

Begleittherapien zu Madopar

F. Gerstenbrand und G. Ransmayr

Neurologische Universitätsklinik, Innsbruck, Österreich

Pathomorphologische Grundlage des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist der progrediente Zelluntergang dopaminerger nigrostriärer Neurone und damit eine Dopaminverarmung der neostriären Synapsen (Übersicht siehe [1]). Auch das mesocorticolimbische dopaminerge System [2] und dopaminerge hypothalamische Neurone [3] sind bei der Parkinson-Erkrankung von der Zelldegeneration betroffen. Die Reduktion des cortikalen Noradrenalinhalt [4] weist auch auf eine Läsion des noradrenergen Systems hin. Serotonerge, cholinerge, gabaerge und peptiderge Systeme sind nur zu einem geringeren Grad von der Erkrankung beeinträchtigt (siehe Übersicht [5]).

Die moderne Behandlung des Parkinson-Syndroms wurde von *Birkmayer* und *Hornykiewicz* durch die L-Dopa-Substitutionsbehandlung des Dopamindefizits eingeleitet [6]. Durch eine Kombination von L-Dopa mit einem peripher wirksamen Dopa-Decarboxylasehemmer, wie z. B. dem Benserazid (Madopar), ist der rigidakinetische Symptomenkomplex gut behandelbar. Auch vegetative Symptome (Talgübersekretion) und kognitive Störungen lassen sich zum Teil mit L-Dopa behandeln.

Tremor, ausgeprägter Rigor, Hyperhidrose und Hypersalivation sowie die im Lauf der Erkrankung zunehmenden Nebenwirkungen und Komplikationen der L-Dopa-Therapie erfordern eine Kombinationsbehandlung, in seltenen Fällen sogar die Umstellung von L-Dopa auf Substanzen anderer Substanzklassen. Einen Überblick entnehmen Sie der Tab. 1.

Eine Ergänzung der Behandlung durch Medikamente anderer Substanzklassen ist in der Anfangsphase der Erkrankung vor allem

Tabelle 1. *Substanzgruppen und Einzelsubstanzen zur Kombination mit Madopar in der Behandlung des Parkinson-Syndroms*

Anticholinergika
Ergot-Alkaloid-Derivate
Betablocker
Budipin
Amantadin
L-Deprenil
CDP-Cholin

bei starkem Tremor der Tremordominanzform des Parkinson-Syndroms [7] und bei ausgeprägten vegetativen Symptomen erforderlich.

Dazu eignen sich immer noch Substanzen aus der Gruppe der Anticholinergika. Die am häufigsten bei uns verwendeten Wirkstoffe aus der Gruppe der Anticholinergika und das auch anticholinerg wirksame Antihistaminikum Orphenadrin-Citrat sind in der Tab. 2 angeführt. Häufig ist die anticholinerge Therapie mit Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Übelkeit, Obstipation, Sehstörungen, Schwindel, leichter Benommenheit, Minderung kognitiver Leistungen und in seltenen Fällen auch mit kardialen Arrhythmien verbunden. Durch sehr langsame einschleichende Dosissteigerung gelingt es jedoch meist, die Nebenwirkungen gering zu halten. Bei erhöhtem Augeninnendruck sowie neurogener oder infravesikaler Blasenentleerungsstörung besteht zumindest eine partielle Kontraindikation gegen die Verabreichung von Anticholinergika.

Auch Betablocker, wie Propranolol (Inderal, Dociton), in einer täglichen Dosierung von etwa 120 mg, und Bupranolol (Betadrenol), 120 mg täglich, können mit gutem Erfolg zur Behandlung des Tremors verwendet werden [8, 9].

Für Parkinson-Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradykardie, Schenkel- oder AV-Block, pulmonaler Insuffizienz, peripherer arterieller Durchblutungsinsuffizienz, Diabetes mellitus und orthostati-

Tabelle 2. *Anticholinergisch wirksame Substanzen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms*

Benzhexol (Artane)	p. o.	bis 20 mg/die
Benztropin (Cogentin)	p. o.	bis 10 mg/die
Biperiden (Akineton)	p. o.	bis 12 mg/die
Procyclidin-HCl. (Kemadrin)	p. o.	bis etwa 25 mg/die
Bornaprin (Sormodren)	p. o.	bis 12 mg/die
Orphenadrin-Citrat (Disipal)	p. o.	bis 400 mg/die

scher Hypotonie besteht jedoch Kontraindikation. Einschleichende Dosierung und laufende internistische Kontrollen sind bei der Einstellung auf Betablocker notwendig. Werden Betablocker gut toleriert, kann die Dosierung weiter gesteigert werden.

