

Erfahrungen mit Selegilin in der Behandlung des Morbus Parkinson

W. Poewe, F. Gerstenbrand und G. Ransmayr

Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Österreich

Zusammenfassung

28 Patienten mit Morbus Parkinson und Levodopa-Langzeittherapie erhielten über die vergangenen drei Jahre zusätzlich Selegilin (10 mg/d) und wurden über eine Zeitdauer von durchschnittlich 18,8 Monaten nachverfolgt. Bei zwei Drittel der Patienten trat eine Besserung in Form eines Rückgangs der allgemeinen Beweglichkeitseinschränkung und einer Abnahme der End-of-dose-Effekte sowie der nächtlichen und frühmorgendlichen Akinesie auf. Die Peak-dose-Dyskinesien zeigten unter Selegilin eine zunehmende Tendenz, während sich die biphasischen Hyperkinesen und die unwillkürlichen Bewegungen in den Off-Phasen in einigen Fällen besserten. Patienten, die bereits unter der höchsten noch verträglichen Levodopa-Dosis standen, und Patienten mit schweren On-off-Oszillationen profitierten nicht signifikant von der Behandlung. Bei 8 von 18 auf die Behandlung ansprechenden Patienten ging die anfängliche günstige therapeutische Wirkung innerhalb von 1,5 Jahren verloren.

Einleitung

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) erwiesen sich bereits beim Morbus Parkinson als wirksam, bevor die Behandlung mit Levodopa allgemein anerkannt wurde, aber die Nebenwirkungen verhinderten deren weitere Anwendung (Gerstenbrand und Prosenz, 1965). Es dauerte weitere 10 Jahre, bevor Birkmayer und Mitarbeiter den selektiven MAO-B-Hemmer Selegilin als Mittel zur Steigerung der Wirksamkeit der Levodopa-Behandlung in die Therapie des Morbus Parkinson einführten (Birkmayer et al., 1975, 1977). Mittlerweile scheint es gesichert zu sein, daß die zusätzliche Gabe von Selegilin auch gewisse Wirkungsfluktuationen ausgleichen kann, die sich bei mehr als 50% der Patienten unter Levodopa-Langzeittherapie entwickeln (Csanda und Tarczy, 1983; Lees, 1987).

Tabelle 1. Selegilin beim Morbus Parkinson, Patientenmerkmale (N = 28)

Alter bei Krankheitsbeginn	54,8 (39–71) Jahre
Dauer des Morbus Parkinson	7,3 (1–15) Jahre
Hoehn und Yahr Stadium	3,3 (2–4) Jahre
Begleittherapie	
L-Dopa	28
Bromocriptin	3
Lisurid	2
Anticholinergika	2
Amantadin	2
Dauer der Selegilin-Therapie	18,8 (3–37) Monate

Tabelle 2. Selegilin beim Morbus Parkinson, Klinische Probleme (N = 28)

Abnehmende L-Dopa-Wirkung	14
Wirkungsfluktuationen	
End-of-dose	16
zufallsartig	6
Nächtliche/frühmorgendliche Akinesie	15
Off-Phasen-Dystonie	5
Biphasische Dyskinesien	6

Der vorliegende Bericht gibt einen Überblick über die Erfahrungen der Autoren mit Selegilin in der Routinebehandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.

Patienten und Methoden

Die Krankenblätter aller Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, die regelmäßig die Abteilung für Bewegungsstörungen unserer Klinik aufsuchten, und bei denen in den letzten drei Jahren mit einer Selegilin-Behandlung begonnen worden war, wurden retrospektiv ausgewertet. Bei diesen Patienten handelte es sich um 20 Männer und 8 Frauen, die Dauer der Selegilin-Therapie zum Zeitpunkt der Auswertung betrug durchschnittlich 1,5 Jahre. Alle Patienten standen unter einem festen Therapieschema mit Levodopa-Langzeitsubstitution; weitere klinische Einzelheiten sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Die Gründe für den Einsatz von Selegilin (zweimal täglich 5 mg) waren abnehmende Wirksamkeit von Levodopa und/oder Reaktionsfluktuationen; einige Patienten litten außerdem unter einer ausgeprägten biphasischen Dyskinesie oder unter Off-Phasen-Dystonie (siehe Tabelle 2).

Alle Patienten kamen in drei- bis sechsmonatlichen Abständen in die Sprechstunde. Bei jedem Besuch wurden folgende Daten festgehalten:

Stadium nach Hoehn und Yahr, Summenscores der Columbia University Rating Scale (CURS) und der Northwestern University Disability Scale (NUDS), Art der Wirkungsfluktuationen und Abschätzung der täglichen Dauer der On- oder Off-Phasen (in Stunden) sowie die medikamenteninduzierten Dyskinesien (Art und Schweregrad auf einer Skala von 0 bis 3).

