



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

Parkinson und Demenz – Teil 2

Morbus Parkinson gehört zu den häufigeren neurodegenerativen Erkrankungen im Alter. Trotz großer medizinischer Fortschritte ist eine Heilung bis heute nicht möglich – man stirbt aber auch nicht mehr daran.

Wenn es auch nicht das gesamte Krankheitsbild beschreibt – der vom britischen Arzt und Apotheker James Parkinson 1817 eingeführte Begriff der „Schüttellähmung“ verbildlicht die Hauptsymptomatik doch zutreffend. Denn obwohl gleichzeitig eine Bewegungsarmut mit Störung der Körperhaltung vorliegt (Betroffene zeigen meist eine gebückte und versteifte Körperhaltung), leiden die meisten unter zittrigen Bewegungen, auch oder gerade in Ruhe. Knapp 70 Jahre später wurde dem Entdecker zu Ehren diese neurodegenerative Erkrankung nach ihm benannt. Heute leben ungefähr 300 000 Menschen in Deutschland mit der Diagnose Morbus Parkinson, etwa 15 000 kommen jährlich dazu. Früher bedeutete dies eine früh einsetzende Pflegebedürftigkeit und eine durchschnittliche Lebenserwartung von noch ungefähr zehn Jahren – heute, über 50 Jahre nach Einführung der L-Dopa-Therapie, kann eine normale Lebenserwartung erreicht und viele Jahre lang ein selbstständiges Leben gewährleistet werden.

Diagnose Was genau zum Untergang der dopaminergen Nervenzellen führt, ist noch unklar. Umweltgifte, Verlet-

zungen oder eine genetische Veranlagung werden immer wieder diskutiert. Rückblickend macht sich die Parkinson-Krankheit oftmals schon früher bemerkbar: Riech- und Schlafstörungen oder Schmerzen im Nacken- oder Schulterbereich – viele Patienten klagen bereits Jahre vor einer Diagnose über diese unspezifischen Symptome. Auch in dieser Frühphase kann Parkinson bereits erkannt werden, ein zunehmender Neuronenverlust in der Substantia nigra findet zu diesem Zeitpunkt schon statt. Meistens wird eine Diagnose aber erst bei motorischen Ausfällen wie einseitiger Versteifung der Arme oder Tremor gestellt. Wobei auch dann eine erste Zitterigkeit oder Steifheit der Extremitäten dem Alter zugeschrieben wird, das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Auffällig ist bei vielen eine Veränderung der Handschrift (kleiner, schwerfälliger), Schwierigkeiten beim Zählen von Kleingeld oder Zuknöpfen, sowie häufige Stürze. Festgestellt werden kann die Erkrankung durch ein Anamnese-Gespräch, in dem die typischen Parkinson-Symptome (Akinese, Rigor, Tremor, Störung der Körperhaltung) abgefragt werden oder durch

bildgebende Verfahren wie Computertomografie (CT) und Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT). Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) kann eine Verminderung der dopaminausschüttenden Zellen im Gehirn indirekt sichtbar gemacht werden. Daneben kann auch die Dopamin-Sensitivität herangezogen werden; bessern sich die Symptome bei 125 bis 250 Milligramm Levo-Dopa, ist das ein starker Hinweis auf eine Parkinson-Erkrankung. Durch die verschiedenen Untersuchungen und Tests kann nicht nur Morbus Parkinson diagnostiziert, sondern es können auch andere Krankheiten ausgeschlossen werden, die parkinsonähnliche Beschwerden hervorrufen. Zu diesen symptomatischen Parkinsonsyndromen zählen Durchblutungsstörungen im Gehirn, Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise Morbus Wilson oder die Nebenwirkungen einiger Medikamente (z. B. Neuroleptika oder Lithium-Salze).

Nicht nur die Bewegung eingeschränkt Oft in den Hintergrund rücken die nicht-motorischen Symptome, unter denen fast jeder Patient in individuellem Ausmaß leidet. Dazu zählen:

Vegetative Störungen

- Vermehrter Speichel- und Tränenfluss
- Verstärkte Talgproduktion (sogenanntes Salbengesicht)
- Riech- und Geruchsstörungen
- Gestörte Wärme- und Schweißregulation
- Blasenfunktionsstörungen
- Schluckstörungen
- Sprechstörungen
- Gestörte Magen-Darm-Regulation, unter anderem Obstipation
- Potenzstörungen (auch medikamentös bedingt)

Psychische Störungen

- Depressive Verstimmungen
- Verlangsamte Denkabläufe
- Schlafprobleme (Ein- und Durchschlafstörungen), Narkolepsie
- Wahnhaftige Vorstellungen, Halluzinationen, Aggression
- In späteren Stadien Demenz

