

Anticholinergika

In der Therapie der überaktiven Blase beim älteren Patienten auf die Möglichkeit zentralnervöser Effekte achten

Deutliche Hinweise darauf, daß sich Störungen zentralnervöser Acetylcholin-vermittelter Prozesse im Gehirn negativ auf kognitive Fähigkeiten wie insbesondere Gedächtnisleistungen auswirken können, hatten klinische Tests mit der nicht selektiven antimuskarinen Substanz Scopolamin bereits 1974 erbracht [1]. In dieser Hinsicht ist insbesondere auf die ältere Bevölkerungsgruppe zu achten. Denn nach den Daten der PAQUID-Studie nehmen 13,7 % der über 70jährigen zumindest ein Medikament mit anticholinergen Eigenschaften ein, und tatsächlich liegt die kognitive Leistungsfähigkeit dieser Patienten deutlich unter der von Patienten, die keine solchen Medikamente einnehmen [2]. Daran ist insbesondere auch bei der medikamentösen Behandlung der überaktiven Blase zu denken. Ältere Menschen erhalten oft bereits aus anderen Indikationen anticholinerg wirkende Medikamente und ihre kognitiven Funktionen sind ohnehin zumeist reduziert.

Verschiedene Anticholinergika überwinden die Blut-Hirn-Schranke in unterschiedlichem Ausmaß

Der Ausbildung zentralnervöser Nebenwirkungen durch Anticholinergika steht im Prinzip die Blut-Hirn-Schranke entgegen (Abb.). Ferner trägt auch die Blut-Liquor-Schranke – insbesondere im Bereich der Plexus choroidei – zur Abschottung des Gehirns bei.

Ob bzw. inwieweit eine Substanz die Blut-Hirn-Schranke dennoch passiv überwinden kann, hängt wesentlich von ihren physikochemischen Eigenschaften ab. Hierbei spielen die Größe und Polarität des Moleküls sowie die Löslichkeit in den lipophilen und hydrophilen Berei-

chen der Permeabilitätsbarriere eine entscheidende Rolle. Tertiäre Amine wie Oxybutynin und Tolterodin sind lipophil, das quaternäre, salzartige Trosipiumchlorid hingegen ist hydrophil. Letzteres kann die Blut-Hirn-Schranke daher per Diffusion nicht überwinden. Inwieweit aktive Transportsysteme der Blut-Hirn-Schranke auch Anticholinergika ins Gehirn hinein und/oder hinaus befördern, ist bislang noch wenig untersucht.

Zentralnervöse Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Anticholinergika, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden, kommen in erster Linie durch eine Blockade des im Gehirn vorherrschenden Rezeptortyps M1 zustande. Das kann sich besonders im Alter negativ auf ko-

gnitive Funktionen auswirken, wenn im Kortex des Frontallappens und im Hippokampus ohnehin weniger M1-Rezeptoren exprimiert werden.

Veränderungen der elektrophysiologischen Aktivität des Gehirns

Ob bzw. inwieweit sich Oxybutynin, Tolterodin, Trosipiumchlorid und Plazebo auf verschiedene Gehirnwellenfrequenzen auswirken, wurde anhand quantitativ topographischer EEG vor und vier Stunden nach der Einnahme untersucht. Bei den Patienten, die Oxybutynin erhalten hatten zeigte sich bei vier Frequenzbanden (theta, alpha 1, alpha 2 und beta 1) ein signifikanter Leistungsabfall. Hinge-

gen blieben die EEG unter Trosipiumchlorid und Tolterodin in fünf von sechs untersuchten Frequenzbanden unverändert. Nur vereinzelt wurde ein Leistungsabfall bei den Theta-Wellen registriert [3].

Insbesondere bei älteren Patienten kann der REM-Schlaf negativ beeinflusst werden

Die Einnahme von Antimuskarinika kann sich negativ auf die Schlafstruktur auswirken. Bei jungen gesunden Probanden wurde nach einmaliger Gabe von Oxybutynin im Schlaflabor eine signifikant verlängerte REM-Latenzzeit gegenüber Plazebo festgestellt, während Tolterodin und Trosipiumchlorid keinen derartigen Effekt hervorriefen [4].