Ergebnisse

Von 28 Patienten profitierten 18 beträchtlich von der zusätzlichen Selegilinverabreichung zu der vorbestehenden medikamentösen Therapie. Bei zwei Drittel besserte sich die allgemeine Beweglichkeitseinschränkung in Hinblick auf die CURS- und NUDS-Summenscores, und die Mehrzahl der Patienten mit End-of-dose-Verschlechterung wies eine Glättung des Therapieeffektes auf. Die nächtliche oder frühmorgendliche Akinesie, die Off-Phasen-Dystonie oder die biphasischen Dyskinesien besserten sich nur bei wenigen Patienten (siehe Tabelle 3).

Bei 10 Patienten wurde Selegilin nach durchschnittlich zwei Monaten vorzeitig abgesetzt, meist wegen fehlender Wirksamkeit. Immerhin erlebten einzelne Patienten eine unerträgliche Verschlechterung der zuvor vorhandenen pathologischen unwillkürlichen Bewegungen; drei Patienten entwickelten paranoid-halluzinatorische Symptome (siehe Tabelle 4).

Bei 8 von 18 der auf die Behandlung ansprechenden Patienten ging

Tabelle 3. Selegilin beim Morbus Parkinson, Klinische Besserung (N = 28)

Allgemeine Beweglichkeitseinschränkung	12
End-of-dose Effekte	11
Nächtliche/frühmorgendliche Akinesie	8
Off-Phasen-Dystonie	2
Biphasische Dyskinesie	2
Therapieerfolg insgesamt	18

Tabelle 4. Selegilin beim Morbus Parkinson, Therapieversagen (N = 28)

Fehlende Wirkung	9
Zunahme der Dyskinesien	5
Halluzinosen	3
Verlust der initialen Wirkung	8

die anfängliche günstige Wirkung nach durchschnittlich 12 Monaten verloren; bei ihnen wurde die Selegilin-Behandlung anschließend beendet, ohne daß eine weitere Verschlechterung der Parkinsonsymptome eintrat.

Diskussion

Anhand dieser retrospektiven Auswertung der routinemäßigen Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson mit Selegilin läßt sich feststellen, daß zwei Drittel der Patienten von der zusätzlichen Behandlung mit dem MAO-B-Hemmer profitierten. Den dauerhaftesten Therapieerfolg beobachteten wir bei Patienten, bei denen die Wirksamkeit von Levodopa abzunehmen begann und die unter leichter End-of-dose-Verschlechterung sowie unter nächtlichen und frühmorgendlichen Akinesen litten. Diese Ergebnisse stimmen gut mit früheren unkontrollierten (Birkmayer et al., 1975) sowie kontrollierten Untersuchungen (Lees et al., 1977) mit diesem Medikament überein. Sie stehen auch in Einklang mit Beobachtungen anderer Autoren (Lees et al., 1977; Lees, 1987), nach denen Patienten, die bereits unter der höchsten noch verträglichen Levodopadosis stehen oder die schwere On-off-Oszillationen aufweisen, nach Beginn der Selegilin-Behandlung keine oder nur eine geringe Besserung zeigten.

Die durch Levodopa ausgelösten, pathologischen, unwillkürlichen Bewegungen wurden nur in wenigen Fällen beeinflußt. Während biphasische Dyskinesien und Off-Phasen-Dystonie bei jeweils zwei Patienten gebessert wurden, nahm die Peak-dose-Chorea bei 5 Patienten zu. Die Verstärkung von Peak-dose-Dyskinesien unter Selegilin ist eine wohlbekannte Nebenwirkung (Lees et al., 1977; Rinne, 1983) und war ein Grund dafür, daß die Behandlung bei diesen Untersuchungsreihen in einigen Fällen abgebrochen wurde. Obwohl Selegilin im allgemeinen gut vertragen wird, stellt die Auslösung von Halluzinosen nach zusätzlicher Gabe dieses Medikaments zu Levodopa eine möglicherweise schwere Nebenwirkung dar; dies wurde in der vorliegenden Auswertung in drei Fällen beobachtet. Insbesondere Patienten, die bereits die höchsten noch verträglichen Levodopa-Dosen erhalten und in der Anamnese Psychosen oder Verwirrheitszustände aufweisen, scheinen ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung dieser Komplikation aufzuweisen.

