

Pharmakologie der Neurodegenerativen Erkrankungen



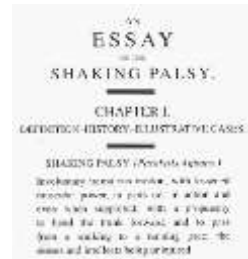
Dr. Zoltán Zádori

zadori.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

2020

I. Parkinson-Krankheit

Definition, Pathomechanismus

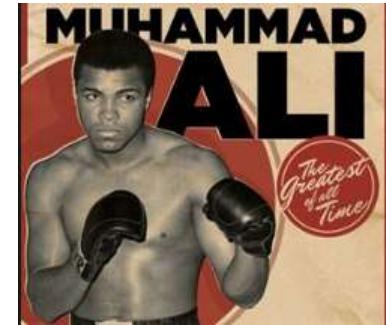


- Primäre, langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung
- Prävalenz ~ 0,1 % (bei den über 70-Jährigen ~ 2 %)
- Symptome beginnen meist bei den 50-60-Jährigen
- Degeneration der Dopaminneurone in der pars compacta der Substantia nigra (pathologische Zeichen : eosinophile cytoplasmatische Einschlüsse – Lewy-Körperchen und Depigmentierung der Substantia nigra)
- Symptome treten erst auf, wenn ~ 70 % der dopaminergen Neurone ausgefallen sind
- Pathomechanismus: multifaktoriell (Gendefekte, z.B. Punktmutation des α -Synuclein-Gens, Neurotoxine)



Weitere Parkinson Syndrome

- medikamenten-induziert (Antipsychotika, Reserpin, Methyldopa)
- toxininduziert (MPTP)
- traumatisch
- enzephalitis-induziert
- vaskulär
- bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Wilson Krankheit, MSA, Alzheimer Krankheit, Lewy-Körper-Demenz)



Motorische Symptome

„TRAP“

1. Akinese (Bradykinese, Hypokinese)

- der Gang ist kleinschrittig, schlurfend
- leises, undeutliches Sprechen
- verminderte Mimik (Maskengesicht)
- Bewegungen werden verzögert gestartet / abgebremst

2. Rigor (Rigidität)

- gebeugte Haltung
- Beugung von Ellbogengelenk, Rumpf, Nacken
- Zahnradphänomen

3. Ruhetremor

4. posturale Instabilität (im späteren Stadium)

- Verlust der Stell- und Haltereфлекse



- akinetisch-rigider Typ
- Tremordominanter Typ
- Äquivalenz-Typ

Nicht-motorische Symptome

Vegetative Störungen

- Talgproduktion ↑ (Salbengesicht)
- vermehrter Speichelfluß
- orthostatische Hypotonie
- Obstipation
- Inkontinenz
- verminderte Hitzetoleranz