Deutlicher machen sich substanzspezifische Unterschiede aber bei älteren Menschen ab 50 Jahren bemerkbar. Nach einmaliger Verabreichung von Oxybutynin oder Tolterodin war der REM-Schlaf jeweils signifikant beeinträchtigt. Mit Trosipiumchlorid erreichte die Veränderung allenfalls Plazebo-Niveau [5].

Offenbar gelangt Oxybutynin leichter als Tolterodin ins Gehirn. Mit dem Älterwerden läßt die Dichtigkeit der Blut-Hirn-Schranke aber nach, so daß beide Substanzen bei älteren Menschen zentralnervöse Effekte hervorrufen können.

Psychometrische Tests belegen Sicherheit einer Anticholinergika-Therapie

Bei einer möglichen Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit spielen Sicherheitsaspekte

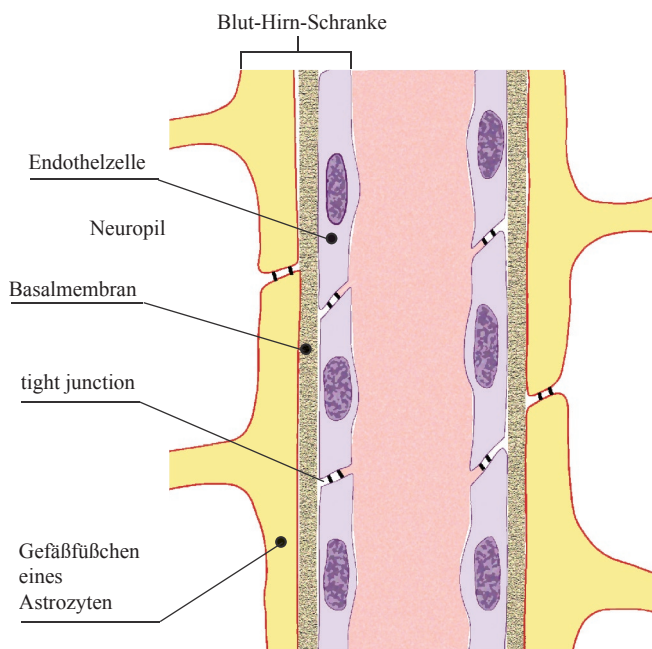


Abb.: Blut-Hirn-Schranke: Die Permeabilitätsbarriere setzt sich aus dem Kapillarendothel, der Basalmembran und Astrozytenfortsätzen zusammen. Letztere sind als platte Gefäßfüßchen ausgebildet, die sich um Kapillaren zu einer geschlossenen Hülle formieren (Membrana gliae limitans perivascularis). Die weitgehende Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke beruht im wesentlichen darauf, daß die Endothelzellen und die Astrozytenfortsätze jeweils durch sogenannte tight junctions (Zonulae occludentes) fest miteinander „verschweißt“ sind.

im Verkehr eine besondere Rolle. Diesbezügliche Tests mit jüngeren gesunden Probanden zur visuellen Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Vigilanz, motorischen Koordination und der Reaktionen unter Streßbedingungen ließen keine Verschlechterungen unter einer siebentägigen Medikation mit Tropiciumchlorid, Oxybutynin und Propiverin erkennen. Die Vigilanz betreffend zeichnete sich aber eine gewisse Überlegenheit für Tropiciumchlorid ab [6, 7].

Im Einklang mit der zu erwartenden Überwindung der Blut-Hirn-Schranke bzw. auch der Blut-Liquor-Schranke durch tertiäre Amine werden Schläfrigkeit bei einer Behandlung mit Oxybutynin in zwölf Prozent und mit Tolterodin in drei Prozent der Fälle angegeben. Hingegen liegen keine Berich-

te über Schläfrigkeit unter einer Behandlung mit Tropiciumchlorid vor. Dies wird durch die Ergebnisse einer großen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie unterstrichen: Bei den Probanden unterschiedlicher Altersgruppen, die Tropiciumchlorid einnahmen, wurde anhand der validierten Stanford Sleepiness Scale weder eine erhöhte Schläfrigkeit tagsüber festgestellt, noch waren andere negative Effekte am Zentralnervensystem nachweisbar [8].