Butyldiphenylpiperidine, Budipin, stellt eine Substanz dar, die sowohl anticholinerg als auch dopaminerg wirkt und somit pharmakologisch den klassischen Anti-Parkinson-Mitteln nicht gleichzusetzen ist [10]. Budipin hat einen guten Effekt gegen Tremor, geringer aber auch gegen Rigor und Akinese und ergänzt den Madopar-Effekt beim Tremordominanz- und Äquivalenztyp [7]. Die Nebenwirkungen von Budipin sind ähnlich denen der klassischen Anticholinergika mit allerdings meist geringerer Ausprägung. Die empfohlene Tagesdosis von Budipin beträgt 30–60 mg. Budipin kann aber auch per infusionem verabreicht werden.

Amantadin ist eine indirekt dopaminerg wirksame Verbindung, deren pharmakologischer Angriffspunkt beim Parkinson-Syndrom noch nicht voll geklärt ist [11, 12]. Wahrscheinlich verändert die Substanz die Membranfluidität von Neuronen, so daß an den Membranen biologische Prozesse aktiviert werden. Amantadin, meist als Amantadinsulfat (PK-Merz) in Verwendung, kann oral (bis 300 mg täglich) und parenteral (bis 200 mg täglich) verabreicht werden. Auch Amantadin-Hydrochlorid (Symmetrel) wird therapeutisch erfolgreich verwendet. Im Anfangsstadium der Erkrankung kann durch Amantadin in Kombination mit L-Dopa-Präparaten mitunter eine Einsparung von Levodopa erreicht werden.

L-Deprenil (Jumex), ein selektiver Monoaminoxidase-B-Hemmer, der den Dopaminabbau vermindert [13], ist in der Behandlung des Parkinson-Syndroms, im speziellen des rigid-akinetischen Typs, sowohl im Anfangsstadium der Erkrankung als auch in Phasen zunehmenden L-Dopa-Wirkungsverlustes eine wichtige Ergänzung zur Madopar-Therapie [14]. L-Deprenil ermöglicht in einer Dosierung von 10–15 mg oral täglich eine Reduktion der Levodopa-Tagesdosis und verlängert die Wirksamkeit der einzelnen L-Dopa-Gaben. Die Indikation für L-Deprenil besteht in erster Linie in der Behandlung der sogenannten End-of-Dose-Akinese bzw. des Wearing-off (verkürzte Wirksamkeit von L-Dopa). Neueste Untersuchungen haben ergeben, daß L-Deprenil die Umwandlung von MPTP, einer von Rauschgiftsuchtigen als Opiatersatz verwendeten Droge, in das selektiv die nigrostriatalen Neurone schädigende MPP⁺ hemmt [15]. Außerdem konnte gezeigt werden, daß L-Deprenil beim Parkinson-Syndrom [16] die Mortalität senkt. Es könnte daraus geschlossen werden, daß L-Deprenil einen protektiven Effekt auf die Progression der Parkinsonschen Erkrankung haben könnte.

In der Therapie des Parkinson-Syndroms ist durch die Einführung der Ergot-Alkaloid-Derivate eine wichtige Erweiterung der Therapiemöglichkeiten gelungen. Die wichtigsten Ergotderivate mit antiparkinsonistischer Wirkung sind das Lysergsäureamid Bromocriptin (Umprel, Parlodel) [17], die 8 α -Aminoergoline Lisurid (Dopergin) [18, 19], CQ 32-084 und CU 32-085 (Mesulergin) [20, 21] und die Clavine Pergolide [18, 22] und Lergotrile [23] (Tab. 3). Die dopaminomimetischen Ergot-Alkaloid-Derivate wirken direkt am postsynaptischen Dopaminrezeptor. Ihr Effekt ist daher quasi unabhängig von der Funktion des präsynaptischen Neurons. Bei Patienten mit Schwankungen der Parkinson-Symptomatik, vor allem der Beweglichkeit, die meist mit zunehmender L-Dopa-Behandlungsdauer auftreten, wie verkürzte L-Dopa-Wirksamkeit (wearing off), vom L-Dopa-Einnahmezeitpunkt unabhängige Spontanfluktuationen (On-Off-Phänomen), L-Dopa-induzierten Hyperkinesen sowie L-Dopa-Wirksamkeitsverlust, ist eine Kombination von Madopar mit Ergotderivaten, aber auch mit L-Deprenil (Jumex) meist unerlässlich. Häufig gelingt durch Verabreichung von Ergotderivaten bei unveränderter oder reduzierter Madopar-Tagesdosis eine Stabilisierung der Tagesfluktuationen. Da aber der Madopar-Effekt meist in einem kürzeren Intervall nach der Einnahme der Einzeldosis eintritt als bei den Ergotderivaten, bleibt eine Madopar-Basistherapie häufig unersetzbar. Die Dosis der Ergotderivate darf bei Behandlungsbeginn aufgrund der häufigen Nebenerscheinungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, pharmakotoxischen Psychosen oder orthostatischer Hypotonie nur sehr langsam über Wochen einschleichend gesteigert werden. Weitere Nebenerscheinungen der Ergotderivate sind abnorme unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) sowie Müdigkeit. Bei Lergotrile [23], in geringem Ausmaß bei Pergolide [22] wurde Hepatotoxizität beobachtet. In Einzelfällen kam es bei Pergolide, wie auch bei den anderen Ergotalkaloiden, zu Lungen- und Pleurafibrosen. Auch kardiale Rhythmusstörungen und Knöchelödeme wurden vereinzelt beobachtet [22].