Augensymptome

- Augenzittern
- Seltener Lidschlag und dadurch Augentrockenheit
- Verschwimmen oder Verdoppeln der Buchstaben, dadurch Leseschwäche
- Probleme bei Kontrast-, Tiefen- oder Hell-Dunkel-Sehen

Zudem treten bei den meisten Patienten mit ausgeprägten motorischen Einschränkungen Muskel- und Gelenkversteifungen auf, die zu chronischen Schmerzen im Rücken-, Nacken- oder Schulterbereich führen können. Häufiger als gedacht leiden Parkinson-Patienten zudem unter Verhaltensauffälligkeiten wie zum Beispiel Impulskontrollstörungen. Die Symptome werden wahrscheinlich durch die Medika-

tion ausgelöst oder verstärkt. In einer aktuellen Studie konnte bei fast 50 Prozent der Probanden, die eine Anti-Parkinson-Therapie erhielten, eine gestörte Impulskontrolle festgestellt werden. Eine längere Dauer der Einnahme und

ANTIPARKINSON-MEDIKAMENTE IM ÜBERBLICK

Levodopa und Kombinationen:

Levodopa plus Benserazid
Levodopa plus Carbidopa
Levodopa plus Benserazid oder
Carbidopa plus Entacapon

COMT-Hemmer:

Entacapon, Tolcapon

MAO-B-Hemmer:

Selegilin, Rasagilin

Ergoline Dopaminagonisten:

Bromocriptin, alpha-Dihydroergocryptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid

Nicht-ergoline Dopaminagonisten:

Ropinirol, Pramipexol, Apomorphin, Piribedil

NMDA-Antagonisten:

Amantadin, Budipin

Zentral wirksame Anticholinergika:

Biperiden, Bornaprin, Metixen, Procyclidin, Trihexyphenidyl

eine Dosissteigerung bewirkten ein höheres Risiko für die Zwangsstörung, worunter beispielsweise Spielsucht, zwanghaftes Shoppen, Essattacken oder ein gesteigerter Sexualtrieb fallen.

Ohne Dopamin geht nix Trotz dieser und zahlreicher anderer unerwünschter Wirkungen ist eine Therapie unverzichtbar. Diese setzt sich zwar aus mehreren Elementen zusammen, die Basis bildet allerdings immer die medikamentöse Therapie, wobei ein frühzeitiger Beginn empfohlen wird, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und die Lebensqualität und Selbstständigkeit des Betroffenen so lange wie möglich zu erhalten. Klar im Zentrum des Therapie-Ziels steht die Erhöhung des Dopamin-Spiegels im Zentralen Nervensystem (ZNS). So können Dopamin substituiert, der Abbau und die Biotransformation gehemmt oder zentrale Dopamin-Rezeptoren stimuliert werden. Ein weiterer Ansatzpunkt liegt darin, das Ungleichgewicht der Neurotransmitter, das durch den Verlust dopaminerger Neuronen bedingt ist, zu verringern. Daher kommen auch

Amantadin als nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist und zentral wirksame Anticholinergika zum Einsatz. Sie sollen das Überangebot an Glutamat und Acetylcholin kompensieren.

Der Therapiestart wird je nach Alter, Leidensdruck und Schwere der Symptomatik festgelegt. Dabei werden bei unter 65-Jährigen eher Dopaminagonisten, bei über 65-Jährigen Levodopa eingesetzt. Der Neurotransmitter direkt kann nicht gegeben werden, er überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht, kommt daher nicht im ZNS an und würde nur dopaminbedingte Nebenwirkungen, aber keine gewünschten Wirkungen auslösen.

