Neues aus Forschung und Therapie

Objekttyp: **Group**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): **- (2014)**

Heft 114: **Fokussierter Ultraschall - was ist dran? = Ultrasons focalisés : quésaco? = Ultrasuoni focalizzati - cosa c'è di vero?**

PDF erstellt am: **29.05.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

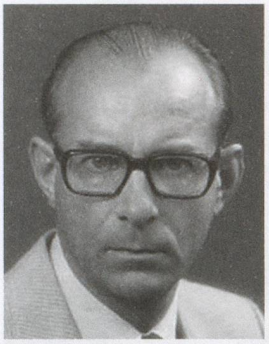
Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

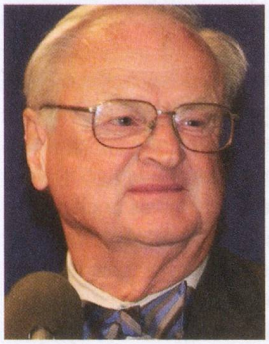
http://www.e-periodica.ch

40 Jahre Madopar® – ein Rückblick

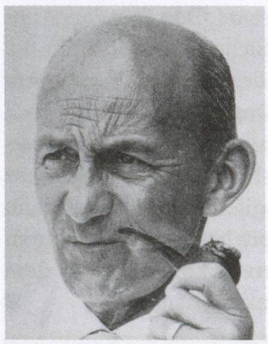
Die Entwicklung von Madopar®, der Kombination von L-Dopa mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid, hat die Anti-Parkinson-Therapie revolutioniert. 2014 jährt sich die Lancierung des bis heute wirksamsten Anti-Parkinson-Medikamentes zum 40. Mal.



Oleh Hornykiewicz
Der Wiener Pharmakologe initiierte die ersten Therapieversuche mit L-Dopa beim Menschen.



Arvid Carlsson
provozierte bei Mäusen und Kaninchen künstlich einen Dopaminmangel – und löste damit Parkinsonsymptome aus.



Walther Birkmayer
Der österreichische Neurologe behandelte 1961 die ersten Patienten mit intravenös verabreichtem L-Dopa.

Vor ziemlich genau 100 Jahren, anno 1913, isolierte der Chemiker Torquato Torquati aus der grünen Puffbohne eine Substanz – die er nicht näher beschreiben konnte. Einige Zeit später replizierte der Schweizer Chemiker Markus Guggenheim (1885–1970), Laborleiter bei der Firma F. Hoffmann-La Roche in Basel, Torquatis Arbeiten. Er identifizierte die Substanz als L-3,4-Dihydroxyphenyalanin (L-Dopa, Levodopa) – und entwickelte eine Synthesemethode für das Molekül. Dann unterzog er die Substanz umfangreichen pharmakologischen Tests – allerdings ohne durchschlagenden Erfolg.

In der Folge führt L-Dopa während Jahrzehnten ein Schattendasein. Guggenheim selbst bezeichnet es anno 1951 – in der vierten Ausgabe seines 650 Seiten umfassenden Buches *Die biogenen Amine* – als «Waisenkind ohne erkennbare Indikation».

Diese Einschätzung änderte sich grundlegend, als der Wiener Pharmakologe Oleh Hornykiewicz Anfang der 1960er-Jahre in bestimmten Regionen der Gehirne verstorbener Parkinsonpatienten einen starken Mangel an Dopamin aufspürte. Kurz zuvor, 1958, hatte der Schwede Arvid Carlsson gezeigt, dass sich durch einen künstlich ausgelösten Dopaminmangel im Striatum bei Kaninchen und Mäusen Parkinsonsymptome auslösen lassen. Hornykiewicz, der Guggenheims Arbeiten kannte, brachte dann den Wiener Neurologen Walther Birkmayer dazu, 20 Parkinsonpatienten mit intravenösen Gaben von L-Dopa zu behandeln – mit fantastischen Resultaten. In der Folge experimentierten Neurologen und Pharmakologen weltweit mit L-Dopa, woraufhin F. Hoffmann-La Roche grössere Mengen davon produzierte und das Mittel um 1970 weltweit unter dem Namen Larodopa® auf den Markt brachte.

