



JH vor



und 30 Min nach Levo-Dopa

Medikamente 1: Levo-Dopa plus Benserazid oder Carbidopa

Dieses Kapitel ist sicher das längste und das schwierigste von allen. Aber jeder, der gut behandelt sein und eine möglichst gute Lebensqualität haben will – sollte versuchen, das Folgende zu verstehen. Denn

1. Levo-Dopa ist für uns alle **DAS AM STÄRKSTEN WIRKSAME** aller unserer Medikamente.
2. **ALLE** brauchen wir dieses Medikament – entweder
 - **PRIMÄR**: gleich zu Beginn oder
 - **SEKUNDÄR**, später, wenn das Parkinson-Syndrom fortschreitet

Zu erkennen, dass die wichtigsten Krankheitserscheinungen des Parkinson-Syndroms durch Dopamin-Mangel bedingt sind, und die Entwicklung des Medikamentes L-Dopa sind die wesentlichsten Meilensteine der Erforschung und Behandlung unserer Erkrankung.

Ich schreibe hier über Zusammenhänge, die **NUR FÜR DAS IDIOPATHISCHE PARKINSON-SYNDROM** gelten, nicht für das, was heute unter „Atypische Parkinson-Syndrome“ oder „Parkinson-Plus-Syndrome“ bezeichnet wird.

Unser heutiges Thema ist sehr kompliziert. Ich habe es so weit vereinfacht, wie es ohne Verfälschung geht. Lasst Euch Zeit mit dem Text und den Schaubildern. Aber: die Schaubilder zu verstehen, ist für die Lebensqualität für jeden von uns sehr wichtig.

Wiederholung

Wir fangen an mit einer Wiederholung von Anatomie, Physiologie (wie funktioniert's normalerweise?) Krankheitsentstehung und die Stadien der Erkrankung. Ihr findet das in den Kapiteln 01, 02, 06, 08 und 12-0.



So sieht es aus im Stadium III nach Braak in einem Querschnitt durch das Mittelhirn in Höhe der Substantia nigra. Man sieht das schon mit dem bloßen Auge: Links normal: deutlich darstellbare schwarze Region. Rechts Parkinson: Substantia nigra kaum sichtbar.

Wir wiederholen ein paar Begriffe:

- **Substantia nigra = „schwarze Substanz“**

Die Substantia nigra ist relativ klein – 7 bis 8 mm – und hat nur wenige Zellen: Etwa 300.000. Dreihunderttausend – ist das wenig? Angesichts der vielen Billionen Zellen im menschlichen Körper ja – das ist das wenig!

Jedes Jahr verringert sich auch beim gesunden Menschen die Zahl dieser Zellen. Wenn jemand das Glück (oder Pech) hat, 110 Jahre alt zu werden, sind die Zellen so wenig, dass auch der 110jährige nicht an Parkinson erkrankte Mensch ein bisschen das Zittern, ein bisschen Bewegungsverlangsamung, ein bisschen Muskelsteifigkeit bekommt. Mein Vater war mit 94 Jahren kerngesund, aber beim Fernsehgucken sagte meine Mutter: „Nun halt doch mal deinen Kopf still!“ denn er wackelte ihn mit langsamer Parkinson-ähnlicher Taktfrequenz von links nach rechts und zurück.

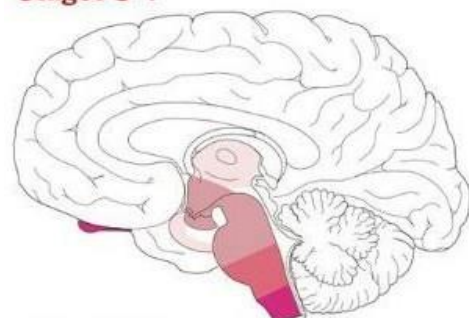
Beim Parkinson-Patienten – im

Tabelle 1.7 Braak-Stadien.

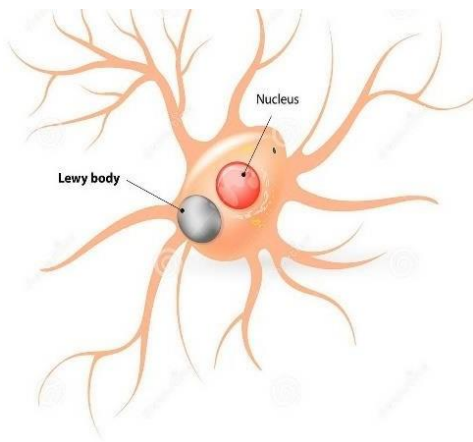
Stadium	Charakteristika
Stadium 1	Der führende pathologische Prozess ist im Bereich der viszeromotorischen Neurone des Vagus-Areals und dorsalen Glossopharyngeus-Areals und im Bulbus olfactorius und Nucleus olfactorius anterior nachweisbar
Stadium 2	Vom Hirnstamm aufsteigend treten im Bereich der bulbären Raphekerne, der Formatio reticularis und im Kernkomplex des Locus coeruleus die Veränderungen auf
Stadium 3	Lewy-Körper bzw. Lewy-Neuriten sind in der Pars compacta der Substantia nigra und in den cholinergen Kerngebieten des basalen Vorderhirns sowie in der Amygdala belegbar

- **Braak-Stadium III** – kommt noch der ganz spezifische Schädigungsmechanismus dazu: die Nervenzellen enthalten ganz merkwürdige, sehr dicke Eiweiß-Stücke, die man sogar im ganz normalen Lichtmikroskop sehen kann, die

Stages 3-4



- **Lewy-Körperchen.**



manchmal auch **Tremor**.

An ihnen gehen – und das ist die Entstehungsweise des Idiopathischen Parkinson-Syndroms – die Nervenzellen kaputt, im Braak-Stadium III speziell die der Substantia nigra.

Dabei ist der Verlust der Nervenzellen anfangs ganz ohne Symptome.

Denn erst wenn die Hälfte der Zellen in der Substantia nigra ist schon kaputt ist, erst dann beginnen die ersten Symptome: die klassischen Parkinson-Symptome **Akinese – Rigor** und

Wohlgemerkt, die Nervenzellen, die da kaputt gehen, sitzen in der Substantia nigra, aber die Nervenfasern gehen etwas 2-3 cm lang nach oben, ins **Striatum**, und haben auch im Striatum die präsynaptische Endigung, wo das Dopamin ausgeschüttet wird: Deshalb nennt man diese Bahnen oder Nervenfasern die

- **nigrostriatale Nervenbahn:**

Der Zellkern und der ganze Zellkörper sitzen in der Substantia nigra. Von diesen ausgehend, ziehen die Nervenfasern ins

- **Striatum**

Wir erinnern uns, das Striatum ist eines der so genannten Basalganglien. Das Striatum reguliert – vergleichen wir uns einmal mit einem PC – die Taktfrequenz des Prozessors, das ist beim Menschen der Thalamus.