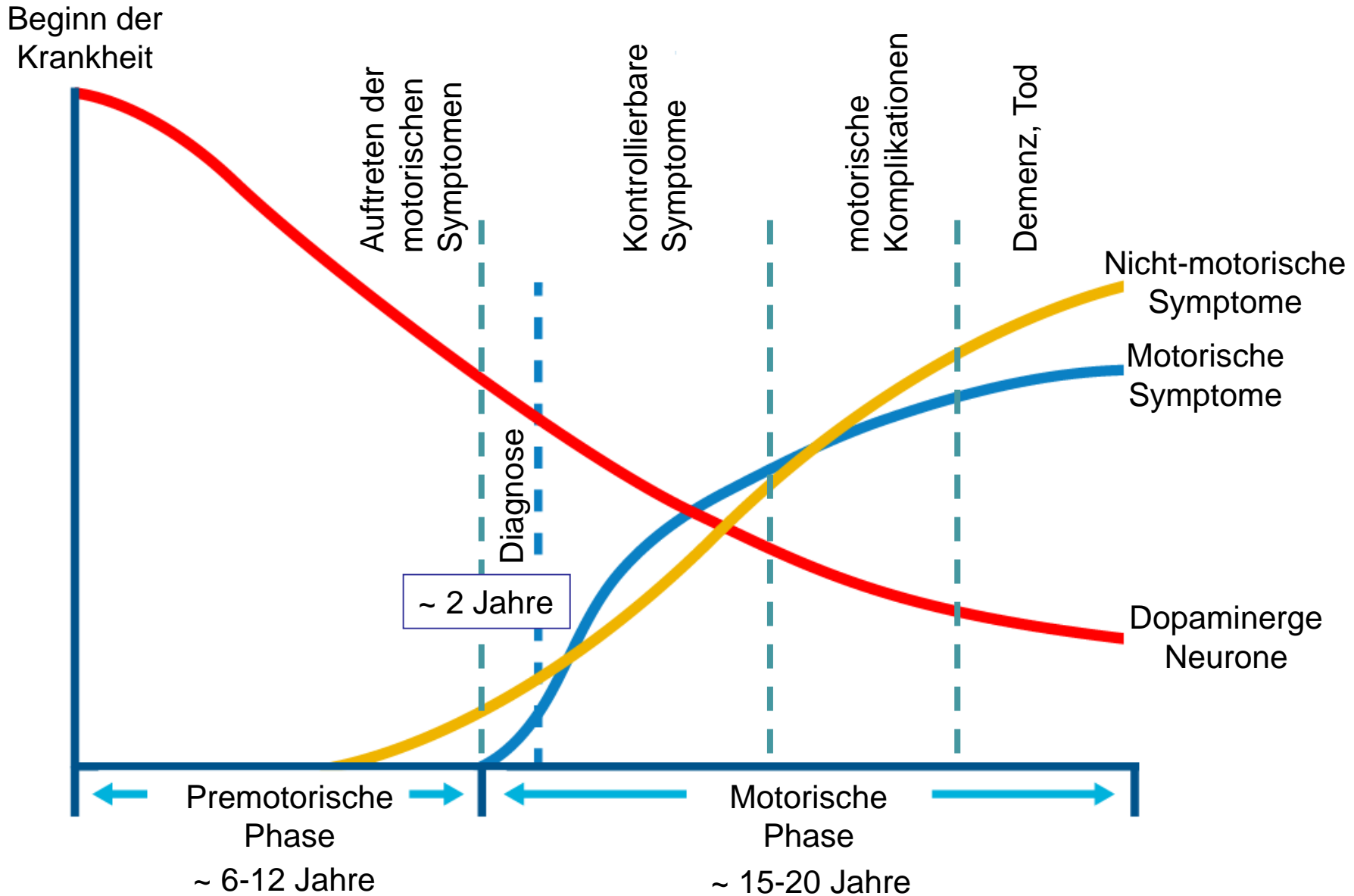
Sensorische Symptome

- Parästhesie
- Schmerzen
- Verlust des Geruchssinns

Psychische Störungen

- depressive Verstimmungen
- Verlagsamung der Denkabläufe
- Demenz (im Spätstadium)
- Schlafstörungen

