

**Aus der Neurologischen Klinik des
Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf
Neurologische Klinik und Poliklinik
PD. Dr. Stürenburg**

**Dopaminmetabolismus nach COMT-Hemmung
bei M. Parkinson**

D i s s e r t a t i o n

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von**

Julian S t r a u ß

Hamburg 2001

**Angenommen von dem Fachbereich der Medizin der Universität
Hamburg am: 25. April 2002**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagner

Referent: Priv. Doz. Dr. H. Stürenburg

Korreferent: Prof. Dr. C. Weiller

Gliederung

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG UND LITERATURÜBERBLICK..... | 1 |
| 1.1 | ERLÄUTERUNG DER THEMATIK..... | 1 |
| 1.2 | ERFASSUNG DES WISSENSCHAFTLICHEN UMFELDES | 4 |
| 1.2.1 | <i>Geschichte</i> | 4 |
| 1.2.2 | <i>Epidemiologie</i> | 6 |
| 1.2.3 | <i>Neuroanatomie</i> | 6 |
| 1.2.4 | <i>Neuropathologie</i> | 8 |
| 1.2.5 | <i>Diagnosekriterien</i> | 9 |
| 1.2.6 | <i>Hypothesen zur Entstehung von Morbus Parkinson</i> | 11 |
| 1.2.6.1 | Genetik..... | 11 |
| 1.2.6.2 | Oxidativer Streß..... | 13 |
| 1.2.7 | <i>Therapie</i> | 22 |
| 1.2.7.1 | Levodopa..... | 22 |
| 1.2.7.2 | MAO-Inhibitoren | 29 |
| 1.2.7.3 | COMT-Inhibition | 31 |
| 1.2.7.4 | Weitere Pharmaka zur medikamentösen Therapie | 42 |
| 1.3 | PROBLEMSTELLUNG..... | 45 |
| 1.4 | ZIEL DER ARBEIT | 45 |
| 2 | MATERIAL UND METHODEN | 46 |
| 2.1 | PATIENTEN..... | 46 |
| 2.1.1 | <i>Stadium der Erkrankung</i> | 46 |
| 2.1.2 | <i>Alter</i> | 46 |
| 2.1.3 | <i>Medikation</i> | 46 |
| 2.2 | ERHEBUNG DER DATEN..... | 47 |
| 2.3 | METHODEN ZUR MESSUNG | 47 |
| 2.4 | LABORDIAGNOSTIK..... | 47 |
| 2.4.1 | <i>Grundlagen</i> | 47 |
| 2.4.1.1 | Blutentnahme | 47 |
| 2.4.1.2 | Zentrifugation..... | 48 |
| 2.4.1.3 | Theorie der HPLC | 48 |
| 2.4.1.4 | Theorie der elektrochemischen Detektion (ECD) | 48 |
| 2.4.2 | <i>Durchführung der L-Dopa- und Metaboliten-Messung</i> | 51 |
| 2.4.2.1 | Verdünnung..... | 51 |
| 2.4.2.2 | Aufbereitung mit Ultrafilter | 51 |
| 2.4.2.3 | Technische Voraussetzungen | 51 |
| 2.4.2.4 | Puffer..... | 52 |
| 2.4.2.5 | Kalibrierung | 52 |
| 2.4.2.6 | Durchführung der HPLC..... | 53 |
| 2.4.2.7 | Auswertung | 53 |
| 2.4.3 | <i>Katecholamin-Messung</i> | 53 |
| 2.4.3.1 | Grundlagen..... | 53 |
| 2.4.3.2 | Technische Voraussetzungen | 53 |
| 2.4.3.3 | Puffer..... | 54 |
| 2.4.3.4 | Kalibrierung | 54 |
| 2.4.3.5 | Durchführung | 54 |
| 3 | ERGEBNISSE..... | 57 |
| 3.1 | DARSTELLUNG DER LABORDIAGNOSTISCH GEWONNENEN DATEN | 57 |
| 3.1.1 | <i>Dosisreduktion von L-Dopa</i> | 57 |
| 3.1.2 | <i>Änderungen des Serum-Dopamins nach COMT-Hemmung</i> | 58 |
| 3.1.3 | <i>Veränderungen des Serum-L-Dopas unter COMT-Hemmung</i> | 59 |
| 3.1.4 | <i>Veränderungen des Serum-3-OMD unter COMT-Hemmung</i> | 60 |
| 3.1.5 | <i>Veränderungen des Serum-DOPAC unter COMT-Hemmung</i> | 62 |
| 3.1.6 | <i>Veränderungen des Serum-HVA unter COMT-Hemmung</i> | 64 |
| 3.1.7 | <i>Quotient von HVA und DOPAC vor und unter COMT-Hemmung</i> | 66 |
| 3.1.8 | <i>Relative Abnahme des Quotienten von HVA und DOPAC unter COMT-Hemmung</i> | 66 |
| 3.1.9 | <i>Quotient von 3-OMD und L-DOPA vor und unter COMT-Hemmung</i> | 68 |
| 3.2 | DOSISABHÄNGIGKEIT DER EINZELNEN VERÄNDERUNGEN | 70 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 3.3 | DARSTELLUNG DES FRAGEBOGENS | 70 |
| 3.3 | DARSTELLUNG DES FRAGEBOGENS | 71 |
| 3.3.1 | <i>Beschreibung der dopaminergen Nebenwirkungen:</i> | 71 |
| 3.3.2 | <i>Nicht-dopaminerge Nebenwirkungen</i> | 72 |
| 4 | DISKUSSION | 74 |
| 4.1 | BEURTEILUNG DER LABORDIAGNOSTISCH GEWONNENEN DATEN | 74 |
| 4.1.1 | <i>Dosisreduktion von L-Dopa</i> | 74 |
| 4.1.2 | <i>Änderungen des Serumdopamins unter COMT-Hemmung</i> | 74 |
| 4.1.3 | <i>Bewertung der Veränderungen des Serum-L-Dopas unter COMT-Hemmung</i> | 75 |
| 4.1.4 | <i>Bewertung der Veränderungen des Serum-3-OMD nach COMT-Hemmung</i> | 75 |
| 4.1.5 | <i>Bewertung der Veränderungen des Serum-DOPAC unter COMT-Hemmung</i> | 76 |
| 4.1.6 | <i>Bewertung der Veränderungen des Serum-HVA unter COMT-Hemmung</i> | 78 |
| 4.1.7 | <i>Bewertung des Quotienten der L-Dopa- und Dopaminmetabolite</i> | 78 |
| 4.2 | BEWERTUNG DER DOSISABHÄNGIGKEIT DER GEMESSENEN VERÄNDERUNGEN..... | 78 |
| 4.3 | BEWERTUNG DER ERGEBNISSE DES FRAGEBOGENS | 79 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 81 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 82 |
| 7 | ANHANG | 94 |
| 7.1 | ABKÜRZUNGEN UND TRIVIALNAMEN..... | 94 |
| 7.2 | FRAGEBOGEN | 96 |
| 8 | DANKSAGUNG | 98 |
| 9 | LEBENS LAUF | 99 |
| 10 | ERKLÄRUNG | 100 |

1 Einleitung und Literaturüberblick

1.1 Erläuterung der Thematik

Patienten die an Morbus Parkinson erkrankt sind leiden häufig an Fluktuationen, welche nach L-Dopa-Langzeit-Behandlung auftreten. Diese Probleme wurden zum Teil auf Änderungen der Speicherkapazität nigraler dopaminerger Neurone, der Levodopa-Pharmakokinetik, und der Ansprechbarkeit der Dopaminrezeptoren zurückgeführt.

Als Strategie zur Behandlung der Krankheit steht weiterhin der Ersatz des fehlenden Dopamins mittels Levodopa im Vordergrund. Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen wird heute zunehmend eine medikamentöse Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) eingesetzt. Mit der COMT-Inhibition wird eine kontinuierliche Dopaminstimulation angestrebt. Mehrere Studien haben nachgewiesen, daß durch die COMT-Inhibition eine effiziente zusätzliche Therapieoption zur Verbesserung von wearing-off- und ON/OFF-Phänomenen zur Verfügung steht (Rajput et al 1997, Baas et al 1997).

Eine peripher aktive Decarboxylase (AADC) und die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) sind die Hauptenzyme, welche Levodopa zu Dopamin (DA) und 3-O-Methyldopa (3-OMD) metabolisieren. Die Monoaminoxidase (MAO) und die COMT wandeln Dopamin peripher und im zentralen Nervensystem in Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC), 3-Methyltyrosin (3-MT) und Homovanillinsäure (HVA) um (*siehe Grafik 1*). Trotz der Gabe eines peripher wirksamen Decarboxylase-Inhibitors wird ein Teil des applizierten L-Dopa nicht über die Blut-Hirn-Schranke (BBB) transportiert, sondern zuvor durch die COMT in 3-OMD umgesetzt, oder durch die Decarboxylase zu Dopamin verstoffwechselt. Ferner wird diskutiert, ob 3-OMD mit L-Dopa um den Carrier-abhängigen Transport durch die Blut-Hirn-Schranke konkurriert (Benetello et al 1997). Eine Hemmung der COMT führt zu wesentlich verringerten 3-OMD-Spiegeln im Plasma und verdeutlicht somit die Effektivität der COMT-Inhibition auf biochemischer Ebene (Ruottinen et al 1998).

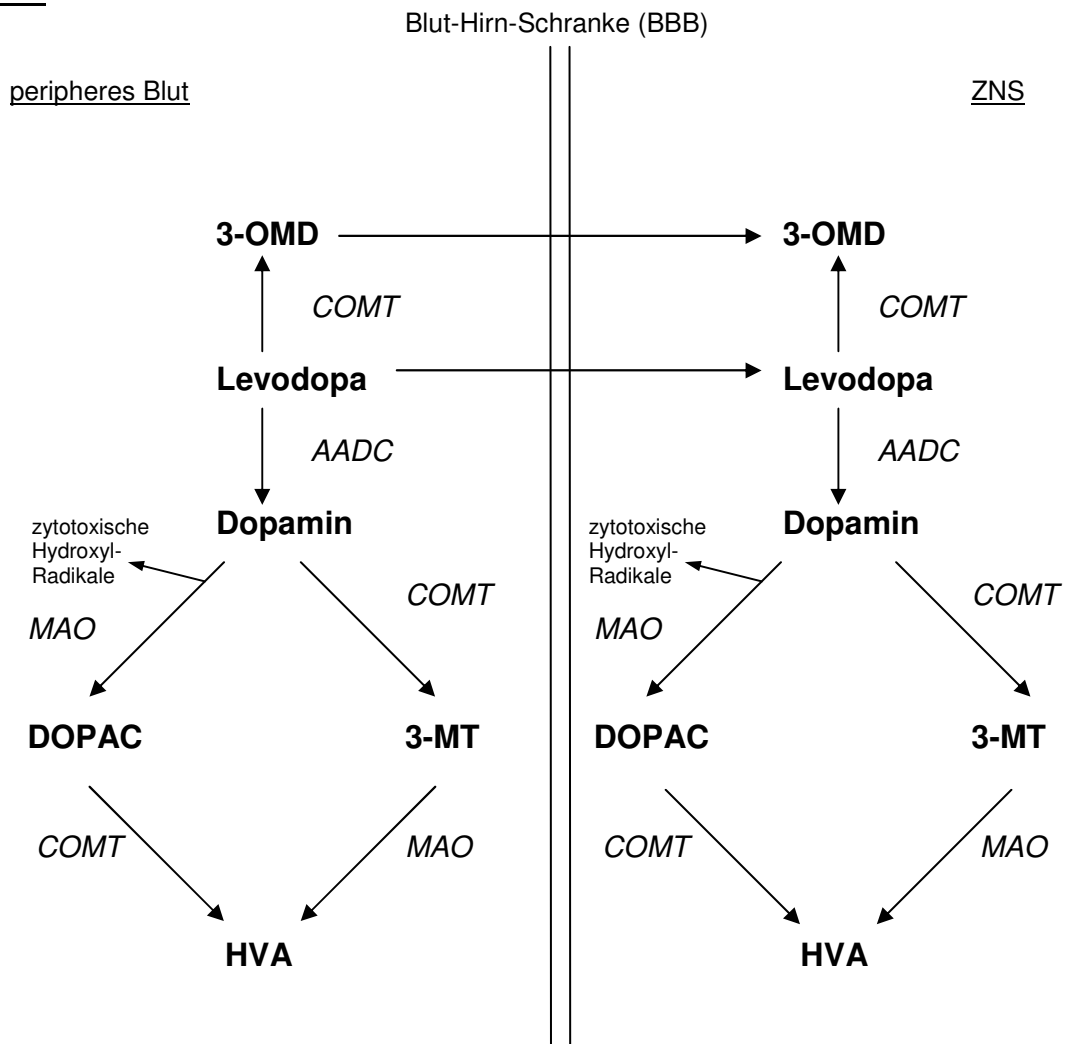
Zur Zeit gibt es zwei COMT-Inhibitoren: Tolcapon, ein zentraler und peripherer COMT-Hemmer, und Entacapon, welches nur peripher wirkt. Die zentrale Wirksamkeit von Tolcapon wurde jedoch lediglich im Tierversuch nachgewiesen (Zürcher et al 1991). Mehrere kontrollierte Studien haben die positive Wirkung von Tolcapon und Entacapon auf motorische Leistungen, Fluktuationen und den verringerten Bedarf an L-Dopa gezeigt (Baas et al 1998, Kurth et al 1998, Adler et al 1998). Im November 1998 wurde die Zulassung für Tolcapon in Europa zurückgenommen, nachdem Todesfälle unter Tolcapon-Therapie wegen fulminanter Hepatitis aufgetreten waren (Assal et al 1998).

Oxidative Mechanismen werden als eine der Ursachen diskutiert, welche Morbus Parkinson verursachen können. Oxidativer Streß kann zu neuronalem Zelltod führen, da der oxidative Metabolismus von Dopamin zur Bildung zytotoxischer Radikale führt. Folge sind unter anderem Lipidoxidationen und somit Schädigung neuronaler Membranen. Eine antioxidative Therapie könnte neuroprotektive Wirkung haben und den progressiven Verlauf der Krankheit mildern, wohingegen Metabolite der Levodopa-Therapie die neurodegenerativen Veränderungen beschleunigen könnten (Olanow 1997).

Eine selektive Hemmung der MAO_B durch Selegilin hat einen schwachen symptomatischen Effekt auf motorische Leistungen und Fluktuationen und zögert die erforderliche L-Dopa-Therapie heraus. Ebenso wird ein neuroprotektiver Mechanismus vermutet (DATATOP-Studie), welcher durch die verringerte Oxidation von Dopamin den oxidativen Streß und somit die Krankheitsprogredienz mildern könnte (Olanow 1996, Golbe et al 1990).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Veränderungen im Dopaminmetabolismus aufzuzeigen, und mögliche Konsequenzen sowie die Korrelation von Nebenwirkungen und Veränderungen im Metabolismus zu diskutieren.

Grafik 1



Das Schema erläutert den peripheren und den zentralen Dopaminmetabolismus. Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Bei der Oxidation von Dopamin zu DOPAC werden zytotoxische Radikale freigesetzt (siehe Kapitel „Oxidativer Streß“).

1.2 Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes

1.2.1 Geschichte

Der Name der Krankheit geht auf den Londoner Arzt James Parkinson (1755 – 1824) zurück, der im Jahre 1817 eine Abhandlung unter dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ veröffentlichte. Darin beschrieb er die später nach ihm benannte Krankheit als eine klinische Einheit. Als Ursache der Störung vermutete Parkinson eine Störung des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule. Therapeutisch empfahl er den Aderlaß im Halsbereich, Schröpfköpfe („vesicatories“), notfalls das Brenneisen zur Ableitung des Eiters und eventuell auch die Einnahme von Quecksilber, wie es auch bei anderen destruktiven Krankheiten angezeigt sei.

Die Vorstellung über eine sinnvolle Pharmakotherapie hat sich bis zum heutigen Tage stark verändert, seine klinischen Beobachtungen jedoch zeugen von einer detaillierten Betrachtung seiner Patienten (Schott et al 1993).

Vom lateinischen Namen Paralysis agitans wurde „Shaking palsy“ abgeleitet, ebenso der im Volksmund populäre Begriff der „Schüttellähmung“. Der französische Neurologe Jean Martin Charcot (1825 – 1893) korrigierte die Vorstellung daß der Tremor die wesentliche Symptomatik der Krankheit ausmache, und differenzierte den Ruhetremor vom Intentionstremor, wie er u.a. bei der Multiplen Sklerose auftritt. Ebenso feierte Charcot 1867 erste therapeutische Erfolge mit Belladonnaextrakten (Atropa belladonna: Blütenpflanze mit Alkaloiden). Er wies außerdem auf den Rigor und die Haltungsinstabilität hin und beschrieb somit erstmals die Kardinalsymptome der Krankheit.

Die Enzyme, welche im Dopaminmetabolismus Schlüsselfunktion besitzen, wurden z.T. schon in den Dreißiger Jahren unseres Jahrhunderts entdeckt. So entdeckte Hare 1928 die Tyramin-Oxidase, heute bekannt als Monoaminoxidase (MAO). Zehn Jahre später fanden Blaschko et al heraus, daß auch Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin Substrate für dieses Enzym sind. Obwohl seit dem angenommen wurde, daß Katecholamine von der MAO metabolisiert würden, konnte erst 1951 durch Schayer der Beweis erbracht werden, als isotopisch markiertes Adrenalin und MAO-Inhibitoren zur Verfügung standen. Armstrong

et al fanden 1957 heraus, daß Vanillinmandelsäure das Hauptabbauprodukt von Katecholaminen ist, und Shaw entdeckte, daß nach Gabe von 3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) große Mengen von Homovanillinsäure (HVA) im Urin ausgeschieden werden. Diese Beobachtung führten 1957 zu Untersuchungen von Axelrod, welcher schließlich die Funktion der Catechol-O-Methyl-Transferase beschrieb (Kopin 1994).

Erst Anfang der Sechziger Jahre unseres Jahrhunderts wurden die Effekte von intravenös appliziertem L-Dopa auf die Akinese von Birkmayer und Hornykiewisz in Wien beschrieben. Als Basismedikament wurde L-Dopa erst Ende der 60er Jahre akzeptiert, und seine Stellung als Goldstandard der Parkinson-Therapie bekam es in Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern, welche die peripheren dopaminergen Nebenwirkungen begrenzen. Diese Wirkstoffkombination ist bis heute wichtiger Teil der Parkinson-Therapie (Poewe et al 1996, Gehlen 1991).

1.2.2 Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Die Prävalenz zeigt in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen eine breite Streuung, wobei die niedrigsten Prävalenzraten mit 60/100 000 in Asien beobachtet werden, während man in Mitteleuropa und Nordamerika von einer Prävalenz von 160/100 000 ausgeht.

Die Erkrankungshäufigkeit nimmt altersabhängig zu: 0,3 bis 0,5 % der Bevölkerung leidet in Deutschland unter dem Parkinson-Syndrom; ca. 1% der 50jährigen, 5 % der 65jährigen sind betroffen und es besteht ein Inzidenz Gipfel zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (Gehlen 1991).

1.2.3 Neuroanatomie

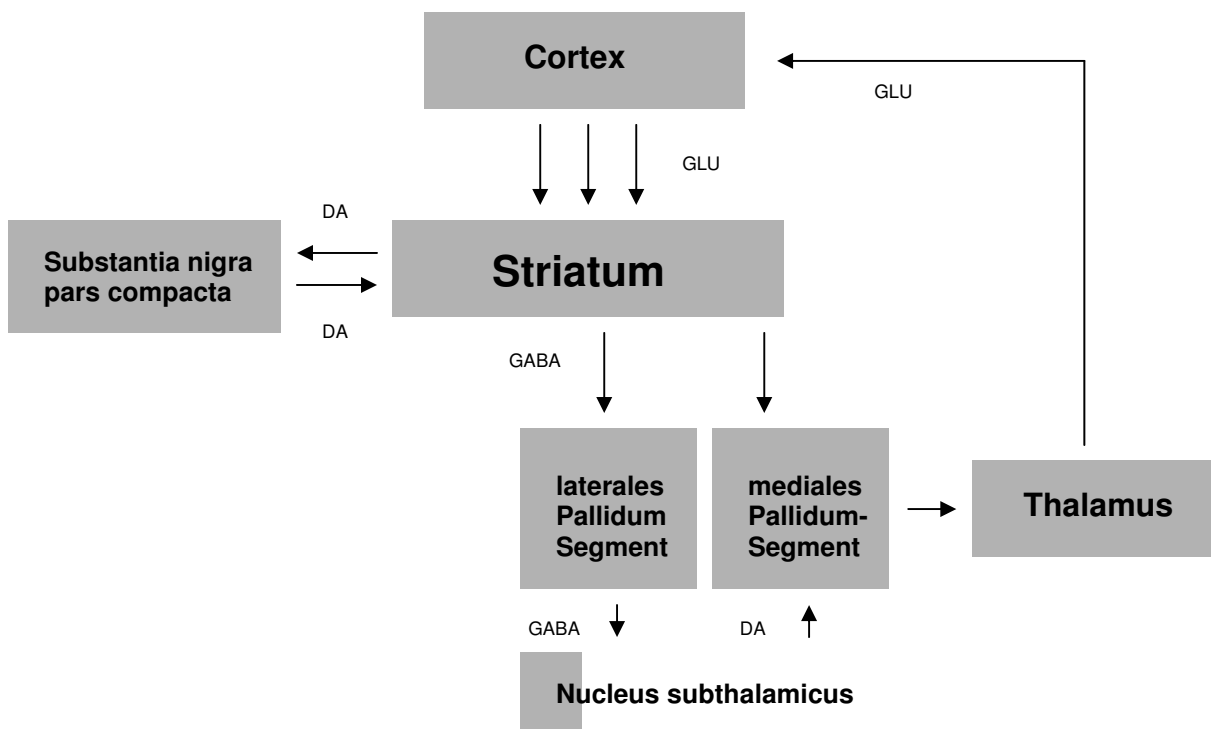
Für das Verständnis der klinischen Symptomatik ist die Organisation der Basalganglien von großer Bedeutung. Das Zusammenwirken von Projektionsbahnen (Motorloops) erklärt die Entstehung extrapyramidal-motorischer Störungen.

Aus der Pars compacta der Substantia nigra ziehen inhibitorische und exzitatorische dopaminerge Projektionsbahnen zum Striatum, welches aus Putamen und Nucleus caudatus besteht, und welchem die inhibitorische Beeinflussung motorischer Impulse zugeschrieben wird. Afferenzen erhält das Striatum vor allem aus dem Kortex, der Substantia nigra und dem Thalamus. Innerhalb des Striatums erfolgt die Verschaltung mittels cholinergischer Interneurone. Schädigungen des Striatums können zu hyperkinetischen Syndromen führen (*siehe Grafik 2*).

Die Erregungsweiterleitung vom Striatum zum medialen Pallidum erfolgt über direkte und indirekte Projektionsbahnen. Die Erregungsweiterleitung auf die direkte GABAerge Projektionsbahn erfolgt exzitatorisch und wird über D₁-Rezeptoren vermittelt, während die Übertragung auf die indirekte Projektionsbahn inhibitorisch erfolgt und über D₂-Rezeptoren vermittelt wird. Der indirekte Motorloop führt über inhibitorische GABAerge Neurone zuerst zum lateralen Pallidumsegment, wo eine Umschaltung auf exzitatorische, zum medialen Pallidumsegment ziehende, glutamaterge Projektionsbahnen erfolgt. Vom Erregungszustand des Pallidums hängt es ab, ob die Bewegungsimpulse, welche vom Kleinhirn im Thalamus ankommen, anschließend im Motokortex zu einer Aktivierung und

damit Bewegungsinitiation führen. Vom medialen Pallidumsegment führen inhibitorische, GABAerge Projektionen zum Thalamus. Vom Thalamus wird der Motorloop zum Kortex und dann zurück zum Striatum ziehende, exzitatorische, glutamaterge Projektionen geschlossen.

Bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten mit einem Funktionsdefizit nigrostriataler Bahnen kommt es im Nettoeffekt zu einem Wegfall inhibitorischer Einflüsse zum medialen Pallidumsegment. Konsequenz ist eine Steigerung der Aktivität pallidothalamischer inhibitorischer Projektionen, welche letztendlich die Aktivität bahnender, glutamaterger, kortikaler Projektionen reduziert. Die verminderte Aktivität kortikostriataler Projektionen ist wahrscheinlich für die akinetische Bewegungskomponente bei Morbus Parkinson verantwortlich (Braak et al 1994, Albin et al 1989, Trepel 1995).



Grafik 2: Organisation der Basalganglien

1.2.4 Neuropathologie

Wie bereits oben beschrieben ist die Parkinson-Krankheit durch einen progressiven Verlust dopaminerger Neurone mit reaktiver Gliose in der Zona compacta der Substantia nigra charakterisiert (Gibb et al 1997, 1991). Typisch für die neuronale Degeneration ist das Auftreten von Lewy-Körpern in der Substantia nigra und im Locus coeruleus. Diese stellen intraneuronale eosinophile Einschlusskörper dar, welche sich mittels Ubiquitinfärbung bei allen Parkinsonpatienten nachweisen lassen (Poewe et al 1996). Die Rolle der Lewy-Körper ist unklar (Tompkins et al 1997).

Die symptomatische Schwelle bis zum Auftreten klinisch erfaßbarer Symptome liegt bei einem nigralen Zellverlust von ca. 60%. Der neurodegenerative Prozeß ist jedoch nicht auf die Substantia nigra beschränkt. Weitere Hirnstammareale, Kortex, Teile des Rückenmarks sowie sympathische und parasympathische Ganglien können ebenfalls in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein (Poewe et al 1996).

1.2.5 Diagnosekriterien

Hauptsymptome

Zu den Hauptsymptomen zählen Bradykinese, Rigor, Tremor und Störungen der posturalen Reflexe.

Bei genauerer Betrachtung kann die Beweglichkeitsstörung in drei Komponenten differenziert werden: die Bewegungsverlangsamung – Bradykinese, die Verminderung der Spontanbewegungen und der Bewegungsamplituden – Hypokinese, und die Hemmung des Bewegungsstarts – Akinese. Diese drei Begriffe werden häufig synonym als Bradykinese verwendet, so auch im folgenden. Die klinische Manifestation der Bradykinese betrifft die kraniale Motorik (Hypomimie, Dysarthrophonie, und Dysphagie), die Extremitätenmotorik (reduzierte Fingerfertigkeit, Mikrographie u.a.) und die axiale Motorik (vor allem Haltungsstörungen).

Der Rigor zeichnet sich durch einen passiven, wächsernen Widerstand aus, der im Gegensatz zur Spastik unabhängig von der Winkelgeschwindigkeit ist. Häufig wird ein Zahnradphänomen beobachtet. Elektromyographisch kommt es zu Entdehnungsaktivität (positives Release-Phänomen).

Der Parkinson-Tremor ist in Ruhe meist deutlicher vorhanden als bei Zeigeversuchen. Die rhythmische reziproke Innervation führt im Bereich der Extremitäten zum sogenannten Pillendrehphänomen, typischerweise mit einer Frequenz von 4-8 Hz (Poewe et al 1996, Gehlen 1991).