Die Nervenbahnen aus der Substantia nigra haben an ihrem Ende eine Verdickung: die

- **präsynaptische Nervenendigung**

Kommt der Reiz aus der Substantia nigra am Ende an, schüttet diese Nervenendigung einen bestimmten Überträgerstoff, den

- **Neurotransmitter**

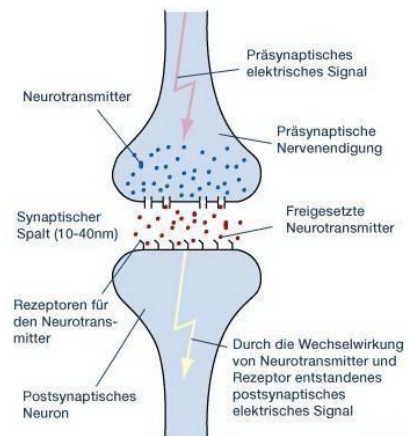
in den

- **synaptischen Spalt.**

Bei der nigrostriatalen Nervenbahn – und fast nur hier – heißt dieser Neurotransmitter

- **Dopamin.**

Die nigrostriatale Nervenbahn ist also fast als einzige Nervenbahn im Gehirn



- **dopaminerg**

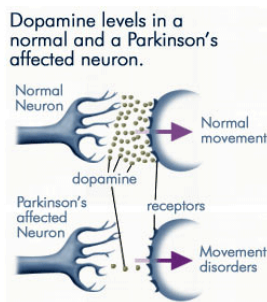
Das heißt beim Parkinson: Die Zellen in der Substantia nigra sind kaputt gegangen, infolgedessen fehlt das Dopamin ein paar cm weiter oben: im Striatum. Wir alle wissen noch, was das war, die

- **Synapse**

Die Nervenzellen haben Kontakt miteinander, aber nicht direkt. Sie berühren sich fast. (Syn = zusammen, haptain (griechisch) = sich berühren. Die Nervenfaser gibt ihre Erregung an die nächste Zelle weiter, indem sie einen bestimmten Botenstoff in den synaptischen Spalt abgibt. Auf der anderen Seite der Synapse sitzt die

- **postsynaptische Nervenendigung.**

Hier sitzen auch die Empfänger, die genau merken, wenn Dopamin da ist, die



- **Dopaminrezeptoren.**

Wer jetzt scharf nachdenkt, kommt zu folgendem Ergebnis: Wenn das präsynaptische Neuron (von der Substantia nigra bis präsynaptisch im Striatum) kaputtgeht, so heißt das noch lange nicht, dass auch postsynaptisch etwa kaputt geht. Warum auch? Die postsynaptischen Nervenverdickungen gehören ja zur nächsten Nervenzelle. Mit anderen Worten: die Dopaminrezeptoren bleiben. Mit anderen Worten:

- **Dopamin wirkt immer!!!**

Wenigstens mal etwas Positives. Es gibt zwar keines mehr, aber es würde wirken...
... wenn wir es künstlich irgendwie dahin bekommen. Davon soll das heutige Kapitel handeln. Denn alles bisher war nur Wiederholung.

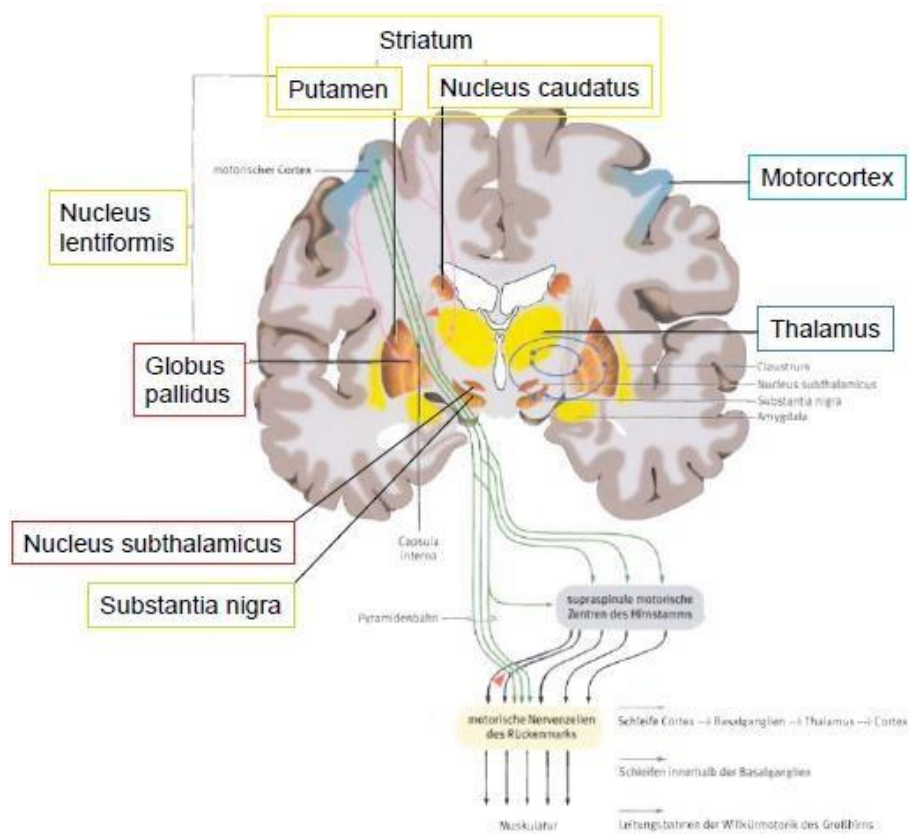
- **Die Basalganglien:**

Erinnert Ihr Euch? Wir haben einmal verglichen:

- Substantia nigra = Bonn
- nigrostriatale Nervenbahn = Zugstrecke Bonn-Köln –
- Synaptischer Spalt = Kölner Hauptbahnhof
- Dopamin = Alle Fahrgäste aus Bonn. Die müssen in Köln aussteigen – machen dort das Wesentliche bei Kölle alaaf aus (hahaha gerade die Bonner!) – dann gehen die wertvollen Bonner Anregungen zwischen den
- die verschiedenen Basalganglien = den Städten Wuppertal – Essen – Duisburg – usw. hin und her – das Ergebnis wird in das
- Striatum = Landeshauptstadt Düsseldorf = Striatum gemeldet – und die Düsseldorfer

(Lachnet ich machs net – oder wie heißt er?) machen dann im

- Thalamus = Berlin den wichtigen Leuten Beine. Berlin – der Taktgeber. Der Impulsgeber. Je mehr Berlin auf das
- Großhirn = Brüssel Druck macht, umso schneller laufen dort die Gedankenprozesse.