Verlauf der Krankheit

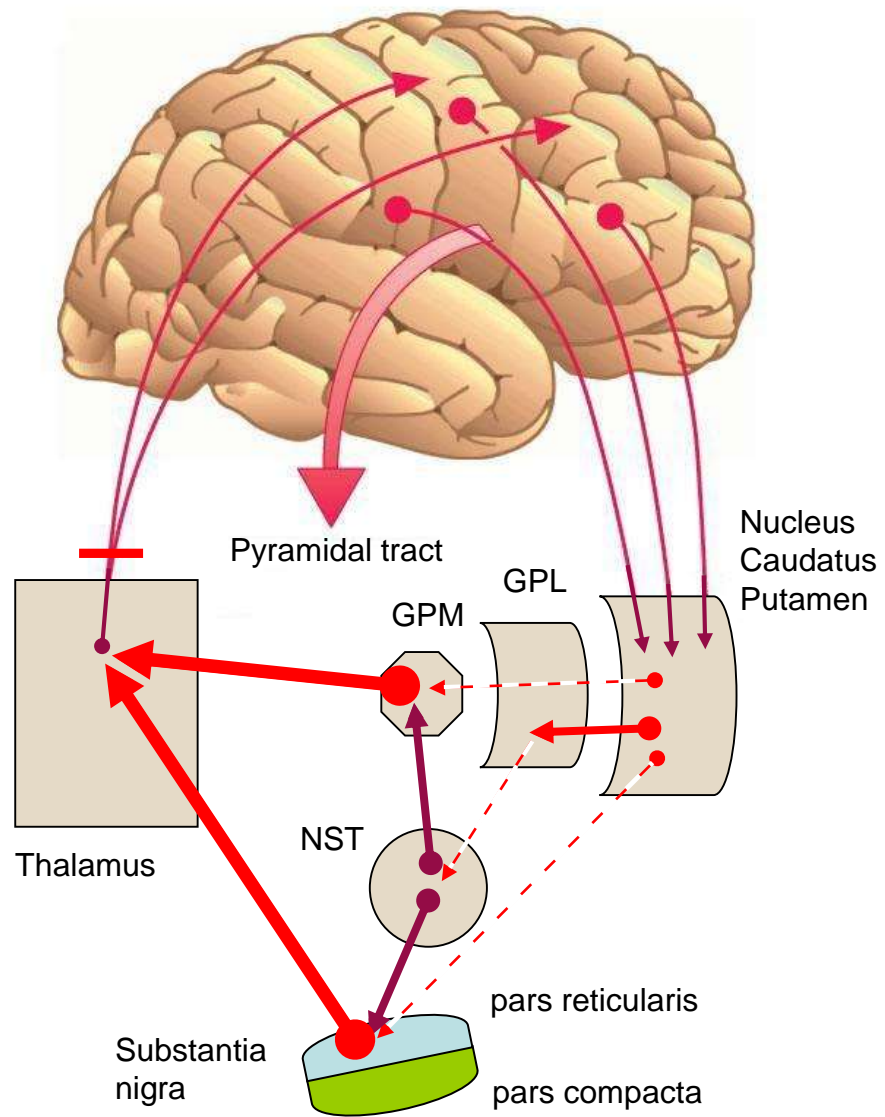
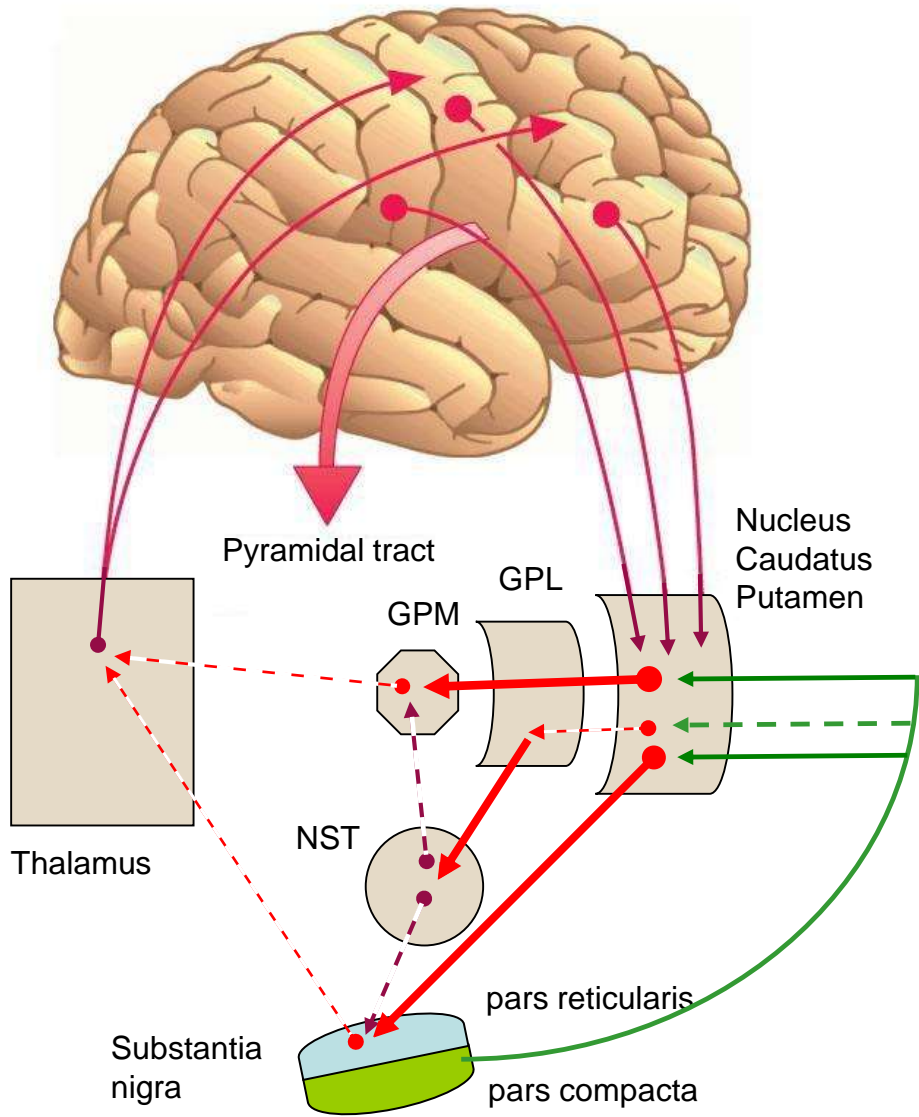


Diagnose

- Anamnese, neurologische Untersuchung
- Bildgebende Verfahren (PET, SPECT)