Im weiteren Krankheitsverlauf finden sich Störungen reflektorischer Ausgleichsbewegungen nach passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht. Dies äußert sich als Stand- und Gangunsicherheit. Folge sind pro- und retropulsive Bewegungen (Poewe et al 1996). Posturale Störungen sind schwer zu therapieren, sprechen schlecht auf dopaminerge Medikation an, und sind als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten (Jankovic et al 1990).

Psychiatrische Symptome

Zwischen 20 und 60 % der Parkinson-Patienten leiden unter Depressionen, wobei große Unterschiede zwischen verschiedenen Studien auftreten, was sicherlich auf die uneinheitlichen Kriterien der Depressionsdiagnostik zurückzuführen ist (Poewe 1993). Etwa 40% der Patienten entwickeln eine psychiatrisch relevante Angststörung (Stein et al 1990).

Die Prävalenz der Demenz wurde von Biggins et al 1992 mit ca. 20% beziffert. Allerdings gibt es in der Literatur diesbezüglich weitstreuende Prävalenzziffern von 10 – 80%. Ob eine der motorischen Verlangsamung entsprechende kognitive Verlangsamung (Bradyphrenie) besteht, wird widersprüchlich beschrieben (Rogers 1987, Poewe 1991).

Im weiteren Krankheitsverlauf treten bei über der Hälfte der Patienten Psychosen auf. Ursache sind Folgen der medikamentösen Antiparkinsontherapie sowie zerebrovaskuläre Zweiterkrankungen und neurodegenerative Veränderungen des zerebralen Cortex (Poewe et al 1996). Die psychotischen Veränderungen können bei 75% der Patienten mit Antipsychotika wie Clozapin effektiv behandelt werden (Ruggieri et al 1997, Wagner et al 1996).

1.2.6 Hypothesen zur Entstehung von Morbus Parkinson

Nach wie vor bleibt die Entstehung des Morbus Parkinson ungeklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen, die im folgenden besprochen werden.

1.2.6.1 Genetik

Nach neueren Untersuchungen über die Ursache(n) ist eine genetische Beteiligung sehr wahrscheinlich. So wurde eine Vielzahl von Studien unternommen, die unterschiedliche genetische Defekte mit verschiedenen Erbgängen beschreiben.

Es werden autosomal-dominante Erbgänge in Familien in Süditalien beobachtet, wo 41 Personen über vier Generationen betroffen sind. Der Krankheitsverlauf zeigt einen frühen Krankheitsbeginn, im Durchschnitt im Alter von 46,5 Jahren, und einen schnellen Verlauf, welcher im Mittel 9,7 Jahre von Krankheitsbeginn bis zum Tode beträgt. Die klinischen Symptome sowie das Ansprechen auf Standardmedikation entsprechen jenen des sporadischen Morbus Parkinson. Postmortal werden auch hier Lewy-Körper gefunden. Ursächlich wird ein einzelnes defektes Gen vermutet, welches noch nicht identifiziert werden konnte (Golbe et al 1990).

Andere autosomal-dominante Erbgänge sind auf einen Defekt auf dem langen Arm des Chromosoms 4 zurückzuführen, außerdem wurden Mutationen des Gens für das Alpha-Synuclein gefunden. Bei diesen Patienten werden auch typische Lewy-Körper gefunden (Gasser 1998).

Ein anderer Gendefekt, welcher einen autosomal-rezessiven Erbgang aufweist und einen frühen Krankheitsbeginn verursacht, wurde auf Chromosom 6 identifiziert und „Parkin“ genannt. Diese Form der Parkinson-Krankheit ist jedoch vom idiopathischen Morbus Parkinson verschieden, da keine Lewy-Körper in der Substantia nigra vorkommen (Gasser 1998).

Ikebe et al untersuchten 1995 den Zusammenhang zwischen mitochondrialen DNA-Defekten und Morbus Parkinson. Im nigrostriatalen System von Parkinson-Patienten werden verstärkt Deletionen im Mitochondrien-Genom beobachtet. Vorzeitiges Altern und konsekutiver Zelltod könnten Deletionen in der mitochondrialen DNA zuzuschreiben sein. Um die Frage zu beantworten, inwieweit Alters-DNA-Schäden zu angeborenen Defekten hinzukommen, wurde eine direkte Sequenzierung der DNA durchgeführt und die totale Nucleotid-Sequenz von mitochondrialer DNA im Gehirn von Patienten mit Morbus Parkinson bestimmt. Es wurde im Gegensatz zu einigen neuromuskulären Erkrankungen keine eindeutige genetische Belastung nachgewiesen. Jeder Patient hatte jedoch mehrere Punktmutationen die zu deutlich veränderten Genprodukten führten. Einige dieser Mutationen führen entweder zur Entstehung von freien Sauerstoffradikalen in der mitochondrialen Atmungskette oder zu einer erhöhten Empfindlichkeit einzelner Teile der Atmungskette gegenüber oxidativen Schäden (siehe unten). Es wurde geschlußfolgert, daß solche Mutationen zumindest als ein beschleunigender Risikofaktor beim Untergang nigrostriataler Zellen zu werten ist (Ikebe et 1995).

Einigen Studien zufolge zählen auch das Leben in ländlicher Umgebung und Pestizidexposition zu den Hauptrisikofaktoren. Die Tatsache, daß Morbus Parkinson sowohl durch die genannten Faktoren als auch durch synthetische Drogen wie MPTP (siehe unten) verursacht werden kann, läßt vermuten, daß ein komplexes Zusammenspiel von Genen, welche den Metabolismus von Noxen regulieren, und einer erhöhten Empfänglichkeit für Morbus Parkinson existiert. Die Rolle der Genetik scheint dabei komplex zu sein, vermutlich sind verschiedene nukleäre und auch mitochondriale Gene beteiligt (Payami et al 1998).

Ferner korreliert das Auftreten von Morbus Parkinson negativ mit Zigarettenkonsum. Die Gründe hierfür sind unbekannt (De Michele 1996).

1.2.6.2 Oxidativer Streß

Biochemische Grundlagen

Oxidativer Streß wird sowohl mit dem normalen Alterungsprozeß als auch mit pathologischen, neurodegenerativen Veränderungen in Zusammenhang gebracht. Dies erklärt wahrscheinlich auch die Tatsache, daß Morbus Parkinson erst in höherem Alter eintritt (Dawson 1995).

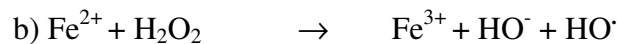
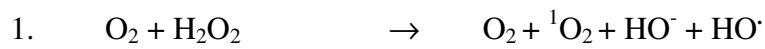
Sauerstoffradikale werden bei vielen biochemischen Reaktionen im Gewebe freigesetzt. Das unpaare Elektron macht diese Substanzen hoch reaktiv, und kann Peroxidationen mit anderen Substraten verursachen, und somit wichtige Zellstoffwechsel stören oder unterbrechen. Es kommt zu unkontrollierten Kettenreaktionen vor allem an Zellmembranen. Nervenzellen sind gegenüber diesen Radikalen besonders anfällig, eine massive Exposition führt zu neuronalem Untergang (Bonordon et al 1994, Jesberger 1991).

Insbesondere Rezeptorlipide, welche viele mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthalten, sind von oxidativem Streß bedroht. Reaktive Sauerstoffmetabolite beeinträchtigen die Bindung von Liganden an adrenerge, serotoninerge, histaminerger und andere Membranrezeptoren. Peroxidation an Membranlipiden führt eventuell zu einer Abnahme der Rezeptordichte und zu einer Veränderung der Viskosität der Plasmamembran, was ebenfalls den Mechanismus rezeptorgekoppelter Reaktionen beeinflussen kann. Auch andere zelluläre Funktionen wie Ca^{2+} -Gleichgewicht, Phospholipase- Stoffwechsel u.a. können beeinträchtigt werden und indirekt zu Veränderungen der Rezeptorfunktion führen (Bertrand et al 1997, Van der Vliet et al 1992).

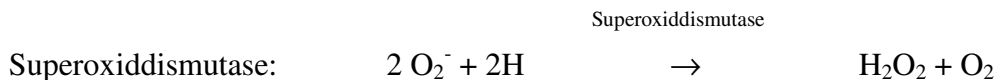
Hydroxyl-Radikale (OH^{\cdot}) sind die reaktivsten unter den freien Radikalen. Obwohl sie nur für Bruchteile einer Sekunde existieren, schädigen sie Enzyme, DNA-Verknüpfungen, Polysaccharide, induzieren die Bildung proteolytischer Enzyme und verursachen Lipidperoxidationen (Ebadi et al 1996).

Biochemische Reaktionen

Es gibt viele biochemische Reaktionen wo freie Radikale gebildet werden können. Die wichtigsten Reaktionen, welche mit dem Entstehen von Gewebeschäden in Verbindung gebracht werden sind:



Eine Anzahl von Enzymen (Antioxidantien) verhindert oxidativen Schaden durch reaktive Sauerstoffprodukte, welche bei vielen physiologischen Prozessen anfallen:



Das entstandene Wasserstoffperoxid wird durch die Katalase bzw. Peroxidase in H_2O und O_2 umgesetzt. Diese können als hochaktive Schutzenzyme der Zelle betrachtet werden. Beide Enzyme besitzen Häm als prosthetische Gruppe und übertragen Wasserstoff auf H_2O_2 . Die Katalase ist gleichzeitig Wasserstoffakzeptor und -donator: $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Die Peroxidase benötigt einen zusätzlichen Wasserstoffdonator (S-H₂): $\text{S-H}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{S} + \text{H}_2\text{O}$. Beide Enzyme sind in den Peroxisomen lokalisiert.

(Ebadi et al 1996)

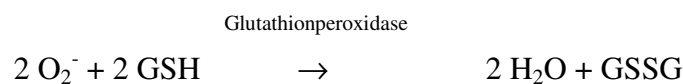
Glutathion

Glutathion (GSH) gehört ebenfalls zu den Antioxidantien. Ein Verlust an Glutathion kann zu oxidativem Streß mit anschließendem neuronalen Zelltod führen oder diesen verstärken. GSH wird neben seiner Rolle als Radikalfänger auch als Modulator der Rezeptoraktivität und als Neurotransmitter diskutiert. Bei verringertem GSH-Gehalt erhöht sich auch die Menge an exzitotoxischen Molekülen, welche wiederum den neuronalen Zelltod in bestimmten Arealen verursachen oder verstärken können. Unter Exzitotoxizität versteht man den Mechanismus, wenn aufgrund eines Transportdefektes oder überschüssiger Rezeptorstimulation mit nachfolgend inadäquater Kanalregulation intrazellulär vermehrt

toxische Substanzen anfallen. Die toxischen Effekte exzitatorischer Aminosäuren betreffen vor allem die NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat). Exzessive Stimulation von diesem Typ durch Glutaminsäure- oder NMDA-Agonisten führt zu einem massiven Einstrom von Calciumionen in das Neuron, gefolgt von einer Aktivierung verschiedener calciumabhängiger Enzyme, gestörter mitochondrialer Funktion und der Entstehung freier Radikale. Die Exzitotoxizität ist mit der Entstehung freier Radikale verbunden (Gerlach et al 1996).

Neben Morbus Parkinson sind auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer (AD) erniedrigte Glutathion-Spiegel festgestellt worden (Bains et al 1997).

Die Oxidation von Glutathion wird durch die Glutathionperoxidase katalysiert:



Biochemische Veränderungen wie erhöhter Anfall von Fe^{2+} und verringerte GSH-Spiegel werden regelmäßig bei Morbus Parkinson beobachtet (Owen et al 1996, Hirsch 1993). Pearce et al untersuchten mittels Antikörpern gegen reduziertes Glutathion den nigralen GSH-Gehalt bei Parkinson-Patienten und einer Kontrollgruppe. Es wurde ein signifikanter Verlust an reduziertem Glutathion in dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten gefunden. Dieses Ergebnis stimmt mit der These des oxidativen Streß überein, daß vermehrt GSH verbraucht wird (Pearce et al 1997).

Ähnliche Ergebnisse fanden Sian et al, die ebenfalls das Verhältnis GSH/GSSG bei Morbus Parkinson und verschiedenen anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Chorea Huntington u.a. in verschiedenen Gehirnarealen untersuchten. Der Gehalt von GSH in der Substantia nigra war nur bei Parkinsonpatienten signifikant verringert. Es wurde gefolgert, daß die Veränderungen des GSH/GSSG-Quotienten nicht ausschließlich Folge des nigralen Zelluntergangs oder der L-Dopa-Therapie waren, da Patienten mit Multisystematrophie ebenfalls mit Levodopa therapiert worden waren, bei ihnen jedoch keine signifikante Verringerung von reduziertem Glutathion in der Substantia nigra gefunden wurde. Dies wurde als weitere Bestätigung gewertet, daß veränderte

GSH/GSSG-Konzentrationen ein wichtiger Faktor der Pathogenese nigralen Zelluntergangs bei Morbus Parkinson sind (Sian et al 1994).

Die Verarmung an GSH allein führt experimentell jedoch noch nicht zu einer Degeneration nigrostriataler Bahnen (Owen et al 1996).

Eisen

Erhöhte Fe^{2+} -Spiegel führen nach oben aufgeführter Reaktion ebenfalls zu vermehrtem Anfall von Radikalen und spielen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Hydroxylradikalen (Olanow et al 1994).

Eisen ist ein essentielles Element und für Wachstum und verschiedene Funktionen der Zelle notwendig. Es besitzt die Fähigkeit, zwischen reduziertem und oxidiertem Zustand zu wechseln und dient somit sowohl als Elektronendonator und -akzeptor (Ebadi et al 1996).

Nicht proteingebundene (freie) Eisenionen gelten als die stärksten und gefährlichsten Radikalbildner. Es wird weiter vermutet, daß an Neuromelanin gebundenes dreiwertiges Eisen zur Überproduktion von Hydroxylradikalen führt (Bertrand et al 1997).

Hinzu kommt bei Morbus Parkinson eine erniedrigte Konzentration von Ferritin, einem eisenbindenden Protein in der Substantia nigra, was die Konzentration von freiem Eisen weiter anheben kann (Jenner et al 1992). Die Freisetzung von Eisen-Ionen aus Ferritin wird durch Katechole und Superoxide verursacht, die von der Mikroglia produziert werden (Tanaka 1997).

Durch intranigrale Injektionen von Eisen-Ionen lassen sich im Tierversuch an Ratten ebenfalls Veränderungen im Dopaminmetabolismus verursachen. Ein Sinken der extraneuronalen DOPAC-Spiegel ließen sich nach 1 bis 6 Wochen nach Eiseninjektion beobachten. Es wurde gefolgert, daß bereits eine einzige Eiseninjektion zu einem deutlichen Verlust dopaminerger Aktivität im Striatum führen kann (Wesemann et al 1995).

Experimentell lassen sich erhöhte Eisenspiegel mittels 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) erzeugen. 6-OHDA besitzt die Fähigkeit Eisenionen aus seinen Bindungsstellen mit Ferritin zu lösen. Ebenso konnten mittels intranigraler Eiseninjektionen in Ratten selektive Läsionen dopaminergener Neurone und ein biochemisch induzierter Morbus Parkinson hervorrufen (Youdim et al 1993).

Neuromelanin

Neuromelanin (NM) besteht aus oxidierten Dopaminpolymeren und findet sich bei Patienten mit Morbus Parkinson vor allem in der Substantia nigra (Offen et al 1997).

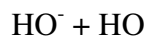
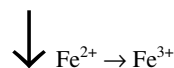
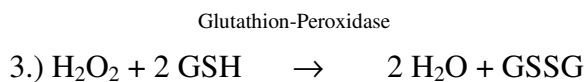
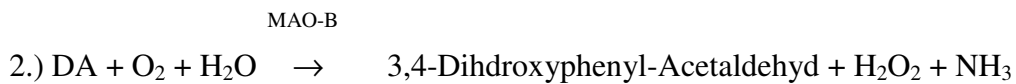
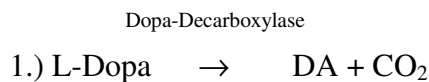
Neurone in Hirnarealen, die stärkere Zeichen der Degeneration aufweisen, also vor allem in der Substantia nigra pars compacta, haben einen besonders hohen Anteil an Neuromelanin und freiem Eisen, wohingegen andere Bereiche, die nicht von degenerativen Prozessen betroffen sind, frei von Neuromelanin sind (Hirsch et al 1994).

Neuromelanin entsteht als Nebenprodukt bei der Autooxidation von Katecholaminen. Über seine Rolle wird kontrovers diskutiert. Einige Studien berichten daß katecholaminerge nigrale Neurone, wo erhöhte Konzentrationen an Neuromelanin gefunden werden vulnerabler für degenerative Prozesse sind, andere beschreiben Neuromelanin als Schutzfaktor der Zelle (Bertrand et al 1997, Offen et al 1997, Hirsch 1993).

In einer Studie von Offen wurden Zellen synthetischem Dopamin-Melanin ausgesetzt. Das Dopamin-Melanin verursachte Zelltod, gelelektrophoretische DNA-Analysen zeigten einen apoptotischen DNA-Strang. Zugegebene Eisen-Ionen erhöhten die Dopamin-Melanin-Toxizität signifikant, Eisen-Chelatoren wie Desferioxamin hoben sie praktisch auf. Es wurde gefolgert, daß Neuromelanin eine Rolle bei der Degeneration dopaminergener Neurone spielt (Offen et al 1997).

Dopaminmetabolismus und Sauerstoffradikale

Der Zusammenhang zwischen Dopaminmetabolismus und der Entstehung von Hydroxylradikalen wird durch die folgenden Gleichungen deutlich. Er wird durch hohe Eisenspiegel und niedrige Konzentrationen von reduziertem Glutathion gefördert (Ebadi et al 1996).



Defekt der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung

Die Atmungskette ist die wirkungsvolle Methode der Mitochondrien, Stoffwechselenergie „nutzbar“ zu machen und ist an der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert. Eine schrittweise „Verbrennung“ wird durch Zwischenschaltung mehrerer Enzyme mit unterschiedlichem Redoxpotential erreicht. Diese Enzymkomplexe werden als Komplex I bis IV bezeichnet (Karlson et al 1994).

Schapira et al fanden bei Parkinson-Patienten eine verringerte Aktivität des Komplex I, welcher Wasserstoff von $\text{NADH} + \text{H}^+$ auf Ubichinon überträgt. Diese Veränderungen finden sich besonders in der Substantia nigra, was bedeuten könnte, daß mitochondriale Funktionsstörungen ebenfalls eine Rolle bei der Degeneration nigrostriataler dopaminerger Neurone spielen könnten (Schapira et al 1993).

So stellt sich die Frage, ob die verringerte Komplex I-Aktivität Folge oder Ursache von Morbus Parkinson ist. Mizuno et al befanden, daß die verringerte Komplex I-Aktivität bei Parkinsonpatienten generalisiert vorkomme, und somit eine der möglichen Ursachen und nicht Folge sei. Vielmehr ist eine genetische Disposition in Verbindung mit nigralen Neurotoxinen wahrscheinlich (Mizuno et al 1998).

Hinzu kommt ein Verlust des Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes (KGDHC) in der Substantia nigra. Verringerte Komplex I- und KGDHC-Aktivität treffen Elektronentransport und ATP-Synthese, und so wurde gefolgert, daß Energiemangel der wichtigste Mechanismus des nigralen Zelluntergangs bei Morbus Parkinson ist. Der oxidative Streß wird hier als Folgephänomen der reduzierten Zellatmung gewertet, da durch die eingeschränkte Zellatmung freie Sauerstoffradikale vermehrt anfallen, und Glutathion verbraucht wird (Mizuno et al 1995).

Die Theorien des oxidativen Stresses, mitochondrialer Funktionsstörungen und die Apoptose-Hypothese können auch eng miteinander verknüpft sein: Zelluntergang nach Apoptose kann Folge eines Kollapses des transmembranen Potentialgefälles sein, welches wiederum Folge von Mangel an energiereichen Substanzen ist. Es kommt zur Ausschüttung von apoptotischen, protease-aktivierenden Faktoren ins Zytosol und anschließend zur DNA-Fragmentation im Zellkern. Eine endogene Ursache für den Mangel an Energie unter physiologischen Umständen ist nicht beschrieben (Ozawa et al 1997).

Ein Defekt im Energie-Metabolismus kann auch zu neuronaler Depolarisation führen, verbunden mit einer Aktivierung von exzitatorischen NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptoren und einer Erhöhung intrazellulären Kalziums.

Mitochondrien sind intrazellulär die größte Quelle für freie Radikale, und gesteigerte mitochondriale Kalziumkonzentrationen steigern die Freisetzung. Die mitochondriale DNA ist gegenüber oxidativem Streß besonders empfindlich.

Außerdem wurde eine Beeinträchtigung der Enzyme der Atmungskette bei normalen Alterungsvorgängen festgestellt. Dies könnte zum späten Auftreten von neurodegenerativen Krankheiten beitragen (Beal et al 1995).

Dennoch bleiben Zweifel an der Vollständigkeit der Hypothese des oxidativen Streß: Ahlskog et al untersuchten das Produkt der Lipidperoxidation, die Malondialdehyd –

Konzentration im Serum bei PD-Patienten mit und ohne Levodopa-Therapie. Entgegen den erwarteten Ergebnissen, insbesondere aus in-vitro-Untersuchungen, konnten sie trotz eines deutlichen Anstieg von Stoffwechselprodukten des oxidativen Dopaminmetabolismus (z.B. DOPAC) keine erhöhten Malondialdehyd-Spiegel, und somit Zeichen von oxidativem Schaden nach Levodopa-Therapie finden.

In dieser Studie konnten keine Unterschiede, die einen Hinweis auf erhöhten systemischen oxidativen Streß geben könnten bei Patienten mit M. Parkinson oder M. Alzheimer festgestellt werden (Ahlskog et al 1995).

Induktion eines Parkinson-Syndroms mittels MPTP

Nachdem in den 80er Jahren ein Parkinsonoid nach Abusus von Designerdrogen gefunden wurde, konnte 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) als Substanz entdeckt werden, die ein schweres Parkinson-Syndrom hervorrufen kann. Es wird ein selektiver Untergang von dopaminergen Neuronen in Substantia nigra und Globus pallidus beschrieben, welcher eine Symptomatik hervorruft, die nicht vom idiopathischen Morbus Parkinson zu unterscheiden ist (Kramer et al 1998).

Untersuchungen zeigten, daß mittels MPTP ein vermehrtes Anfallen von freien Radikalen verursacht werden kann, und somit ein der Pathogenese des Morbus Parkinson ähnlicher Prozeß in Gang gesetzt werden kann. Das MPTP-induzierte Parkinsonoid eignet sich somit sehr gut für die weitere Erforschung und Kontrolle therapeutischer Ansätze im Tiermodell (Przedborski et al 1998).

Auf neurochemischer Ebene scheint das MPTP-Modell z.Z. der beste Weg zur Erforschung der Pathogenese zu sein. Sriram et al untersuchten die Rolle des MPTP-induzierten oxidativen Streß als neurotoxischem Faktor und seine Folgen, und die Rolle von Glutathion (GSH) als antioxidativer Substanz.

In dieser Studie wurde Gehirn von Mäusen in vitro MPTP zugegeben. Folge war ein signifikanter Anstieg reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS; reactive oxygen species) und Malondialdehyd (MDA), dem Produkt von Lipidperoxidationen. Gleichzeitig sank der Gehalt an GSH. Eine Vorbehandlung mit GSH minderte die MPTP-induzierte Neurotoxizität. In-vivo- Untersuchungen an Mäusen zeigten ebenfalls signifikante

Reduktion der GSH-Konzentration im Striatum nach MPTP-Gabe und folgenden ROS-Anstieg (Sriram et al 1997).

Zusammenfassung

Es wird mehrheitlich vermutet, daß oxidativer Streß eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Morbus Parkinson spielt, der genaue Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren, Umwelttoxinen und Exzitotoxizität, Autoimmunprozessen, Traumen und endogenen Faktoren konnte allerdings noch nicht beschrieben werden (Schapira 1995).

Es liegt nahe, daß es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, wobei die Gewichtung der verschiedenen Faktoren weitere Studien erfordern. Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und die Amyotrophe Lateralsklerose scheinen bei Pathogenese und Ätiologie mehr Gemeinsamkeiten zu besitzen als bisher vermutet (Uitti et al 1993). Von einigen Autoren werden Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer nicht mehr als eigenständige Krankheiten, sondern als unterschiedliche Ausprägung eines neurodegenerativen Prozesses beschrieben. Diese Überlegung wird durch Gemeinsamkeiten beider Krankheitsbilder, wie Lewy-Körper und extrapyramidale Symptome bei AD, und Neurofibrillenbündel und senile Plaques bei PD gestützt (Perl et al 1998).

1.2.7 Therapie

1.2.7.1 Levodopa

Ein entscheidender Fortschritt in der Therapie wurde in den sechziger Jahren mit der Einführung von Levodopa erreicht. Die naheliegende Substitution mit Dopamin ist nicht möglich, da dieses die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann.

Für Levodopa existiert dagegen ein aktiver Transportmechanismus, durch welchen die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden kann.

L-Dopa wird enteral resorbiert und unterliegt einem energieabhängigen Transportsystem mit Sättigungscharakteristik. Große Unterschiede in der L-Dopa-Resorption beruhen auf pH-Schwankungen, gleichzeitiger Nahrungsaufnahme und interindividuell unterschiedlichem Resorptionsverhalten. Anticholinergika verlangsamen die Magenentleerung und verursachen eine ungleichmäßige L-Dopa-Resorption. Peripher wirkende Dopaminantagonisten wie Domperidon beschleunigen die Magenentleerung und vereinfachen die L-Dopa-Resorption. Ferner beeinflussen körperliche Aktivitäten die intestinale Durchblutung und sind somit ebenfalls ein nicht zu unterschätzender Faktor (Poewe et al 1996, Gehlen 1991).

Die Halbwertszeit von L-Dopa ist kurz und die höchsten Plasmawerte werden zwischen 30 und 90 Minuten nach Bolusgabe erreicht. Bei oraler Gabe wird ein Großteil des verabreichten L-Dopa in Darm, Leber und Niere von einer peripheren Decarboxylase (AAAD) zu Dopamin decarboxyliert. Dieses Dopamin ist nicht verwertbar, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Um systemische Nebenwirkungen (Übelkeit, Hypotonie, kardiale NW) zu verringern und die zentrale Verfügbarkeit von L-Dopa zu erhöhen, wird in heutigen Präparaten L-Dopa mit einem peripher wirksamen Decarboxylase-Hemmer wie Carbidopa oder Benserazid kombiniert (Poewe et al 1996).

Neben der peripheren der AAAD gibt es ein weiteres, in der Leber lokalisiertes L-Dopa-abbauendes Enzym: die Catechyl-O-Methyl-Transferase (COMT), welche L-Dopa zu 3-OMD abbaut, welches nicht mehr zu Dopamin umgesetzt werden kann. 3-OMD hat eine lange HWZ und eine hohe Affinität zu dem Carriersystem, welches auch L-Dopa über die Blut-Hirn-Schranke (BBB) transportiert. Die Konkurrenz von 3-OMD zu L-Dopa an der

BBB könnte eine Rolle bei der verringerten Effizienz von Levodopa und bei der Entstehung von Fluktuationen spielen (Benetello et al 1997).

