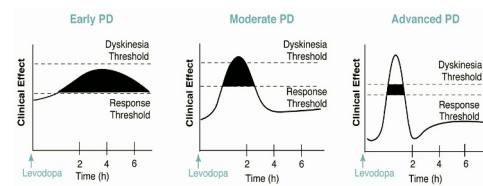
20

Levodopa

- Unterschiedliche Zubereitungen
 - Normal release
 - Controlled release
 - löslich
- Achtung mit Nahrungsmitteln
- Rolle der Proteine

21

Wirkung einer Einzeldosis von L-Dopa Abhängigkeit von Krankheitsstadium



Adapted Schapira et al. 2009

22

Levodopa

- Dinge, an die man denken sollte....

- Übelkeit
- Wearing-off, Dosisintervall
- Motorische Fluktuationen
- Dyskinesien : Gefahr besonders groß bei Dosierung über **4mg/kg KG** (STRIDE-PD)



Olanow et al. Mov Dis 2013

23

Dopaminagonisten

- Stimulieren Dopaminrezeptoren
- Täuschen damit die Aktivität von Dopamin vor
- Längere HWZ als Levodopa
- Als stand-alone Therapie oder add-on möglich
- Indikationen:
 - Durch längere Wirksamkeit weniger Fluktuationen
 - Reduzieren von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien

24

Dopaminagonisten

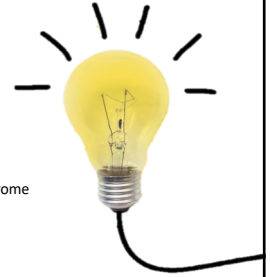
- Ropinirole
- Pramipexol
- Rotigotin (Pflaster)
- Apomorphin (s.c.)

25

Dopaminagonisten

• Dinge, an die man denken sollte...

- Vorsichtiges Aufdosierung
- Weniger Wirkstärke
- Übelkeit
- Exzessive Tagesmüdigkeit (KFZ!!)
- DAWS: Dopamine agonists withdrawal syndrome
- **Impulskontrollstörungen**



26

MAO-B Hemmer

- Blockieren Monoaminoxidase Typ B – Hemmt damit den Abbau von Dopamin
- Als stand-alone Therapie oder add-on möglich
- Rolle:
 - Verlängert die Wirksamkeit von Levodopa
 - Kann die erforderliche Tagesdosis von Levodopa reduzieren
 - Bei **milden Symptomen Beginn der Levodopa Therapie verzögern**

27

MAO-B Hemmer

- Selegilin
- Rasagilin
- Safinamid + glutamaterge Wirkung daher auch Wirkung auf NMS

28

MAO-B Hemmer

• Dinge, an die man denken sollte...

- Als Ersttherapie bei milden Symptomen
- Selegilin in der Früh einzunehmen
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen
- CAVE: einige Antidepressiva



29

COMT Hemmer

- Blockiert Die Catechol-O-methyltransferase (COMT)
- Hemmt damit den Abbau von Levodopa
- Mit Levodopa oder 1h davor/danach einnehmen
- Rolle:
 - Verbessert die Wirkung des Levodopa
 - Reduziert wearing-off

30

COMT Hemmer

- Entacapon (allein und als Kombi mit Levodopa + Decarboxylase)
- (Tolcapon- nicht erhältlich)

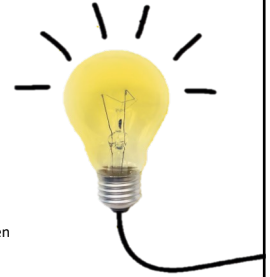
• Opicapon

31

COMT Hemmer

- Dinge, an die man denken sollte,....

- Kombipräparate
- Wirkt rasch
- Diarrhoe als verzögerte Nebenwirkung
- Entacapon verfärbt den Urin rötlich
- Kann Dyskinesien verschlechtern
- CAVE neuropsychiatrische NW
- Ggf. an Reduktion der Levodopa Dosis denken
V.a. bei Opicapon



32

Amantadin

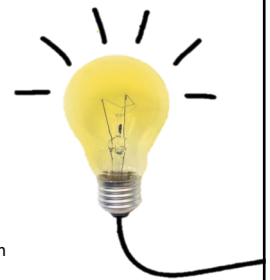
- Verstärkt zelluläre Dopaminausschüttung
- Kann bei Fatigue/erhöhter Tagesmüdigkeit helfen
- Wirkt gegen Dyskinesien
- Auch als i.v. Therapie bei hypokinetischer Krise verfügbar

33

Amantadin

- Dinge, an die man denken sollte...