Diagnostische Kriterien

- Hypokinese + mindestens ein kardinales motorisches Symptom
- Differentialdiagnose (Parkinson-Krankheit vs Syndromen)
- Mindestens 3 von den folgenden Symptomen / Bedingungen
 - halbseitige Symptome am Anfang
 - asymmetrische Symptome bei späteren Stadien
 - Ruhetremor
 - Progression der Symptome
 - ausgezeichnete Wirkung von Levodopa in Frühstadium
 - Levodopa wirksam > 5 Jahre
 - Levodopa induziert Dyskinesie
 - Erkrankung > 10 Jahre



- Dopamin
- Glutamat
- GABA

Antiparkinsonmittel 1.

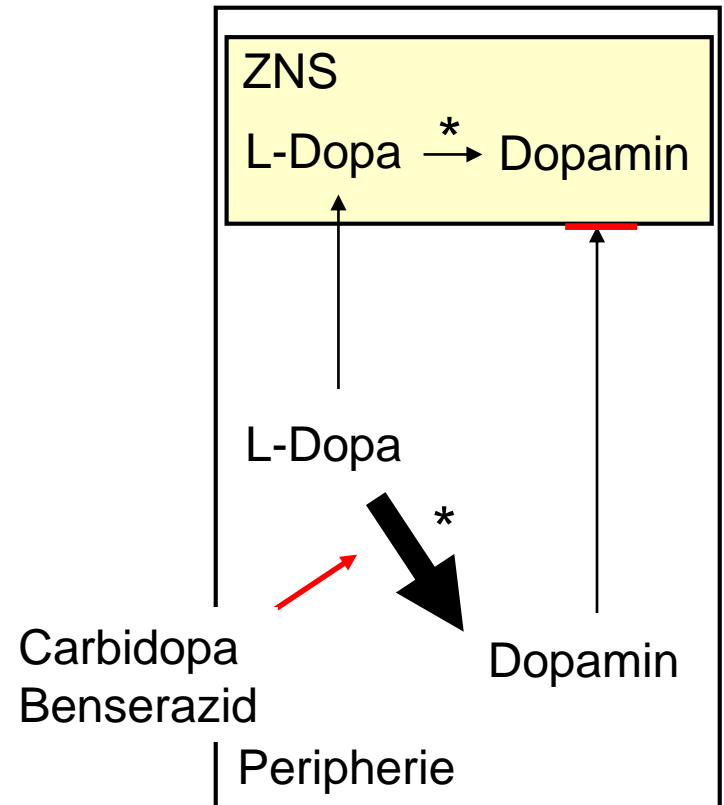
Beeinflussung des dopaminergen Systems

1. Levodopa (L-DOPA)

- Vorstufe des Dopamins
- kann durch die Blut-Hirn-Schranke penetrieren
- Immer in Kombination mit einem Decarboxylase-Blocker (1:4 oder 1:10 = 25 mg Carbidopa + 100-250 mg L-Dopa)
 - kleinere Dosis von L-Dopa
 - geringere periphere Nebenwirkungen

Nebenwirkungen:

- Übelkeit, Erbrechen
- Arrhythmien, orthostatische Hypotonie
- psychische Veränderungen (Schlaflosigkeit, Unruhe, Halluzinationen)
- Dyskinesien (Dosis-abhängig)



* : Dopadecarboxylase

Nach mehrjähriger Anwendung:

- Wirkungseinschränkung
 kurzere Wirkdauer, verminderte Ausmaß
 (Progression der Krankheit)
- Wirkungsfluktuation
 - „end-of-dose“ Akinese
 - „on-off Phänomen“
- Progression ↑ ? (Autotoxizitätshypothese von Dopamin)

Drug holiday → temporäre Besserung

- Pharmakokinetik:
- gute orale Resorption
 - Aminosäure der Nahrung können die Resorption und ZNS-Penetration verhindern (derselbe Transporter)
 - HWZ ~ 1-2 Stunden, Einnahme 3-4mal täglich
 - Ausscheidung in Form der Metaboliten (z.B. Dopamin, HVMA)

Kontraindikationen: - Psychosen, Glaukom, Melanom, kardiale Erkrankungen, Ulcus

2. Dopaminrezeptor-Agonisten

- geringerer Wirkungsausmaß als das von L-Dopa
- Wirkung ist unabhängig von der Decarboxylierungskapazität des Striatums
- Wirkungsfluktuation und Dyskinesien sind geringer
- Monotherapie, später Kombinationstherapie mit L-Dopa (+ Decarboxylasehemmer)
- Dosis wird über Wochen, Monate langsam gesteigert