L-Dopa-Langzeitsyndrom

Von besonderer Bedeutung ist das L-Dopa-Langzeitsyndrom, da es bei mehrjähriger Monotherapie über die Hälfte der Patienten betrifft. Diese Spätprobleme umfassen L-Dopa-induzierte Dyskinesien zu den Zeiten des klinischen Wirkmaximums und Wirkungsfluktuationen im Tagesverlauf (Poewe et al 1986).

Nach einem Zeitraum von 2-5 Jahren mit gutem Ansprechen auf die Levodopa-Therapie („Levodopa-Honeymoon“) kommt es bei ca. 75% der Patienten zu Dyskinesien und Fluktuationen. Trotz dieser die Lebensqualität beeinträchtigenden Nebenwirkungen kann nicht auf eine Weiterführung der Levodopa-Therapie verzichtet werden. Das Abflauen der Wirkung gegen Ende des Dosierungsintervalls („wearing-off“-Symptom) ist ein erstes Zeichen beginnender Fluktuationen. Die Zeiträume, in welchen der Patient von einzelnen L-Dopa-Dosen profitiert, werden kürzer, und können auf wenige Stunden absinken (Djaldetti et al 1998).

Der Abstand von oraler L-Dopa Einnahme und folgender Wirkung („ON“) wird länger. Von einem „delayed-ON“-Phänomen, einem verzögerten Einsetzen der Wirkung wird ab einer Latenzzeit von mind. 30 Minuten gesprochen.

Vereinzelt zeigen L-Dopa-Einnahmen keine Wirksamkeit („no-ON“-Phänomen), vermehrt nach Mahlzeiten, nachmittags oder unberechenbar (Djaldetti et al 1998).

Einige Patienten entwickeln paroxysmale „ON-OFF“-Schwankungen, bei denen es mehrfach täglich zu einem abrupten Wechsel zwischen voll ausgeprägter Parkinsonsymptomatik und Phasen mit guter Beweglichkeit und Dyskinesien kommt. Diese Fluktuationen äußern sich als unwillkürliche choreatiforme Bewegungen, die den gesamten Körper betreffen können. Bei paroxysmalen „ON-OFF“-Schwankungen sind Beweglichkeit und L-Dopa-Einnahme voneinander unabhängig (Djaldetti et al 1998).

Das Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus erleichtert Therapieansätze zur Bekämpfung von Fluktuationen, allerdings konnte bisher kein alleine verantwortlicher

Grund für das Zustandekommen von Fluktuationen beschrieben werden, vielmehr scheint eine Kombination von zentralen pharmakodynamischen und peripheren pharmakokinetischen Mechanismen für das Auftreten der beschriebenen Symptome verantwortlich zu sein (Djaldetti et al 1998).

Fluktuationen: Zentrale pharmakodynamische Mechanismen

Unter zentralen pharmakokinetischen Mechanismen werden folgende Veränderungen verstanden: Fortschreitender Verlust an nigrostriatalen Neuronen und verringerte Speicherung und Freisetzung von exogen zugeführtem Levodopa. Neuere Untersuchungen lassen vermuten, daß die Stimulation der dopaminergen Neurone in unphysiologischen Intervallen eine Ursache bei der Entstehung motorischer Fluktuationen sein kann. Unter physiologischen Umständen wird Dopamin in präsynaptischen Vesikeln gespeichert, wo es gegen enzymatischen Abbau geschützt ist, bis es in den intersynaptischen Spalt ausgeschüttet wird. Auch exogen zugeführtes Levodopa wird nach Umwandlung in Dopamin intravesikulär gespeichert und kann somit den Dopaminmangel bei Patienten mit Morbus Parkinson kompensieren. Dies erklärt auch den langanhaltenden klinischen Nutzen von Levodopa trotz kurzer Plasma- und Liquor-Halbwertzeiten (ca. 90 Minuten). Es gibt jedoch wichtige Unterschiede zwischen der physiologischen Situation und des durch die Substitution beeinflussten Zustand, vor allem nach längerer Therapie: ursprünglich unterliegen die nigrostriatalen Projektionen einem relativ tonischen Stimulus – somit gibt es kaum Schwankungen der intrasynaptischen Dopaminkonzentrationen. Bei Patienten mit Morbus Parkinson können solch gleichmäßige Dopaminspiegel höchstens zu Anfang der Therapie, und auch dann nur unzureichend erreicht werden. Vielmehr werden die postsynaptischen Dopaminrezeptoren unerschwelligen Stimuli ausgesetzt, welche nach Levodopa-Einnahme durch schnell einsetzende, kurzzeitige und unphysiologisch hohe Stimuli unterbrochen werden. Bedingt durch den progressiven Untergang nigraler dopaminergener Neurone wird exogen zugeführtes Levodopa auch in anderen nicht-aminergen Neuronen, Gliazellen und Endothelzellen decarboxyliert. Unter Umgehung einer intravesikulären Speicherung und somit Regulation kann dann Dopamin in den synaptischen Spalt gelangen und mit den nahegelegenen dopaminergen Rezeptoren in Kontakt kommen. Unter diesen Umständen spiegeln die intrasynaptischen Dopaminspiegel

die Plasma- und Liquorschwankungen wieder, was die anfänglichen Fluktuationen und die „end-off-dose“-Symptomatik erklärt. (Chase 1998).

Im Tierversuch (an Ratten) entstehen Fluktuationen nur wenn ein hoher Verlust an nigrostriatalen dopaminergen Neuronen und zusätzlich eine chronisch intermittierende Levodopa-Therapie besteht – bei kontinuierliche Levodopa-Gabe rund um die Uhr konnten keine Fluktuationen beobachtet werden (Engber et al 1989). Diese Ergebnisse stützen die Forderung nach gleichmäßigen nigrostriatalen Dopaminspiegeln um Fluktuationen zu vermeiden.

In neueren Untersuchungen werden auch Veränderungen an striatalen, GABAergen Neuronen diskutiert, welche stärker auf die glutamatergen Afferenzen aus dem Kortex reagieren, und sich klinisch als Fluktuationen manifestieren (Chase 1998). Zunächst besteht die Frage, ob es sich bei den pathologischen Veränderungen an Synapsen bei der nigrostriatalen Signalübertragung um prä- oder postsynaptische Vorgänge handelt. Um zu untersuchen, ob es sich hierbei um postsynaptische Veränderungen an dopaminergen Neuronen handelt, wurden Studien mit Apomorphin unternommen, was ausschließlich postsynaptisch wirkt und nicht auf die Integrität der präsynaptischen Speichersysteme angewiesen ist. Sowohl im Tierversuch (Nagetiere) als auch am Patienten wurden die gleichen Beobachtungen wie unter Levodopa-Therapie gemacht (Schwartz et al 1996). Diese Beobachtung läßt vermuten, daß sich Fluktuationen und „peak-dose“-Dyskinesien auf Veränderungen unterhalb des nigrostriatalen dopaminergen Systems zurückführen lassen. Auch wenn die Degeneration dopaminergener Neurone für das initiale Auftreten des „wearing-off“-Phänomens bei Patienten mit Morbus Parkinson verantwortlich ist, so wird diskutiert, ob sekundäre Veränderungen an postsynaptischen Rezeptoren für das Auftreten von Fluktuationen verantwortlich sind: Diese Behauptung stützt sich vor allem auf die Veränderungen striataler, GABAerger, efferenter Neurone, die dopaminerge Afferenzen aus der Substantia nigra enthalten. Es wurden Untersuchungen verschiedener Subtypen der Dopaminrezeptoren vorgenommen, die zeigten, daß striatale GABAerge Neurone, welche den D₂-Rezeptor-Subtyp besitzen vorwiegend über den lateralen Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus in den medialen Globus pallidus projizieren (Sie nutzen Enkephalin und Neurotensin als Co-Transmitter. Striatale GABAerge Neurone, welche hauptsächlich den D₁-Rezeptor-Subtyp exprimieren, projizieren direkt in den medialen Globus pallidus und enthalten Dynorphin und die Substanz P als Co-Transmitter) Mittels Untersuchungen

der Co-Transmitter können so Veränderungen der Aktivität an Dopaminrezeptorsubtypen untersucht werden (Chase 1998, Gerfen et al 1990).

Levodopa-behandelte Ratten mit parkinson-ähnlichen Läsionen und Fluktuationen sprachen auf D₁-selektive Agonisten wesentlich schlechter an als auf D₂-selektive Agonisten (Engber et al 1993).

Diese Ergebnisse können so interpretiert werden, daß ein Ungleichgewicht zwischen striatalen Efferenzen, die durch D₁- oder D₂-Dopamin-Rezeptoren stimuliert werden, zu der Entstehung von Fluktuationen beiträgt.

Striatale dopaminozeptive, GABAerge Neurone erhalten auch in hohem Maße kortikale Afferenzen. Veränderungen dieser glutaminergen Afferenzen können auch die GABAerge Efferenz beeinflussen. So wird diskutiert, daß eine exzessive Stimulation striataler glutamaterger Rezeptoren des NMDA-Subtyps eine überfunktionelle Inhibition zur Folge hat. Dies wird so erklärt, daß die D₂-Dopamin-Rezeptor vermittelte Stimulation nach oben limitiert ist, wodurch die D₁-Dopamin-Rezeptor vermittelte Inhibition überwiegt. Studien an Tierversuchen sowie bei Patienten mit Morbus Parkinson unterstützen diese Theorie: Die systemische Gabe eines NMDA-Rezeptorantagonisten reduziert Fluktuationen, dieser Effekt wird noch deutlicher, wenn der Antagonist direkt intrastriatal appliziert wird (Papa et al 1995).

Man kann folgern, daß die funktionelle Blockade der NMDA-Rezeptoren vorwiegend an striatalen GABAergen Neuronen stattfindet, und daß die Überstimulation zu Fluktuationen führen kann.

Das unterschiedliche Ansprechen auf verschiedene NMDA-Rezeptorantagonisten läßt auf mehrere Subtypen von NMDA-Rezeptoren schließen.

Neuere Studien lassen vermuten, daß es sich eher um eine erhöhte Bindungsaffinität oder Sensibilität striataler NMDA-Rezeptoren handelt und nicht um eine Überfunktion kortikaler glutamaterger Afferenzen (Chase 1998).

Der zugrundeliegende Pathomechanismus könnte durch die örtliche Nähe von NMDA-Rezeptoren und Dopamin-Rezeptoren auf den striatalen Neuronen erklärt werden: Die Signalübertragung zwischen Dopamin-D₁- und Glutamaterezeptor funktioniert über eine cAMP-Protein-Kinase-A-vermittelte Aktivierung der NMDA-Rezeptoren, wohingegen der D₂-Rezeptor über eine calcium-calmodulin-abhängige Kinase II mit dem NMDA-Rezeptor verbunden ist. Es wird diskutiert, daß die Aktivierung dieser Signalübertragungskaskaden zu Veränderungen der NMDA-Untereinheiten führt, welche eine langfristig wirksame erhöhte Rezeptorsensibilität zur Folge haben, die zu Fluktuationen beiträgt (Chase 1998).

Auch Amantadin, ein Wirkstoff, der schon seit längerer Zeit als Medikament in der Parkinson-Therapie eingesetzt wird, wird eine NMDA-antagonistische Wirkung zugeschrieben (*siehe Kapitel Amantadin*) (Metman et al 1998).

Außerdem wird diskutiert, ob die Levodopa-Therapie zur vermehrten Bildung von Radikalen führt, welche die ohnehin reduzierte Zelleistung der dopaminergen Neurone weiter schädigen könnte. Dies kann durch die Autooxidation von Levodopa mit Entstehung unterschiedlicher zytotoxischer freier Radikale erfolgen (Djaldetti et al 1998).

Belege dafür fanden Lai et al, welche die neurotoxischen Wirkungen von Dopamin und L-Dopa an einem Zellstamm dopaminergener Neurone untersuchten. Sowohl Dopamin als auch Levodopa wurden als zytotoxisch gegenüber diesem Zellstamm eingestuft. Die toxischen Wirkungen wurden von einem Anstieg an oxidativem Streß in der Zellkultur begleitet und konnten sehr gut mit Hilfe der Katalase, weniger effektiv mit der Superoxiddismutase rückgängig gemacht werden (*nähere Erläuterungen siehe Kapitel „oxidativer Streß“*). Die nicht-enzymatischen Antioxidantien L-Ascorbinsäure und N-Acetyl-Cystein wirken ebenfalls protektiv gegenüber den zytotoxischen Wirkungen von Levodopa und Dopamin. Radikalfänger (z.B. Acetyl-Salicyl-Säure) und Chelatbildner wie Deferoxamine zeigen keine schützende Wirkung. Lai et al schreiben die entstandenen reaktiven Sauerstoffverbindungen der zytotoxischen Wirkung von Dopamin bzw. Levodopa zu (Lai 1997).

Fluktuationen: Periphere pharmakokinetische Mechanismen

Periphere pharmakokinetische Mechanismen beruhen eventuell auf Magen-Atonie und verringerter Motilität des Gastrointestinaltraktes bei PD-Patienten. Bei Patienten mit Fluktuationen konnten längere Zeiten der Magenentleerung beobachtet werden als bei Kontrollgruppen (Djaldetti et al 1996).

Ferner wird diskutiert, ob bei längerer Therapie Dopaminrezeptoren in Magen und Dünndarm stimuliert werden, was die Motilität beeinträchtigt und die Resorption im Dünndarm reduziert (Djaldetti et al 1998).

Wie bereits erwähnt, erfolgt die Aufnahme von Levodopa aus dem oberen Dünndarm über ein saturierbares Transportsystem für große aromatische Aminosäuren und damit in

Konkurrenz zu den Aminosäuren der Nahrung. Eiweißhaltige Nahrung hat somit eine schwächere, verzögerte oder sogar ausbleibende Wirkung zur Folge (Carter 1989).

Neuroprotektion durch Levodopa-Therapie?

Mehrere Untersuchungen belegen einen protektiven Effekt der Levodopa-Therapie: Obwohl mehrfach nachgewiesen wurde, daß Levodopa degenerative Veränderungen in Kulturen dopaminergener Neurone auslösen kann, wurde in anderen Studien nachgewiesen, daß Levodopa in geringen Dosen auch einen neuroprotektiven Effekt haben kann, vermutlich indem es GSH-Konzentrationen hochreguliert, was zu einem besseren Schutz gegen oxidativen Streß führt (Han et al 1996, Mytilineou et al 1993), andererseits erhöht sich die Lebenszeit unter L-Dopa-Therapie, da Akinese und damit verbundene Einschränkungen herausgezögert werden.

1.2.7.2 MAO-Inhibitoren

Es existieren zwei Formen des Enzyms Monoaminoxidase: MAO_A und MAO_B. Selegilin hemmt in therapeutischen Dosen selektiv die MAO_B und führt so zu einer Erhöhung der zentralen Dopamin-Konzentration. Durch die Blockade der MAO_B-abhängigen Oxidation könnte der Entstehung von oxidativem Streß vorgebeugt werden, und ein neuroprotektiver Effekt erzielt werden. Diese Hypothese basiert auf dem Wissen, daß bei der Oxidation von Dopamin Hydroxylradikale gebildet werden (*siehe Kapitel oxidativer Streß*).

Diese Theorie wurde durch Daten der DATATOP-Studie gefestigt: Selegilin zögerte den Zeitpunkt, an welchem eine Levodopa-Therapie notwendig wurde signifikant heraus (DATATOP = „Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinson’s Disease Study“). Die Frage, ob wirklich eine neuroprotektive Wirkung durch Selegilin erzielt wurde, konnte nicht mit Sicherheit beantwortet werden, da Selegilin ebenfalls einen schwachen symptomatischen Effekt hat, und somit den Krankheitsverlauf maskieren kann (Olanow 1996).

Aus der Kritik an der DATATOP-Studie ergab sich eine modifizierte Studie. In der SINDEPAR-Studie (Sinemet-Deprenyl-Parlodel) konnte zumindest für den Zeitraum von 14 Monaten ein progressionsverlangsamender Effekt des Selegilins beschrieben werden (Olanow et al 1995).

Selegilin besitzt jedoch auch in vitro einen protektiven Effekt auf dopaminerge Neurone, welche mit MPTP behandelt wurden. Dieser Effekt konnte nicht auf eine MAO_B - Hemmung zurückgeführt werden, da Selegilin erst nach 72 h verabreicht wurde, einem Zeitpunkt, nach dem MPTP bereits vollständig zu MPP⁺ oxidiert ist. Ferner konnten neuroprotektive Effekte bei sehr kleinen Selegilin-Dosen gezeigt werden, die für eine MAO_B -Hemmung nicht ausreichen.

Eine Hypothese für diese Wirkung basiert auf vorhergegangenen Untersuchungen: Hier wurden unreife faziale Motoneurone der Ratte axotomiert. Durch den Verlust an Wachstumsfaktoren des zugehörigen Muskels gehen die betroffenen Neurone meist zugrunde. Durch Selegilin konnte das Überleben der Neurone von 24% auf 52% gesteigert werden. Es wurde gefolgert, daß Selegilin eine Wirkung erzielen kann, die der neurotropher Faktoren ähnelt. Somit könnte Selegilin nicht nur bei neurodegenerativen

Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer, sondern auch bei akuten Schädigungen des Nervensystems wie Traumen einen förderlichen Effekt erzielen (Tatton 1993). Die neurotrophen Effekte wurden auch durch andere Untersuchungen gezeigt (Salo et al 1992)

In einer weiteren Studie zeigten Tatton et al, daß Selegilin einen Einfluß auf die mitochondriale Gen-Expression nimmt. Dies wirkt sich stabilisierend auf das mitochondriale Membranpotential und den mitochondrialen Calcium-Stoffwechsel aus. Ebenso wurden ein verringertes Maß an Sauerstoffradikalen beobachtet, und in der Folge eine Abnahme der Apoptose. Auch hier wurden sehr geringe Selegilin-Dosen verwendet, die für eine effektive MAO_B -Hemmung nicht ausreichen. Der genaue Mechanismus bleibt jedoch unklar (Tatton et al 1996)

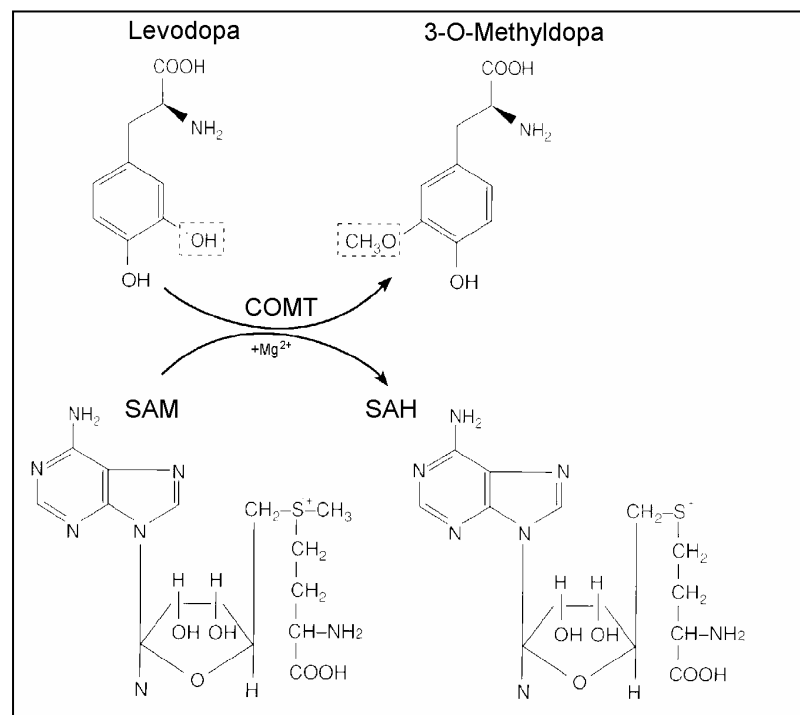
Eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Morbus Parkinson mit frühem Krankheitsbeginn und mildem Verlauf, welche eine Kombinationstherapie aus Levodopa und Selegilin erhielten, wurde von Ben-Shlomo et al beobachtet (PDRG-UK-Studie). Nach 5-jähriger Kombinationstherapie lag die Mortalität 60% über jener der Vergleichsgruppe, die eine Levodopa-Monotherapie erhielt. Eine Ursache hierfür konnte nicht genannt werden. Allerdings lag die Mortalität bei der PDRG-UK-Studie insgesamt höher als bei vergleichbaren Studien, wie zum Beispiel der Sindepar-Studie (Selegilin 28% Mortalität, ohne Selegilin 18%; Sindepar-Studie: 5 bis 12%). Es wurde empfohlen, bei jüngeren Patienten mit mildem Krankheitsbild auf eine Kombination von Selegilin und Levodopa zu verzichten (Ben-Shlomo et al 1998).

Allerdings konnten die Ergebnisse der PDRG-UK-Studie bislang nicht reproduziert werden; ferner wurden Design der Studie sowie statistische Methodik mehrfach kritisiert, und die gefolgerten Ergebnisse als nicht valide beschrieben (Olanow 1997).

1.2.7.3 COMT-Inhibition

Die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)

Die COMT ist ein Enzym welches im gesamten Körper vorkommt und besonders hohe Konzentrationen in peripheren Organen wie Leber, Niere und Darm erreicht. Es spielt eine Rolle bei der Umwandlung von Levodopa zu 3-OMD, sowie bei der Verstoffwechselung von Dopamin zu 3-Methoxythramin (3-MT) und Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) zu Homovanillinsäure (HVA). Dabei besteht die physiologische Funktion der COMT in der Inaktivierung biologisch aktiver Catecholderivate und anderer hydroxylierter Metaboliten, welche potentiell toxisch sind. Das Enzym COMT katalysiert den Transfer einer Methylgruppe, welche aus dem Cofaktor S-Adenosyl-Methionin (SAM), einem Methylrestdonator stammt, an den Phenolring des Catechols. Als weiter Cofaktor wird Mg^{2+} benötigt. Substrate für die COMT sind somit DOPA, Catecholamine (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin), deren hydroxylierte Metaboliten und Ascorbinsäure (Männistö et al 1992)



Grafik 3:

Funktion der COMT bei Umwandlung von Levodopa zu 3-OMD. Methylendonator: S-Adenosyl-Methionin, Cofaktor: Mg^{2+} . (SAH = S-Adenosylhomocystein)

3-O-Methyl-Dopa (3-OMD)

Hohe 3-OMD –Spiegel im Plasma lassen sich bei allen Patienten mit Morbus Parkinson unter Levodopa-Therapie finden, die Inhibition der peripheren Decarboxylase durch Benserazid oder Carbidopa verlagert die Verstoffwechslung von L-Dopa noch weiter in Richtung der COMT-Metabolisierung (Goetz 1998).

Die erhöhten 3-OMD-Spiegel erklären sich durch die Methylierung von L-Dopa zu 3-OMD, welches kumuliert und sehr hohe Plasmakonzentrationen erreicht. 3-OMD hat eine Halbwertszeit von 16 – 17 Stunden. Die Bedeutung dieser hohen 3-OMD-Plasmakonzentrationen wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Goetz 1998, Tohgi 1991).

Es wird vermutet, daß 3-OMD mit Levodopa um den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke konkurriert, wie Liquormessungen und Vergleiche mit den entsprechenden Plasmakonzentrationen zeigten (Benetello et al 1997, Nutt 1987).

Zentrale und periphere COMT-Inhibition

Tolcapon (Ro 40-7592, Fa. Hoffmann-La Roche, Schweiz), ist ein reversibler COMT-Inhibitor. Tolcapon wirkt vermutlich peripher und zentral (Zürcher et al 1991).

Tolcapon ist ein Nitrokatechol-Derivat (siehe *Grafik 4*) und zählt zu den stärksten und selektivsten COMT-Inhibitoren (Borges et al 1997).

Wirkungsweise

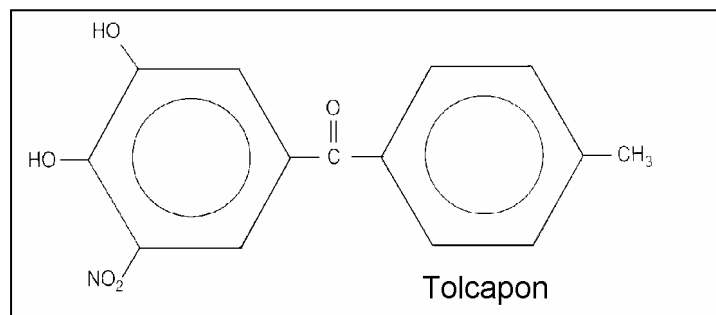
Die pharmakologische Wirkungsweise von Tolcapon basiert auf seiner Funktion als Substrat der COMT. Das Molekül gibt leicht ein Proton ab und besitzt dann als Anion eine hohe Affinität zur COMT, deren katalytisches Zentrum blockiert wird. Der Zugang für Catechole und somit auch Levodopa ist blockiert. Auch in hohen Konzentrationen inhibiert es keine anderen Enzyme und besitzt ebenfalls keine Affinität zu Ionenkanälen. (Zürcher et al 1990).

In Ratten wurde nachgewiesen, daß Tolcapon die COMT-Aktivität in Magen, Duodenum, Leber, Niere, Milz, Herz und Erythrozyten senkt. Auch sehr hohe Dosen, bei denen es zu

einer vollständigen Hemmung der COMT kommt, führen nicht zu Veränderungen der basalen Konzentration von Dopamin und Noradrenalin im Gehirn, da diese durch andere Enzyme wie z.B. die Monoaminoxidasen MAO_A und MAO_B weiterhin metabolisiert werden (Zürcher et al 1990).

Studien mit Zeitverlauf der COMT-Hemmung zeigen eine maximale Aktivität nach ca. 15-60 Minuten, nach 8-16 Stunden (dosisabhängig) wird aufgrund der Reversibilität der Hemmung wieder das Normalniveau erreicht (Dingemanse et al 1995).

Aufgrund der erhöhten Verfügbarkeit von Levodopa resultieren länger anhaltende und höhere striatale Dopaminspiegel. Auch beim Menschen finden sich erhöhte Levodopa-AUC („area under curve“) und verlängerte Levodopa-HWZ im Plasma, folglich ist die relative Bioverfügbarkeit von L-Dopa erhöht. Die Spitzenplasmapegel von L-Dopa werden nicht verändert. Der Grund hierfür ist unbekannt (Jorga 1998).



Grafik 4:

Tolcapon - ein Nitrocatechol-Derivat (Ro 40-7592)

Pharmakokinetik

Gesunde Probanden vertragen Tolcapon bis zu einer Dosierung von 800 mg gut. Absorption und Elimination erfolgen rasch, die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 120 min, mit der geringen Tendenz der t_{\max} mit der Dosis anzusteigen, was auf eine reduzierte metabolische Clearance zurückzuführen ist. Mehrfachdosierungen führen in therapeutischen Dosen nicht zur Akkumulation und zu keiner Änderung der Pharmakokinetik (Dingemans et al 1995).

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 65%, wobei die gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu einer Verzögerung und Verringerung der Absorption führt. Höhere Absorptionsraten werden aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des niedrigen pH-Wertes selten gemessen. Die Komedikation von Levodopa mit Benserazid/Carbidopa mit Tolcapon verändert dessen Pharmakokinetik nicht. Es gibt keine Unterschiede in der Pharmakokinetik welche Geschlecht, Alter oder Rasse betreffen (Dingemans et al 1995, Jorga 1998).