Zweifel und ein verblüffendes Resultat

Mit Larodopa® begann ein neues Zeitalter in der Parkinsonbehandlung. Erstmals gab es eine medikamentöse Therapie, die nicht nur den Tremor (Zittern), sondern auch die Akinese (Unbeweglichkeit) und den Rigor (Steifheit) markant verbesserte.

Doch die Fachwelt urteilte zwiespältig. Während die einen begeistert waren, äusserten andere Vorbehalte. Die Kritiker glaubten nicht, dass L-Dopa, das im Gehirn zu Dopamin umgewandelt werde, das fehlende körpereigene Dopamin ersetzen könne. Einige zweifelten gar völlig an der Wirksamkeit von L-Dopa, taxierten die positiven Resultate bestenfalls als Placeboeffekt. Indes unternahmen die Befürworter der Therapie grosse Anstrengungen, um die «Ungläubigen» zu überzeugen.

Zur Lösung dieser Kontroverse schlugen Forscher von F. Hoffmann-La Roche dann vor, L-Dopa versuchsweise zusammen mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid zu verabreichen. Die Idee dahinter: Benserazid verhindert, dass L-Dopa zu Dopamin umgewandelt wird – wodurch die Wirkung des verabreichten L-Dopa stark verringert oder gar gänzlich verhindert werden sollte. Doch genau das Gegenteil trat ein: In Kombination mit Benserazid wirkte L-Dopa deutlich stärker!

Was zunächst paradox anmutete, konnte erst durch weitere Forschungen geklärt werden: Im Gegensatz zu L-Dopa kann Benserazid die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Es wirkt daher nur in der Peripherie (im Blut), wo es den Abbau des oral verabreichten L-Dopa hemmt. Dadurch gelangt mehr L-Dopa ins Gehirn, wo es dann vom Körper in Dopamin umgewandelt wird.

1974 endlich der Durchbruch

Diese Erkenntnisse hatten eine markante Verbesserung der Therapie zur Folge: Dank der Kombination mit einem Decarboxylasehemmer konnten die benötigten L-Dopa-Dosen bei mindestens gleicher Wirkung etwa um den Faktor 10 reduziert werden – womit auch die Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Herzrhythmusstörungen und Blutdruckabfall drastisch abnahmen.

1974 brachte F. Hoffmann-La Roche das Kombinationspräparat Madopar® (Benserazid und L-Dopa im Verhältnis 4:1) auf den Markt. Parallel dazu wurde in den USA der Decarboxylasehemmer Carbidopa entwickelt. Dieser wurde einige Zeit nach der Lancierung von Madopar® als Sinemet® (Carbidopa und L-Dopa im Verhältnis 10:1) in die Anti-Parkinson-Therapie eingeführt.

Mit diesen beiden Präparaten stand uns dann eine wirklich wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die von den Patienten auch gut vertragen wurde. Zwar wurden wir schon bald mit den Problemen der Langzeittherapie wie Fluktuationen, unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) sowie der oftmals komplexen Dosierung mit vielen täglichen Einnahmen als Folge der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa konfrontiert. Überdies wurde eine Wirkungsabnahme der Therapie im Verlauf der Zeit offensichtlich. Dennoch, und obwohl zwischenzeitlich noch andere Behandlungsmethoden entwickelt wurden, ist L-Dopa kombiniert mit einem Decarboxylasehemmer bis heute der Goldstandard der Parkinsontherapie, an dem alle anderen Methoden gemessen werden.

Hans-Peter Ludin

Die enterale Duodopa®-Infusion ist eine wirkungsvolle Therapie bei fortgeschrittenem Parkinson – hat aber auch ihre Tücken.

Neue Studie zur Duodopa®-Infusion

Die enterale Duodopa®-Infusion verbessert die motorische Symptomatik im fortgeschrittenen Stadium der Parkinsonerkrankung. Dies berichtet eine internationale Gruppe von Neurologen in *The Lancet Neurology*.