A, Ergotalkaloidderivate

Bromocriptin

- D₂-, D₃-Agonist

Pharmakokinetik: - gute Resorption (aber ausgeprägter First-pass-Effekt)
- T_{1/2} ~ 3 Stunden, biliäre Ausscheidung

Nebenwirkungen:

- Wie bei L-Dopa (gastrointestinal, kardial, psychische Störungen, Dyskinesien)
- bei hoher Dosierung Durchblutungsstörungen an Fingern und Zehen

Indikationen: - Parkinson, Hyperprolaktinämie

Cabergolin

- $T_{1/2} \sim 65$ Stunden (verwendet einmal täglich)
- Nebenwirkungen: wie bei Bromocriptin

Lisurid, Pergolid

- D_2 -Agonisten

B, Neuere, nicht ergotalkaloid Dopamin-Agonisten

Ropinirol

- D_2 -, D_3 - und D_4 -Agonist, neuroprotektiv ?
- Nebenwirkungen: zentral (Verwirrtheit, Halluzinationen, Schwindeligkeit)
gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen)

Pramipexol

- D_2 -, D_3 - und D_4 -Agonist, neuroprotektiv ?
- rasche orale Resorption, wird unverändert renal eliminiert

Rotigotin - D_2 - und D_3 -Agonist, Pflaster

C, Weitere Dopamin-Agonisten

Apomorphin

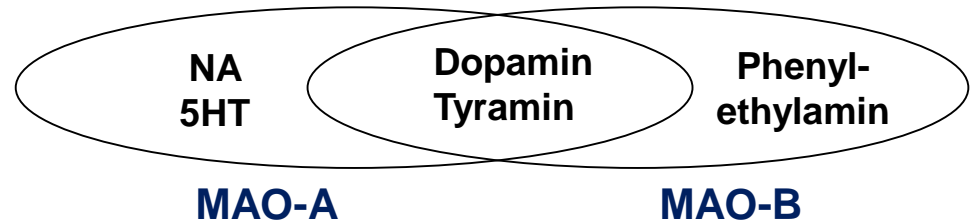
- starker D₂-, D₃- und D₄-Agonist
- Wirkungseintritt < 10 Min, Wirkdauer ~ 2 Stunden
- wird bei „off-Perioden“ s.c. appliziert

Nebenwirkungen: - **Erbrechen** (Vorbehandlung mit Antiemetika)
- Dyskinesien, Schläfrigkeit, Hypotension

3. MAO-Hemmer



József Knoll
1925 - 2018



Selegilin

Wirkmechanismus:

- hemmt MAO-B irreversibel → Abbau von Dopamin ↓
- Metaboliten - Amphetamin, Methamphetamin → Dopamin-Freisetzung ↑
- Desmethylselegilin → neuroprotektiv ? (z.B. H₂O₂ ↓)

Nebenwirkungen: - ZNS (Angst, Schlaflosigkeit)

- bei höhere Dosen hemmt MAO-A (Gefahr von „cheese effect“)
- kann nicht mit TCA, SSRI kombiniert werden (Gefahr von Serotonin-Syndrom)

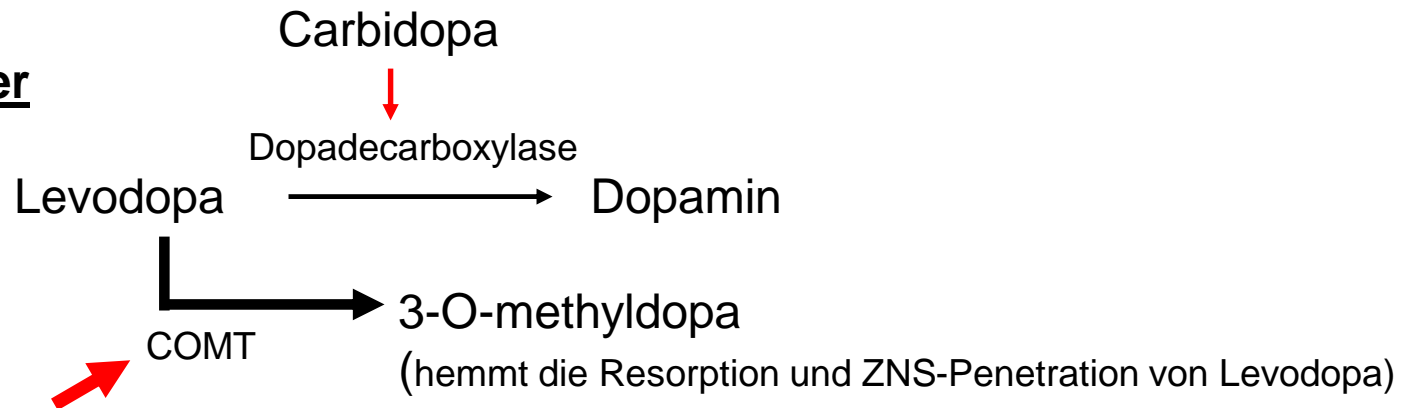
Anwendung :