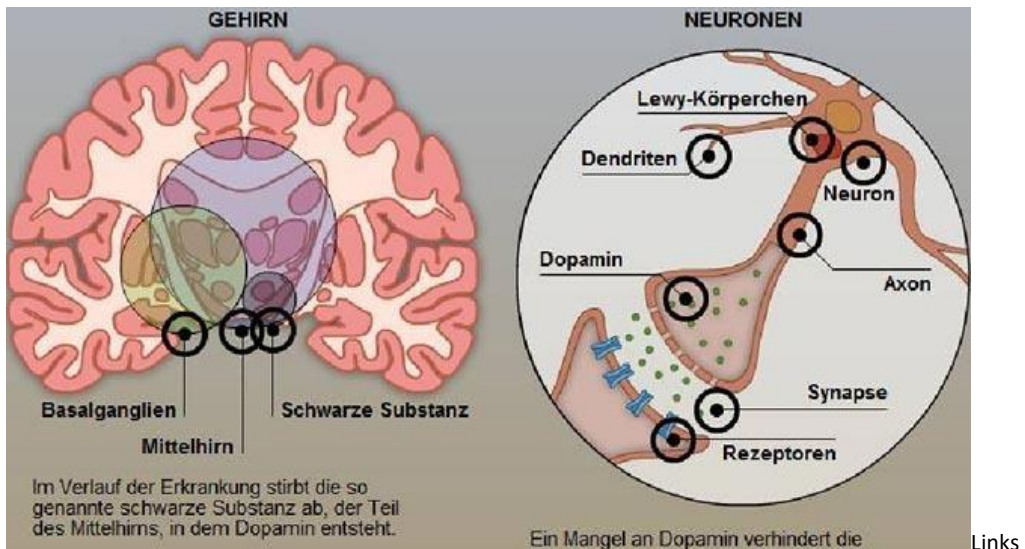


- **Die Basalganglien**

eine Gruppe von grauen „Kernen“, das heißt Ansammlungen von Nervenzellen, geben das Gesamtergebnis ihrer Beratungen über das Striatum als Sprecher weiter an den

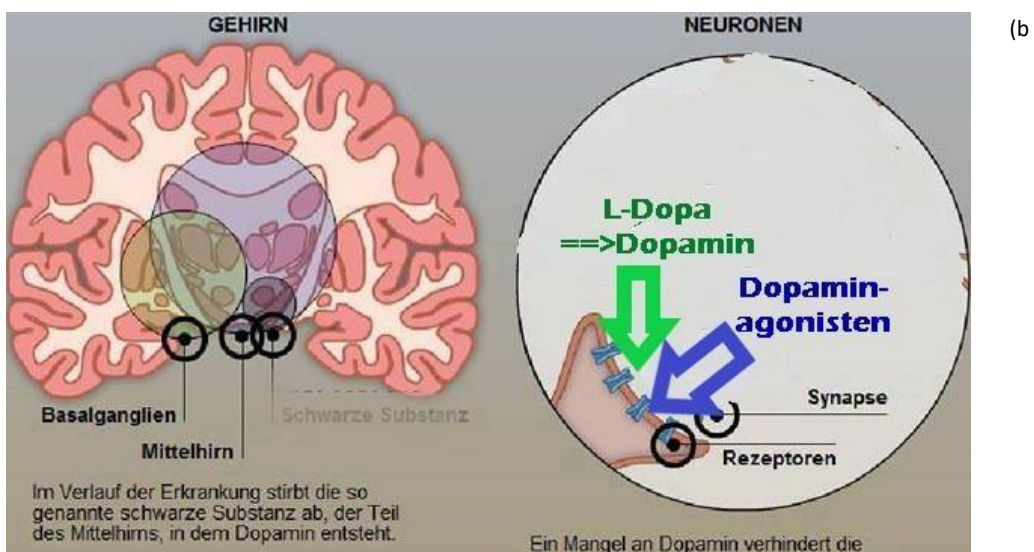
- **Thalamus**

unseren Taktgeber.



im

Bild ein Querschnitt durch das Gehirn. Das rechte Bild müsste man drehen: Denn die Zelle mit dem Lewy-Körperchen sitzt weiter unten in der Substantia nigra. Das Axon = die Nervenfasern ist viel zu kurz dargestellt, sie geht ja 2 cm weiter nach oben in das Striatum. Dafür ist die Synapse schön dargestellt: die prä-(vor)synaptische Verdickung enthält grün gezeichnete Bläschen: in denen ist das Dopamin. In dem Moment, in dem das Axon eine Erregung heranleitet, werden diese grünen Bläschen in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Der post(nach)synaptische Bereich gehört schon zu einer anderen Nervenzelle, die im Striatum sitzt und ihrerseits in den Thalamus meldet. Der postsynaptische Bereich enthält die Dopaminrezeptoren: Wenn diese das Dopamin im synaptischen Spalt entdecken, dann wird diese Striatum-Zelle dadurch erregt. Wichtig: Beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom geht die (hier rechts oben) gemalte Zelle kaputt – und dadurch fehlt auch das Dopamin. Aber die andere Zelle bleibt erhalten, und damit die Dopaminrezeptoren. Und an diesen Dopaminrezeptoren wirken das über L-Dopa-Tabletten entstandene **Dopamin** immer!!! und genauso die an diesen Dopaminrezeptoren wirkenden **Dopaminagonisten**



Bitte immer Dopamin und Dopaminagonisten klar unterscheiden:

•	Levo-Dopa + Benserazid	
•	normal	Madopar®
•	Depot	Madopar Dpt®
•	schnell löslich	Madopar LT®
•	Levo-Dopa + Carbidopa	
•	normal	Nacom®
•	Depot	Nacom retard®
•	für Pumpentherapie	Duodopa®
•	Levo-Dopa in Dreierkombination	
•	Levo-Dopa + Carbidopa + Entacapon	Stalevo®

Dopaminagonisten		
•	Apomorphin	Apomorphin-Injektionslösung®, Dacepton®
•	Pramipexol	Sifrol retard®, Opryme®, Mirapexin®, Glepark®
•	Ropinirol	ReQuip®, Adratel®
•	Rotigotin	Neupro®, Leganto®
•	Piribedil	Clarium®, Pronoran®, Trivastal

Kalter Kaffee:

das ist es, was ich jetzt in meiner Tasse habe (ich habe übrigens eine Ernährungsumstellung gemacht: früher stand der Kaffee links und die Kekse rechts vom PC, jetzt steht beides rechts). Und

Kalter Kaffee

ist das auch für Euch, denn das ist ja alles Wiederholung. Euch gehen die Fachworte flüssig über die Lippen. Ist ja auch alles ganz einfach.