Unter der Selegilin-Therapie wurde eine Anhebung der Stimmungslage beobachtet. Einige Autoren behaupteten, daß die Wirkun-

gen der Selegilin-Therapie beim Morbus Parkinson durch eine unspezifische antidepressive Wirkung vermittelt sein könnten (Eisler et al., 1981). In der vorliegenden Patientengruppe wurden keine signifikanten antidepressiven Wirkungen beobachtet, bei den Nachuntersuchungen wurden allerdings keine standardisierten Beurteilungsskalen für depressive Symptome eingesetzt.

Obwohl von einigen Autoren über mögliche Reduzierungen der Levodopa-Dosis nach zusätzlicher Selegilin-Gabe berichtet wurde (Csanda und Tarczy, 1983), bezog sich dies nur auf Frühstadien der Erkrankung und war bei den Patienten unserer Untersuchungsreihe nicht möglich.

In der vorliegenden Auswertung kam es bei einem Drittel der anfänglich auf die Behandlung ansprechenden Patienten innerhalb der ersten 15 Behandlungsmonate zu einem Wirkungsverlust, dieser zeitliche Verlauf wurde auch von anderen Autoren beobachtet (Stern et al., 1983). Die genauen Gründe für dieses relativ kurzlebige Ansprechen auf Selegilin sind unbekannt, aber sie hängen wahrscheinlich mit dem Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung zusammen.

Insgesamt bestätigen die in dieser Gruppe von 28 Patienten ermittelten Ergebnisse die Wirksamkeit der zusätzlichen Selegilin-Behandlung in Form einer zumindest vorübergehenden Kompensation der abnehmenden Levodopa-Wirkung beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson und einer Glättung der leicht- bis mäßiggradigen End-of-dose-Verschlechterung.

Literatur

- Birkmayer W, Riederer P, Youdim MBH, Linauer W (1975) The potentiation of the antiakinetik effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, Deprenil. *J Neural Transm* 36: 303–326
- Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH (1977) Implications of continued treatment with Madopar and L-deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* i: 439–443
- Csanda E, Antal J, Antony M, Csanaky A (1970) Experiences with L-deprenyl in parkinsonism. *J Neural Transm* 43: 263–269
- Csanda E, Tarczy M (1983) Clinical evaluation of deprenyl (selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. *Act Neurol Scand [Suppl]* 95: 117–122
- Eisler I, Teravainen H, Nelson R, Krebs H, Weise V, Lake GR, Elbert MH, Whetzel N, Murphy DL, Kopin IJ, Calne DB (1981) Deprenyl in Parkinson's disease. *Neurology* 31: 19–23
- Gerstenbrand F, Prosenz P (1965) Über die Behandlung des Parkinson Syndroms mit Monoaminoxidasehemmern allein und in Kombination mit L-Dopa. *Praxis* 54: 1373–1377

- Lees AJ (1987) Monoamine oxidase inhibitors. In: Koller WC (ed) Handbook of Parkinson's disease. Marcel Dekker, New York Basel, pp 403-419
- Lees AJ, Shaw KM, Kohout LJ, Stern GM (1977) Deprenyl in Parkinson's disease. Lancet ii: 791-796
- Rinne UK (1983) Deprenyl (selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. Act Neurol Scand [Suppl] 95: 107-112
- Stern GM, Lees AJ, Sandler M (1983) Recent observations on the clinical pharmacology of (-)deprenyl. J Neural Transm 43: 245-251

Anschrift des Verfassers: Doz. Dr. W. Poewe, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich.

Riederer/Przuntek (Hrsg.)

*Morbus Parkinson
Selegilin (R-(—)-Deprenyl)
Movergan[®]*

*Ein neues
Therapiekonzept*

*Internationales Parkinson-Symposium,
Berlin, 23. bis 25. Januar 1987*

*Internationales Parkinson-Symposium,
Berlin, 23. bis 25. Januar 1987*

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Morbus Parkinson: Selegilin (R-(—)-Deprenyl) ; Movergan: ein
neues Therapiekonzept / Riederer ; Przuntek (Hrsg.). — Wien;
New York: Springer, 1988

Übers. aus: Journal of neural transmission ; Suppl. 25. — Engl. Ausg.
u. d. T.: MAO-B-Inhibitor Selegiline (R-(—)-Deprenyl)

ISBN 3-211-82032-9 (Wien)

ISBN 0-387-82032-9 (New York)

NE: Riederer, Peter [Hrsg.]

ISBN 3-211-82032-9 Springer-Verlag Wien-New York
ISBN 0-387-82032-9 Springer-Verlag New York-Wien

Springer-Verlag Wien New York

Riederer / Przuntek (Hrsg.)

Morbus Parkinson

Selegilin (R-(-)-Deprenyl);

Movergan[®]

Ein neues

Therapiekonzept



Springer-Verlag Wien New York