Es gibt keine allmähliche Akkumulation oder veränderte Pharmakokinetik durch Toleranzentwicklung, wie durch Studien über einen Zeitraum von 12 Monaten gezeigt wurde (Kulisevsky 1998).

Das Verteilungsvolumen ist aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung (>99,9%) klein, die systemische Clearance beträgt ungefähr 7 l/h. Die Bindung im Serum erfolgt fast ausschließlich an Serumalbumin und ist im therapeutischen Bereich nicht gesättigt (Dingemans et al 1996).

Tolcapon wird vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert. Dies geschieht entweder durch die Konjugation zu einem inaktiven Glucuronid durch die unspezifische Glucuronyltransferase oder zu einem geringeren Teil durch Methylierung durch die COMT zu 3-O-Methyltolcapon (3-OMT). Die Abbauprodukte werden über Harn und Faeces ausgeschieden. Der Anteil an unverändert ausgeschiedenem Tolcapon ist gering (Jorga et al 1996).

Aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit sind mind. drei tägliche Applikationen sinnvoll. Als therapeutische Dosen werden 50-400 mg tid empfohlen (Jorga 1998). 200 mg Tolcapon tid führen zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit des L-Dopa um fast das Doppelte (Dingemanse et al 1996, Sedek et al 1997).

Pharmakodynamik

Um die Wirkung der COMT-Inhibition in vivo zu bestimmen, wird die Aktivität der erythrozytären COMT gemessen. Nach medikamentöser Inhibition sinkt die enzymale Aktivität der COMT auf bis zu 1% der normalen Aktivität ab.

Über die zentrale Wirksamkeit beim Menschen wird kontrovers diskutiert . Sie ist letztendlich nicht bewiesen. Im Tierversuch konnte die zentrale Wirksamkeit an Ratten nachgewiesen werden (Kurth et al 1998, Zürcher et al 1991).

Die Zeit bis zum Abklingen der Inhibition beträgt bei therapeutischer Dosis zwischen 10 und 15 Stunden (Dingemanse et al 1995).

Die Pharmakokinetik von Levodopa bei gesunden Probanden zeigt deutliche Veränderungen nach COMT-Inhibition: Die Levodopa- C_{\max} bleibt bei allen Dosen relativ konstant, die AUC steigt um 60-90% und die Zunahme der HWZ ($t_{1/2}$) beträgt ca. 20-60% (Dingemanse et al 1995, Jorga et al 1994).

Pharmakokinetik von Levodopa bei gesunden Probanden unter Mehrfachgabe von Tolcapon oder Placebo in Kombination mit Levodopa/Benserazid:

| Parameter | Placebo | Tolcapon - Dosis [mg tid] | | | | | | |
|--------------------------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | - | 10 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 |
| C _{max} (µg/ml) | 1,3 ± 0,6 | 1,4 ± 0,8 | 1,6 ± 0,7 | 1,6 ± 0,7 | 1,6 ± 0,6 | 1,3 ± 0,3 | 1,0 ± 0,4 | 0,7 ± 0,1 |
| t _{max} (h) | 0,7 ± 0,4 | 0,7 ± 0,4 | 0,6 ± 0,2 | 0,8 ± 0,4 | 0,9 ± 0,6 | 0,8 ± 0,5 | 1,1 ± 0,4 | 1,8 ± 0,7 |
| AUC (h x µg/ml) | 1,7 ± 0,4 | 2,6 ± 1,0 | 2,8 ± 0,5 | 2,7 ± 1,0 | 3,3 ± 0,6 | 3,3 ± 0,6 | 2,7 ± 1,1 | 2,6 ± 0,5 |
| t _{1/2} (h) | 1,4 ± 0,2 | 1,6 ± 0,3 | 2,0 ± 0,2 | 2,1 ± 0,4 | 2,0 ± 0,2 | 2,3 ± 0,4 | 1,8 ± 0,4 | 2,6 ± 0,2 |

Mittelwerte ± Standardabweichung; 100 mg Levodopa / 25 mg Benserazid und Tolcapon oder Placebo (Dingemanse et al 1995).

L-Dopa-Verabreichungsformen

Die unterschiedlichen Verabreichungsformen der Komedikation Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid in unterschiedlicher Dosis oder als Retardpräparat spielen bei der Levodopa-AUC und Levodopa-t_{max} keine große Rolle. Die Levodopa-C_{max} bleibt bei allen Dosen relativ konstant, die AUC steigt um 60-90% und die Zunahme der HWZ beträgt ebenfalls unabhängig von der Verabreichungsform um ca. 20-60% (Jorga et al 1994).

Wechselwirkungen mit anderen Präparaten

Da die COMT den Katabolismus aller Catecholamine katalysiert, wären Interaktionen mit Medikamenten wie Catecholamin-reuptake-Hemmern wie Desipramin, MAO-Hemmern (Selegilin) oder indirekten Sympathomimetika denkbar.

Die in der Parkinson-Therapie häufig verwendeten MAO-Hemmer wie Selegilin (selektiver MAO_B-Hemmer) könnten zu einem starken Anstieg der Catecholamine führen, da diese über MAO_B und COMT verstoffwechselt werden. Hier läuft der Katabolismus jedoch über das Isoenzym MAO_A weiter, weshalb eine Komedikation von Selegilin und Tolcapon möglich ist. Die Pharmakokinetik von Tolcapon bleibt durch Selegilin ebenfalls unverändert (Jorga et al 1996).

In einer placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie untersuchten Davis et al u.a. die Verträglichkeit von Tolcapon mit Selegilin. Nausea war die häufigste Nebenwirkung,

Probleme kardiovaskulärer Art traten nicht auf. Es wurden keine Gegenanzeigen gegen eine kombinierte Anwendung von Selegilin, Tolcapon und Levodopa/Carbidopa festgestellt (Davis et al 1995).

Eine gleichzeitige Hemmung von MAO_A, MAO_B und COMT ist in der Literatur nicht beschrieben.

COMT-Inhibitoren könnten auch die Pharmakokinetik anderer Substrate beeinflussen, die von der COMT metabolisiert werden. Am COMT-Substrat Carbidopa wurden keine Wirkungen beobachtet. Erst bei höheren Einzeldosen Benserazid (>50 mg) werden erhöhte Spiegel von Benserazid oder dessen Metabolite gemessen. Die Metabolisierung dieser Substanzen läuft auch über andere Bahnen ab (Sedek et al 1993).

Wirksamkeitsstudien

Die klinischen Auswirkungen von Tolcapon wurden in mehreren Studien an Patienten mit und ohne Fluktuationen untersucht.

Einzelne Dosen Tolcapon erhöhen die Dauer der motorischen Beweglichkeit nach Levodopa um 55-62 min (65%; 200mg) und um 72 min (77%; 400 mg) bei fluktuierenden Patienten, gemessen mittels UPDRS in Doppelblindstudien (Ruottinen et al 1998, Limousin et al 1993).

Bei Patienten, die vor Behandlungsbeginn motorische Fluktuationen aufweisen, nehmen „ON“-Zeiten um bis zu 20% zu. Die „OFF“-Zeiten werden um 1,5 – 3 Stunden verkürzt, was einer Abnahme von bis zu 50% entspricht..

Als Kriterien werden „ON/OFF“-Zeiten, UPDRS, SIP und globale Wirksamkeitsbeurteilungen verwendet.

Gegenüber Kontrollgruppen kann die L-Dopa-Tagesdosis im Mittel um 20-30% gesenkt werden (Rajput et al 1998, Baas et al 1997, Kurth et al 1997).

Waters et al zeigten in einer Untersuchung an nicht fluktuierenden Patienten mit Morbus Parkinson (n=298, Dauer 12 Monate), daß Patienten unter Tolcapon seltener Fluktuationen entwickelten als Patienten in der placebo-kontrollierten Gruppe (Waters et al 1998).

Vergleich einiger Studien über Reduktion der L-Dopa-Dosis und Zunahme der „ON“-Zeiten:

| Studie | Baas et al | | Kurth et al | | Mylylä et al | |
|------------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| Jahr / Dauer | (1997) 3 Monate | | (1997) 6 Wochen | | (1997) 6 Wochen | |
| Studiendesign | doppelblind, plac.-kontr. | | doppelblind, plac.-kontr. | | doppelblind, plac.-kontr. | |
| Tolcapondosis | 100mg x 3 | 200mg x 3 | -- | 200mg x 3 | -- | 200mg x 3 |
| (n) Patienten | 60 | 59 | -- | 40 | -- | 38 |
| Zunahme "ON"-Zeit | (21%)/16h | (21%)/16h | -- | (4%)/16h | -- | 34%/16h |
| Abnahme L-Dopa-Dosis in mg/% | 109mg/16% | 122mg/18% | -- | 200mg/26% | -- | 80mg/12% |

| Studie | Rajput et al | | Waters et al | |
|------------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| Jahr / Dauer | (1998) 3 Monate | | (1997) 6 Monate | |
| Studiendesign | doppelblind, plac.-kontr. | | doppelblind, plac.-kontr. | |
| Tolcapondosis | 100mg x 3 | 200mg x 3 | 100mg x 3 | 200mg x 3 |
| (n) Patienten | 69 | 67 | 98 | 98 |
| Zunahme "ON"-Zeit | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Abnahme L-Dopa-Dosis in mg/% | 166mg/21% | 207mg/24% | 21mg/6% | 32mg/8% |

k.A. = keine Angaben

Klinische Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in dopaminerge und nicht-dopaminerge Nebenwirkungen unterteilt. Die dopaminergen Nebenwirkungen sind zunächst Folge der erhöhten Levodopa-Konzentration und konsekutivem Anstieg peripherer und zentraler Dopaminspiegel nach COMT-Hemmung. Sie sollten sich in der Regel durch eine Dosisreduktion von Levodopa beherrschen lassen.

Dopaminerge Nebenwirkungen sind insbesondere Dyskinesien, Nausea, Erbrechen, Anorexie, Insomnie, orthostatische Probleme und Halluzinationen (Waters et al 1997).

„PEAK-Dose“-Dyskinesien treten am häufigsten zu Zeiten des klinischen Wirkmaximums der Einzeldosis auf.. Ein Sinken des zentralen Dopaminspiegels führt vor allem in einnahmefreien Intervallen häufig zu sogenannten „OFF-Phase“-Dystonien.

Die Dyskinesien gehören zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter Tolcapon, eine Abnahme der Dyskinesien nach Reduktion der Levodopa-Tagesdosis kann beobachtet werden.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichtete nicht-dopaminerge Nebenwirkung ist Diarrhö. Weitere Nebenwirkungen nicht-dopaminerges Art sind Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Xerostomie, erhöhte Lebertransaminasen und Harnverfärbung (Waters et al 1997).

Unerwünschte Wirkungen von Tolcapon:

| | Placebo | 100mg tid | 200mg tid |
|---|---------|-----------|-----------|
| Übelkeit | 21 | 34 | 43 |
| Dyskinesien | 21 | 25 | 31 |
| Anorexie | 19 | 24 | 29 |
| Schlafstörungen | 17 | 24 | 30 |
| Diarrhö | 4 | 26 | 18 |
| Erbrechen | 7 | 9 | 14 |
| Kopfschmerz | 6 | 7 | 13 |
| Infektionen des ob. Respirationstraktes | 6 | 7 | 12 |
| Xerostomie | 1 | 6 | 3 |

Angaben in %; mind. einmaliges Auftreten der Nebenwirkung; n=298; Nebenwirkungen bei mind. 5% mehr Patienten als unter Placebo. Tolcapone Stable Study Group (Waters et al 1997).

Auch wenn Karzinogenität und Langzeittoxizität im Tierversuch nicht nachzuweisen waren, wurden 1998 erstmals fulminante Hepatitiden mit letalem Verlauf im Zusammenhang mit Tolcapon beschrieben (Assal et al 1998). Dies führte zu einer Rücknahme der Zulassung in Europa.

Eine Erhöhung der Lebertransaminasen wurde auch in klinischen Studien beschrieben: bei 8 Patienten der „Tolcapone Stable Study Group“ (n=298) wurden erhöhte ALT und AST gefunden. 4 Patienten schieden daraufhin aus der Studie aus, nach Absetzen von Tolcapon normalisierten sich die Transaminasen innerhalb von 2-6 Wochen, bei den Patienten welche in der Studie blieben normalisierten sich AST und ALT spontan (Waters et al 1997).

Absetzen von Tolcapon

Bei klinischen Studien erfolgte der Therapieabbruch ohne Zwischenfälle. Es muß jedoch bedacht werden, daß das Absetzen einem Entzug von Levodopa entspricht. Somit sollte gleichzeitig die L-Dopa-Dosis erhöht werden, um einem Mangel an Dopamin vorzubeugen.

Periphere COMT-Inhibition

Entacapon (OR-611, Orion-Pharma, Finnland) ist ein effektiver, selektiver, reversibler und peripherer COMT-Hemmer.

Effizienz und Sicherheit wurden in mehreren Studien nachgewiesen: so konnte die L-Dopa-Dosis signifikant verringert und die Bioverfügbarkeit erhöht werden: Die AUC von L-Dopa erhöhte sich im Mittel um 35%, und die Halbwertszeit stieg um 32% (Ruottinen et al 1996). Die „ON“-Zeiten werden verlängert. Nebenwirkungen sind meist dopaminergischer Art und können durch eine Dosisreduktion von L-Dopa behoben werden. Die häufigsten nicht-dopaminergen Nebenwirkungen sind Diarrhöen (Rinne et al 1998, Ruottinen et al 1996, Merello et al 1994).

Bei vergleichbaren Dosen ist Tolcapon ein potenterer COMT-Hemmer als Entacapon. Die Verfügbarkeit von Levodopa ist nach COMT-Inhibition mit Tolcapon höher als bei COMT-Inhibition mit Entacapon bei gleicher Dosis.

Auch Entacapon wird leicht resorbiert, unterliegt aber einer fast 20-fach höheren Bioverfügbarkeit als Tolcapon und wird schneller metabolisiert. Somit muß Entacapon bei jeder Levodopa-Dosis gegeben werden, während Tolcapon in größeren Intervallen gegeben werden kann. Beide Wirkstoffe hemmen die periphere COMT, die zentrale Wirksamkeit ist bei Entacapon nicht vorhanden und wird bei Tolcapon kontrovers diskutiert (Kurth et al 1998).

1.2.7.4 Weitere Pharmaka zur medikamentösen Therapie

Dopaminagonisten

Die Schwierigkeiten der Levodopa-Langzeit-Therapie führten zu einer Suche nach Stoffen, welche eine spezifische dopaminerge Wirkung auf striatale Neurone und Unabhängigkeit von dopaminergen Abbauwegen besitzen.

In einigen experimentellen Studien werden neuroprotektive Wirkungen von Dopaminagonisten diskutiert (Ogawa et al 1994, Sethy et al 1997). Als zugrundeliegende Mechanismen werden ein reduzierter Dopaminstoffwechsel, verminderte Autooxidation von Dopamin sowie Fähigkeiten als Radikalfänger beschrieben. Dies steht im Einklang mit der Hypothese des oxidativen Streß als eine der Ursachen des Morbus Parkinson wie auch seiner Progredienz (*siehe auch Kapitel „oxidativer Streß“*). Klinische Studien konnten den neuroprotektiven Effekt von Dopaminagonisten bislang nicht sicher nachweisen (*siehe unten*).

Das „wearing-off“-Phänomen ist eines der häufigsten Probleme der Levodopa-Langzeittherapie – die abnehmende Fähigkeit dopaminerger Neurone Dopamin zu speichern kann durch Dopaminagonisten ausgeglichen werden (Yamamoto 1998). Dopaminagonisten als Monotherapie können die Gabe von Levodopa herauszögern, aber auch hier kann nicht notwendigerweise ein progredienzverlangsamender Effekt angenommen werden, da die Dopaminagonisten ebenfalls einen symptomatischen Effekt zeigen (ähnliches Problem wie bei der DATATOP-Studie mit Selegilin). Eine alleinige Dopaminagonisten-Monotherapie kann in den wenigsten Fällen langfristig beibehalten werden – in nur 2% in einer japanischen Studie über 10 Jahre (Ogawa et al 1997).

Zur Zeit werden verschiedene Dopaminagonisten in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt: Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol und α -Dihydroergocriptin (α -DHEC).

Obwohl mittlerweile mindestens 5 Rezeptorsubtypen der Dopaminrezeptoren beschrieben werden konnten, werden zwei Hauptfamilien beschrieben: Typ D₁ und D₂.

Dopaminagonisten wirken vorwiegend auf D₂-Rezeptoren. Die Zusammenhänge zwischen

Rezeptorsubtyp, Dopaminagonist und klinischem Nutzen werden kontrovers diskutiert, ferner wirken manche Dopaminagonisten auch auf andere Rezeptoren, so zum Beispiel Lisurid auf Serotonin-Rezeptoren und Pramipexol auf α -adrenerge Rezeptoren (Ogawa 1998).

Einige Autoren schlagen vor, so lange eine Dopaminagonisten-Monotherapie durchzuführen, bis zusätzlich Levodopa notwendig wird, um die Levodopa-Gabe möglichst lange hinauszuzögern und dennoch eine adäquate symptomatische Therapie zu sichern, dies ist vor allem bei jungen Patienten der Fall (Ogawa 1998).

Anticholinergika

Anticholinergika waren die ersten Medikamente, welche zur Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt wurden. Der Mechanismus erklärt sich durch den Abbau des Acetylcholin-Übergewichtes, welches durch das dopaminerge Defizit entstanden ist. Anticholinergika wirken parasympholytisch durch eine Hemmung der Muskarinrezeptoren. Ihr Einsatz beschränkt sich heute auf die Behandlung milder Symptome in frühen Krankheitsstadien sowie auf die Adjunktivtherapie des Tremors sowie der Sialorrhö und anderer vegetativer Störungen. Kontraindikationen bestehen vor allem beim unbehandeltem Glaukom, Prostatahypertrophie und Magen-Darm-Stenosen. An Nebenwirkungen leiden vor allem ältere Patienten unter Verwirrheitszuständen und Gedächtnisstörungen (Delank 1994).

Amantadin

Amantadine werden schon seit Jahrzehnten als antivirale Medikamente bei Influenza-Infektionen sowie viralen Hepatitiden, aber auch in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt. Die antiviralen Eigenschaften von Amantadin sind ausgiebig untersucht worden und liegen vor allem in einer Hemmung der viralen Replikation und des viralen „uncoating“ (Hay 1992). Die Mechanismen bei der Therapie des Morbus Parkinson blieben lange Zeit unklar – vermutet wurden eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung, eine Hemmung der Dopaminwiederaufnahme und antimuskarinerge Effekte. Neuere

Untersuchungen lassen vermuten, daß es sich vielmehr um eine Beeinflussung glutaminerger Rezeptoren handelt (Goetz 1998).

Besondere Beachtung findet Amantadin bei der Behandlung von Fluktuationen und L-Dopa-assoziierten Dyskinesien. So konnten bei einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie an Patienten mit Morbus Parkinson Dyskinesien um 60% (verglichen mit dem Placebo) reduziert werden. Der Mechanismus wird auf einen Antagonismus an NMDA-Rezeptoren zurückgeführt. Diskutiert wird, wie schon oben beschrieben, eine Überfunktion striataler, glutamaterger, efferenter Neurone des NMDA-Subtyps bei der Entstehung von Fluktuationen und „peak-dose“-Dyskinesien, welche durch den Antagonismus von Amantadin an selbigen Rezeptoren günstig beeinflusst werden können (Metman et al 1998).

1.3 Problemstellung

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Veränderungen im Metabolismus von L-Dopa nach COMT-Hemmung bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, Stadium IV und V nach Hoehn und Yahr, welche unter herkömmlicher Levodopa-Therapie standen und unter erheblichen „wearing-off“-Phänomenen sowie Fluktuationen litten.

Die Änderungen im L-Dopa-Metabolismus sollten mit den klinischen Nebenwirkungen verglichen werden.

Die Indikation zur COMT-Hemmung wurde aus klinischer Notwendigkeit gestellt.

Zur Untersuchung sollten Serum-Spiegel von Dopamin, Levodopa und deren Metabolite mittels HPLC gemessen werden. Zeitpunkte für die Messung waren vor Tolcapon-Therapie, nach Beginn der COMT-Hemmung, und ein Follow-up nach 6-10 Monaten.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Stadium der Erkrankung

Es wurden 10 Patienten, 8 Frauen und 2 Männer, mit idiopathischem Morbus Parkinson, Stadium Hoehn & Yahr IV und V ausgewählt. *[Die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr dient der einfachen und raschen globalen Bewertung der Krankheitsschwere. Komplikationen der dopaminergen Therapie wie Fluktuationen oder Dyskinesien sowie psychische und autonome Störungen werden nicht berücksichtigt. Stadium IV bedeutet ein voll entwickeltes Krankheitsbild mit schwerer Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen. Im Stadium V ist der Patient auf Rollstuhl und Bett, und zur Bewältigung der Alltagsfunktionen auf fremde Hilfe angewiesen (Yahr et al 1969)].*

Alle Patienten wurden seit mindestens 5 Jahren mit Levodopa therapiert. Die therapeutischen Erfolge waren unbefriedigend: Alle Patienten litten unter ausgeprägten motorischen Fluktuationen und unter zum Teil nicht vorhersehbaren „ON-OFF“-Phänomenen.

2.1.2 Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 71,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,8 Jahren.

2.1.3 Medikation

Alle Patienten wurden erstmalig mit Tolcapon behandelt, wobei die Tagesdosis 300-400 mg Tolcapon (tid) betrug.

Mindestens eine Woche vor Beginn der COMT-Hemmung waren alle Patienten auf eine stabile Dosis L-DOPA und Carbidopa oder Benserazid, sowie Dopaminagonisten oder Amantadin eingestellt.

Keiner der Patienten wurde mit MAO-Hemmern therapiert.

Die Umstellung der Medikation erfolgte unter stationärer Überwachung.

2.2 Erhebung der Daten

Zeitplan und gemessene Parameter

Vor der Therapie, fünf bis zehn Tage nach Initiierung, und 6 bis 10 Monate später wurden die Plasmakonzentrationen von Levodopa (LD) und Dopamin (DA), sowie der Metabolite, 3-O-Methyldopa (3-OMD), Dihydroxyphenylacetat (DOPAC) und Homovanillinsäure (HVA) gemessen.

Die Bestimmung der einzelnen Parameter erfolgte vor der ersten Levodopa-Gabe am Tag, und dann 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach L-DOPA-Applikation.

2.3 Methoden zur Messung

2.4 Labordiagnostik

2.4.1 Grundlagen

2.4.1.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgt am liegenden Patienten. Es wird venöses Blut an einer gestauten Vene des Unterarmes entnommen. Das Probenentnahmesystem für Plasmakatecholamine (Typ ClinRep[®], Fa.Recipe, Nr. 1040) ist mit einem speziellen Beschichtungsreagenz (reduziertes Glutathion und EGTA) benetzt, das eine optimale Probengewinnung und

Probenstabilität gewährleistet. Nach Blutentnahme wird das Entnahmeröhrchen vorsichtig geschwenkt, um eine Vermischung von Blut und Stabilisierungsflüssigkeit zu gewährleisten.

Das Blutröhrchen wird dann auf Eis gelegt und in einer Kühltasche zum neurochemischen Labor transportiert, wo es zentrifugiert wird. Eine frühe Zentrifugation des Blutes ist notwendig um eine Verfälschung der Messungen zu vermeiden, nach Zentrifugation ist das Plasma bei gekühlter Lagerung lange verwertbar und auf Katecholamine und Metabolite untersuchbar.

2.4.1.2 Zentrifugation

Die Zentrifugation zur Trennung von korpuskulären Blutbestandteilen und Plasma findet in einer Zentrifuge (Fa. Sigma Nr. 302K), vorgekühlt auf 4 Grad Celsius statt. Die Probe wird in das Zentrifugenröhrchen eingefüllt, 15 Minuten bei 2500 rpm vorzentrifugiert, und das Plasma abpipettiert.

2.4.1.3 Theorie der HPLC

Die HPLC (High Performance/Pressure Liquid Chromatography) ist eine Hochdruck-flüssigkeitschromatographie. Bei Messungen von Katecholaminen und ihren Metaboliten wurden in der Vergangenheit häufig radioenzymatische Methoden angewendet. Nun steht seit einiger Zeit die Hochleistungschromatographie mit elektrochemischer Detektion zur Verfügung, mit welcher die Katecholaminanalytik entscheidend vereinfacht und verbessert wird.

2.4.1.4 Theorie der elektrochemischen Detektion (ECD)

Die Spezifität und Selektivität der elektrochemischen Detektion beruht darauf, daß in der Probe nur Komponenten nachgewiesen werden, die an einer Festkörper-Elektrode oxidiert bzw. reduziert werden können.

Die elektrochemische Detektion unterscheidet sich also von anderen Methoden dadurch, daß sie die verwendeten Proben chemisch verändert.

Leicht oxidierbare Moleküle weisen immer bestimmte funktionelle Gruppen auf, vor allem Hydroxylgruppen und Aminogruppen am Benzolring, SH-Gruppen und heterozyklische N- und S-Atome.

Nach Separation der Substanzprobe in der Säule wird sie an der Arbeitselektrode in der Analysenzelle vorbeigeleitet. Die Arbeitselektrode verbleibt auf einem bestimmten Potential in bezug auf das Potential des Elektrolyten (wie von der Bezugsquelle gemessen). Die Spannung zwischen der Arbeits- und der Referenzelektrode wird konstant aufrecht erhalten.

Ist das Potential der Arbeitselektrode positiv in bezug auf das Potential des Elektrolyts, so verliert das Molekül ein oder mehrere Elektronen (Oxidation). Ist das Potential negativ, so wird das Molekül reduziert (d.h. die Elektrode führt dem Molekül ein oder mehrere Elektronen zu).

Alle Probenmoleküle enthalten Wärmeenergie. Die Energieverteilung in einer Probenlösung bildet typischerweise eine Glockenkurve, wobei einige Moleküle mehr Energie benötigen als andere, um das Ausgangsniveau zu erreichen, welches notwendig ist um die Reaktion in Gang zu setzen.

Eine elektrochemische Reaktion vollzieht sich in drei Schritten:

1. Stofftransport (Diffusion): die Komponente diffundiert von der Lösung der Zelle zur Elektrodenoberfläche.
2. Elektrolyse: an der Elektrodenoberfläche werden die Elektronen entweder entfernt (Oxidation) oder zugeführt (Reduktion).
3. Rediffusion: die elektrolysierte Komponente strömt zurück in die Lösung.

Der langsamste Schritt kontrolliert die Geschwindigkeit, bei der die Reaktion vollzogen wird.

In dem Maße, wie sich das für die Arbeitselektrode aufgewendete Potential ändert, ändert sich auch das Stromsignal der Probe. Die Wirkung ist davon abhängig, wie leicht die Probe bei verschiedenen Potentialen oxidiert oder reduziert wird (Oxidierung der Probe =

positives Signal, Reduktion der Probe = negatives Signal). Dieses Verhältnis zwischen Strom und eingesetztem Potential bezeichnet man als Strom-Spannungskurve.