Tabelle 3. Ergot-Alkaloid-Derivate zur Behandlung des Parkinson-Syndroms

Clavine	8 α -Aminoergoline	Lysergsäureamide
<Lergotrile>	Lisurid (Dopergin)	Bromocriptin
Pergolide	(bis etwa 4,5 mg/die p. o.,	(Umprel, Parlodel)
(bis etwa 7 mg/die)	0,02–0,05 mg/die i. v.)	(bis etwa 100 mg/die)
	<CQ 32-084>	
	<CU 32-085 (Mesulergin)>	

<> Praktisch nicht mehr in Verwendung.

Beim schweren, fortgeschrittenen und auch beim dekompensierten Parkinson-Syndrom kann die orale Levodopa-Substitution durch eine vorübergehende intravenöse Verabreichung von L-Dopa [24, 25], Amantadin [13], Budipin [10] oder Lisurid [26] erfolgreich ergänzt werden. Der Grund für die Wirksamkeit der intravenösen L-Dopa-Behandlung (etwa 100–120 mg/h gleichzeitig mit oral verabreichtem Decarboxylasehemmer) liegt darin, daß mit zunehmender Behandlungsdauer eine gleichmäßige Verfügbarkeit von oral verabreichtem L-Dopa abnimmt, was unter anderem durch eine unregelmäßige gastrointestinale Resorption [25] und durch eine reduzierte neuronale Speicherkapazität von Levodopa in den degenerierten Neuronen erklärt werden kann [27]. Die teilweise verlassenen Levodopa-Retardformen wie Broca-Dopa und Cerepar haben zuletzt eine gewisse Wiederbelebung erfahren. Retard-Präparate werden vor allem abends zur Behandlung nächtlicher Akinesen sowie morgendlicher dystoner Fußkrämpfe mit Erfolg verabreicht.

Eine Dekompensation eines Parkinson-Syndroms kann durch CDP-Cholin (Startonyl, Nicholine [28, 29]) in parenteraler Form (500–1.000 mg/d i. v. oder auch i. m.), wahrscheinlich aber auch in peroraler Form, mitunter in kurzer Zeit stabilisiert werden. Die Substanz wirkt als Coenzym in der Lecithinsynthese der Nervenzellmembran und hat somit einen völlig anderen Wirkungsmechanismus als die bisherigen Anti-Parkinson-Mittel. Nach eigenen Erfahrungen, die in der Literatur inzwischen bestätigt wurden, kann durch Startonyl eine Einsparung der Levodopa-Dosis erfolgen [28].

Aus der Übersicht jener Substanzen, die mit Madopar in der Behandlung des Parkinson-Syndroms kombiniert werden können, geht hervor, daß L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer, wie z. B. das Madopar, aber auch anderen Präparaten, die Basistherapie in der Früh- und auch Spätphase der Erkrankung darstellt. Die dopaminetischen Ergotderivate gewinnen mit zunehmender Krankheitsdauer Bedeutung. Nach dem derzeitigen Wissen ist eine Monotherapie mit Dopaminetika in der Frühphase der Parkinson-Erkrankung vor allem aufgrund des langsameren Wirkungseintrittes der Dopaminetika und akuter Nebenerscheinungen gegenüber Madopar nicht zu bevorzugen, wenn auch unter dopaminetischer Monotherapie die Häufigkeit medikamentös indizierter Dyskinesien im Vergleich zur L-Dopa-Therapie reduziert werden kann [30]. Als neue erfolgversprechende Substanz zur Behandlung des Parkinson-Syndroms in Kombination mit Madopar soll das Apomorphin-Derivat CI 201-678 hervorgehoben werden. In einer eigenen Untersuchung wurde eine stark dopaminerge Wirkung bei nur geringen Nebenwirkungen festgestellt [31]. Anticholinergika, Budipin und