Jetzt bin ich selbst ein bisschen zappelig geworden, die fünf Stunden sind rum, ich zerbeiße – da wirkt es schneller – jetzt mal 1 Tbl. Madopar = 100 µg Levodopa + 25 µg Benserazid, höre jetzt erstmal ein bisschen Musik, und in etwa 40 Minuten geht es weiter mit dem Thema des heutigen Programms.

Und jetzt kommt Neuland:

Von der Kontemplation zur Aktion! - Von der Theorie zur Therapie!

Irgendwie wäre es ja gut, genau an die Stelle, nämlich in das Striatum, wo Dopamin normalerweise ausgeschüttet wird und reichlich Dopaminrezeptoren findet, medikamentöses Dopamin hinzubringen. Bloß wie?

Versuch 1: Dopamin-Tabletten

Aus guten Gründen gibt es kein Dopamin in Tablettenform. Aber angenommen, es gäbe diese und wir würden sie schlucken, was würde passieren? Gar nichts! Dopamin wird nämlich überhaupt nicht aus dem Darm aufgenommen und würde unverändert unten wieder...

Also Versuch 1 gescheitert.

Versuch 2: Dopamin in die Vene spritzen

Dopamin i.v. gibt es tatsächlich (auf der Intensivstation, aber zu anderen therapeutischen Zwecken), aber iv-Therapie als Dauertherapie? Keine gute Lösung! Und: was würde passieren, wenn wir es spritzen würden? Kreislaufstörungen!!!! Herzjagen!!!! Blutdruckabfall!! und manchmal auch Blutdruckanstieg. Und mit dem Parkinson würde sich gar nichts ändern. Denn Dopamin kann nicht vom Blut ins Gehirn überwechseln.

Versuch 2 auch gescheitert.

Ein Blick in die Naturheilkunde!

Mucuna pruriens

ist seit mehr als tausend Jahren in der ayurvedischen Medizin im Einsatz und wirkt! Aber mehr schlecht als recht. Also analysieren wir die Pflanze mal, schmeißen alles raus, was wir nicht brauchen und was Nebenwirkungen macht, und übrig bleibt ... Levo-Dopa. Treffer!

Levo-Dopa

was ist denn das überhaupt? Zunächst einmal der Name: **DOPA** = 3,4-Dihydroxyphenylalanin. Phenylalanin ist eine Aminosäure (ein Eiweißbaustein), und diese kann in das chemisch ähnliche DOPA umgewandelt werden. Dieses Molekül ist im dreidimensionalen Raum asymmetrisch, und die beiden Formen bezeichnet man als „links- oder rechtsdrehend“. D-Dopa ist völlig unwirksam, wir brauchen nur das „linksdrehende“ L-Dopa = Levo-Dopa.

Levo-Dopa ist eine völlig wirkungslose Substanz!

Was? wie? Ja, Levo-Dopa ist völlig unwirksam. Es ist ein **Pro-Drug**: eine Vorstufe. Erst wenn am Zielort Levo-Dopa in (Levo-)Dopamin umgewandelt wird, hat es Wirkung. Sinnvoll wäre es, dass diese Umwandlung erst im Gehirn stattfindet, also nur dort Dopamin entsteht. Alles Dopa, was im Blutkreislauf schon in Dopamin umgewandelt wird, macht nur Nebenwirkungen.

Anfänge der Levo-Dopa-Therapie

Wir schlucken **mehrere Gramm** (!!!) Levo-Dopa (oder für die Naturfreunde unter uns: wir verschlingen mehrere – rülps – Kochtöpfe von Mucuna pruriens und haben am Schluss im Gehirn ein Hundertstel davon: **20 oder 50 oder 100 µg**. Wo geht denn das ganze Levo-Dopa verloren? Die vielen Kreislaufnebenwirkungen zeigen es uns schon: Zu viel Levo-Dopa (99 %) werden vorzeitig im Blut schon umgewandelt in Dopamin. Man sagt dazu: die **Bioverfügbarkeit** beträgt lächerliche 1 %

Die Dopa-Räuber

heißen

Levo-Dopa wird geschluckt

Darmwand

muss vom Darmlumen ins Blut dabei konkurriert es mit Aminosäuren wenn wir eiweißreich gegessen haben

DDC = Dopa-Decarboxylase

dies ist der größte Räuber 99 % de Levodopa werden außerhalb des Gehirns – also vorzeitig - umgewandelt in Dopamin. Und das macht Nebenwirkungen.

COMT = Catechol-O-Methyltransferase

ist im Vergleich eher zurückhaltend

Blut-Hirn-Schranke

Levo-Dopa muss vom Blut ins Gehirn dabei konkurriert es mit Aminosäuren wenn wir eiweißreich gegessen haben

Jetzt ist endlich das Levo-Dopa da, wo wir es haben wollen. Hier wird es in Dopamin umgewandelt, kann ein bisschen gespeichert werden, wird bei Bedarf in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und könnte dann wieder aufgenommen und recycled und nochmals verwendet werden, aber die

MAO = Monoaminoxidase- Typ B

entführt einen Teil des Dopamin und baut es ab.

Traurige Bilanz: 99 % des Levo-Dopa geht vorzeitig verloren – die **Bioverfügbarkeit** liegt bei 1 %.

Das L-Dopa scheitert also an **2 anatomischen Strukturen** (Darmwand und Blut-Hirn-Schranke) und an **3 Enzymen** (Enzyme sind körpereigene Funktionseinheiten, die bestimmte Stoffwechselschritte erst möglich machen.) 2 bis 3 Esslöffel Levo-Dopa wirken so viel wie die heutigen 100 µg. Denn die heutigen 100 µg werden ergänzt durch einen sehr wirksamen Hemmer dieses räuberischen EnzymsDDC: Benserazid oder Carbidopa (die beiden sind gleichwertig).