- Progression der Krankheit ↓ (?)
→ beim Beginn der Krankheit in Monotherapie
- Kombinationstherapie mit L-Dopa

Rasagilin

- hemmt MAO-B irreversibel → Abbau von Dopamin ↓
- neuroprotektiv ?
- 5-10mal stärker als Selegilin

4. COMT-Hemmer



Wirkung: - Abbau von L-Dopa ↓ + 3-O-methyldopa ↓

Anwendung: - Zusatzmedikamente bei Behandlung mit L-Dopa

Tolcapon

- rasche orale Resorption

- penetriert ins Gehirn → zentrale und periphere Wirkungen (stärker als Entacapon)

Nebenwirkungen: - Übelkeit, Verwirrtheit, Dyskinesien (Dopamin ↑)

- orange Färbung des Harns

- Hepatotoxizität (Kontrolle der Leberwerte)

Entacapon

- kürzere Wirkdauer, wirkt nur peripheral, Ø Hepatotoxizität

Antiparkinsonmittel 2.

Muskarinrezeptor-Antagonisten

Biperiden, Procyclidin, Benzatropin, Trihexyphenidyl, Metixen

- Parasympatholytika mit guter Hirngängigkeit

Wirkungen: - Tremor und Rigor ↓
 - Speichel-Sekretion ↓

Nebenwirkungen: - kognitive Leistungsfähigkeit ↓, Verwirrtheit
 - Obstipation, Harnretention, Mundtrockenheit, Glaukom

Indikationen: - tremordominante Formen
 (Dosis wird allmählich gesteigert)

Antiparkinsonmittel 3.

NMDA Rezeptor Antagonisten

Amantadin

- antivirales Medikament (gegen Influenza A Virus)
- Wirkmechanismus:
 - NMDA-Antagonist
 - indirekter Dopamin-Agonist (Freisetzung \uparrow , Wiederaufnahme \downarrow)
(- Muscarin-Antagonist)
- wirkt schwächer als L-Dopa + oft fällt die Wirkung nach Wochen ab
- einfache Pharmakokinetik (gute Resorption, unverändert renal eliminiert)

Nebenwirkungen: - ZNS (Schlafstörungen, Unruhe, Krämpfe, Halluzinationen)
- Ödembildung
- gastrointestinal (Übelkeit, Mundtrockenheit)

Anwendung: - Monotherapie (bei geringen Funktionseinschränkungen)
- später in Kombination mit L-Dopa
- bei akinetischer Krise (Infusion)

Symptomatische Behandlung

	Hypo- kinese	Rigor	Ruhe- tremor	Pro	Contra
Levodopa	+++	++	+	Stärkste Wirkung	Motorische Fluktuationen, Dyskinesien
Dopamin Rez. Agonisten	++	+	+	Dyskinesien sind seltener	Schwächer als Levodopa
MAO-B Hemmer	+	(+)	(+)	Einfaches Dosierungsschema, geringe UW	Schwache Wirkung
COMT Hemmer	keine direkte Wirkung (?)				
Amantadin	+(+)	+(+)	+(+)	Anwendung bei akinetischer Krise	psychische UW, Wirkung nimmt innerhalb Monaten ab
mAChR Ant.	(+) / -	(+)	+	Günstiger Preis	Viele UW, wirken hauptsächlich gegen Tremor

Neuroprotektive Behandlung (?)