Betablocker werden zur Tremorbehandlung ergänzend verwendet. Amantadin hilft als Adjuvans in den Anfangsphasen der Erkrankung sowie parenteral in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. L-Deprenil verzögert den L-Dopa-Abbau und bietet damit die Möglichkeit, die L-Dopa-Verfügbarkeit zu stabilisieren. Auf die Kombination mit psychotropen Substanzen, wie Antidepressiva, Nootropica etc., soll in diesem Überblick nicht eingegangen werden.

Entscheidend für die Planung einer Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms ist die Orientierung an den pathophysiologischen und neurobiochemischen Grundlagen der Schädigung an den dopaminergen Neuronen und Dopaminrezeptoren sowie an der Verlaufstypisierung. Je weiter die Krankheit fortgeschritten ist, um so weniger lassen sich die Ausfälle nur über einen therapeutischen Ansatzpunkt beherrschen. Ein wichtiger Grundsatz soll eine möglichst fein abgestimmte, niedrige Dosierung aller verwendeten Medikamente sein.

Vor allem aber soll eine Überladung des geschädigten dopaminergen Systems vermieden werden.

Literatur

- [1] Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., Seitelberger, F.: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. *J. neurol. Sc.* 20, 415–455 (1973).
- [2] Javoy-Agid, F., Agid, Y.: Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 30, 1326–1330 (1980).
- [3] Javoy-Agid, F., Pique, L., Ruberg, M., Ploska, A., Taquet, X., Bertagna, X., Agid, Y.: Biochemistry of the hypothalamus in Parkinson's disease. *Neurology* 34, 672–675 (1984).
- [4] Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., Agid, Y.: Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res.* 275, 321–328 (1983).
- [5] Agid, Y.: Biochemische Neuropathologie — ein neuer Zugang zum Verständnis des Morbus Parkinson. *Akt. Neurol.* 11, 163–166 (1984).
- [6] Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Der Dioxyphenylalanin-(L-Dopa-) Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen. *Arch. Psych. ges. Neurol.* 203, 560–571 (1962).
- [7] Poewe, W., Gerstenbrand, F., Ransmayr, G.: Klinische Manifestationstypen des Parkinson-Syndroms. *Neuropsychiatr. Clinica* 2, 223–228 (1983).
- [8] Marsden, C. D., Foley, Th., Owen, D. A. L., McAllister, R. G.: Peripheral beta-adrenergic receptors concerned with tremor. *Clin. Sci.* 33, 53–65 (1967).
- [9] Gerstenbrand, F., Poewe, W.: Therapeutic efficacy of beta-adrenergic