- Nicht abends einnehmen
- Nicht first-line
- Halluzinationen, Alpträume v.a. bei Patienten mit kognitiven Defiziten
- Tendenziell eher bei jüngeren Patienten geeignet



34

Anticholinergika

- Biperiden
- Bornaprin
- Selten eingesetzt – aufgrund ungünstiger NW
- Keine Empfehlung außer Einzelfälle
- In Anfangsstadium v.a. bei Tremor

35

5-2-1

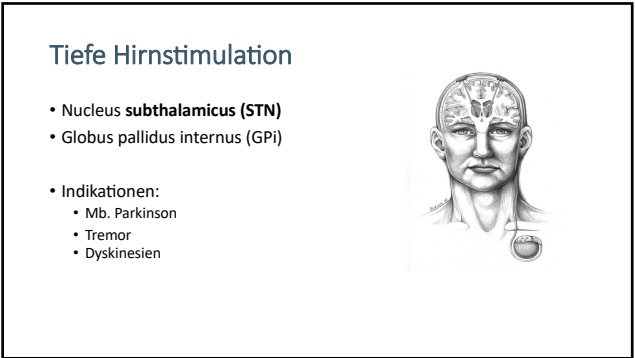
Faustregel zur Erkennung des fortgeschrittenen Mb. Parkinson

- 5** Levodopa-Einnahmezeitpunkte pro Tag
- 2** Stunden Unterbeweglichkeit während der Wachphase
- 1** Stunde beeinträchtigende Dyskinesien während der Wachphase

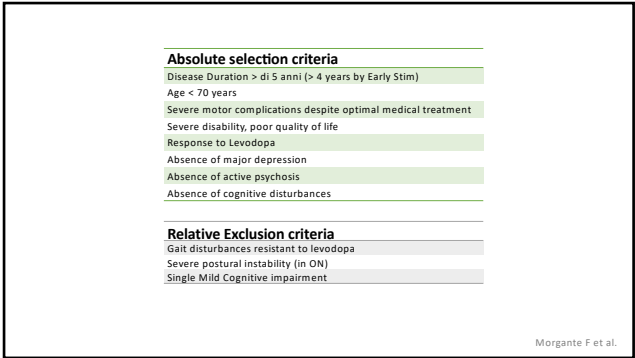
36



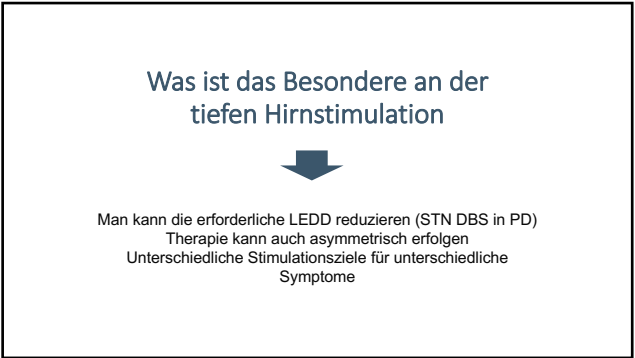
37



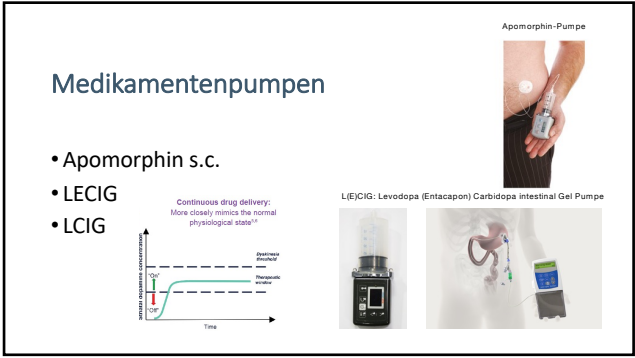
38



39



40



41



42

Sublinguales Apomorphin

- Schnell wirksam bei OFFs (15-30')
- Effekt über 50-90'
- Weniger invasiv als Pen
- Selbes Nebenwirkungsprofil andere DA
 - Schwindel, Übelkeit, Erbrechen
- Lokale Rötung und Schwellung der Schleimhäute

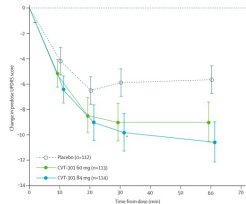


Olanow et al 2020, Hauser et al. Mov Dis 2016

43

Inhalatives Levodopa

- Inhalatives Levodopa in Pulverformulierung
- Wirkeintritt 10'
- Wirkdauer 60'
- 1 Dosis entspricht 84mg Levodopa
- Max. 5x /Tag



LeWitt et al. Lanc. Neurol 2019

44

MRgFUS- MR-gestützten hochfokussierten US

- Nur für ausschließlich einseitigen, therapierefraktären Parkinsontremor

Review | Mov Disord. 2022 Jul;37(7):1360-1374. doi: 10.1002/mds.29066. Epub 2022 Jul 6.