ZNS-Relevanz in der klinischen Erfahrung

Aus einer Reihe von Fallberichten über schwerwiegende zentralnervöse Nebenwirkungen unter einer Therapie der überaktiven Blase bei Anwendung verschiedener anti-

muskarinerg Substanzen läßt sich ebenfalls auf molekülspezifische Unterschiede schließen. Bei Anwendung von Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, wurden vielfältige neuropsychiatrische Veränderungen beschrieben. Keine derartigen Befunde liegen für die Substanz Darifenacin vor. Deren Selektivität für M3- gegenüber M1-Rezeptoren schützt möglicherweise vor zentralnervösen Nebenwirkungen [9].

Bei Patienten mit Krankheiten, aufgrund derer bereits ein cholinerges Defizit besteht, wie unter anderem bei der Parkinsonschen Krankheit, können sich die kognitiven Leistungen unter einer oralen Therapie mit Oxybutynin weiter verschlechtern. Unter Umständen kommt es sogar zur Auslösung eines schweren Parkinson-Syndroms [10].

Aus Holland wurden 17 Fälle publik gemacht, bei denen Patienten (Kinder und Erwachsene) nach vorschriftsmäßiger Behandlung mit Oxybutynin neuropsychiatrische Nebenwirkungen erlitten. Das Beschwerdespektrum umfaßte Halluzinationen, Psychosen, Konzentrationsschwierigkeiten, Orientierungsprobleme, Apathie, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Schläfrigkeit [11].

Beobachtungen, die darauf schließen lassen, daß die Blut-Hirn-Schranke im Alter durchlässiger wird, liegen von drei Patienten vor, die aufgrund von Gedächtnisstörungen Acetylcholinesterasehemmer einnahmen und zudem mit Tolterodin gegen überaktive Blase behandelt wurden. Hierbei schwächte sich die Wirkung des Demenzpräparates ab und die kognitiven Funktionen verschlechterten sich daraufhin dramatisch [12].

Literatur:

- [1] Drachman DA, Leavitt J. 1974. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging. *Arch Neurol* 30: 113-121.
- [2] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, et al. 2005. Drug with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID study. *Br J Clin Pharmacol* 59:143-151.
- [3] Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. 2001. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 41: 636-644.
- [4] Diefenbach K, Donath F, Maurer A, et al. 2003. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Invest* 23:395-404.
- [5] Diefenbach K, Arold G, Wollny A, et al. 2005. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged ≥ 50 years. *BJU Int* 95:346-349.
- [6] Herberg KW, Fügen I. 1997. Einfluß von Tropiciumchlorid, Oxybutynin-HCl und Propiverin-HCl auf sicherheitsrelevante Leistungen. *Geriatric Forschung* 7:77-83.
- [7] Herberg KW. 1999. Alltags- und Verkehrssicherheit unter Inkontinenz-Medikation: Neue Untersuchungen zum Sicherheitspotential urologischer Anticholinergika. *Med Welt* 50:217-222.
- [8] Staskin DR, Hammett MD. 2004. Effect of trospium chloride on somnolence and sleepiness in patients with overactive bladder. *Curr Urol Rep* 5:423-426.
- [9] Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. 2005. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 173: 493-498.
- [10] Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. 1997. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ* 315: 1363-1364.
- [11] t'Veld BA, Kwee-Zuiderwijk WJ, Puijtenbroek EP, Stricker BH. 1998. Neuropsychiatric adverse effects attributed to use of oxybutynin. *Ned Tijdschr Geneesk* 14:590-592.
- [12] Edwards KR, O'Connor JT. 2002. Risk of delirium with concomitant use of tolterodine and acetylcholinesterase inhibitors. *J Am Geriatr Soc* 50:1165-1166. *mk* ♦

Nach dem Vortrag „Anticholinergika und ZNS-Relevanz für die Therapie“ von Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher (Innsbruck) anlässlich der 9. Bamberger Gespräche „Der ältere Patient mit Blasenfunktionsstörungen – Sinnvolle Diagnostik und Therapie in der Praxis“ am 10. September 2005 in Bamberg.