- blocking agents in Parkinson tremor. In: Current Concepts in the Treatment of Parkinson's Disease (*Yahr, M.*, Hrsg.), S. 112–123. Excerpta Medica: 1983.
- [10] *Gerstenbrand, F., Poewe, W., Stern, G.* (Hrsg.): Clinical Experience with Budipine in Parkinson Therapy. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer. 1985.
- [11] *Schwab, R. S., Poskanzer, D. C., England, A. C., Young, R. R.*: Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years experience. *J. A. M. A.* 222, 792–795 (1972).
- [12] *Wesemann, W.*: Aspekte zum Wirkungsmechanismus von Amantadinen. In: Amantadin-Workshop 1984 (*Danielczyk, W., Wesemann, W.*, Hrsg.), S. 15–23. Gräefelting: Socio-medico. 1984.
- [13] *Birkmayer, W., Riederer, P., Ambrozi, L.*: Implications of combined treatment with "Madopar" and L-Deprenil in Parkinson's disease. *Lancet* *i*, 439–443 (1977).
- [14] *Gerstenbrand, F., Ransmayr, G., Poewe, W.*: Deprenyl (selegiline) in combination treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, Suppl. 95, 123–126 (1983).
- [15] *Marsden, C. D.*: Extrapyramidal disorders—new aspects and therapeutic strategies. Introductory guest lecture. 3rd European Workshop on Clinical Neuropharmacology, Rome, April 1985.
- [16] *Birkmayer, W., Knoll, J., Riederer, P., Youdim, M. B. H.*: L-Deprenyl leads to prolongation of L-dopa efficacy in Parkinson's disease. *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.* 19, 170–176 (1983).
- [17] *Calne, D. B., Teychenne, P. F., Claveria, L. E., Eastman, R., Greenacre, J. K., Petrie, A.*: Bromocriptine in parkinsonism. *Brit. med. J.* 2, 442–444 (1974).
- [18] *Lees, A. J., Stern, G. M.*: Pergolide and lisuride for levodopa-induced oscillations. *Lancet* *ii*, 577 (1981).
- [19] *McDonald, R. J., Horowski, R.*: Lisuride in the treatment of parkinsonism. *Eur. Neurolog.* 22, 240–255 (1983).
- [20] *Poewe, W., Gerstenbrand, F., Ransmayr, G.*: Erfahrungen mit dem Dopaminomimetikum CU 32-085 in der Therapie des Parkinson-Syndroms. *Neuropsychiatr. Clin.* 1, 117–123 (1982).
- [21] *Schneider, E., Hubener, K., Fischer, P. A.*: Treatment of Parkinson's disease with 8- α -amino-ergoline, CU 32-085. *Neurology* 33, 468–472 (1983).
- [22] *Le Witt, P. A., Ward, C. D., Larsen, T. A., Raphaelson, M. I., Newman, R. P., Foster, N., Dambrosia, J. M., Calne, D. M.*: Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. *Neurology* 33, 1009–1014 (1983).
- [23] *Klawans, H. L., Christopher, G. G., Volkman, P., Nausieda, P. A., Weiner, W. J.*: Lergotril in the treatment of parkinsonism. *Neurology* 28, 699–702 (1978).
- [24] *Nutt, J. G., Woodward, W. R., Hammerstad, J. P., et al.*: The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. *N. Engl. J. Med.* 310, 483–488 (1984).

- [25] *Quinn, N., Parkes, D., Marsden, D.*: Control of on-off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology* 34, 1131–1136 (1984).
- [26] *Quinn, N., Marsden, C. D., Schachter, M., Thompson, C., Lang, A. E., Parkes, J. D.*: Intravenous lisuride in extrapyramidal disorders. In: Lisuride and Other Dopamine Agonists (*Calne, D. B., Horowski, R., McDonald, R. J., Wuttke, W.*, Hrsg.). New York: Raven Press. 1983.
- [27] *Ogasahara, S., Nishikawa, Y., Takahashi, M., Wada, K., Nakamura, Y., Yorifuji, S., Tarui, S.*: Dopamine metabolism in the central nervous system after discontinuation of l-dopa therapy in patients with parkinson disease. *J. neurol. Sci.* 66, 151–163 (1984).
- [28] *Gerstenbrand, F., Poewe, W., Rainer, J.*: Neue Entwicklung in der Parkinson-Therapie. *Pharmakother.* 4, 190–194 (1978).
- [29] *Ruggieri, S., Denaro, A., Bruno, G., Agnoli, A.*: New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology* 8, 289–296 (1982).
- [30] *Lees, A. J., Stern, G. M.*: Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 44, 1020–1023 (1981).
- [31] *Birbamer, G., Ransmayr, G., Poewe, W., Gerstenbrand, F.*: Erfahrungen mit einem Apomorphinderivat in der Parkinson-Therapie: Parkinson-Symposium. Wien: Editiones (Roche). 1985. Im Druck.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. F. Gerstenbrand, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.

Prof. Dr. Peter Riederer
Ludwig Boltzmann-Institut für klinische Neurobiologie
Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz

Helga Umek
Abteilung Pharma – Marketing
Hoffmann-La Roche Wien Ges. m. b. H.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.
Die dadurch begründeten Rechte,
insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes,
der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung,
der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege
und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen,
bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

© 1985 by Springer-Verlag/Wien

Printed in Austria by R. Spies & Co, A-1050 Wien

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.
in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der
Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürften.

Mit 44 Abbildungen

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek
L-Dopa-Substitution der Parkinson-Krankheit :
Geschichte—Gegenwart—Zukunft / hrsg. von Peter
Riederer u. Helga Umek. – Wien ; New York :
Springer, 1986.
ISBN 3-211-81894-4 (Wien)
ISBN 0-387-81894-4 (New York)
NE: Riederer, Peter [Hrsg.]

ISBN 3-211-81894-4 Springer-Verlag Wien - New York
ISBN 0-387-81894-4 Springer-Verlag New York - Wien

L-Dopa-Substitution der Parkinson-Krankheit

Geschichte — Gegenwart — Zukunft

*Herausgegeben von
Peter Riederer und Helga Umek*

Springer-Verlag Wien New York