Die Analysenzelle enthält drei Elektroden: ein Bezugs- und eine Arbeitselektrode und eine Hilfselektrode. Die Arbeitselektrode ist mit der Elektronik verbunden. Der Detektor hält die Potentialdifferenz zwischen Arbeits- und Bezugs- und Hilfselektrode aufrecht. So wie eine Probe durch die Zelle strömt, elektrolysiert das Potential an der Arbeitselektrode die jeweilige Substanz, wodurch ein Strom von der Elektronenübertragung produziert wird (die Hilfselektrode ist auf Masse). Der durch die Arbeitselektrode fließende Strom wird in einen Spannungswert umgewandelt. Das Signal wird verstärkt, ehe es den Schreiber/Integrator erreicht.

2.4.2 Durchführung der L-Dopa- und Metaboliten-Messung

2.4.2.1 Verdünnung

Eine Probe von 500 µl Blutplasma wurde mit 400 µl 0,1M HCl (Fa. Merck Nr. 1.09060.1000) und 100 µl Internstandard 3,4-Dihydroxybenzylalanin (Fa. Sigma Nr. D-7012) versetzt. Der Internstandard ist erforderlich um einen Referenzpeak zum Vergleich mit dem Peak des L-Dopa zu bekommen.

2.4.2.2 Aufbereitung mit Ultrafilter

Für die Aufbereitung der verdünnten Probe wurde eine Enteiweißung in einer Zentrifuge mit Ultrafilter des Typs Centrisart[®] (Fa. Sartorius , Nr. 13249, CUT-OFF 20.000) statt.

Nach Einfüllen der Blutprobe wurde der Schwimmer mit Membran in das Zentrifugenröhrchen gesetzt und 5 Minuten stengelassen, so daß die Membran von der Probe benetzt war.

Danach wurde bei einer maximalen Umdrehungszahl von 4500 rpm und einer Beschleunigung von 720g 15 Minuten zentrifugiert.

Das Filtrat wurde nach der Zentrifugation umgehend herauspipettiert, um die Gefahr der Rückdiffusion zu minimieren.

2.4.2.3 Technische Voraussetzungen

Die Komponenten zur Messung waren:

- eine Pumpe vom Typ constaMetric[®] 3200 Bio mit Pulsationsdämpfer der Firma LDC Analytical
- ein Säulenofen zur konstanten Temperierung der Säule der Firma Spark Holland vom Typ SPH 99[®]
- eine Säule vom Typ Spherisorb[®] ODS2 3.0 µm der Fa. Bischoff
- ein elektrochemischer Detektor vom Typ 641 VA[®] der Firma Metrohm

- ein Computerintegrator vom Typ ChromJet Integrator[®] der Firma Spectra Physics Analytical (Methode 2 mit Internstandard)

2.4.2.4 Puffer

Als Puffer wurde verwendet:

- 10,5 g $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ = Citronensäure-Monohydrat (MERCK Nr. K91107244 825)
- 17,8 g Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat (MERCK Nr. 1.065080.1000)
- 0,351 g $C_8H_{17}O_3SNa \cdot H_2O$ = Octansulfonsäure (SERVA Nr. 31045)
- 0,185 g EDTA = Ethylen-Diamin-Tetra-Essigsäure (SERVA Nr. 11280) ad 1000 ml dest H_2O lösen und 110 ml Methanol (BAKER ANALYZED[®] HPLC Reagent Nr. 8402)
- 25 μ l $(C_2H_5)_3N$ = Triethylamin (MERCK Nr. 808352)
- 5,2 ml Methansulfonsäure (MERCK Nr. 806022)
- mit 1M HCl auf pH 3,08 einstellen (MERCK Nr. 1.09057.1000) und auf Cellulose-Acetat-Filterpapier Porengröße 0.45 μ m filtriert (Firma Sartorius, Nr. 11106-47-N)

Der Puffer wurde mit 100% Helium begast, um den pH konstant zu halten und die Luft fernzuhalten.

2.4.2.5 Kalibrierung

Vor der eigentlichen Probe wurde eine Kalibrierung mittels eines Cocktails von

- 100 ng L-Dopa (Fa. Sigma Nr. D-9628)
- 500 ng 3-OMD (Fa. Sigma Nr. D-1007)
- 100 ng Internstandard (3,4-Dihydroxybenzylalanin, Fa. Sigma Nr. D-7012)
- 30 ng DOPAC (Fa. Sigma Nr. D-9128)
- 50 ng HVA (Fa. Sigma Nr. H-1252)

vorgenommen.

Nach Kalibrierung wurde mit der Messung der Probe fortgefahren.

2.4.2.6 Durchführung der HPLC

Es wurde bei der HPLC mit einem Druck von 105 x 10 PSI gearbeitet, die Geschwindigkeit betrug 40 ml/min. Ein konstanter Flow ist eine absolute Voraussetzung für eine exakte Messung, um Artefakte zu vermeiden.

2.4.2.7 Auswertung

Die Ergebnisse werden nach Vergleich mit den Referenzwerten von einem Computer-Integrator (Fa. Spectra Physics Analytical, Typ ChromJet Integrator) berechnet und ausgedruckt.

2.4.3 Katecholamin-Messung

2.4.3.1 Grundlagen

Auch hier wurde eine HPLC mit elektrochemischer Detektion verwendet (siehe oben).

2.4.3.2 Technische Voraussetzungen

Die Komponenten zur Messung waren:

- eine Pumpe vom Typ constaMetric[®] 3200 Bio mit Pulsationsdämpfer der Firma LDC Analytical
- ein Säulenofen zur konstanten Temperierung der Säule der Firma Spark Holland vom Typ SPH 99[®] bei einer Temperatur von 40 Grad Celsius
- eine Säule vom Typ Analytische Trennsäule (Nr. 195-5842) der Fa. BIO-RAD
- ein elektrochemischer Detektor vom Waters 460[®] der Firma MILLIPORE
- ein Computerintegrator vom Typ ChromJet Integrator[®] der Firma Spectra Physics Analytical (Methode 2 mit Internstandard)

2.4.3.3 Puffer

Als Puffer wurde verwendet: Mobile Phase (Typ ClinRep[®] 1210 der Fa. MERCK-Recipe)

2.4.3.4 Kalibrierung

Die Kalibrierung der Peakoberflächen erfolgt durch eine im Testset enthaltene Standardmischung (ClinRep[®] Nr. 1011 der Fa. MERCK-Recipe), welche die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie den Internen Standard DHBA (3,4-Dihydroxybenzylalanin) enthält.

2.4.3.5 Durchführung

Vorbereitung

Bei der Messung des Dopaminspiegels wurde wie auch bei der Messung von L-Dopa- und der Metabolite das Blut zentrifugiert (siehe oben).

Extraktion der Probe

Bei der Katecholamin-Messung werden die Moleküle an Aluminiumoxid gebunden und mit DHBA (3,4-Dihydroxybenzylalanin, Typ ClinRep[®] 1012 der Fa. MERCK-Recipe) versetzt. Für jede Probe wird in gebrauchsfertiges Probenvorbereitungssystem verwendet. Dieses enthält eine definierte Menge an aktiviertem Aluminiumoxid in einer Pufferlösung, die den pH-Wert im Hinblick auf maximale und selektive Absorption der Katecholamine justiert (pH 8,6).

1.0 ml der Plasmaprobe werden mit 50 µl internem Standard (=500 pg DHBA) aufgestockt und in die Probenvorbereitungskartusche (Nr. 5007 der Fa. CHROMSYSTEMS) gegeben. Die Suspension wird 10 min über Kopf geschüttelt. Durch selektive Absorption werden die Katecholamine aus der Probenmatrix isoliert. Der katecholaminfreie Überstand wird durch Zentrifugation und Absaugen entfernt.

Waschen der Probe

Durch die folgenden Waschungen werden störende Substanzen entfernt. Die Probe wird dreimal mit TRIS-Puffer(pH 7), einem Gemisch aus Tris-(hydroxymethyl)aminomethan und Salzsäure (Nr. 5005 der Fa. CHROMSYSTEMS) durch Unterdruck mit Wasser gewaschen, durchmischt, und abgesaugt.

Elution

Nach Aufbringen von 120 µl Elutionsreagenz (Nr. 5006 der Fa. CHROMSYSTEMS) werden die Katecholamine unter stabilisierenden Bedingungen eluiert, 30 sec gevortext und 1 min bei 2000 rpm zentrifugiert.

HPLC-Analyse

20 – 50 µl des Eluats werden auf die HPLC-Säule gegeben. Als analytische Säule wird eine Reversed Phase Säule verwendet.

Die Substanzen werden auch hier elektrochemisch detektiert (siehe oben) und durch den Vergleich der Peakflächenverhältnisse von Dopamin/Interner Standard in der unbekannt Probe zu dem entsprechenden Verhältnis in einer externen Standardlösung quantitativ ausgewertet.

Dieses Verfahren besitzt eine außerordentlich hohe Linearität über einen großen Konzentrationsbereich und zuverlässig reproduzierbare Ergebnisse. Mit Hilfe des Testsystems sind Plasmabestimmungen von Dopamin im Konzentrationsbereich zwischen 10 und 1000 pg/ml möglich.

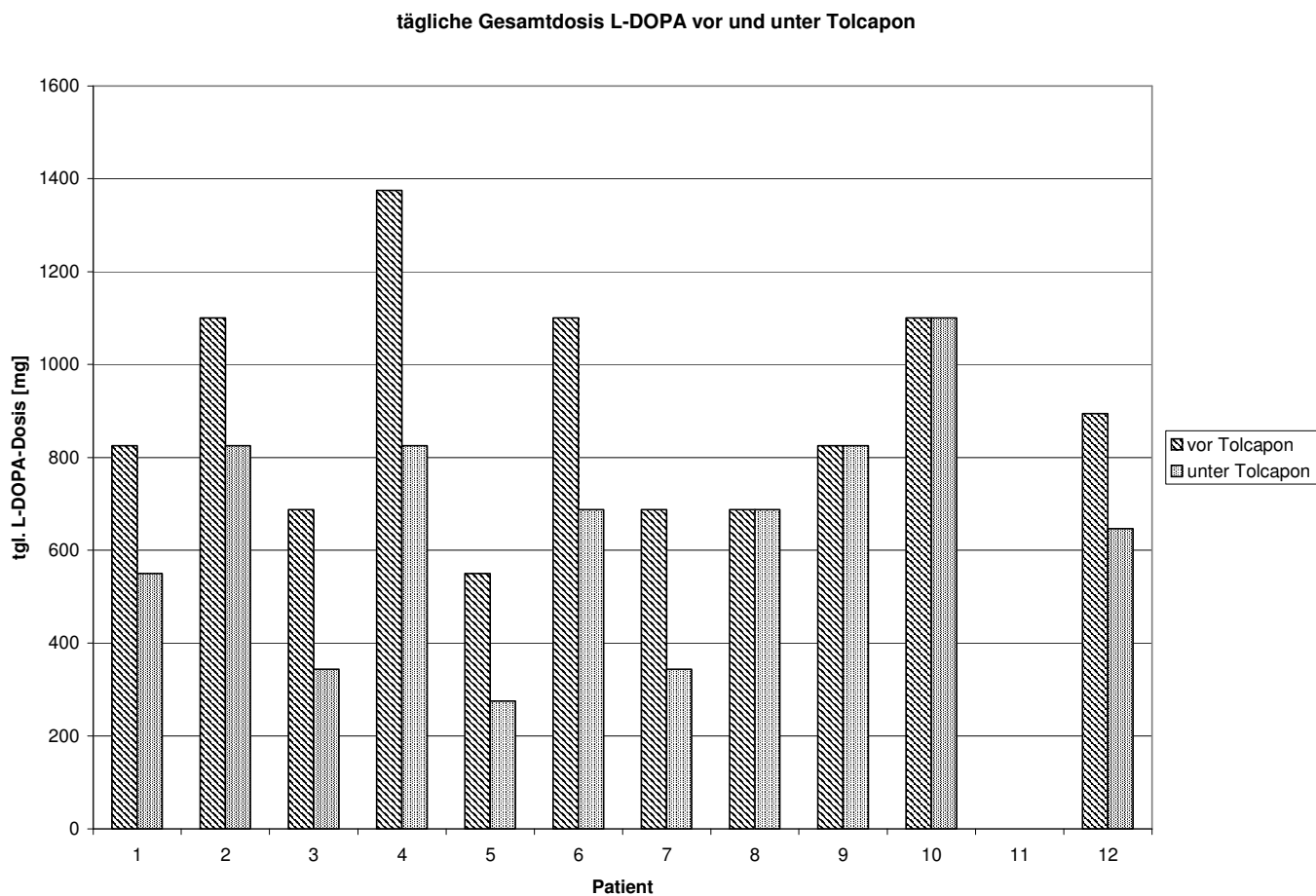
Auswertung

Auch hier wurden die Ergebnisse werden nach Vergleich mit den Referenzwerten von einem Computer-Integrator (Fa. Spectra Physics Analytical, Typ ChromJet Integrator) berechnet und ausgedruckt.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der labordiagnostisch gewonnenen Daten

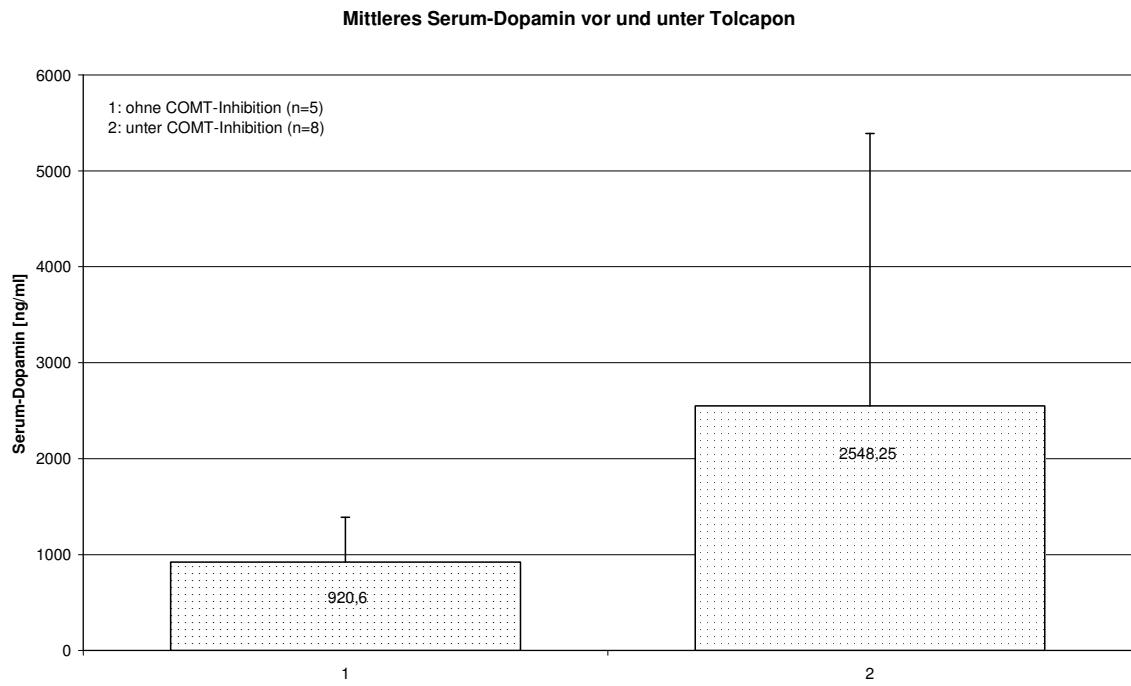
3.1.1 Dosisreduktion von L-Dopa



| | vor | nach | |
|----------------------|--------|--------|----------------|
| Mittel: | 893,75 | 646,25 | |
| mittlere Abweichung: | 220 | 214,5 | |
| Maximum: | 1375 | 1100 | |
| Minimum: | 550 | 275 | |
| Median: | 825 | 687,5 | |
| Standardabweichung: | 247,88 | 252,04 | |
| p: | | 0,0026 | 12: Mittelwert |

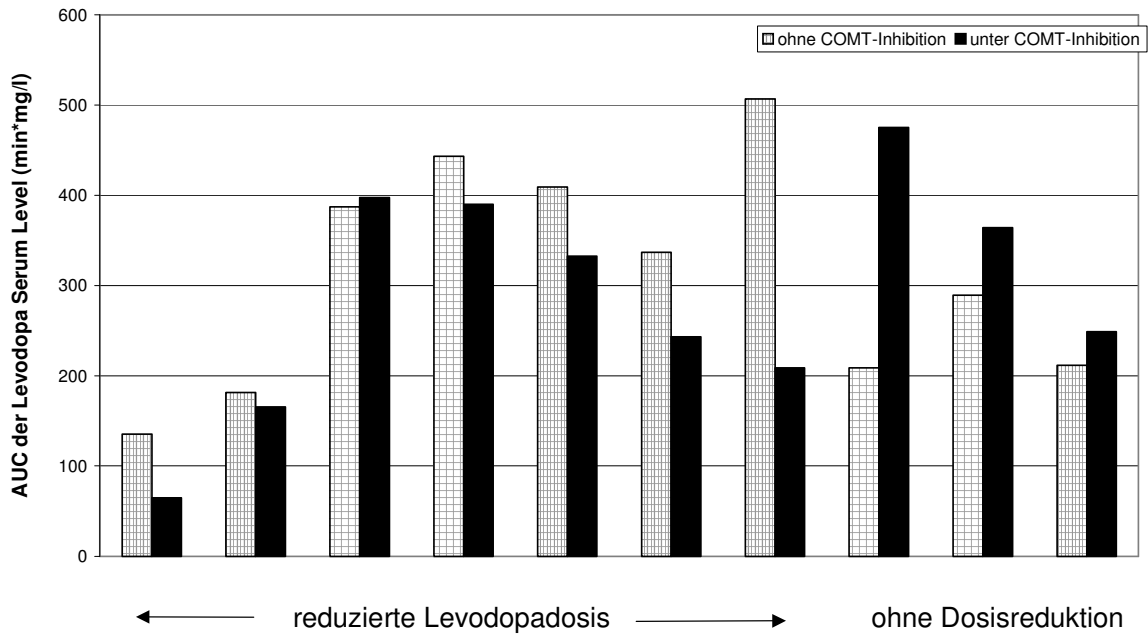
Die durchschnittliche Dosis Levodopa vor COMT-Inhibition betrug 894 ± 248 mg und während der COMT-Inhibition 646 ± 252 mg ($p < 0.01$).

3.1.2 Änderungen des Serum-Dopamins nach COMT-Hemmung



3.1.3 Veränderungen des Serum-L-Dopas unter COMT-Hemmung

AUC der Levodopa-Serum-Werte vor und unter COMT-Inhibition mit Tolcapon



| | vor | nach |
|----------------------|--------|---------|
| Mittel: | 1617,2 | 1489,41 |
| Mittlere Abweichung: | 546,22 | 536,77 |
| Maximum: | 2650,2 | 2407 |
| Minimum: | 684,7 | 388,6 |
| Median: | 1464,3 | 1471,6 |
| Standardabweichung: | 628,02 | 600,22 |
| AUC | 311,04 | 289,152 |

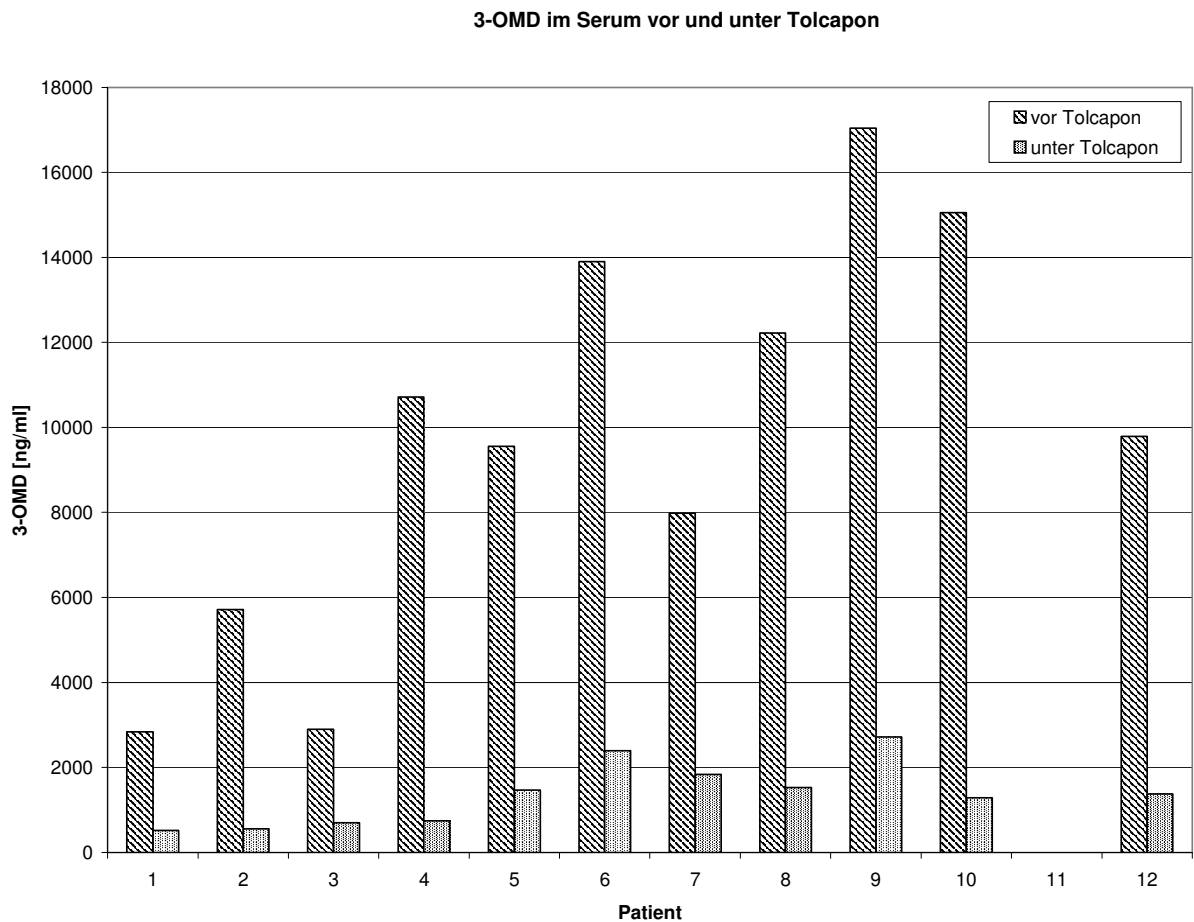
Bei Patienten ohne Dosisreduktion wird eine erhöhte L-Dopa-AUC nach COMT-Hemmung beobachtet, bei Patienten mit Dosisreduktion werden verringerte Levodopa-AUC gemessen.

Veränderungen des Serum-L-Dopa nach 6 Monaten unter COMT-Hemmung

Die therapeutisch benötigte L-DOPA-Dosis veränderte sich im weiteren Verlauf bei keinem der Patienten.

3.1.4 Veränderungen des Serum-3-OMD unter COMT-Hemmung

3-O-Methyldopa entsteht zentral sowie peripher durch O-Methylierung des Levodopa durch die COMT.

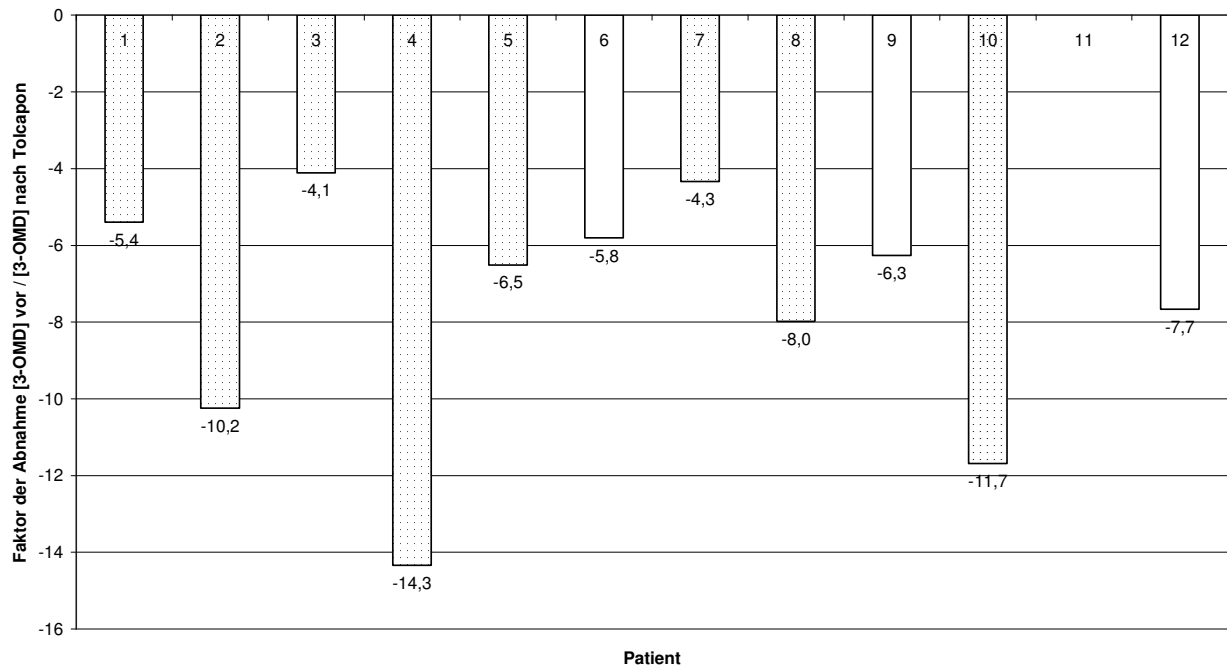


| | vor | nach |
|----------------------|----------|---------|
| Mittel: | 9791,6 | 1377,79 |
| mittlere Abweichung: | 3994,6 | 612,93 |
| Maximum: | 17042,3 | 2721,7 |
| Minimum: | 2839,2 | 525,8 |
| Median: | 10133,25 | 1377,75 |
| Standardabweichung: | 4687,14 | 730,75 |
| AUC | 1858,61 | 257,76 |
| p: | | 0,00018 |

12: Mittelwert

Die erhobenen Daten zeigen eine hochsignifikante Abnahme des 3-OMD im Serum (p=0,00018).