Wer also sein Levo-Dopa wirksamer machen will – hier sieht man mal wieder den Sinn von Medikamentenkombinationen – schluckt dazu

- **DDC-Hemmer:** Carbidopa oder Benserazid Bioverfügbarkeit 98 %!!!!
- **MAO-Hemmer** Selegelin / Rasagilin
- **COMT-Hemmer** Tolcapon / Entacapon / Opicapon

Man sieht, mit dem DDC-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid) war die Schlacht gewonnen. Es gibt heute – also aus guten Gründen – kein reines Levo-Dopa mehr, **alle Präparate enthalten automatisch im Verhältnis 1 : 4 auch einen DDC-Hemmer**. Bis auf Mucuna pruriens – und deswegen, bei aller Ehre für die ayurvedischen Ärzte: wir haben heute besseres.

Hier – aus dem Buch von Prof. Dr. W. Jost – ein Bild, das jetzt keiner zusätzlichen Erklärung bedarf:

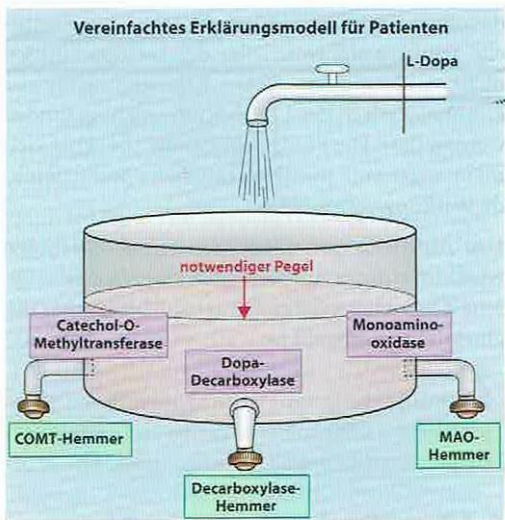


Abb. 5.12: Vereinfachtes Erklärungsmodell für Patienten, um zu verdeutlichen, dass die Hemmung des Abbauwegs von L-Dopa sinnvoller ist als eine L-Dopa-Erhöpfung. L-Dopa läuft in eine Wanne mit drei Öffnungen. Der notwendige Pegel kann erreicht werden, indem der Zufluss gesteigert oder die Abflüsse verschlossen werden.

Die Wirkungskurve des Levo-Dopa

Levo-Dopa hat leider noch immer einen Nachteil: es wirkt nur kurz. Hier einmal ein Beispiel

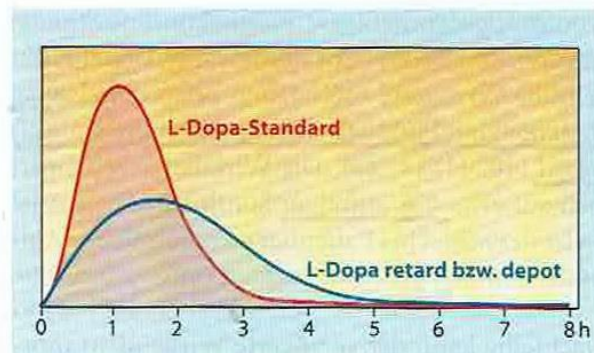


Abb. 5.6: Schematische Darstellung des Plasmaprofils von L-Dopa (Standard und Depot bzw. Retard).

12.00 Uhr		Ich schlucke meine Mittagsdosis
12.30 Uhr	30 min	Frühestens nach 30 Minuten darf ich zu Mittag essen (Abstand Levo-Dopa vor dem Essen: mindestens 30 min, nach dem Essen: mindestens 90 min.
12.30 Uhr	30 min	Levo-Dopa ist schon ein bisschen in meinem Gehirn angekommen und fängt an zu wirken. (Wenn es schneller wirken soll, kann man auch eine Tablette zerkauen und mit viel Wasser runterspülen.
13.00 Uhr - 14.30 Uhr	60 min 150 min	Beste Wirkung
15.00 Uhr – 18.00 Uhr		Saure-Gurken-Zeit: Zu Beginn der Parkinson-Krankheit kein Problem Im fortgeschrittenen Zustand end-of-dose-Probleme (Zittern, ungeschicklich, unbeweglich, psychisch)
18.00 Uhr		Ich schlucke meine Abenddosis
18.30 Uhr		Frühestens jetzt gibt es Abendessen.
18.30 Uhr usw.		Jetzt fängt die Abenddosis an zu wirken.

Anmerkung: Viele von Parkinson Betroffene haben deutlich verlangsamte Passagezeit durch den Magen. Entsprechend verzögert tritt dann auch nach Einnahme von Levo-Dopa die Wirkung ein.

Wohin geht das Levo-Dopa im Gehirn?

Wir unterscheiden die Situation in den frühen und in den späten Krankheitsphasen:

- **Über 50 % der Zellen der Substantia nigra sind noch da und funktionieren.**

Wenn noch mehr als 50 Prozent der Nervenbahnen von der Substantia nigra zum Striatum gesund und vorhanden sind, treten noch keine Parkinson-Beschwerden auf.

- Die noch vorhandenen Nervenzellen sorgen für einen ausreichend hohen endogenen Dopamin-Level. Dieser liegt noch im Normbereich, so dass weder Unterbeweglichkeit noch Überbeweglichkeit auftreten.

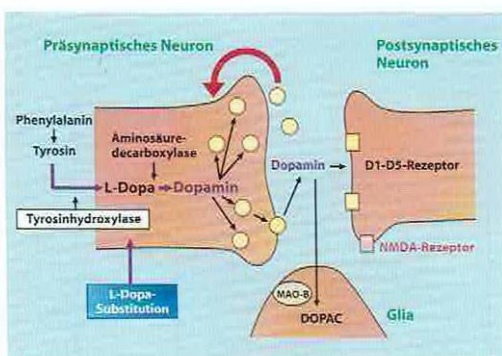


Abb. 5.3: Schematische Darstellung einer dopaminergen Nervenendigung.

Erst wenn diese kritische Grenze unterschritten ist, kommt es zu Beschwerden, und erst jetzt wird die Diagnose Parkinson gestellt

○

Die noch vorhandenen Nervenzellen sorgen für eine (im Laufe der Jahre absinkenden) endogenen Dopaminspiegel.

○

Die notwendige Menge Levo-Dopa, um in den normalen Dopaminlevel zu kommen, ist noch gering – es ist also geringere Tagesdosis notwendig.

○

Wenn jetzt **Levo-Dopa** als **Tabletten** (links im Bild blau) genommen wird, so es in der präsynaptischen Nervenendigung aufgenommen und dort in **Dopamin** umgewandelt und in kleinen Bläschen aufbewahrt. Bei Bedarf wird es in

den synaptischen Spalt gegeben und wirkt dann. Das bedeutet: die noch vorhandenen Nervenzellen können Dopamin speichern. Wenn also 4 – 5 – 6 Stunden seit der letzten Tabletteneinnahme vergangen sind, kommt es noch nicht zu einem end-of-dose-Dopaminmangel. Dopamin kann aus dem synaptischen Spalt **recycled** werden (roter gebogener Pfeil).