European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies

Günther Deuschle¹, Angelika Antonini², Jean Costa³, Katarzyna Smolenska¹, Daniela Berg⁴, Jean-Christophe Cornet⁴, Giovanni Fabbro⁵, R. R. Joaquín Ferreira⁷, R. R. Tom Fahn¹⁰, Pablo Marrero¹¹, R. R. Joelle Schrag¹⁰, Klaus Seppi¹⁰, Pille Taba¹⁰, Evgen Ruzicka¹⁰, Mariana Selskova¹⁰, Nicholas Herschke¹⁰, Gennaro Villanova¹⁰, Elena Moro¹⁰

Affiliations + expand

PMID: 35791767 DOI: 10.1002/mds.29066

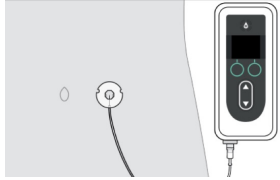
45

2023....

46

Foslevodopa/ Foscarbidopa

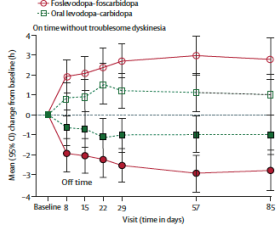
- Subkutane Gabe von Foslevodopa/Foscarbidopa
- ↑ ON ohne störenden Dyskinesien
- ↓ Fluktuationen
- NW: Hautreaktionen, lokale Schmerzen, Entzündungen



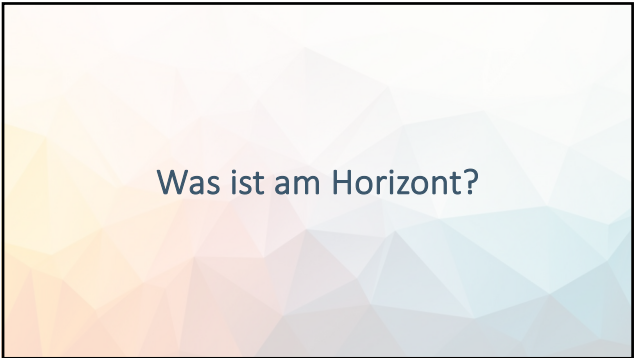
47

Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial

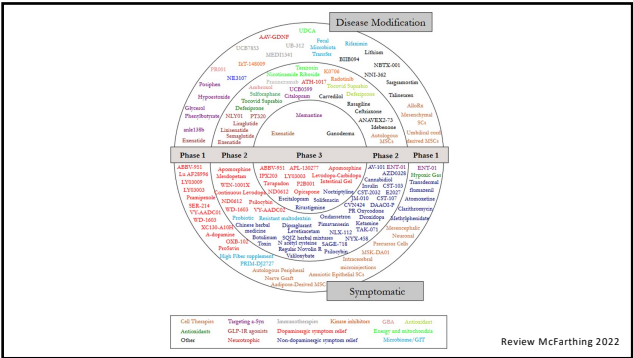
Abstract published online before peer review. Study: Effect of Long-acting Foslevodopa Foscarbidopa on Motor Function in Patients with Advanced Parkinson's Disease. Study Design: Randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. Study Population: Patients with advanced Parkinson's disease. Study Location: Multiple sites. Study Dates: 2019-2022. Study Status: Completed. Study Type: Clinical trial. Study Funding: Medical Research Service, National Institutes of Health. Study Registration: ClinicalTrials.gov NCT04111111. Study Identifier: NCT04111111. Study URL: https://doi.org/10.1016/j.parkp.2022.100000. Study Keywords: Parkinson's disease, levodopa, carbidopa, subcutaneous infusion, continuous infusion, motor function, dyskinesia, fluctuations, on/off times, quality of life, safety, tolerability, efficacy, randomised controlled trial, double-blind, active-controlled, phase 3 trial.



48



49



50

Biomarker

Review > Biomolecules, 2022 Feb 18;12(2):329. doi: 10.3390/biom12020329

Update on CSF Biomarkers in Parkinson's Disease

Eun-Hae Kwon ¹, Sabrina Tennagels ¹, Ralf Gold ^{1,2}, Klaus Gerwert ^{2,3}, Leon Boyer ^{2,3}, Lars Tjörngren ^{1,2}

Abbreviations – collapse

Affiliations

¹ Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, D-44791 Bochum, Germany;

² Center for Protein Diagnostics (ProDi), Ruhr University Bochum, D-44801 Bochum, Germany;

³ Faculty of Biology and Biotechnology, Department of Biophysics, Ruhr University Bochum, D-44801 Bochum, Germany.

PMID: 35204829 PMCID: PMC6969236 DOI: 10.3390/biom12020329

Free PMC article

- α -Synuclein Spezies,
- Marker von Amyloid und Tau Pathologie
- Neurofilament Leichtketten,
- Lysosomale Enzymes and Marker von Neuroinflammation

Gruppierung der PD Subtypen (inkl. Genetischer Testung) für Gen-spezifische Therapie in der Zukunft?

51



52

Dr. Stephanie Hirschbichler PhD MSc
stephanie.hirschbichler@kl.ac.at

Acknowledgements:

Prof. Sanjay Manohar

Dr. Luciana Ricciardi

Prof. Petra Schwingenschuh

53