Abnahme von 3-OMD unter Tolcapon



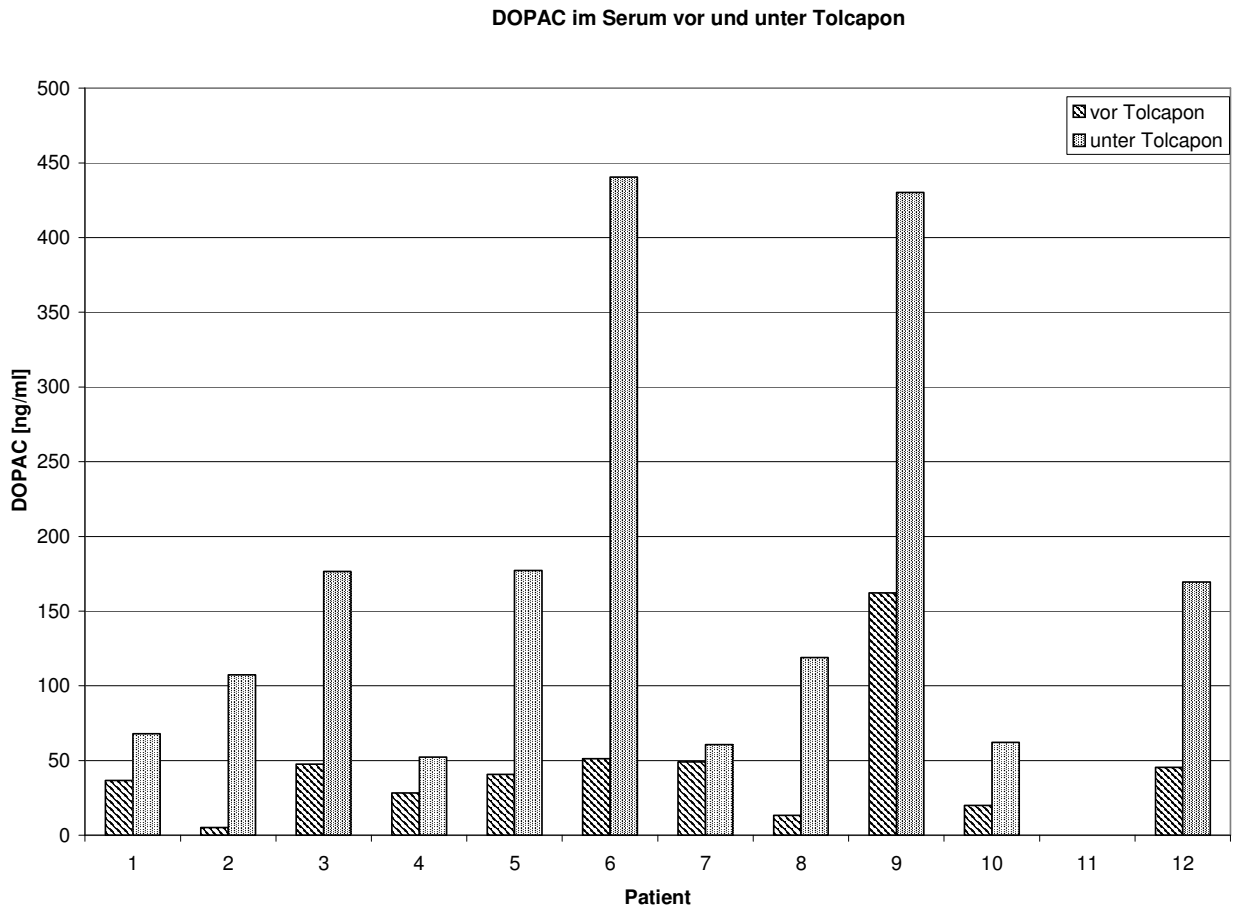
Gezeigt wird die relative Abnahme der 3-OMD-Konzentration nach COMT-Hemmung, im Mittel um den Faktor 8.

Veränderungen des Serum-3-OMD nach 6 Monaten COMT-Hemmung

Es sind keine signifikanten Veränderungen nach 6-monatiger COMT-Hemmung erkennbar (keine Grafik).

3.1.5 Veränderungen des Serum-DOPAC unter COMT-Hemmung

Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) entsteht zentral und peripher aus Dopamin, das beteiligte Enzym ist die Monoaminoxidase (MAO). Ein weiterer Weg des Dopaminabbaus ist die O-Methylierung durch die COMT zu 3-Methyltyrosin (3-MT).

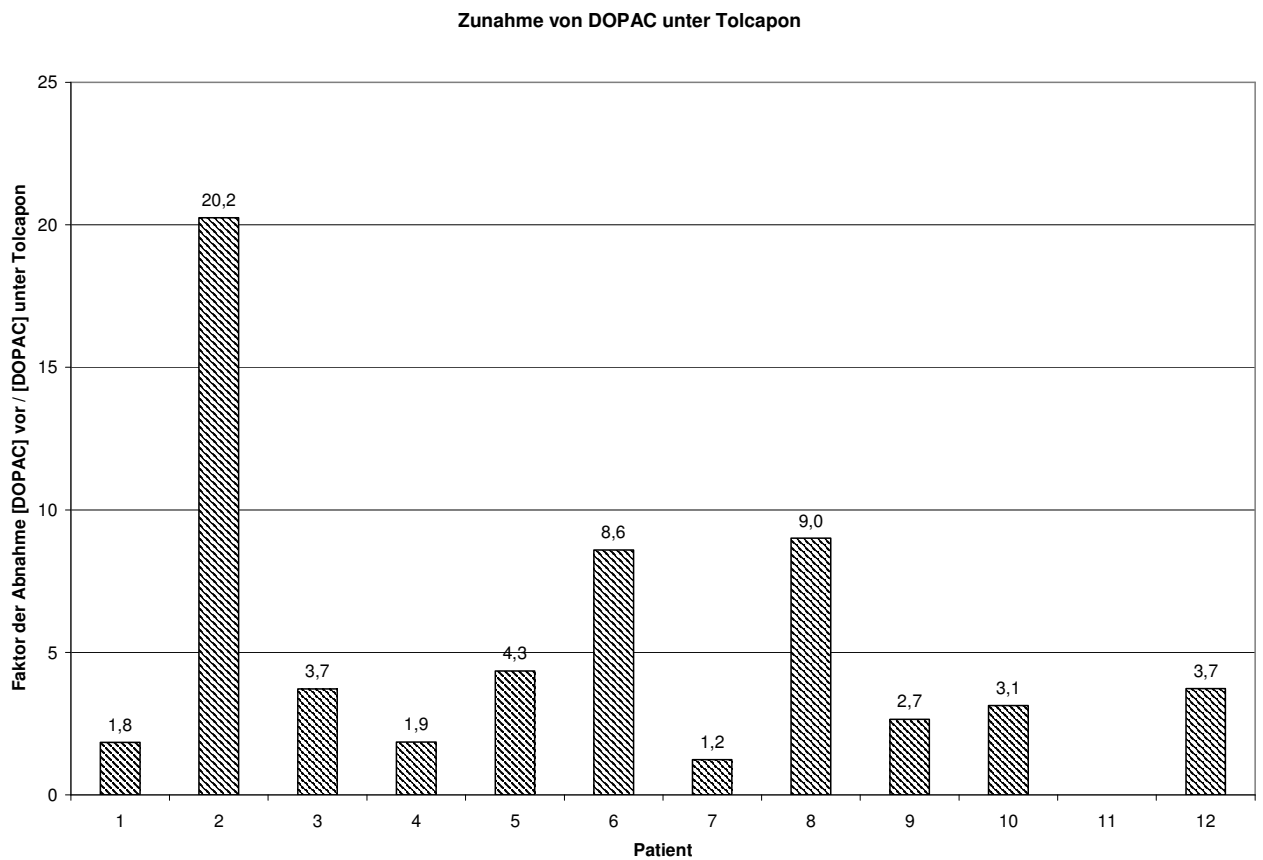


| | vor | nach |
|-------------------------------|-------|--------|
| Mittel: | 45,45 | 169,4 |
| mittlere Abweichung: | 25,68 | 109,4 |
| Maximum: | 162,2 | 440,5 |
| Minimum: | 5,3 | 52,4 |
| Median: | 38,8 | 113,05 |
| Standardabweichung: | 41,68 | 139,77 |
| AUC | 8,41 | 30,97 |
| Irrtumswahrscheinlichkeit (p) | | 0,0098 |

12: Mittelwert

Es ist eine signifikante Zunahme von DOPAC zu erkennen ($p=0,0098$), in zwei Fällen wurden sehr hohe DOPAC-Werte direkt nach Behandlung mit dem COMT-Hemmer gemessen.

Die folgende Grafik zeigt die relative Zunahme:



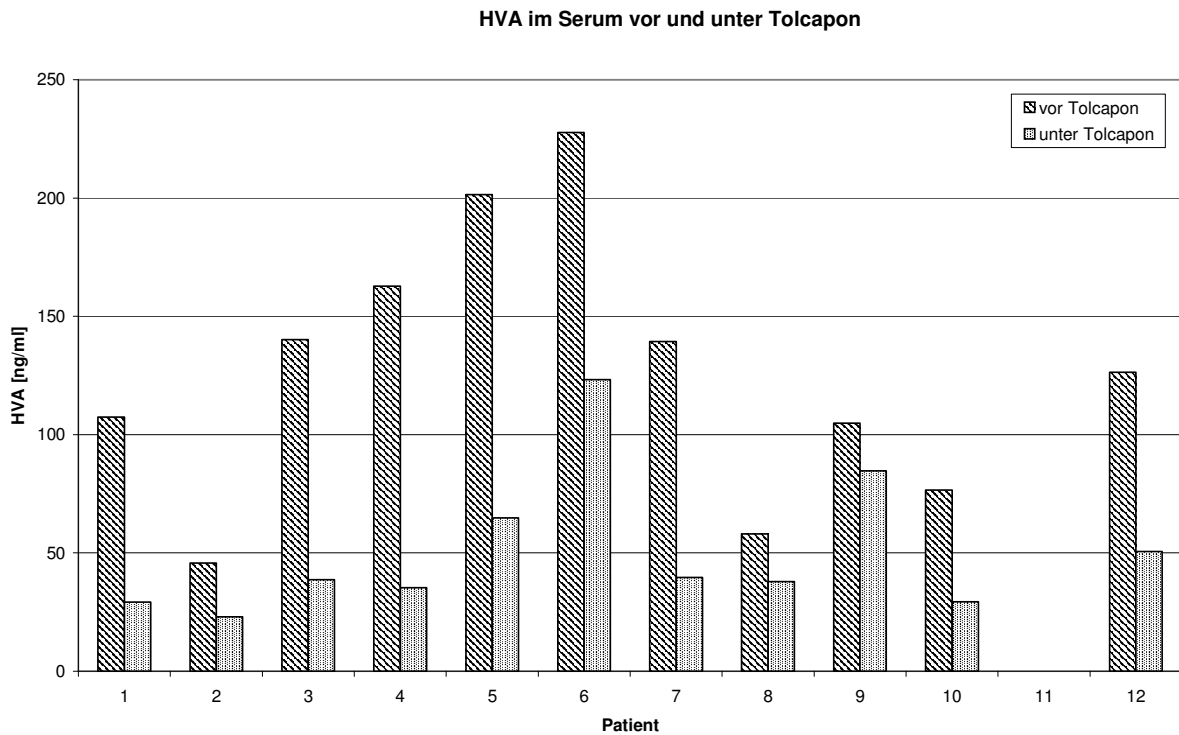
In allen Fällen erfolgte eine relative Zunahme um mindestens den Faktor 1,2. Im Mittel um das 3,7-fache, in einem Fall um mehr als das 20-fache.

Veränderungen des Serum-DOPAC nach 6 Monaten COMT-Hemmung

Nach 6-monatiger COMT-Hemmung sind keine statistisch signifikanten Veränderungen oder Tendenzen der DOPAC-Spiegel gegenüber der zweiten Messung (direkt nach Beginn der COMT-Hemmung) erkennbar (keine Grafik).

3.1.6 Veränderungen des Serum-HVA unter COMT-Hemmung

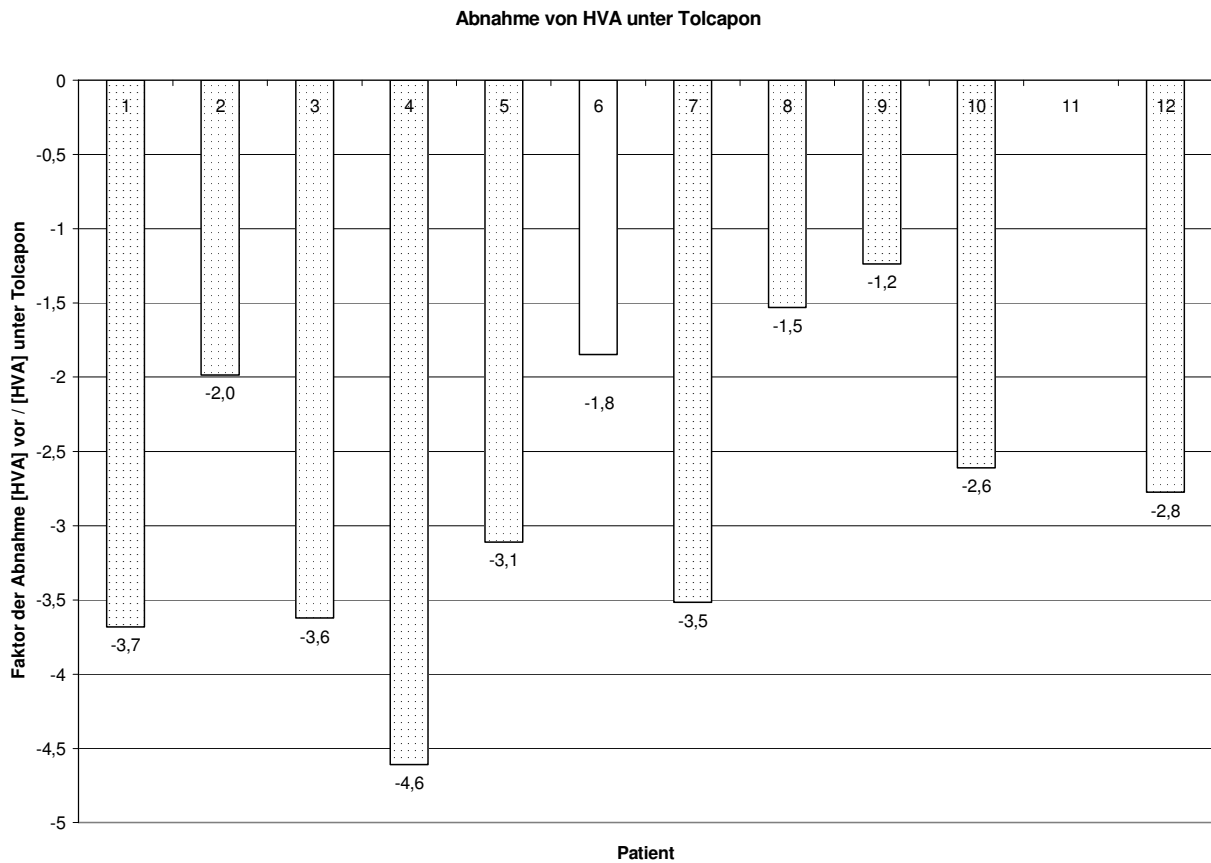
Homovanillinsäure (HVA) entsteht im Dopaminstoffwechsel nach O-Methylierung von DOPAC durch die COMT, und nach Verstoffwechslung von 3-MT durch die MAO.



| | vor | nach | |
|----------------------|--------|---------|----------------|
| Mittel: | 126,39 | 50,58 | |
| mittlere Abweichung: | 47,86 | 24,21 | |
| Maximum: | 227,70 | 123,30 | |
| Minimum: | 45,70 | 23,00 | |
| Median: | 123,38 | 38,30 | |
| Standardabweichung: | 56,64 | 29,97 | |
| AUC | 24,63 | 9,55 | |
| p: | | 0,00048 | 12: Mittelwert |

Die erhobenen Daten zeigen eine hochsignifikante Abnahme des Serum-HVA ($p=0,00048$) unter COMT-Hemmung.

Die folgende Grafik verdeutlicht die relative Abnahme:



Die Grafik zeigt eine Abnahme um mindestens den Faktor 1.2 im Mittel um 2.8.

Veränderungen des Serum-HVA nach 6 Monaten COMT-Hemmung

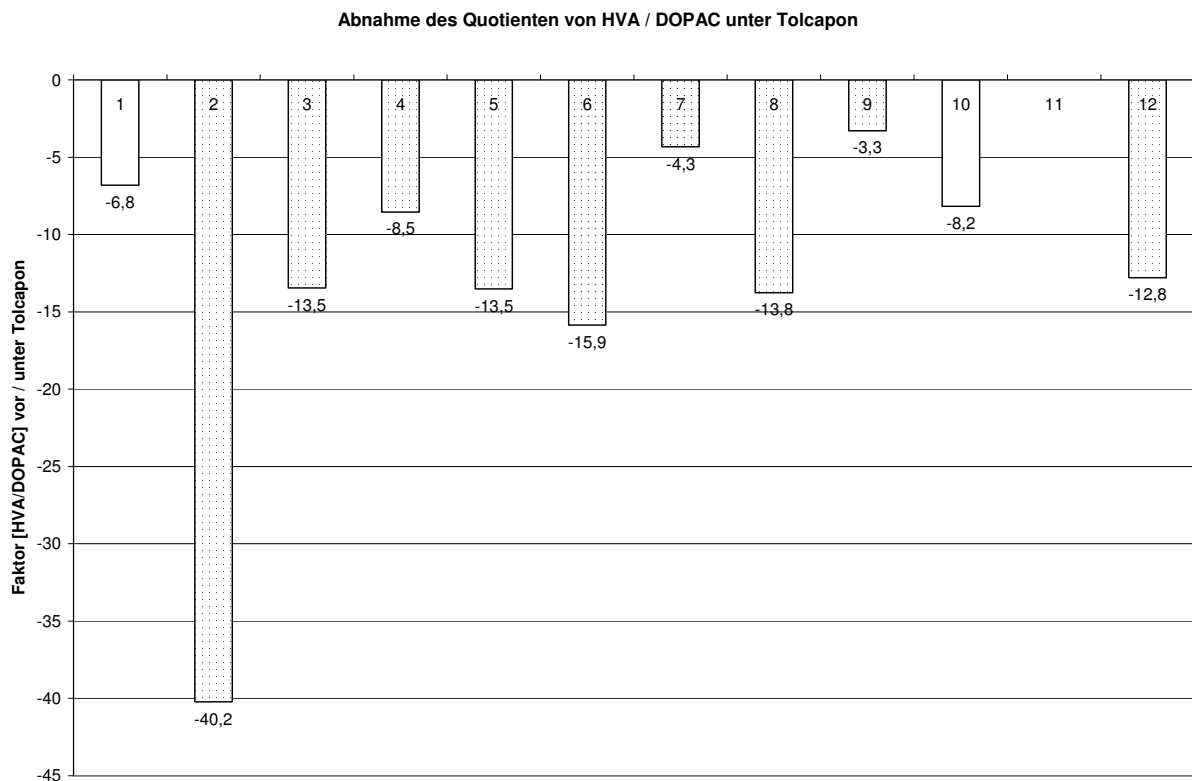
Es können keine statistisch signifikanten Veränderungen oder Tendenzen gegenüber der zweiten Messung (direkt nach Beginn der COMT-Hemmung) beschrieben werden. Im Mittel blieben die HVA-Serum-Konzentrationen bei längerer COMT-Hemmung konstant (keine Grafik).

3.1.7 Quotient von HVA und DOPAC vor und unter COMT-Hemmung

| | vor | nach | |
|----------------------|-------|--------|----------------|
| Mittel: | 4,134 | 0,382 | |
| mittlere Abweichung: | 1,495 | 0,140 | |
| Maximum: | 8,623 | 0,674 | |
| Minimum: | 0,646 | 0,197 | |
| Median: | 4,119 | 0,342 | |
| Standardabweichung: | 2,010 | 0,165 | |
| p: | | 0,0003 | 12: Mittelwert |

Vor COMT-Hemmung war der Quotient zwischen HVA und DOPAC immer größer als unter Tolcapon, im Mittel um 4,1. Unter COMT-Hemmung sank der Quotient bei allen untersuchten Patienten unter eins, im Mittel auf 0,38 (p=0,0003).

3.1.8 Relative Abnahme des Quotienten von HVA und DOPAC unter COMT-Hemmung

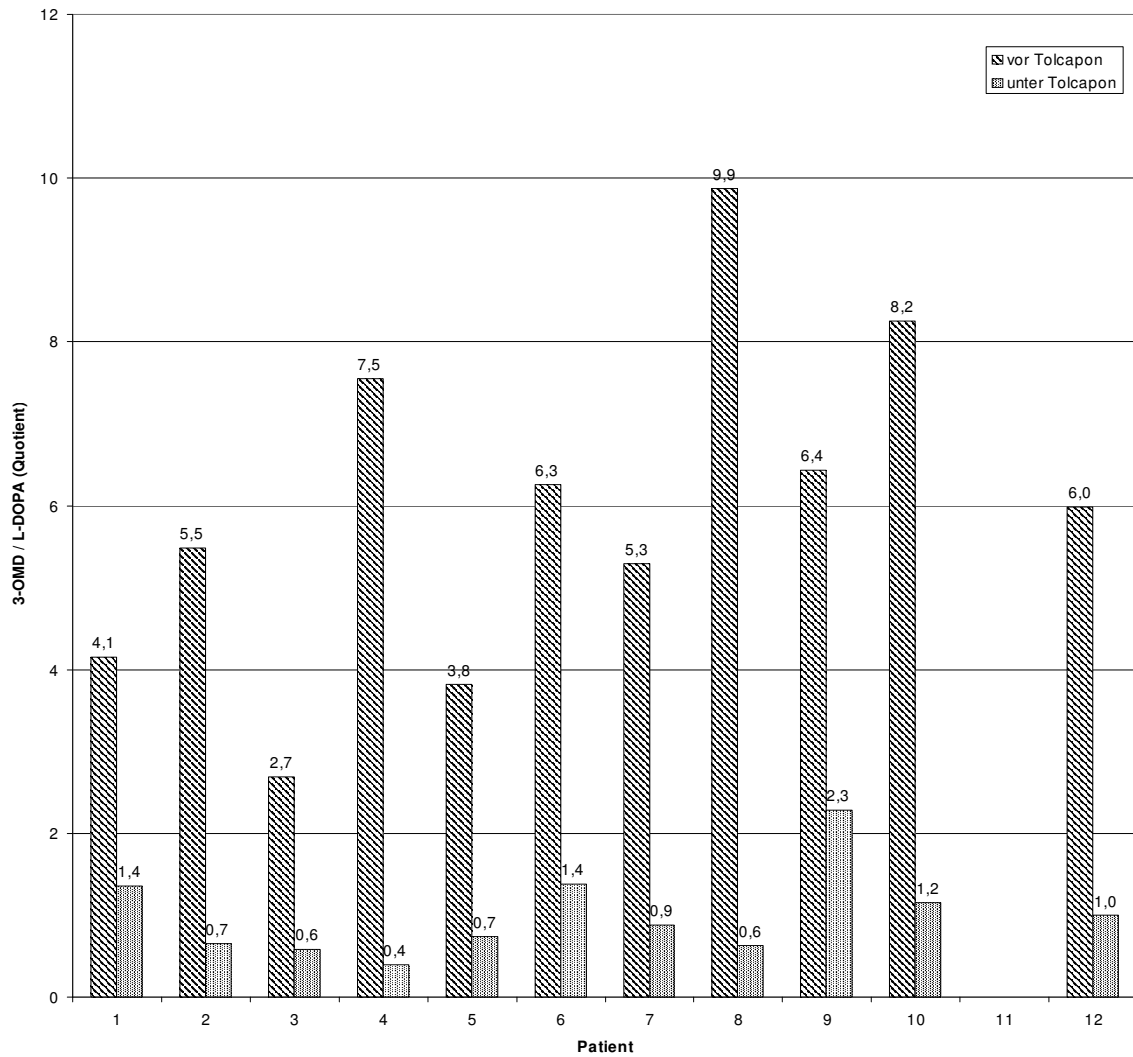


Es wurde in allen Fällen eine signifikante Verringerung um mindestens den Faktor 3,3 festgestellt, im Mittel um 12,8.

Änderung des Quotienten von HVA und DOPAC nach 6-monatiger COMT-Hemmung

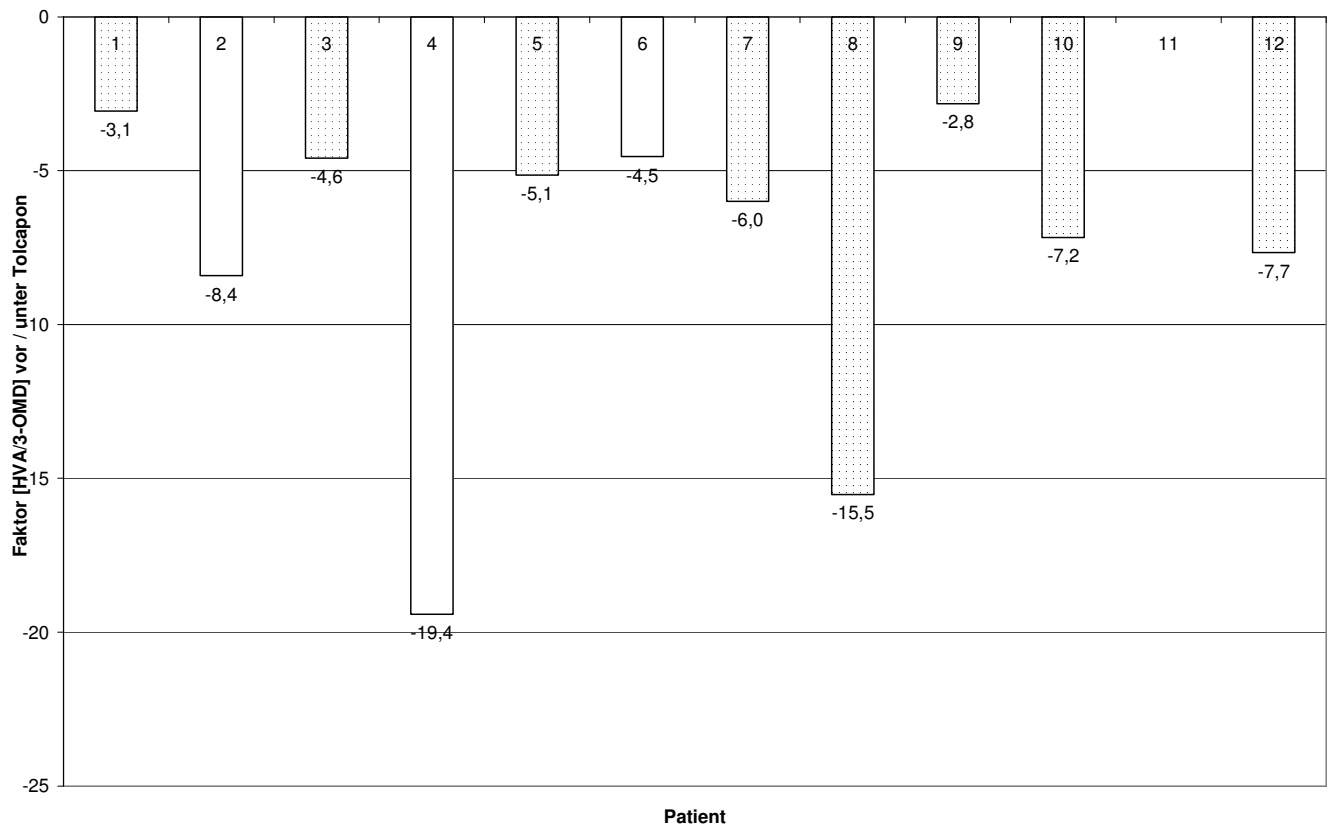
Nach 6-monatiger COMT-Hemmung waren keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber der zweiten Messung (direkt nach Beginn der COMT-Hemmung) zu beobachten. In allen Fällen war der Quotient kleiner 1 geblieben, im Mittel bei 0,31 (keine Grafik).