- **Mit sinkender Anzahl** der verbleibenden nigrostriatalen Bahnen
 - sinkt der Level des selbst gebildeten = endogenen Dopamins ab
 - muss also schrittweise die Levo-Dopa-Tagesdosis erhöht werden, um in den wirksamen Bereich zu kommen
 - kann Dopamin nicht mehr zwischengespeichert werden
 - kommt es gegen Ende der Medikamenten-Wirkdauer von 4-5 Stunden zunehmend zu end-of-dose-Problemen
 - reicht 3 oder 4 x Levo-Dopa-Einnahme nicht mehr aus.
 - muss die Tagesdosis auf 4-stündliche Abstände verteilt werden
 - benötigen wir auch nachts ein Depot

- **Wenn so gut wie gar keine nigrostriatalen Bahnen da sind**, d.h. so gut wie alle Nervenzellen in der Substantia nigra abgestorben sind,
 - ist der Anteil des selbst gebildeten = endogenen Dopamins verschwindend gering
 - muss die Levo-Dopa-Einnahme sehr regelmäßig erfolgen (z.B. Pumpe)
 - kann Dopamin nicht mehr zwischengespeichert werden
 - werden wir extrem abhängig vom richtigen Levo-Dopa-Level im Blut und damit im Gehirn
 - wird Levo-Dopa ersatzweise in anderen Gehirnzellen zu Dopamin umgewandelt

- wird die Dosisfindung, um sowohl Überdosierung als auch Unterdosierung zu vermeiden, immer schwieriger. Das heißt, das therapeutische Fenster wird immer schmaler
- Da aber nur die präsynaptische Nervenzelle (die in der Substantia nigra), nicht aber die postsynaptische Nervenzelle abstirbt, bleiben die Dopaminrezeptoren (postsynaptisch) immer erhalten. Mit anderen Worten:

Levo-Dopa und Dopaminagonisten wirken immer und verlieren nie die Wirkung. Nie!

Wir brüten einmal recht lange über diesem Bild (ebenfalls von Prof. Jost):

- **Der endogene Dopamin-Level, das selbst gebildete Dopamin, wird im Lauf der Jahre immer weniger**
- Um die **Schwellendosis** zu erreichen, damit man aus der Unterdosierung und der Unterbeweglichkeit rauskommt, muss die notwendige Tagesdosis an Levo-Dopa erhöht werden, bis 100 % des Tagesbedarfs aus der Tablette kommen.

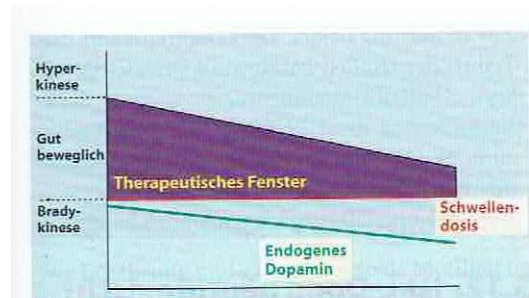
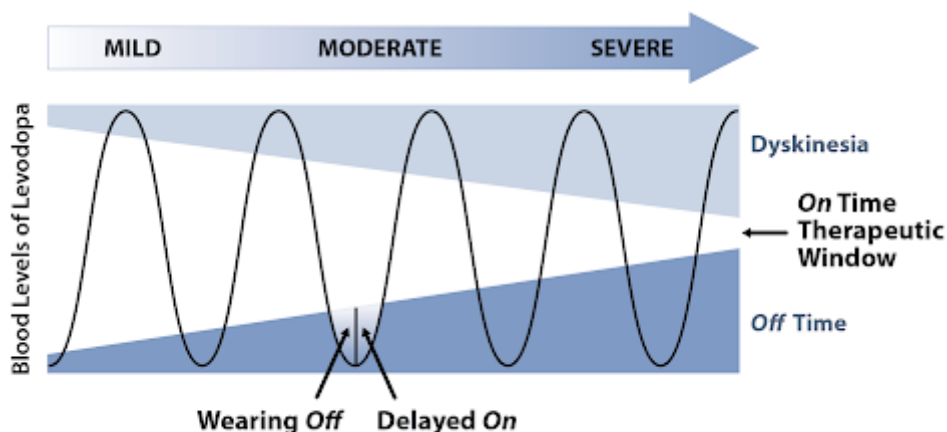


Abb. 5.9a: Vereinfachtes Schema zur Darstellung des enger werdenden therapeutischen Fensters (Bereich mit guter Beweglichkeit ohne Hyper- oder Dyskinesien).

- **Da immer weniger und später fast keine Nervenzellen mehr da sind, die Dopamin zwischenspeichern können, wird das therapeutische Fenster, dem Bereich zwischen Unterbeweglichkeit (Bradykinese) = Unterdosierung und Überbeweglichkeit (Hyperkinese) = Überdosierung immer schmaler. Tagesschwankungen der Dosierung werden immer kritischer. End-of-dose-Unterdosierung nimmt immer mehr zu. Die Tagesdosis Levo-Dopa muss auf 3-4stündige Intervalle verteilt werden.**

Das folgende Bild zeigt mehr oder weniger das Gleiche: Das therapeutische Fenster wird schmaler.



Adapted from: J. Jankovic, Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005;20(11):511-516.

So – das war genug an Theorie. Jetzt wird es praktischer.

Beginn der Parkinson-Therapie

Sobald die Diagnose „Parkinson“ gestellt wird, sollte auch mit der Behandlung begonnen werden. Es gibt keinen vernünftigen Grund, die Therapie hinauszuzögern. Wir wissen inzwischen alle:

- Die Medikamente können die Geschwindigkeit, mit der die Substantia-nigra-Zellen kaputt gehen, nicht verändern.
- Das heißt, die Medikamente lindern nur die Symptome, heilen aber die Erkrankung nicht.
- Die Medikamente beschleunigen aber den Abbauprozess nicht, sie machen also nicht schlechter.
- Aber sie verbessern alle Symptome. Und warum dann warten?

Wer gehört in die Start-Elf: Levo-Dopa oder Dopaminagonisten?