- Neuere Dopamin Rez. Agonisten (Ropinirol, Pramipexol)
- MAO-B Hemmstoffe (Selegilin, Rasagilin)
- Amantadin

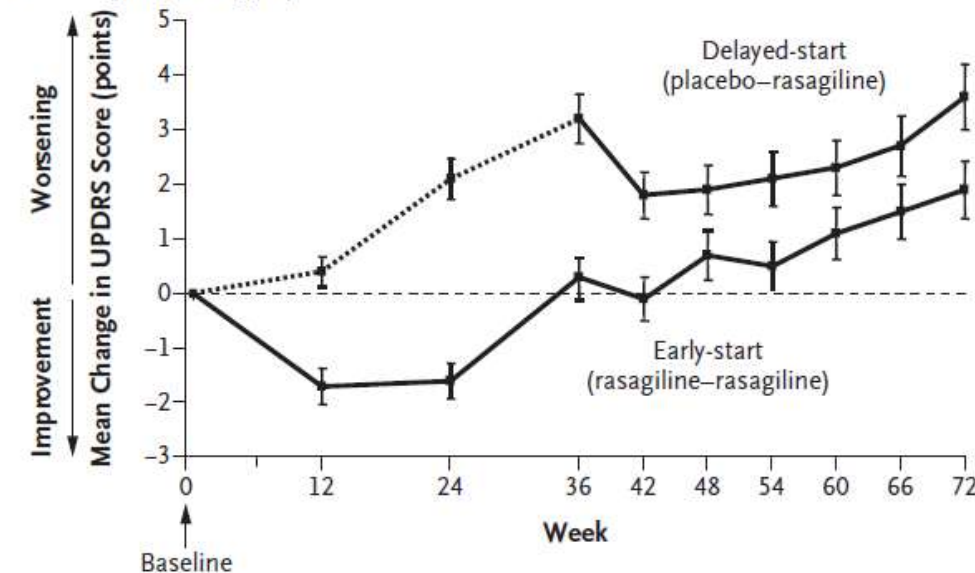
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

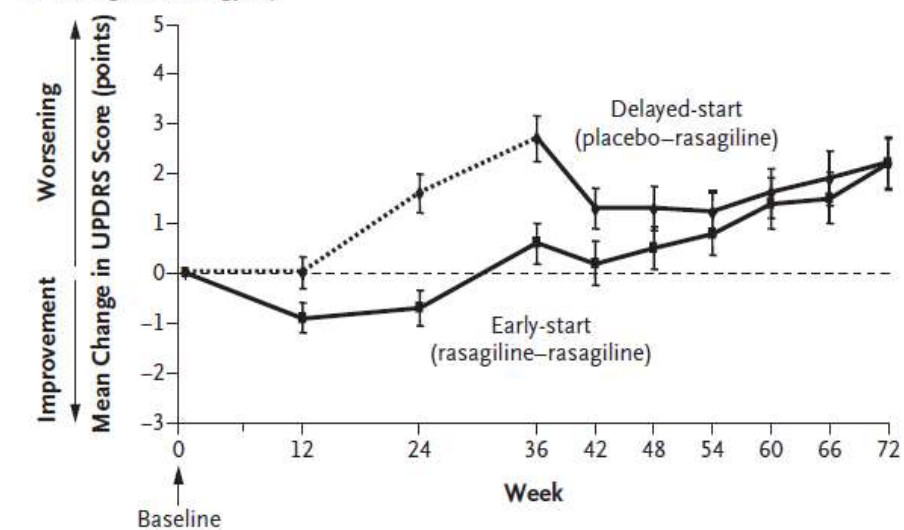
A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, M.D., Olivier Rascol, M.D., Ph.D., Robert Hauser, M.D., Paul D. Feigin, Ph.D., Joseph Jankovic, M.D., Anthony Lang, M.D., William Langston, M.D., Eldad Melamed, M.D., Werner Poewe, M.D., Fabrizio Stocchi, M.D., and Eduardo Tolosa, M.D., for the ADAGIO Study Investigators*

A Rasagiline, 1 mg/day



B Rasagiline, 2 mg/day



Behandlungsschema

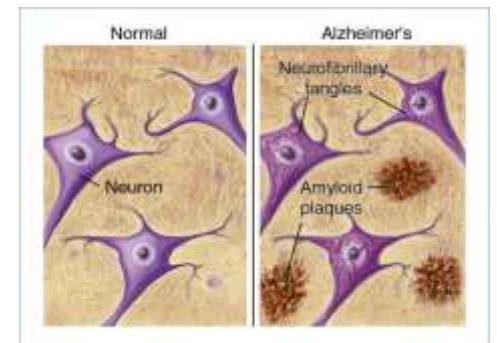
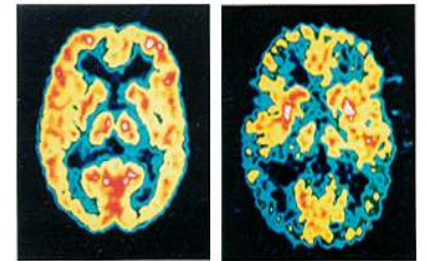
Krankheitsstadium	Behandlung
Frühstadium (HY I)	<ul style="list-style-type: none">• Dopamin Rezeptor Agonisten• MAO-B Hemmer• Amantadin• mAChR Antagonisten (tremor-dominanter Typ)
Frühstadium (HY II)	<ul style="list-style-type: none">• Levodopa (niedrigste Dosierung, immer in Kombination)
Fortgeschrittenes Stadium (HY III-IV)	<ul style="list-style-type: none">• Levodopa + COMT Hemmer + Dopamin Rezeptor Agonisten
Spätstadium (HY IV-V)	<ul style="list-style-type: none">• Levodopa + COMT Hemmer + Dopamin Rezeptor Agonisten + Apomorphin• Chirurgie (Pallidotomie, tiefe Hirnstimulation)
Akinetische Krise	<ul style="list-style-type: none">• Amantadin Infusion

