Das lange Warten auf die L-Dopa-Therapie

Autor(en): **Ludin, Hans-Peter**

Objekttyp: **Article**

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

Band (Jahr): **- (2015)**

Heft 119: **Neurorehabilitation bei Parkinson = La neuroréadaptation en cas de Parkinson = La neuroriabilitazione nel Parkinson**

PDF erstellt am: **31.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-815395

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

Das lange Warten auf die L-Dopa-Therapie

Zum 30-Jahre-Jubiläum blickt Professor Hans-Peter Ludin zurück und würdigt in einer Serie jene Männer, die Grosses bei der Erforschung von Parkinson geleistet haben. Nach James Parkinson und Jean-Martin Charcot widmet er sich in dieser Ausgabe der Zeit zwischen 1900 und 1974, dem Jahr, in dem L-Dopa auf den Markt kam.

Obwohl bereits James Parkinson und Jean-Martin Charcot krankhafte Veränderungen im Gehirn als Ursache des Parkinsonsyndroms postulierten, dauerte es Jahrzehnte, bis Beweise vorlagen: 1912 berichtete der in Berlin geborene, später in die USA emigrierte Neurologe Friedrich Heinrich Lewy erstmals über Zelleinschlüsse in zwei Hirnregionen (dorsaler Vaguskern und Nucleus basalis Meinert) von Parkinsonpatienten. Heute wissen wir, dass diese aus verklumptem alpha-Synuklein bestehen. 1919 zeigte Konstantin Tretiakoff, dass bei Parkinson bestimmte melaninhaltige Nervenzellen (Melanin = dunkler Farbstoff) in der Substantia nigra absterben – wodurch Letztere verblasst. Zudem fand er die von Lewy beschriebenen Einschlüsse, die er als «Lewy-Körperchen» bezeichnete, auch in der Substantia nigra und im Locus coeruleus.

Teils heroische Therapieversuche

Bis zur Einführung von L-Dopa wurden zahlreiche medikamentöse Therapien versucht – leider ohne überzeugende Resultate. Einzig die von Charcot eingeführte Gabe von Anticholinergika konnte sich zur Linderung des Tremors behaupten.

Daneben wurden im 20. Jahrhundert zahlreiche chirurgische Interventionen vorgeschlagen und teils auch durchgeführt. Bisweilen wurden heroische Eingriffe vorgenommen, die zwar den Tremor zum Verschwinden brachten, aber auch eine mehr oder minder vollständige Hemiplegie (halbseitige Lähmung) zur Folge hatten. Einen grossen Fortschritt brachte in den 1940er-Jahren die Einführung der stereotaktischen Technik, mit der klar umschriebene Hirnareale ausgeschaltet werden können. Allgemein durchgesetzt hat sich die ventrolaterale Thalamotomie, die den Tremor erfolgreich unterdrückt, ohne zusätzliche Ausfälle zu bewirken.

Die Einführung von L-Dopa in die Therapie

1970 kam L-Dopa unter dem Namen Larodopa® auf den Markt. Es revolutionierte die Parkinsontherapie und erleichterte das Leben der Patienten deutlich. Die Geschichte hinter dieser Entwicklung ist jedoch mehr als abenteuerlich.

Anno 1913 wies Markus Guggenheim, Chemiker bei F. Hoffmann-La Roche, L-Dopa in der Saubohne (Vicia faba) nach. Er beschrieb ein Syntheseverfahren für die Substanz (1914 von F. Hoffmann-La Roche patentiert) und unterzog diese umfangreichen pharmakologischen Tests, bis hin zum Selbstversuch. Doch ausser «Übelkeit und Erbrechen» erkannte er keinen Effekt, woraufhin L-Dopa für rund 50 Jahre wieder in der Schublade verschwand.

Knapp 30 Jahre später, 1942, zeigte Peter Holtz, dass L-Dopa im Körper zu Dopamin umgewandelt wird. Letzteres aber wurde lange nur als Vorläufer der Botenstoffe Noradrenalin und Adrenalin angesehen. Erst 1957 zeigte der Schwede Arvid Carlsson, dass Dopamin ein eigenständiger Neurotransmitter ist. Er und sein Team wiesen später auch nach, dass Dopamin in den Basalganglien des Gehirns in hoher Konzentration vorliegt und dass ein künstlich ausgelöster Dopaminmangel bei Kaninchen und Mäusen Parkinsonsymptome auslöst, die nach Gabe von L-Dopa wieder zurückgehen.

Fast zeitgleich entdeckten Oleh Hornykiewicz und Herbert Ehringer, dass der Dopamingehalt im Striatum verstorbener Parkinsonpatienten stark vermindert ist. Er überzeugte daher den Wiener Neurologen Walther Birkmayer, Parkinsonpatienten mit intravenösen L-Dopa-Injektionen zu behandeln. Der Erfolg (sog. Lazaruseffekt) war spektakulär: Die vorher weitgehend immobilen Patienten konnten sich kurzzeitig deutlich besser bewegen.

Unabhängig davon berichteten André Barbeau in Montreal sowie, im Jahr 1967, George Constantin Cotzias in New York über positive Therapieeffekte durch die orale Gabe (in Pulverform geschluckt, teils sehr hoch dosiert) von L-Dopa.

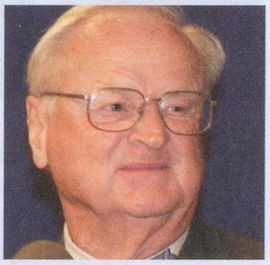
Kontroverse führt zum Durchbruch

So begann ein neues Zeitalter der Parkinsontherapie. Doch es gab auch viele, die an der Wirksamkeit von L-Dopa zweifelten. Zur Lösung der Kontroverse wurde L-Dopa zusammen mit Benserazid, einem Decarboxylasehemmer (DH), verabreicht. Die Idee dabei: Benserazid verhindert, dass L-Dopa zu Dopamin umgewandelt wird, was dessen Wirkung stark mindern sollte. Stattdessen aber wirkte die Kombination «L-Dopa plus DH» viel stärker!

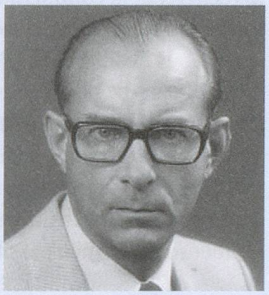
Weitere Forschungen deckten auf, dass nur L-Dopa, nicht aber das Benserazid, die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Letzteres wirkt daher nur im Blut, wo es den Abbau des oral verabreichten L-Dopa hemmt. So gelangt mehr L-Dopa ins Hirn, wo entsprechend mehr Dopamin daraus entsteht. Die benötigten L-Dopa-Dosen konnten so um etwa den Faktor 10 reduziert werden, womit auch die Nebenwirkungen drastisch abnahmen.

1974 brachte F. Hoffmann-La Roche das Kombinationspräparat unter dem Namen Madopar® (L-Dopa/Benserazid) auf den Markt. Zusammen mit dem einige Zeit später entwickelten Sinemet® (L-Dopa/Carbidopa) gilt dieses bis heute als Goldstandard, an dem sich alle anderen medikamentösen Therapiemethoden messen müssen. ■

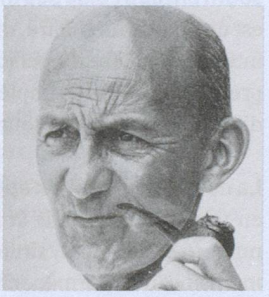
Markus Guggenheim



Arvid Carlsson



Oleh Hornykiewicz



Walther Birkmayer

André Barbeau

Fotos: Archiv