Wir haben ja zwei Medikamentengruppen, die am Anfang (fast) alleine die Parkinsonsymptome sehr wirksam verbessern. Diese Grundsatzentscheidung trifft der Neurologe (zusammen mit Euch!). Im Allgemeinen:

- Alter über 70: Start mit Levo-Dopa-Präparaten
- Alter unter 65: Start eher mit Dopaminagonisten

Warum das? Es geht um eine mögliche Langzeit-Spät-Nebenwirkung der Levo-Dopa-Präparate: die so genannten **Spätdyskinesien**. D.h. nach vielen Jahren Therapie mit Levo-Dopa kommt es zu einer zusätzlichen Bewegungsstörung, die schlecht behandelbar ist. Die Fachleute streiten sich,

- ob es diese Komplikation überhaupt gibt und ob diese nicht der Grundkrankheit Parkinson zuzurechnen ist?
- ob diese Komplikation erst ab einer bestimmten Dosis L-Dopa entsteht (maximale Tagesdosis 4 – 5 µg / kg Körpergewicht bei Frauen, 6 – 7 µg / kg KG bei Männern).
- ob diese Komplikation durch „Fehlerziehung“ der Dopaminrezeptoren entsteht, wenn die Tabletten sehr ungleichmäßig oder stoßweise genommen werden und mal sehr hohe und mal sehr niedrige Levo-Dopa-Level entstehen.

Auf jeden Fall – man ist eher mal vorsichtig und versucht bei „Jüngeren“ (danke, das hab ich beim Bäcker schon lang nicht mehr gehört: „Und Sie, junger Mann?“), das Levo-Dopa noch ein bis zwei bis drei Jahre hinauszuzögern.

Zwei mögliche Startschemas:

„Streben Sie für eine gute Lebensqualität die Note zwei-drei im Bewegungsverhalten an!“ (Wenn wir die vier anstreben, sind wir nicht zufrieden, könnten das aber zu Beginn wirklich sein. Wenn wir die eins anstreben, brauchen wir zu viel Stoff. Die eins habe ich selbst nur angestrebt, wenn ich mit der Geige im Konzert saß.)

- „Jünger“
 - Rasagilin 1 mg pro Tag, wenn das nicht reicht (1 Woche), zusätzlich
 - Dopaminagonist (egal welchen, ausprobieren), wöchentliche Dosis erhöhen, bis zufrieden. Wenn das dann nach einiger Zeit nicht ausreicht, 2 Möglichkeiten, zusätzlich
 - Amantadin, um Levo-Dopa noch weiter hinauszuzögern
 - Levo-Dopa jetzt halt doch sekundär
- „Älter“
 - Rasagilin 1 mg pro Tag, wenn das nicht reicht (1 Woche), zusätzlich
 - Madopar oder Nacom, wöchentliche Dosis schrittweise erhöhen, bis zufrieden. Wenn das dann nach einiger Zeit nicht ausreicht, 2 Möglichkeiten, zusätzlich
 - Dopaminagonist (egal welchen, ausprobieren)

Dies wäre also der Therapiebeginn. Euch fällt auf:

- Es findet so gut wie immer eine Kombinationstherapie statt.
- Rasagilin vermeidet einen Dopaminverlust aus dem synaptischen Spalt. „Bei mir“, wenn ich Neurologe wäre, wäre immer Rasagilin von Anfang an mit dabei. Denn Zwei Gründe.
 - Das funktioniert alleine ganz am Anfang, wenn noch knapp genügend eigenes endogenes Dopamin da ist
 - Es verbessert zu jedem Zeitpunkt die Wirkung des
 - endogen noch vorhandenen Dopamin
 - aus Levo-Dopa medikamentös entstandenen Dopamins.
 - Es könnte dazu beitragen, dauerhaft die Levo-Dopa-Dosis niedriger zu halten.
- Auch wer mit Dopaminagonisten anfängt, muss früher oder später zusätzlich auf Levo-Dopa zurückgreifen.

Wie Levo-Dopa (Madopar / Nacom) dosieren?

Zunächst einige Grundregeln:

- Die Wirkungsdauer liegt bei 3 - 4 Stunden. Mit den Zwischenspeichereffekten (oben erklärt) wirkt es anfangs auch bis zu 6 – 8 Stunden.
- Madopar nur zweimal pro Tag einzunehmen – das kann nicht funktionieren! Immer morgens – mittags – abends
- Levo-Dopa verträgt sich nicht mit Eiweiß, genauer gesagt mit den Bausteinen der Eiweiße, den Aminosäuren. Immer (auch beim Kombipräparat Stalevo)
 - mindestens 30 Minuten vor dem Essen
 - mindestens 90 Minuten nach dem Essen.

Eine Bekannte klagte darüber, dass es ihr speziell am späten Vormittag immer recht schlecht ginge. Der Grund wareinfach: sie nahm ihre Vormittagsdosis zusammen mit einem Becherchen Fruchtjoghurt.

- Leider haben nicht wenige Parkis auch eine (Braak-Stadium I – Magendarm-Nerv!) verlängerte Passagezeit durch den Magen. Dadurch kann sich der Wirkungsbeginn verzögern.

(Achtung: ich zähle im Madopar und im Nacom nur die Menge des Levo-Dopa, nicht des Carbidopa oder des Benserazid; d.h. die Tablette Madopar 125 enthält 100 µg L-Dopa).

halbe Stunde vor	Frühstück	Mittagessen	Abendessen	zur Nacht	Tagesdosis
Startdosis	50 µg	50 µg	50 µg		= 150 µg
z.B. Madopar 125	½ Tbl.	½ Tbl.	½Tbl.		

langsame Steigerung pro Woche bis „Note zwei-drei“

	100 µg	50 µg	50 µg		= 200 µg
	100 µg	50 µg	100 µg		= 250 µg
	100 µg	100 µg	100 µg		= 300 µg
	100 µg	100 µg	100 µg	100 µg Depot	= 400 µg
	150 µg	100 µg	100 µg	100 µg Depot	= 450 µg
	150 µg	100 µg	150 µg	100 µg Depot	= 500 µg
z.B. Madopar 125	1 ½ Tbl.	1 Tbl.	1 ½Tbl.		
Madopar Depot				1 Kps.	

jetzt kommen wir in den Bereich der „unbedenklichen Tageshöchstdosis“ von 4-5 µg / kg KG bei Frauen und 6 – 7 µg / kg KG bei Männern. Auch stellt sich die Frage, ob die Abstände tagsüber mit 6 Stunden nicht zu lange sind und gegen Ende „end-of-dose“-Probleme bestehen. Statt einfach weiterzusteigern auf

150 µg 150 µg 150 µg 100 µg Depot = 550 µg

sollte man folgendes Kapitelchen lesen:

Fortgeschrittener Krankheitszustand

Die Erkrankung geht schon 2, 3, 5, 8 Jahre (seit sie uns bewusst ist). Mit Levo-Dopa alleine geht es nicht mehr gut – wir bräuchten höhere Dosierungen. Oder: mit den Dopaminagonisten alleine geht es nicht mehr so gut – wir bräuchten spätestens jetzt Levo-Dopa als Partner.