3.1.9 Quotient von 3-OMD und L-DOPA vor und unter COMT-Hemmung



Der Quotient von 3-OMD zu L-Dopa wird unter COMT-Hemmung deutlich reduziert. Die nachfolgende Grafik verdeutlicht die relative Abnahme:

Abnahme des Quotienten von 3-OMD zu L-DOPA unter Tolcapon



Änderung des Quotienten von HVA und 3-OMD nach 6-monatiger COMT-Hemmung

Nach 6 Monaten der COMT-Hemmung sind keine weiteren Veränderungen des Quotienten zu beobachten (keine Grafik).

3.2 Dosisabhängigkeit der einzelnen Veränderungen

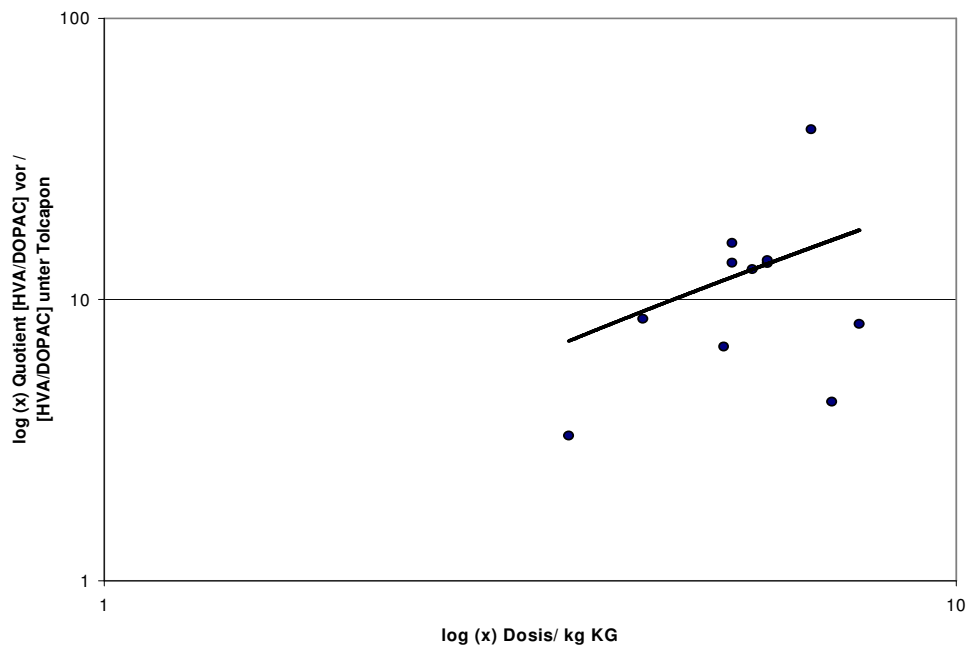
Die Medikamentendosis pro kg Körpergewicht betrug minimal 3,5 mg /kg KG, maximal 7,7 mg /kg KG, im Mittel 5,76 mg /kg KG (+/- 1,19).

Beim Vergleich mit den im Serum gemessenen Werten konnte keine signifikante Abhängigkeit von der Dosis errechnet werden.

Eine Tendenz konnte beim Vergleich der Dosis mit dem Verhältnis von HVA zu DOPAC vor und unter COMT-Hemmung gefunden werden ($p=0,0617$), sowie beim Vergleich der Quotienten von HVA und DOPAC vor und unter COMT-Inhibition ($p=0,0604$): Mit erhöhter Tolcapondosis steigt das Verhältnis von HVA zu DOPAC vor und nach COMT-Hemmung (siehe Grafik) tendenziell an. Durch die niedrige Anzahl von Meßwerten ($n=12$) ist die Irrtumswahrscheinlichkeit erhöht, die Dosisabhängigkeit anderer Änderungen im Dopaminmetabolismus ließ sich bei dieser Untersuchung nicht sicher belegen.

3.3

Zusammenhang zwischen Tolcapondosis und Quotienten von [HVA / DOPAC] vor / [HVA / DOPAC] unter Tolcapon



Darstellung des Fragebogens

3.3.1 Beschreibung der dopaminergen Nebenwirkungen:

Nausea

Eine Zunahme an Übelkeit ließ sich bei 2 von 10 Patienten feststellen. Ein Zusammenhang mit anderen dopaminergen Nebenwirkungen ist erkennbar. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Dopamin im Serum oder einem seiner Metaboliten, und einer Zunahme an Übelkeit läßt sich, wohl auch wegen der kleinen Stichprobe, nicht erkennen.

Erbrechen

Es ist eine leichte Zunahme an Patienten zu verzeichnen, die nach COMT-Hemmung erbrechen mußten (2 von 10). Auch hier ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dopamin oder anderen gemessenen Metaboliten zu erkennen.

Insomnie

Eine Zunahme an Schlaflosigkeit ließ sich bei der Hälfte der befragten Patienten feststellen. Dabei wurden sowohl Ein- als auch Durchschlafstörungen beobachtet, meist in Kombination.

Halluzinationen

Vermehrte Halluzinationen nach COMT-Hemmung traten bei 2 von 10 Patienten auf. Es handelt sich meist um optische Halluzinationen in Form von Photemen (undifferenzierte Licht- oder Farberscheinungen).

Alpträume

Übermäßiges Träumen, meist in Form von Alpträumen wurden von zwei Patienten berichtet. Die Alpträume standen immer im Zusammenhang mit anderen Schlafstörungen.

Anorexie

Eine Abnahme des Appetits nach Therapie mit Tolcapon wurde nur bei einem Patienten beobachtet; bei diesem Patienten wurden auch andere dopaminerge Nebenwirkungen wie Nausea und Erbrechen beobachtet.

Weitere dopaminerge Nebenwirkungen

Nach Einführung der COMT-Hemmung wurden bei keinem der Patienten vermehrte Kreislaufbeeinträchtigungen in Form von Hypotonien oder orthostatischen Beschwerden beobachtet.

3.3.2 Nicht-dopaminerge Nebenwirkungen

Diarrhö

Es wurden bei zwei Patienten Durchfälle beobachtet. Bei einem Patienten konnte die Therapie der COMT-Hemmung nicht fortgesetzt werden, da die starken Diarrhöen das Absetzen des Medikamentes erforderten.

Sonstige Verdauungsprobleme

Weitere Verdauungsprobleme wurden lediglich von den Patienten beschrieben, die bereits zuvor unter Diarrhöen litten (2 von 10).

Hyperkinesien

Vermehrte Hyperkinesien nach Einnahme eines COMT-Hemmers wurden bei 3 von 10 Patienten beobachtet. Es handelte sich hier um Peak-Dose-Hyperkinesien.

Schwindel

Unter vermehrtem Auftreten von Schwindel litten 3 der 10 befragten Patienten. Eine genauere Befragung der Patienten ergab, daß es sich hierbei nicht um Folgen von orthostatischen Beschwerden handelte, sondern vielmehr um Störungen der posturalen Reflexe.

Stürze

Bei vier von zehn Patienten kam es unter der Therapie mit Tolcapon vermehrt zu Stürzen, welche zum Teil zu sekundären Verletzungen führten.

Zunahme an Müdigkeit

Eine Zunahme an Müdigkeit wurde von 3 von 10 Patienten unter COMT-Hemmung berichtet.

Subjektive Einschätzung

Die subjektive Einschätzung der betroffenen Patienten sowie der betreuenden Personen, Angehörige sowie Pflegepersonal zielte vor allem auf die Bewältigung der Alltagsprobleme ab, sowie des subjektiven Erlebens des Alltags. Es wurden lediglich leichte Veränderungen berichtet, die Hälfte der Patienten und deren Betreuer erlebten nach über 6 Monaten Therapie keine auffälligen Verbesserungen im Alltagsleben. Drei von zehn Patienten berichteten über eine leichte, subjektive Verbesserung ihrer Alltagssituation.

4 Diskussion

4.1 Beurteilung der labordiagnostisch gewonnenen Daten

4.1.1 Dosisreduktion von L-Dopa

Wie erwartet, konnte die tägliche Levodopa-Dosis nach der Einleitung der COMT-Hemmung bei 7 der 10 Patienten entsprechend der klinischen Symptome (Motorik und Dyskinesien) reduziert werden: Die durchschnittliche Dosis LD vor COMT-Inhibition betrug 894 ± 248 mg und während der COMT-Inhibition 646 ± 252 mg ($p=0,026$). Dies entspricht einer Reduktion von 28%.

Die Ursache für den verringerten L-Dopa-Bedarf ist in der reduzierten Umsetzung von L-Dopa zu 3-OMD peripher sowie zentral zu sehen, ebenso in der verlangsamten Verstoffwechslung von Dopamin zu 3-MT und von DOPAC zu HVA (*siehe Grafik 1*).

Eine weitere Ursache für den verringerten Bedarf an L-DOPA könnte an verringerten 3-OMD-Konzentrationen liegen: es wird diskutiert, ob 3-OMD mit L-DOPA um den aktiven Transport über die Blut-Hirn-Schranke konkurriert. 3-OMD besitzt eine hohe Affinität zu dem Carriersystem, welches auch die Aminosäure L-Dopa über die Blut-Hirn-Schranke transportiert (Benetello et al 1997).

Dies stimmt mit anderen Ergebnissen überein: In anderen kontrollierten Studien konnte die L-Dopa-Tagesdosis im Mittel um 20-30% gesenkt werden, wobei Patienten mit Fluktuationen eine höhere Einsparung erreichten.

Subgruppenanalysen ergaben, daß Patienten mit hohen L-Dopa-Ausgangsdosen auch größere Reduktionen der Levodopa-Dosis erfuhren (Adler et al 1998, Rajput et al 1997, Baas et al 1997).

4.1.2 Änderungen des Serumdopamins unter COMT-Hemmung

Es wurden leicht erhöhte Dopaminwerte im Serum festgestellt. Die Zunahme war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,179$). die Signifikanz wird durch die geringe Anzahl an verwertbaren Daten ($n=5$) erschwert.

Der Grund für erhöhte Dopaminwerte im Serum sind die blockierte Verstoffwechslung von Dopamin zu 3-MT und von DOPAC zu HVA durch die COMT-Hemmung. Dies kann zu peripheren, dopaminergen Nebenwirkungen wie, Nausea, Erbrechen und orthostatischen Problemen führen. Ein vermehrtes Auftreten dieser Nebenwirkungen - allerdings nicht eindeutig in Kombination mit erhöhten Dopaminwerten - wurde auch bei diesen Patienten festgestellt (siehe Bewertung des Fragebogens).

Bei zwei Patienten wurden exzessiv hohe Dopaminwerte gemessen. Hier ist zu überlegen, ob die Decarboxylase-Inhibition durch Carbidopa oder Benserazid ungenügend war, und die COMT-Hemmung zu einem erhöhten Bedarf an peripher wirksamen Decarboxylase-Hemmern führt.

4.1.3 Bewertung der Veränderungen des Serum-L-Dopas unter COMT-Hemmung

Die Levodopa-Plasmakonzentration blieb im Mittel gleich, so daß ein Ziel der Therapie, gleiche L-DOPA-Spiegel bei verringerter Levodopa-Gabe zu bekommen, erreicht wurde.

Bewertung der Veränderungen des Serum-L-Dopas nach 6 Monaten COMT-Hemmung

Es wurden keine Langzeitveränderungen des Serum-L-DOPA festgestellt. Auch die benötigte L-DOPA-Dosis hatte sich, verglichen mit der Dosierung nach Beginn der COMT-Inhibition, bei keinem der Patienten verändert.

4.1.4 Bewertung der Veränderungen des Serum-3-OMD nach COMT-Hemmung

3-OMD entsteht nach O-Methylierung durch die COMT aus L-DOPA. Wie erwartet, sanken die Serum-3-OMD-Werte nach COMT-Hemmung in signifikantem Ausmaß ($p=0,00018$). Es wurde eine mittlere relative Abnahme um den Faktor 8 beobachtet. Wie bereits erwähnt, könnten sinkende periphere 3-OMD-Werte ein zusätzlichen therapeutischen Nutzen haben, da 3-OMD möglicherweise mit L-DOPA um den

carrierabhängigen Transport über die Blut-Hirn-Schranke konkurriert (Benetello et al 1997).

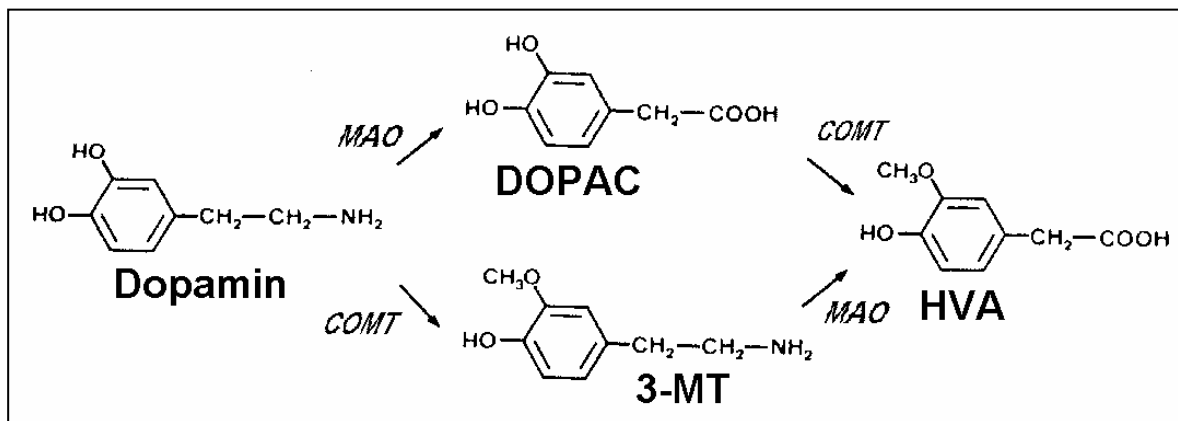
Sehr ähnliche Ergebnisse erzielten Yamamoto et al 1997, die ebenfalls die 3-OMD-Konzentrationen unter Tolcapon untersuchten (n=12). Die 3-OMD C_{max} wurde ebenfalls um 80% reduziert ($p = 0.0001$).

Die Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten zeigte keine erkennbaren Veränderungen nach längerer COMT-Hemmung, verglichen mit den Ergebnissen nach Beginn der COMT-Inhibition.

4.1.5 Bewertung der Veränderungen des Serum-DOPAC unter COMT-Hemmung

Im Mittel fand sich eine Zunahme des Serum-DOPAC um den Faktor 3.7, in einem Fall um mehr als das 20-fache.

Grafik 5: Dopaminabbau zu DOPAC und 3-MT:



DOPAC entsteht MAO-abhängig aus Dopamin (siehe Grafik 3). Eine Blockade des alternativen Weges zu 3-MT durch COMT-Hemmung verschiebt das Gleichgewicht in Richtung DOPAC. Zusätzlich ist der Abbau des DOPAC durch die COMT ebenfalls blockiert, was zu einem zusätzlichen Substratstau führt. Dies wird durch erniedrigtes Serum-HVA bestätigt (siehe unten).

Hierbei sollte nicht unberücksichtigt bleiben, daß die Messungen des DOPAC nach COMT-Inhibition unter geringeren L-DOPA-Gaben gemacht wurden.

Hydrogenperoxide und freie Radikale entstehen bei der Oxidation von Dopamin mittels MAO (siehe Kapitel „Oxidativer Streß“). Dies ist vermutlich ein Faktor bei der Entstehung dopaminergen Zelluntergangs. Insbesondere bei zentraler COMT-Hemmung könnte auf diesem Weg zusätzlicher oxidativer Streß entstehen, der die Krankheitsprogredienz negativ beeinflussen würde.

Die MAO-Hemmung mittels Selegilin gewann in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung, da ein neuroprotektiver Effekt diskutiert wird (DATATOP-Studie, *siehe Kapitel 1.2.7.2*). Dieser wird durch eine Verschiebung des Abbaus von Dopamin in Richtung O-Methylierung anstelle der Oxidation zu DOPAC erklärt (Olanow 1996).

Somit kann eine zusätzliche MAO-Hemmung in Erwägung gezogen werden. Ein Hinweis auf eine Beschleunigung des Krankheitsverlaufes unter COMT-Hemmung ließ sich bisher nicht nachweisen: Davis et al fanden keinen signifikanten klinischen Unterschied bei einer Untersuchung zweier Patientengruppen welche mit lediglich mit COMT-Hemmer oder mit COMT-Hemmer und Selegilin behandelt wurden. Es wurden weder vermehrte Nebenwirkungen beobachtet noch Sicherheitsbedenken geäußert (Davis et al 1995, Lyytinen et al 1997). Allerdings muß bedacht werden, daß es sich hier um Langzeitwirkungen handelt, deren Abklärung Untersuchungen über mehrere Jahre erfordert.

Lyytinen beschrieb ebenso, daß Selegilin die unter Entacapon aufgetretene DOPAC-Erhöhung verringerte (Lyytinen 1997).

Ob es bei kombinierter COMT-Hemmung und MAO-Hemmung zu einer vermehrten Autooxidation von L-DOPA kommt ist in der Literatur nicht beschrieben.

Zusätzliche Veränderungen des Serum-DOPAC nach mindestens sechsmonatiger COMT-Hemmung wurden hier nicht beobachtet. Die Spiegel blieben unverändert hoch.

4.1.6 Bewertung der Veränderungen des Serum-HVA unter COMT-Hemmung

Homovanillinsäure entsteht peripher sowohl zentral aus DOPAC durch O-Methylierung mittels COMT und aus 3-MT durch die MAO. Nach COMT-Hemmung sind erniedrigte HVA-Spiegel zu erwarten (siehe Skizze).

Dies wird durch die vorliegenden Meßwerte bestätigt: Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der des Serum-HVA unter Tolcapon ($p=0,00048$). Im Mittel fand eine Abnahme um den Faktor 2,8 statt.

Bei der Kontrolle nach 6 Monaten fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zu den zuvor erhobenen Daten.

4.1.7 Bewertung des Quotienten der L-Dopa- und Dopaminmetabolite

Das Verhältnis zwischen HVA und DOPAC nach der COMT-Hemmung sank im Mittel von 4,1 auf 0,38 ($p=0,0003$). Dies entspricht einer mittleren Abnahme um den Faktor 12,8. Beim Follow-up wurden keine weiteren Veränderungen festgestellt.

Der Quotient von 3-OMD zu L-DOPA sank unter Tolcapon im Mittel um den Faktor 7,7. Dieses Verhältnis ist insbesondere wegen der vermuteten Konkurrenz von 3-OMD zu Levodopa beim Transport über die Blut-Hirn-Schranke interessant.

Beim Follow-up wurden auch hier keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Werten nach der ersten COMT-Hemmung gefunden.

4.2 Bewertung der Dosisabhängigkeit der gemessenen Veränderungen

Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dosis pro kg Körpergewicht und den gemessenen Veränderungen errechnet werden. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Anzahl der Patienten und der engen Bandbreite an

Dosierungen, sowie an Unterschieden im Resorptionsverhalten (*siehe auch Kapitel Pharmakokinetik*).

Eine dosisabhängige Wirkung ist dennoch zu erwarten. Andere Studien, welche eine wesentlich größere Breite an verschiedenen Dosierungen (10-800 mg Tolcapon) benutzten, konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosierung und Veränderungen der Levodopa-Konzentration sowie der Metabolite (3-OMD) zeigen, allerdings keine Dosisabhängigkeit der Levodopa-Pharmakokinetik (Dingemanse et al 1995).

Eine Tendenz konnte beim Vergleich der Dosis mit dem Verhältnis von HVA zu DOPAC vor und unter COMT-Hemmung gefunden werden ($p=0,0617$), sowie beim Vergleich der Quotienten von HVA und DOPAC vor und unter COMT-Inhibition ($p=0,0604$): Mit erhöhter Tolcapondosis steigt das Verhältnis von HVA zu DOPAC vor und nach COMT-Hemmung (siehe Grafik) tendenziell an.

4.3 Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens

Die Zunahme an dopaminergen Nebenwirkungen läßt sich durch die erhöhten Dopaminwerte im Serum erklären, allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Dopaminspiegeln und dopaminergen Nebenwirkungen gezeigt werden. Verantwortlich hierfür ist vermutlich die geringe Anzahl an verwertbaren Dopaminspiegeln vor und unter COMT-Inhibition ($n=4!$). In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang besser gezeigt werden (Kurth et al 1997).

Diese dopaminergen Nebenwirkungen könnten eventuell durch eine erhöhte Gabe von Decarboxylase-Hemmern behandelt werden. Die dopaminergen Nebenwirkungen waren in keinem der untersuchten Fälle Anlaß für einen Therapieabbruch.

Bei den nicht-dopaminergen Nebenwirkungen war die Diarrhöe die einzige Nebenwirkung, welche zu einem Therapieabbruch führte (1 von 10). Dies wurde auch in anderen klinischen Studien beobachtet. Auch hier war sie die häufigste Grund für einen Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche (5,4 – 6,0%).

Der Mechanismus für die Diarrhöen ist bislang unbekannt. Meist tritt sie erst 2-4 Monate nach Therapiebeginn ein und verschwindet nach Absetzen innerhalb weniger Tage. Sie

zählt nicht zu den typischen dopamininduzierten Nebenwirkungen und wurde auch in Tierversuchen nicht beobachtet (Jorga 1998).

Die bei anderen Studien häufig beschriebene Xerostomie (*Trockenheit der Mundschleimhaut*) wurde bei dieser Untersuchung bei keinem der Patienten festgestellt.

Eine gelbliche Harnverfärbung tritt vor allem bei höheren Dosierungen auf und ist auf die gelbe Farbe von Tolcapon und seiner Metabolite zurückzuführen. Sie ist harmlos.

5 Zusammenfassung

Die Inhibition der Catechol-O-Methyl-Transferase stellt eine neue und effektive Behandlungsmethode von motorischen Fluktuationen bei Patienten mit Morbus Parkinson dar.

Ziel dieser Untersuchung waren die Veränderungen im Dopaminmetabolismus unter COMT-Hemmung bei Patienten, welche unter schwer therapierbaren Fluktuationen und „wearing-off“-Phänomenen litten. Es wurden 10 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson (Stadium Hoehn und Yahr IV) ausgewählt. Diese Patienten erhielten Tolcapon, einen zentral und peripher wirksamen COMT-Hemmer. Vor und 5 bis 10 Tage nach COMT-Hemmung wurden Levodopa, Dopamin sowie die Metabolite Homovanillinsäure (HVA), Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) und 3-O-Methyldopa (3-OMD) im Serum gemessen. Ein Follow-up wurde nach 6 bis 10 Monaten Therapie mit COMT-Hemmung durchgeführt. Nach COMT-Hemmung wurde die Levodopa-Dosis individuell gemäß des klinischen Bildes neu eingestellt. Bei 7 von 10 Patienten konnte die L-Dopa-Dosis reduziert werden. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug vor COMT-Hemmung 894 +/- 248 mg und während COMT-Inhibition 646 +/- 252 mg ($p=0,026$).

Signifikante Änderungen nach COMT-Hemmung wurden ebenfalls bei der Verringerung des 3-OMD um den Faktor 8 ($p=0,00018$), der Erhöhung des DOPAC um das 3,7-fache ($p=0,0098$), und die Verringerung des HVA um das 2,8-fache ($p=0,00048$) festgestellt.

Erstmalig sind hier signifikante Veränderungen des DOPAC nach COMT-Inhibition beschrieben worden.

Die erhöhten DOPAC-Werte könnten einen negativen Einfluß auf die Krankheitsprogredienz haben, indem sie den oxidativen Streß in dopaminergen Neuronen erhöhen. Die signifikanten Veränderungen des L-Dopa-Metabolismus durch COMT-Hemmung werden in Bezug auf die klinischen Symptome der Patienten diskutiert.