II. Alzheimer-Krankheit

- 1907 - Alois Alzheimer („Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“)
 - häufigste Form der *Demenz* (~ 60 %)
 - 5 – 15 % familiär
 - Prävalenz ~ 2 % bei den 65-Jährigen
~ 20 % bei den 85-Jährigen
 - Symptome :
Vergesslichkeit, Desorientierung, Apraxie, Aphasie, Harn- und Stuhlinkontinenz, Hirnatrophie
 - intrazelluläre Neurofibrillenbündel (bestehen aus *Tau-Protein*) und extrazelluläre senile Plaques (bestehen aus *β -Amyloid* – sein Vorläuferprotein : Amyloid-Precursor-Protein /APP/)
- ↓
- Degeneration von Neuronen (besonders stark bei cholinergen Neuronen)



Auguste Deter, 1902



Medikamentöse Behandlung

- ACh ↑ - Cholinesterase-Hemmstoffe (**Tacrin, Donepezil, Rivastigmin**)

Nebenwirkungen: - parasymphomimetisch (Erbrechen, Diarrhö)
- Hepatotoxizität (Tacrin)

- NMDA Rez. ↓ - **Memantin**

- neuronale Excitotoxizität ↓
- Weitere Ind.: Spastik und akute Spasmen
- NW: Müdigkeit, Schwindeligkeit

- **Nootropika**

- **Antioxidantien**

- **einige nicht-steroidale Antirheumatika (Ibuprofen, Indometacin)**

III. Tremor

- „tremere“ = Zittern
- Formen :
 - physiologischer Tremor (häufigste Form)
 - verstärkt bei Angst, Schmerz, Kälte, Sympathotonie
 - Behandlung : nicht-selektive β -Blocker (sofern nötig)
 - (β_2 -Rezeptoren sind beteiligt)
 - essentieller Tremor
 - kann erblich sein (\rightarrow familiärer Tremor)
 - Häufigkeitsgipfel liegen im 2. und 6. Lebensjahrzehnt
 - Behandlung : Propranolol, Metoprolol (β_1 ?)
 - Antiepileptika (Primidon, Topiramate)
 - Benzodiazepine (Alprazolam)
 - Ruhetremor (bei Morbus Parkinson)
 - Intentionstremor
 - tritt mit einer zielgerichteten Bewegung auf
 - Ø gute pharmakotherapeutische Möglichkeiten

IV. Chorea Huntington

- 1872 – George Huntington
- autosomal-dominant vererbte neuro-degenerative Erkrankung
- Prävalenz ~ 1 – 5 / 100.000
- erste Symptome treten zwischen dem 3. und 6. Lebensjahrzehnt auf, und die Krankheit führt im Durchschnitt 15 Jahre zum Tod
- Symptome : Hyperkinesien (später aber eher Hypokinesien), psychische Störungen (im Spätstadium Demenz)
- GABA und ACh in der Basalganglien ↓, Aktivität von dopaminergen Neuronen ↑
- Behandlung :
 - Dopamin-Konz. ↓ (Reserpin, Tetrabenazin)
 - Dopamin-Antagonisten (Phenothiazine, Butyrophenone)
 - (- GABA- und ACh-Agonisten haben keine Wirkung)

V. Morbus Wilson

- Hepatolentikuläre Degeneration
- autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung
- Prävalenz ~ 1 / 30.000 (1 : 180 ist heterozygoter Überträger)
- Transport von Kupfer aus der Leber in die Galle ↓ → Kupfer wird eingelagert
- Symptome : neurologische-psychiatrische Störungen, im Auge Kayser-Fleischer-Ring, Leberschädigung
- Behandlung :
 - D-Penicillamin
 - Trientin