- Kombination von Levo-Dopa und Dopaminagonisten: Mit dem einen kann man die Dosis des anderen niedriger halten.
- Ist Rasagilin wirklich dabei? Das wäre sinnvoll - es könnte helfen, die L-Dopa-Dosis niedrig zu halten.
- Ist ein COMT-Hemmer (Tolcapon = Tasmar® / Entacapon = Comtess / fixe Kombination von Levo-Dopa + Carbidopa + Entacapon = Stalevo / Opicapon = Ongentys®) schon dabei? Diese Medikamente tragen also zu längerer Wirkung von Levo-Dopa bei. Der Wirkungsabfall von Levo-Dopa ist später, die Gesamtwirkung von Levo-Dopa gleichmäßiger.

Nach diesen Zwischenüberlegungen kann man auch Levo-Dopa weiter steigern auf

150 µg 150 µg 150 µg 100 µg Depot = 550 µg

oder die Dosis gleichmäßiger verteilen auf

halbe Stunde vor	Frühstück	Mittagessen	Abendessen	zur Nacht	Tagesdosis
	100 µg	100 µg	100 µg	100 µg	
	Zwischen mahlzeit	Zwischen mahlzeit	Verlauf des Abends		
	50 µg	50 µg	50 µg		= 550 µg

also gleiche Tagesdosis, nur zeitlich anders verteilt: weniger Über- und Unterdosierungen und gleichmäßigere Gesamtwirkung. Das erfordert natürlich einen extrem durchgeregelten Tagesablauf.

Wenn es so auch nicht befriedigend geht, weitere Dosissteigerung auf

halbe Stunde vor	Frühstück	Mittagessen	Abendessen	zur Nacht	Tagesdosis
	100 µg	100 µg	100 µg	100 µg	
	Zwischen mahlzeit	Zwischen mahlzeit	Verlauf des Abends		
	100 µg	100 µg	100 µg		= 700 µg

oder

Hinzunahme eines weiteren Medikamentes (Amantadin?) / Umstellungen auf Stalevo + Safinamid

oder

Tiefe Hirnstimulation

oder

Duodopa-Pumpe

oder

Apomorphin s.c.

mal nachlesen unter „2021 01 23 Parkinson - Was tun in fortgeschrittenen Stadien“

Nebenwirkungen von Levo-Dopa

Wenn wir uns die Beipackzettel aller unserer Medikamente ansehen, so steht im Wesentlichen bei allen das Gleiche: die psychiatrischen Nebenwirkungen. Es ist nun einmal so: alle Parkinsonmittel wirken gerade entgegengesetzt zu den Neuroleptika, den Medikamenten gegen eine Psychose (z.B. Schizophrenie). Die Parkinsonmedikamente, die schwach wirken, wirken auch schwach in Richtung Psychoserisiko (z.B. Rasagilin / Selegelin). Die wirksamen Medikamente haben, bei entsprechend höherer Dosierung, auch ein höheres Psychoserisiko. Ansonsten vergleichen wir im nächsten Kapitel über die Dopaminagonisten die Nebenwirkungen.

Levo-Dopa schädigt nicht die Nervenzellen

ist also nicht neurotoxisch. Es sei denn die Dosierungen sind hoch und stark schwankend. Ein Mitglied unserer Gruppe behauptet, „die Chemie“ hätte ihr Nervensystem kaputt gemacht, und sie wirbt für *Mucuna pruriens*. Ich glaube, dass sie da nicht richtig liegt. Es ist der Parkinson selbst, der das Nervensystem ramponiert.

Was man nie machen darf

ist, das Levo-Dopa einfach abzusetzen. Das Ergebnis kann auch lebensbedrohlich sein: das Dopa-Entzugssyndrom = die akinetische Krise.

Was man nicht machen sollte

ist, die Tabletten unregelmäßig einzunehmen. Man wird sofort dafür bestraft: von Herrn P. höchstpersönlich.

Was man auch nicht machen sollte

ist, Dopa-Pausen einzulegen, damit „der Körper sich wieder an den Zustand ohne gewöhnt und das Levo-Dopa danach besser wirkt“. Diese Einschätzung ist falsch. Denn Levo-Dopa nutzt sich nicht ab. Wir brauchen im Laufe der Zeit deswegen mehr, weil der Parkinson schlechter geworden ist.

Dosissteigerung

Jeder Mensch hat einen gewissen Tagesbedarf an Dopamin, damit alles wie geschmiert läuft. Da ist es ganz klar: wenn die körpereigene endogene Dopaminbildung zurückgeht, muss die Tablettendosis gesteigert werden. Bis der Tagesbedarf erreicht ist.

Pathologische Dosissteigerung

Dopamin hat eigentlich kein Suchtpotential. Aber für manche muss es kein Suchtstoff sein, und dennoch werden sie süchtig. Sie nehmen – heimlich und eigenwillig – deutlich mehr Levo-Dopa, als es für ihre Akinese und den Rigor notwendig wäre. Dahinter steckt häufig ein Vorurteil: Dopamin sei ein „Glückshormon“. Da haben die rosa Seiten ihre Mitschuld. Leider ist das falsch: erstens ist Dopamin kein Hormon, zweitens macht Dopaminmangel zwar unglücklich, eine Steigerung des Levo-Dopa aber nicht noch glücklicher.

Wirkungsspektrum:

Levodopa wirkt hervorragend gegen die Hauptsymptome des Parkinson-Syndroms

- Akinese
- Rigor
- und es hat auch – gewisse (s.o.) – antidepressive Wirkung.

Nicht ganz so zuverlässig wirkt es gegen den

- Tremor

Das heißt: Man dosiert Levo-Dopa nach ihrer Akinese-Wirkung. Wenn dann der Tremor noch zu störend ist, sollte man über spezielle Anti-Tremor-Mittel nachdenken.

Da wir gerade beim Thema Tremor sind: Alkohol wirkt (beim essentiellen Tremor gut) bei Parkinson-Tremor überhaupt nicht –

da brauchen wir gleich gar nicht in Versuchung kommen.

So, Ihr Lieben, ich denke, das war genug Stoff für eine ganze Woche. Mir geht auch gerade der Stoff aus: das (eine) Gläschen Primitivo ist leer, die Kekse aufgegessen, meine Frau möchte noch einen Spätfilm angucken, und meine letzten 1 ½ Tbl. Madopar plus 1 Clarium liegen 5 Std. zurück. Zeit für Scene putzen...