Levodopa, eine Aminosäure, aus der Dopamin hervorgeht, kann über einen aktiven Transporter ins ZNS aufgenommen werden. Durch ein bestimmtes Enzym, die Dopadecarboxylase, wird Levodopamin zu Dopamin umgebaut. Würde man L-Dopa allerdings einfach so geben, würden etwa 90 Prozent bereits peripher decarboxyliert werden, denn das Enzym kommt überall im Körper vor. Die Lösung: Man kombiniert L-Dopa mit einem **Decarboxylase-Hemmer** (Benserazid, Carbidopa), der selbst nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden und so wie ein Schutzschild für Levodopa wirken kann, bis dieses sicher im ZNS angekommen ist. Dadurch können zusätzlich periphere Dopamin-Nebenwirkungen reduziert werden. Dazu zählen vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Herz-Kreislauf-Beschwerden (Herzrhythmus- oder Blutdruckstörungen). Eine stabile Therapie mit L-Dopa ist aber auch abgesehen von den unerwünschten Wirkungen eine anspruchsvolle Aufgabe für den behandelnden Arzt. Therapiert wird stets nach dem Motto: So wenig wie möglich, so viel wie nötig. Und dann muss das Schema auch häufig aktualisiert werden, um auf die Reaktionen des Patienten individuell eingehen zu können. So kann es sein, dass Patienten trotz L-Dopa-Therapie nach Jahren wieder unter typischen Bewegungsstörungen leiden. Dies wird als End-of-dose-Phänomen bezeichnet. Das kann unterschiedliche Ausprägungen haben und mitunter auch fluktuieren, es wechseln sich dann Phasen mit guter und Phasen mit schlechter Beweglichkeit ab (sogenannte On-off-Phänomene). Man erklärt sich diese Phänomene durch eine plötzliche Leerung des Dopaminspeichers im Striatum. Eine erneute Stabilisierung des L-Dopa-Spiegels gelingt entweder durch den Einsatz von Retard-Präparaten oder durch den Einsatz von **COMT-Hemmern** (z.B. Entacapon). Die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) ist ein Enzym, das am Abbau beziehungsweise der Biotransformation des Dopamins und Levodopamins beteiligt ist. Wird es gehemmt, wird auch der Abbau zu unwirksamen Metaboliten verhindert und der Levodopa- und Dopamin-Spiegel erhöht. Daher ist es bereits in vielen fixen Kombinationen mit Levodopa und einem Decarboxylase-Hemmer enthalten, die Monotherapie ist wirkungslos. Ebenfalls häufiger kommt es zur Ausprägung von Dopamin-induzierten Mehrbewegungen und Tonuserhöhungen (Dyskinesien). Dabei wird von einer Rezeptor-Hypersensitivität ausgegangen. Auch in diesem Fall

empfiehlt sich ein stabiler Dopaminspiegel mit möglichst gering gehaltener L-Dopa-Dosis. Darüber hinaus können auch **Dopaminagonisten** mit möglichst langer Halbwertszeit zum Einsatz kommen. Sie sind sowohl in der Monotherapie (v.a. bei jüngeren Patienten) als auch ergänzend zu einer L-Dopa-Kombination, zum Beispiel beim Auftreten von Dyskinesien oder End-of-dose-Phänomenen, zugelassen. Sie stimulieren vorwiegend den Dopamin-2-Rezeptor und verstärken damit dopaminerge Effekte. Entsprechend ihrer Struktur teilt man sie in **ergoline und nicht-ergoline Dopaminagonisten** ein. Ergoline Agonisten leiten sich strukturell von den Mutterkorn-Alkaloiden ab, nicht-ergoline Derivate besitzen ebenfalls Affinität am Dopamin-Rezeptor, zeigen innerhalb ihrer Gruppe aber keine strukturellen Ähnlichkeiten auf. Als weitere Option stehen heute **MAO-B-Hemmer** zur Verfügung. Sie sind als Monotherapie in frühen Stadien der Erkrankung zugelassen oder wenn Patienten nicht mehr ausreichend auf eine L-Dopa-Therapie ansprechen. Auch die Monoaminoxidase (MAO) ist am Abbau von Dopamin beteiligt. Man kann zwei Typen unterscheiden: MAO-A, die vorwiegend Serotonin, Melatonin, Noradrenalin, und Adrenalin abbaut und MAO-B, die vorwiegend Phenethylamin und Benzylamin zerlegt. Beide bewirken gleichermaßen den Abbau von Dopamin, sodass durch eine Hemmung von MAO-B zwar der Dopamin-Abbau, aber weniger der Spiegel der anderen Monoamine, also Neurotransmitter, beeinflusst wird. Bei einem stark ausgebildeten Tremor können auch **Anticholinergika** zum Einsatz kommen, sowie zentral wirksame **NMDA-Rezeptor-Antagonisten**. Bei Patienten, die bereits unter kognitiven oder psychotischen Störungen leiden, wäre ein Einsatz allerdings kontraproduktiv, da so die Symptomatik verstärkt werden würde. Häufig kommt es im Spätstadium der Erkrankung und der Therapie zu L-Dopa-induzierten Psychosen. In diesem Fall empfehlen sich eine Dosisreduktion von Levodopamin und gegebenenfalls der Einsatz von atypischen Neuroleptika wie beispielsweise Clozapin. ■

Farina Haase,
Apothekerin / Redaktion

Lesen Sie über



nichtmedikamentöse Maßnahmen und Beratungstipps in der Apotheke online weiter!