6 Literaturverzeichnis

1. Adler CH; Singer C; O'Brien C; Hauser RA; Lew MF; Marek KL; Dorflinger E; Pedder S; Deptula D; Yoo K: Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. Arch Neurol 1998 Aug; 55(8):1089-95
2. Ahlskog JE; Uitti RJ; Low PA; Tyce GM; Nickander KK; Petersen RC; Kokmen: No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease. Mov Disord, 10:566-73, 1995 Sep
3. Albin RL; Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989; 12: 366-375
4. Andre MH; Grignon S; Bruguierolle B: Circadian phase dependent pharmacokinetics of L-dopa, its main metabolites (3-OMD, HVA, DOPAC) and carbidopa in rats. Fundam Clin Pharmacol 1996;10(4):350-5
5. Assal F; Spahr L; Hadengue A; Rubbici-Brandt L; Burkhard PR: Tolcapone and fulminant hepatitis: Lancet 1998 Sep 19;352(9132):958
6. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G: COMT inhibition with tolcapone reduces the wearing-off phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 421-428
7. Baas H; Beiske AG; Ghika J; Jackson M; Oertel WH; Poewe W: Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa. Neurology 1998 May;50(5 Suppl 5):S46-53
8. Baas H; Beiske AG; Ghika J; Jackson M; Oertel WH; Poewe W; Ransmayr G: Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 63(4):421-8 1997
9. Bains JS; Shaw CA: Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. Brain Res Brain Res Rev, 25:335-58, 1997 Dec
10. Baruzzi A, Contin M, Riva R: Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. Clin. Neuropharmacol 1987, 10: 527-537

11. Beal MF: Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*, 38:357-66, 1995 Sep
12. Benetello P; Furlanut M; Fortunato M; Pea F; Baraldo M: Levodopa and 3-O-methyldopa in cerebrospinal fluid after levodopa-carbidopa association. *Pharmacol Res* 1997 Apr;35(4):313-5
13. Ben-Shlomo Y; Churchyard A; Head J; Hurwitz B; Overstall P; Ockelford J; Lees AJ: Investigation by Parkinson's Disease Research Group of United Kingdom into excess mortality seen with combined levodopa and selegiline treatment in patients with early, mild Parkinson's disease: further results of randomised trial and confidential inquiry. *BMJ*, 316:1191-6, 1998 Apr 18
14. Bertrand E; Lechowicz W; Szpak GM; Dymecki J: Current views on the mechanisms of dopaminergic neuron death of the nigrostriatal system in Parkinson's disease, *Neurol Neurochir Pol*, 31:295-302, 1997
15. Biggins CA; Boyd JL; Harrop FM; Madeley P; Mindham RH; Randall JI; Spokes EG: A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:566-71, 1992
16. Blin J; Bonnet AM; Agid Y: Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology*, 38(9):1410-6 1988 Sep
17. Bonordon W.R.; Pariza M.W. (1994): Antioxidant nutrients and protection from free radicals. *Nutritional Toxicology*, pp 19-48. Eds. F.N. Kotsonis, M. Mackey and J Hjelle. Raven Press, Ltd.: New York
18. Borges N; Vieira-Coelho MA; Parada A; Soares-da-Silva P: Studies on the tight-binding nature of tolcapone inhibition of soluble and membrane-bound rat brain catechol-O-methyltransferase. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Aug;282(2):812-7
19. Braak H, Braak E: Zur Anatomie und Pathologie des extrapyramidal-motorischen Systems. In: Huffmann G, Braune HJ, Hann KH (eds.). *Extrapyramidal-motorische Erkrankungen*. Einhorn Presse Verlag: Einbeck 1994; 18-25
20. Carter JH, Nutt JG, Woodward WR: Amount and distribution of dietary protein effects clinical response to levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1989, 39: 525-556

21. Chase TN: Levodopa Therapy: Consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 5): 17-25
22. Davis TL; Roznoski M; Burns: Effects of tolcapone in Parkinson's patients taking L-dihydroxyphenylalanine/carbidopa and selegiline. *Mov Disord* 1995 May;10(3):349-51
23. Dawson R Jr; Beal MF; Bondy SC; Di Monte DA; Isom GE: Excitotoxins, aging, and environmental neurotoxins: implications for understanding human neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*, 134:1-17, 1995 Sep
24. De Michele G; Filla A; Volpe G; De Marco V; Gogliettino A; Ambrosio G; Marconi R; Castellano AE; Campanella G: Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord*, 11:17-23, 1996
25. Delank HW: Systematrophien der Basalganglien: Therapie des Morbus Parkinson. In: *Neurologie*. 7. Auflage, 1994, Enke Verlag Stuttgart, S.154-159
26. Dingemans J; Jorga K; Zürcher G; Fotteler B; Sedek G; Nielsen T; van Brummelen P: multiple-dose clinical pharmacology of the COMT-inhibitor tolcapone in elderly subjects. *Eur J of Clin Pharm* 50, 1-2, 47-55, 1996
27. Dingemans J; Jorga KM; Schmitt M; Gieschke R; Fotteler B; Zürcher G; Da Prada M; van Brummelen P: Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel COMT-inhibitor tolcapone during first admission to humans. *Clin Pharmacol Ther* 57: 508-17, 1995
28. Dingemans J; Jorga K; Zürcher G, Schmitt M, Sedek G, Da Prada M, van Brummelen P: Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT-inhibitor tolcapone and single-dose levodopa, *Br J clin Pharmacol* 1995, 40:253-62
29. Djaldetti R; Baron J; Ziv I; Melamed E: Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology*, 46(4):1051-4 1996 Apr
30. Djaldetti R; Melamed E: Management of response fluctuations. *Neurology* 1998; 51 (suppl. 2): 36-40

31. Ebadi M; Srinivasan SK; Baxi MD: Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 48:1-19, 1996 Jan
32. Engber TM, Marin C, Susel Z, Chase TN: Differential effects of chronic dopamine D1 and D2 agonists on rotational behaviour and dopamine receptor binding. *Eur J Pharmacol* 1993;236: 385-393
33. Engber TM, Susel Z, Juuncos JL, Chase TN: Continuous and intermittent levodopa differentially affect rotation induced by D-1 and D-2 dopamine agonists. *Eur J Pharmacol* 1989; 168: 291-298
34. Gasser T: Genetics of Parkinson's disease. *Clin Genet*, 54:259-65, 1998
35. Gehlen, W: Stammganglienerkrankungen. In: *Neurologie*, Fröscher (Hrsg), de Gruyter, Berlin 1991, 368 - 382
36. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC: D-1 and D-2 dopamine-receptor-regulated gene expression of striatoniagral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429-1432
37. Gerlach M; Desser H; Youdim MB; Riederer: New horizons in molecular mechanisms underlying Parkinson's disease and in our understanding of the neuroprotective effects of selegiline. *J Neural Transm Suppl*, 48:7-21, 1996
38. Gibb WR: Functional neuropathology in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 38 Suppl 2:21-5, 1997
39. Gibb WR; Lees AJ: Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54:388-96, 1991
40. Gimenez-Roldan S; Tolosa E; Burguera JA; Chacón J; Liano H; Forcadell F: Early combination of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease: a prospective randomized study of two parallel groups over a total follow-up period of 44 months including an initial 8-month double-blind stage. *Clin Neuropharmacol*, 20(1):67-76 1997
41. Goetz CG: Influence of COMT-inhibition on levodopa pharmacology and therapy. *Neurology* 1998;59(Suppl 5):S.26-30
42. Goetz CG: New lessons from old drugs: Amantadine and Parkinson's Disease. *Neurology* 1998; 50,5: 1211-1212
43. Golbe LI, Langston JW, Shoulson I: Selegiline and Parkinson's disease: Protective and symptomatic consideration. *Drugs* 39; 1990, 646-651

44. Han SK; Mytilineou C; Cohen G: L-DOPA up-regulates glutathione and protects mesencephalic cultures against oxidative stress. *J Neurochem*, 66(2):501-10 1996 Feb
45. Hay AJ: The action of Amantadines against influenza A-viruses. *Semin Virol* 1992; 3: 21-30
46. Hirsch EC, Graybiel AM, Agid Y: Melanized dopaminergic neurons are differently susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1994; 334: 345-348
47. Hirsch EC: Biochemistry of Parkinson's disease with special reference to the dopaminergic systems. *Mol Neurobiol*, 9:135-42, 1994 Aug-Dec
48. Hirsch EC: Does oxidative stress participate in nerve cell death in Parkinson's disease? *Eur Neurol*, 33 Suppl 1:52-9, 1993
49. Ikebe S; Tanaka M; Ozawa T: Point mutations of mitochondrial genome in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res*, 28:281-95, 1995 Feb
50. Jankovic J; McDermott M; Carter J; Gauthier S; Goetz C; Golbe L; Huber S; Koller W; Olanow C; Shoulson I; et al: Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*, 40:1529-34, 1990
51. Jenner P; Schapira AH; Marsden CD: New insights into the cause of Parkinson's disease. *Neurology*, 42(12):2241-50 1992 Dec
52. Jesberger J.A.: Oxygen free radicals and brain dysfunction. *Int. J. Neurosci.* 57, 1-17; 1991
53. Jorga KM, Dingemans J, Fotteler B, Schmitt M, Zürcher G, Da Prada M: Effect of a novel COMT-inhibitor on L-dopa pharmacokinetics when combined with different Madopar formulations; *New Trends Clin Neuropharmacol* 1994; 8 (Suppl. 1): 274
54. Jorga KM, Fotteler B, Banken L, Heizmann P, Koelliker B: Pharmacokinetics of tolcapone and levodopa in parkinsonian patients during multiple dose training with tolcapone for up to 12 months, Roche international research report B-166052, 1996

55. Jorga KM: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of tolcapone: a review of early studies in volunteers. *Neurology* 1998 May;50(5 Suppl 5):S31-8
56. Jorga KM; Kroodsma JM; Fotteler B; Heizmann P; Meyer J; Rasch MC; van Hattum J: Effect of liver impairment on the pharmacokinetics of tolcapone and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Jun;63(6):646-54
57. Karlson P, Doenecke D, Koolman J: *Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 14. Auflage, Thieme-Verlag Stuttgart 1994, 367-389
58. Kopin IJ: Monoamine oxidase and catecholamine metabolism. *J Neural Transm Suppl* 1994;41:57-67
59. Kotter R: Postsynaptic integration of glutaminergic and dopaminergic signals in the striatum. *Prog Neurobiol* 1994; 44: 163-196
60. Kramer PJ; Caldwell J; Hofmann A; Tempel P; Weisse G: Neurotoxicity risk assessment of MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) as a synthetic impurity of drugs. *Hum Exp Toxicol*, 17:283-93, 1998 May
61. Kulisevsky: Tolcapone: a different, effective approach to improving dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Neurologia* 1998 Feb;13(2):74-82
62. Kurth MC; Adler CH: COMT-Inhibition: new treatment strategy for Parkinson's disease. 1998, *Neurology* 50(Suppl5), 3-14
63. Kurth MC; Adler CH; Hilaire MS; Singer C; Waters C; LeWitt P; Chernik DA; Dorflinger EE; Yoo K: tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's Disease experiencing motor fluctuations .Multi-center, double-blind, placebo-controlled study. 1997, *Neurology* 48, 81-87
64. Lai CT; Yu PH: Dopamine- and L-beta-3,4-dihydroxyphenylalanine hydrochloride (L-Dopa)-induced cytotoxicity towards catecholaminergic neuroblastoma *Biochem Pharmacol*, 53:363-72, 1997 Feb 7
65. Limousin P; Pollak P; Gervason-Tournier CL; Hommel M; Perret JE: Ro 40-7592, a COMT inhibitor, plus levodopa in Parkinson's disease. *Lancet*, 341(8860):1605 1993 Jun

66. Lyytinen J; Kaakkola S; Ahtila S; Tuomainen P; Teräväinen H: Simultaneous MAO-B and COMT inhibition in L-Dopa-treated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12(4):497-505 1997 Jul
67. Männistö PT, Ulmanen I, Lundström K, Taskinen J, Tenhunen J, Tilgmann C, Kaakkola S: Characteristics of catechol-o-methyl-transferase (COMT) and properties of selective COMT-inhibitors, *Prog Drug Res*. 1992; 39, 291-350
68. Merello M; Lees AJ; Webster R; Bovington M; Gordin A: Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:186-9, 1994
69. Metman LV, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN: Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's Disease. *Neurology* 1998; 50,5: 1323-1326
70. Mizuno Y; Ikebe S; Hattori N; Nakagawa-Hattori Y; Mochizuki H; Tanaka M: Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1271:265-74, 1995 May 24
71. Mizuno Y; Yoshino H; Ikebe S; Hattori N; Kobayashi T: Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44:S99-109, 1998 Sep
72. Myllylä VV; Sotaniemi KA; Illi A; Suominen K; Keränen T: Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics of levodopa and on cardiovascular responses in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 45(5):419-23 1993
73. Mytilineou C; Han SK; Cohen G: Toxic and protective effects of L-dopa on mesencephalic cell cultures. *J Neurochem*, 61(4):1470-8 1993 Oct
74. Nutt JG. Pharmacokinetics of levodopa. Clinical implications. In: Koller WC, ed. *Handbook of Parkinson's Disease*. 2nd ed. New York. Marcel Dekker, 1987: 339-354
75. Offen D; Ziv I; Barzilai A; Gorodin S; Glater E; Hochman A; Melamed E: Dopamine-melanin induces apoptosis in PC12 cells; possible implications for the etiology of Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 31:207-16, 1997 Aug
76. Ogawa N, Kanazawa I, Kowa H: Nationwide, multicenter prospective study on the longterm effects of bromocriptine for Parkinson's Disease: final report for a ten-year follow-up. *Eur Neurol* 1997; 38(Suppl 2): 37-49

77. Ogawa N, Tanaka A, Asanuma M: Bromocriptine protects mice against 6-hydroxydopamine and scavenges free radical in vitro. *Brain Res* 1994; 657: 207-213
78. Ogawa N: Early introduction of dopamine agonists in the long-term treatment of Parkinson's Disease. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S13-20
79. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L: The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 771-777
80. Olanow CW: Attempts to obtain neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 26-33
81. Olanow CW; Arendash GW: Metals and free radicals in neurodegeneration. *Curr Opin Neurol*, 7:548-58, 1994 Dec
82. Olanow W: Current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996;47 (Suppl 3): 210-216
83. Owen AD; Schapira AH; Jenner P; Marsden CD: Oxidative stress and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 786:217-23, 1996
84. Ozawa T; Hayakawa M; Katsumata K; Yoneda M; Ikebe S; Mizuno Y: Fragile mitochondrial DNA: the missing link in the apoptotic neuronal cell death in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 235:158-61, 1997 Jun 9
85. Papa SM, Boldry RC, Engber TM, Kask AM, Chase TN. Reversal of levodopa-induced fluctuations in experimental parkinsonism by NMDA receptor blockade. *Brain Res* 1995; 701: 13-18
86. Payami H; Zarepari S: Genetic epidemiology of Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 11:98-106, 1998
87. Pearce RK; Owen A; Daniel S; Jenner P; Marsden CD: Alterations in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 104:661-77, 1997
88. Perl DP; Olanow CW; Calne D: Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol*, 44:S19-31, 1998
89. Poewe W, Ceballos AO, Conrad B: Parkinson-Krankheit. In: *Bewegungsstörungen in der Neurologie*, Conrad, B. (Hrsg), Thieme, Stuttgart 1996, 30 – 68
90. Poewe W: Should treatment of Parkinson's Disease be started with a dopamine agonist? *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S21-24

91. Poewe W; Berger W; Benke T; Schelosky L: Highspeed memory scanning in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 29 (1991) 670 – 673
92. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM: Low-dose L-dopa-therapy in Parkinson's disease: A 6-year-follow-up study. *Neurology* 36 (1986) 1528-1530
93. Poewe WH; Lees AJ; Stern GM: Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology*, 36:1528-30, 1986 Nov
94. Przedborski S; Jackson-Lewis V: Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord*, 13 Suppl 1:35-8, 1998
95. Przuntek H; Welzel D; Gerlach M; Blümmner E; Danielczyk W; Kaiser HJ; Kraus PH; Letzel H; Riederer P; Uberla K: Early institution of bromocriptine in Parkinson's disease inhibits the emergence of levodopa-associated motor side effects. Long-term results of the PRADO study. *J Neural Transm Gen Sect*, 103(6):699-715 1996
96. Rajput AH; Martin W; Saint-Hilaire MH; Dorflinger E; Pedder S: Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology*, 49(4):1066-71 1997
97. Rajput AH; Martin W; Saint-Hilaire MH; Dorflinger E; Pedder S: Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the wearing-off phenomenon; a double-blind , placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1998 May;50(5 Suppl 5):S54-9
98. Rinne UK; Larsen JP; Siden A; Worm-Petersen J: Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology*, 51(5):1309-14 1998
99. Rogers D; Lees AJ; Smith E; Trimble M; Stern GM: Bradyphrenian Parkinson's disease in psychomotoric retardation in depressive illnesses. *Brain* 1 (1987) 761 – 776
100. Ruggieri S; De Pandis MF; Bonamartini A; Vacca L; Stocchi F: Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 20:204-9, 1997

101. Ruottinen HM; Rinne UK: COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol*, 245(11 Suppl 3):P25-34 1998 Nov
102. Ruottinen HM; Rinne UK: Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(1):36-40 1996
103. Salo PT; Tatton WG: Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. *J Neurosci Res*, 31:394-400, 1992
104. Schapira A.V.M., Mann V.M. et al: Complex I deficiency in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 1993, 8, 403-404
105. Schapira AH: Oxidative stress in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 21:3-9, 1995 Feb
106. Schott H, Müller IW, Roelcke V, Wolf-Braun B, Schadewaldt H. In: *die Chronik der Medizin*, Chronik-Verlag, Dortmund, 1993; 262-263
107. Schwarting RKW, Huston JP. The Unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog. Neurobiol* 1996; 50: 275-331
108. Sedek G; Jorga K; Schmitt M; Burns RS; Leese: Effect of tolcapone on plasma levodopa concentrations after coadministration with levodopa/carbidopa to healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 1997 Dec;20(6):531-41
109. Sedek G; Leese P; Burns R; Jorga KM; Schmitt M: Effect of COMT-inhibition on l-dopa kinetics in the presence of Carbidopa. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53 (suppl. 2), 78
110. Sethy VH, Wu J, Oostveen J, Hall E. Neuroprotective effects of the dopamine agonist pramipexole and bromocriptine in 3-acetylpyridine-treated rats. *Brain Res* 1997;754: 181-186
111. Sian J; Dexter DT; Lees AJ; Daniel S; Agid Y; Javoy-Agid F; Jenner P; Marsden CD: Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*, 36:348-55, 1994 Sep
112. Sriram K; Pai KS; Boyd MR; Ravindranath V: Evidence for generation of oxidative stress in brain by MPTP: in vitro and in vivo studies in mice. Department of Neurochemistry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India, *Brain Res*, 749:44-52, 1997 Feb 21

113. Stein MB; Heuser IJ; Juncos JL: Anxiety disorders in patients with parkinson's disease. *Amer J Psychiat.* 147 (1990) 217 – 220
114. Tanaka M: Oxidative stress and the brain. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 34:706-10, 1997 Sep
115. Tatton WG: Selegiline can mediate neuronal rescue rather than neuronal protection. *Mov Disord*, 8 Suppl 1:S20-30, 1993
116. Tatton WG; Wadia JS; Ju WY; Chalmers-Redman RM; Tatton NA: (-)-Deprenyl reduces neuronal apoptosis and facilitates neuronal outgrowth by altering protein synthesis without inhibiting monoamine oxidase. *J Neural Transm Suppl*, 48:45-59, 1996
117. Tohgi H; Abe T; Kikuchi T; Takahashi S; Nozaki Y: The significance of 3-O-methyldopa concentrations in the cerebrospinal fluid in the pathogenesis of wearing-off phenomenon in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1991 Oct 28;132(1):19-22
118. Tompkins MM; Hill WD: Contribution of somal Lewy bodies to neuronal death. *Brain Res*, 775:24-9, 1997 Nov 14
119. Trepel M: Zusammenwirken der Basalganglien und zentrale Regulation der Motorik. In: *Neuroanatomie*. Urban & Schwarzenberg: München 1995; 184-191
120. Uitti RJ; Calne DB: Pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Eur Neurol*, 33 Suppl 1:6-23, 1993
121. Van der Vliet, A.; Bast A. (1992): Effect of oxidative stress on receptors and signal transmission. *Chem. Biol. Interactions*. 85, 95-116
122. Wagner ML; Defilippi JL; Menza MA; Sage JI: Clozapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: chart review of 49 patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8:276-80, 1996
123. Waters CH; Kurth M; Bailey P; Shulman LM; Le Witt P; Dorflinger E; Deptula D; Pedder S: Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. Tolcapone Stable Study Group. *Neurology* 1998 May;50(5 Suppl 5):S39-45

124. Waters CH; Kurth M; Bailey P; Shulman LM; LeWitt P; Dorflinger E; Deptula D; Pedder S: Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology* 1997;49(3):665-71
125. Wesemann W; Solbach M; Nafe R; Grote C; Sontag KH; Riederer P; Jellinger K; Mennel HD; Clement HW: Effect of lazardol U-74389G on iron-induced reduction of striatal dopamine metabolism. *J Neural Transm Suppl* 1995;46:175-82
126. Yahr MD, Duvoisin RC, Schear MJ, Barrett RE, Hoehn MM: Treatment of Parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21: 343-354
127. Yamamoto M: Do Dopamine agonists provide neuroprotection? *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S10-12
128. Yamamoto M; Yokochi M; Kuno S; Hattori Y; Tsukamoto Y; Narabayashi H; Tohgi H; Mizuno: Effects of tolcapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor, on motor symptoms pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1997;104(2-3):229-36
129. Youdim MB; Ben-Shachar D; Riederer P: The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease *Mov Disord*, 8:1-12, 1993
130. Zürcher G, Dingemans J, Da Prada M: Ro 40-7952, a very potent inhibitor of extracerebral and brain catechol-o-methyl-transferase: preclinical and clinical findings. In: Agnoli A, Campanella G (eds) *New developments in therapy of Parkinson's Disease*. John Libbey, Rome, Italy 1991: 37-43
131. Zürcher G, Keller HH, Kettler R, Borgulya J, Bonetti EP, Eigenmann R, Da Prada M: Ro 40-7952, a novel, very potent, and orally active inhibitor of catechol-o-methyl-transferase, a pharmacological study in rats; *Adv Neurol* 1990; 53: 497-503

7 Anhang

7.1 Abkürzungen und Trivialnamen

| | |
|------------------|--|
| 3-MT | 3-Methylthyrosin |
| 3-OMD | 3-O-Methyldopa |
| 6-OHDA | 6-Hydroxydopamin |
| AADC | periphere Decarboxylase |
| ALS | Amyotrophe Lateralsklerose |
| ALT | Alanin-Amino-Transferase |
| AUC | Area under Curve |
| BBB | Blut-Hirn-Schranke |
| C _{max} | maximale Konzentration |
| COMT | Catechol-O-Methyl-Transferase |
| CSF | Liquor cerebrospinalis |
| DA | Dopamin |
| DATATOP | „Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinson’s Disease Study“ |
| DLBD | diffuse Lewybody-disease |
| DOPAC | Dihydroxyphenylethylsäure |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| GSH | Glutathion |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| HVA | Homovanillinsäure |
| KG | Körpergewicht |
| K _M | Michaeliskonstante (Substratkonzentration bei halbmaximaler Geschwindigkeit) |
| LD | Levodopa |
| LDEE | Levodopa-Ethyl-Ester |
| MAO | Monoaminoxidase |
| METH | Metamphetamin |
| MPTP | 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin |
| NAD | Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid |

| | |
|----------------------|---|
| NGF | Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor) |
| NM | Neuromelanin |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| PD | Parkinson's Disease |
| PDI | peripher wirksamer Decarboxylase-Hemmer (peripherally active decarboxylase inhibitor) |
| PDRS | Parkinson's-Disease-Rating-Scale |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| SAM | S-Adenosyl-Methionin |
| SIP | Sickness Impact Profile |
| SN | Substantia nigra |
| SPECT | Single-Photonen-Emissions-Computertomographie |
| TIPS II | „Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group II“ (Studie) |
| t_{\max} | Zeit bis zum Auftreten der Plasmakonzentrationspitzen |
| UPDRS | Unified-Parkinson's-Disease-Rating-Scale |
| HCL | Salzsäure |
| M | Molarität |
| EDTA | Ethylen-Diamin-Tetra-Essigsäure |
| DHBA | 3,4-Dihydroxybenzylalanin |
| ECD | elektrochemischen Detektion |
| AD | Alzheimer's disease |
| tid | dreimal täglich |
| p.o. | per os |
| IPD | „Idiopathic Parkinson's Disease“ |
| α -Tocopherol | Vitamin E |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

7.2 Fragebogen

Fragebogen für Patienten unter Tasmar® (Tolcapon) – Therapie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Fragebogen sollen Neben- und Langzeitwirkungen des Medikamentes Tasmar® untersucht werden. Bitte füllen Sie den Fragebogen sorgfältig aus, bei Fragen stehen wir selbstverständlich zu Ihrer Verfügung. Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Name: Geburtsdatum:

1. Hatten Sie nach der Einnahme von Tasmar Durchfälle?
 Ja Nein
2. Wenn ja, wann zum ersten Mal?
 in der ersten Woche im ersten Monat
 im zweiten u. dritten Monat im vierten bis sechsten Monat
wie oft und wie lang? mal pro Tag,
 1-5 Tage 1-3 Wochen
 länger als einen Monat noch heute
3. Hatten Sie sonstige Verdauungsprobleme?
 Ja Nein
4. Wenn ja welcher Art?
.....
5. War Ihnen übel?
 Ja Nein
6. Wenn ja, wann zum ersten Mal?
 in der ersten Woche im ersten Monat
 im zweiten u. dritten Monat im vierten bis sechsten Monat
Wie oft und wie lang? mal pro Tag,
 1-5 Tage 1-3 Wochen
 länger als einen Monat noch heute
7. Mußten Sie erbrechen?
 Ja Nein
8. Hatten Sie Appetitverlust?
 Ja Nein
9. Litten Sie **vermehrt** unter Überbewegung oder Bewegungsunruhe (Bewegungen, die Sie nicht willkürlich kontrollieren konnten, oder schmerzhafteste Verkrampfungen)?
 Ja Nein

10. Wenn ja, wann zum ersten Mal?
 in der ersten Woche im ersten Monat
 im zweiten u. dritten Monat im vierten bis sechsten Monat
Wie oft und wie lang? mal pro Tag,
 1-5 Tage 1-3 Wochen
 länger als einen Monat noch heute
11. War Ihnen nach dem Aufstehen schwindlig?
 Ja Nein?
12. Wenn ja, wann zum ersten Mal?
 in der ersten Woche im ersten Monat
 im zweiten u. dritten Monat im vierten bis sechsten Monat
Wie oft und wie lang? mal pro Tag,
 1-5 Tage 1-3 Wochen
 länger als einen Monat noch heute
13. Sind Sie gestürzt?
 Ja Nein
14. Hatten Sie **vermehrt** Schlafstörungen oder träumten Sie übermäßig?
 Schlafstörungen übermäßiges Träumen Alpträume
15. Spürten Sie eine **Zunahme** an Müdigkeit?
 Ja Nein
16. Hatten Sie **vermehrt** Kopfschmerzen?
 Ja Nein
17. Sahen oder hörten Sie Dinge, die nicht real waren?
 Ja Nein
18. Wenn ja, bitte umschreiben Sie die Situation genauer:

19. Hatten Sie subjektiv eher das Gefühl einer Besserung oder einer Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes seit Beginn der Tasmal®-Therapie?
 viel besser besser gleich eher schlechter viel schlechter
20. Sind Ihnen außer den obengenannten noch weitere Nebenwirkungen oder Folgen der Therapie aufgefallen? nein wenn ja, welche?

8 Danksagung

Die Erhebung der Daten fanden 1997 und 1998 in der Neurologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf unter der Leitung und Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. K. Kunze, Herrn Dr. med. M. Oechsner und Dr. med. H.J. Stürenburg statt. Die laborexperimentelle Diagnostik wurde im neurochemischen Labor der Neurologischen Klinik unter der Leitung von Herrn Dr. med. H.J. Stürenburg und Frau Dieu durchgeführt. Unterstützung bei der statistischen Auswertung gewährte Herr Dr. rer. nat. Pichlmeyer vom Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik.

Ihnen gilt mein Dank für die vielfältige Unterstützung und Geduld bei der Erstellung der Arbeit.

9 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Julian Strauß
Wohnort: Fährhausstr. 10
22085 Hamburg

Geburtstag/ -ort: Berlin
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

08/1981 – 05/1985 Grundschule Weissach (Baden-Württemberg)
08/1985 – 06/1994 Gymnasium Renningen (Baden-Württemberg)
14.06.1994 Abitur

Zivildienst

07/1994 – 09/1995 DRK Rettungsdienst Stuttgart
07/1994 – 10/1994 Praktika in Anästhesie und NAW (Katharinenhospital Stuttgart),
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Ausbildung

10/1995 – 06/1997 Vorklinisches Studium / Universität Tübingen, Physikum
10/1997 – 06/1999 Klinisches Studium / Universität Hamburg
10/1999 – 06/2000 Studium an der Universität Pierre et Marie Curie
20.03.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztl. Prüfung, Hamburg
Mai 2002 Dritter Abschnitt der Ärztl. Prüfung, Hamburg

Famulaturen

02/1998 – 03/1998 Innere Medizin, Katharinenhospital Stuttgart
02/1999 – 03/1999 Unfallchirurgische Ambulanz, Marienhospital Stuttgart
03/1999 – 04/1999 Facharztpraxis f. Neurologie und Psychiatrie, Dres. med. Strauß,
Leonberg
07/1999 – 09/1999 Infektiologie, Radiologie, Chirurgie, Pädiatrie, Traditionelle
Chinesische Medizin, Jinan-Universität, Guangzhou (Kanton), V.R.
China

Praktisches Jahr

20.04. – 15.06.2001 Chirurgie am Royal London Hospital, Großbritannien
25.06. – 19.08.2001 Chirurgie am Allgemeinen Krankenhaus Altona, Hamburg
20.08. – 07.10.2001 Innere Medizin am Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
08.10. – 02.12.2001 Innere Medizin am Royal Melbourne Hospital, Australien
10.12. – 03.03.2002 Neurologie am Allgemeinen Krankenhaus Altona

Stipendien

1999 Stipendium der Deutsch-Chinesischen Gesellschaft für Medizin (DCGM)
2000 Vollstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD)

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.