Im Rahmen einer Studie untersuchten Neurologen in Deutschland, Neuseeland und den USA 71 Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium daraufhin, ob die enterale Duodopa®-Infusion der oralen Medikation mit L-Dopa überlegen ist. Dazu erhielten alle Probanden in einem operativen Eingriff eine Sonde durch die Bauchdecke und den Magen bis in den Dünndarm gelegt (JET-PEG-Sonde). Dann wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine erhielt Duodopa® über die Sonde plus ein orales Placebo, die andere erhielt ein Placebo über die Sonde plus orales L-Dopa. Resultat: In der mit Duodopa® behandelten Gruppe nahm die motorische Off-Zeit um durchschnittlich 4,04 Stunden pro Tag ab, in der Kontrollgruppe nur um 2,14 Stunden pro Tag. Die On-Zeit ohne behindernde Dyskinesien nahm unter Duodopa® im Mittel um 4,11 Stunden zu, bei oraler Medikation nur um 2,24 Stunden. Mit der Verkürzung der Off-Zeiten und der Reduktion der Dyskinesien verknüpft waren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und gesteigerte Aktivitäten des täglichen Lebens.

Diesen Vorteilen stehen aber auch Risiken gegenüber. Bei zwölf der 71 Patienten kam es zu Problemen im Zusammenhang mit der JET-PEG-Sonde. Diese führten bei drei Patienten dazu, dass die Sonde wieder entfernt werden musste. Im Verlauf der ersten zwei Wochen nach dem Legen der Sonde klagten viele Patienten über Bauchschmerzen, Verstopfung oder Erbrechen. Zudem traten vereinzelt Störungen des Infusionssystems auf (Verschiebung oder Verstopfung der Sonde, Pumpenfehlfunktion).

So kommt die Studie zum Schluss, dass die enterale Duodopa®-Infusion bei fortgeschrittenem Parkinson klare Chancen bietet – aber auch Risiken, vor allem technischer Natur. Daher bedingt sie – vergleichbar der Tiefen Hirnstimulation – eine sorgfältige Patientenauswahl und intensive Nachsorge, vorzugsweise in einer spezialisierten Klinik. *Quelle: Olanow CW et al., Lancet Neurol. 2014 Feb;13(2):141–9*

MEDIZINTECHNIK

Hightech soll die THS noch effektiver machen

Wenn sich bei fortgeschrittenem Parkinson die motorischen Symptome medikamentös nicht mehr ausreichend kontrollieren lassen, gilt die Tiefe Hirnstimulation (THS) als wirksame Option. Und die Entwicklung dieser Methode ist trotz langjähriger Erfahrung noch nicht ausgereizt. Der technische Fortschritt ermöglicht ganz neue Stimulationstechniken, welche die THS effizienter und nebenwirkungsärmer machen sollen (Ann Neurol 2013; 74: 449). So berichtete etwa Professor Alois Schnitzler, Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), am Welt-Parkinson-Tag 2014 in Düsseldorf: «Einerseits wird versucht, durch kürzere Impulszeiten bessere Ergebnisse zu erzielen. Andererseits wird ein neuer Hirnschrittmacher getestet, der die elektrischen Impulse an die Gehirnaktivität anpassen kann. Dieser neuartige Stimulator gibt nicht nur Impulse an das Gehirn ab, sondern misst auch die Aktivität der Nervenzellen.» Ziel dieser Forschung ist die Entwicklung eines adaptiven Hirnschrittmachers, der nicht mehr – wie bisher üblich – eine gleichmässige Dauerstimulation ermöglicht, sondern die Stimulation dynamisch an die Eigenaktivität der krankhaften Nervenzellen anpasst. Weltweit testen mehrere Zentren diese Technik. Die meisten davon befinden sich in Deutschland, das in der Weiterentwicklung der THS derzeit Vorreiter ist. *jro*

Fotos: zVg, Archiv