

1 Anatomie und Physiologie der Gedächtnisfunktion

Ein funktionierendes Gedächtnis ist notwendig, um den Alltag bewältigen zu können. Aber auch für soziale und berufliche Interaktionen ist eine intakte Gedächtnisfunktion unabdingbar. An den Vorgängen des Lernens und Speicherns von Informationen sind eine ganze Reihe von Gehirnstrukturen beteiligt.

Definitionen

Lernen: Die Fähigkeit, durch Anleitung oder Erfahren neue Informationen oder Fertigkeiten zu erlangen.

Gedächtnis: Der Prozess, bei dem die durch Lernen erlangte Information gespeichert und wiedergefunden wird.

Wenn man etwas Neues lernt, verändert sich auch die Struktur des Gehirns.

Wenn eine Erfahrung Teil des Gedächtnisses werden soll, muss sie strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn hervorrufen. Die Fähigkeit des Gehirns zu solchen Veränderungen wird auch als Plastizität bezeichnet. Sie ist die Voraussetzung dafür, das Verhalten als Reaktion auf innere und äußere Reize verändern zu können.

Beim Lernen verändert sich die Vernetzung der einzelnen Nervenzellen im Gehirn.

1.1 Anatomische Grundlagen des Gedächtnisses

Am Lernen und Erinnern sind viele verschiedene Bereiche des Gehirns beteiligt.

Physiologisch gesehen können sich bei plastischen Veränderungen des Gehirns einzelne Neurone verändern (etwa durch die Bildung von bestimmten Proteinen oder die Ausbildung neuer Dendrite) oder die synaptische Verbindung von Neuronen untereinander.

Gedächtnisfunktionen sind in verschiedenen anatomischen Strukturen des Gehirns verankert (siehe Abb. 1.1). Dazu zählen etwa die Assoziationsareale der Frontal-, Parietal-, Okzipital- und Temporallappen, aber auch Teile des limbischen Systems (besonders Hippocampus und Amygdala) und das Zwischenhirn. Daneben können sich auch die sensorischen und motorischen Teile der Gehirnrinde verändern, wenn neue Fähigkeiten erlernt werden.

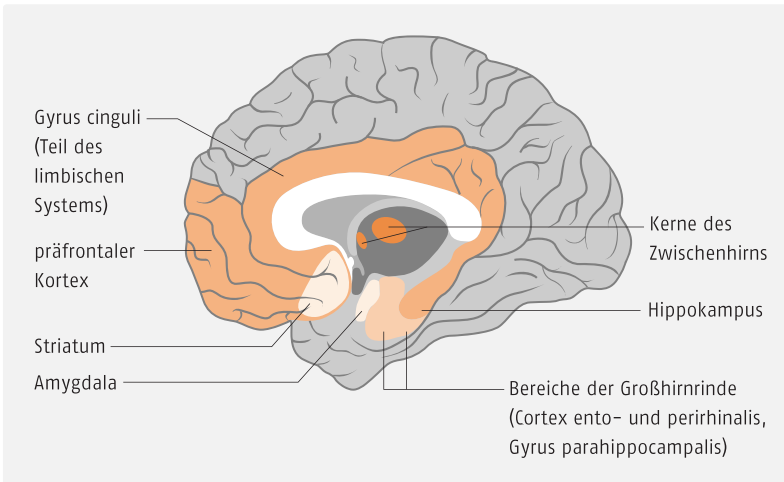


Abb. 1.1 Lokalisation der Gedächtnisleistung in den Gehirnstrukturen (Auswahl).
Modifiziert nach Gekle 2010

☞ Damit das Gedächtnis richtig funktioniert, müssen viele Bereiche des Gehirns zusammenarbeiten.

1.2 Funktionen des Gedächtnisses

Die Gedächtnisfunktionen lassen sich sowohl nach qualitativen Kategorien als auch nach den zeitlichen Stadien einteilen.

1.2.1 Qualitative Kategorien

Von ihrer Qualität her lassen sich die Gedächtnisleistungen in deklarative und nicht-deklarative Formen unterteilen. An diesen Formen sind unterschiedliche Gehirnstrukturen beteiligt (siehe Abb. 1.2).

Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis enthält Faktenwissen, das in der Regel in sprachlicher Form wiedergegeben (»deklariert«) werden kann. Man unterscheidet beim deklarativen Gedächtnis zwei Formen: Im semantischen Gedächtnis ist das Wissen von Zeichen, Symbolen oder Begriffen abgelegt. Das episodische Gedächtnis umfasst das Wissen von Ereignissen und persönlichen Erfahrungen. Die deklarativen Gedächtnisleistungen werden willentlich abgerufen.

☞ Es gibt verschiedene Arten von Gedächtnisleistungen: solche, die man bewusst abrufen kann, und solche, auf die man eher unbewusst zugreift.

☞ Fakten und Ereignisse werden im sogenannten »deklarativen Gedächtnis« abgelegt.

Nicht-deklaratives Gedächtnis

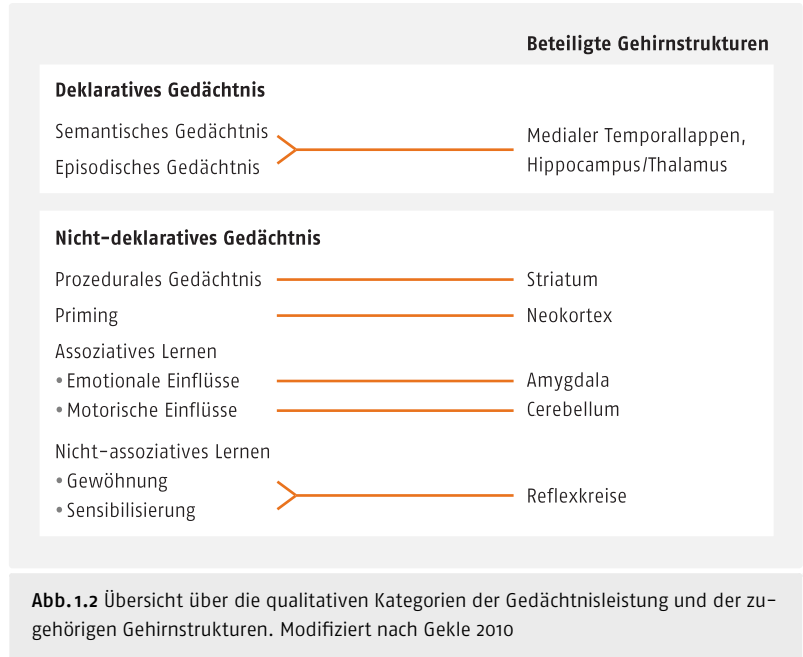
Das nicht-deklarative Gedächtnis umfasst Gedächtnisleistungen, die nicht willentlich abgerufen werden. Dazu gehört z. B. das prozedurale Lernen, also das Lernen von Fähigkeiten und Abläufen wie etwa dem Fahrradfahren. Auch das sogenannte Priming oder Bahnung (erhöhte Erkennungswahrscheinlichkeit von

☞ Gelernte Bewegungsmuster, etwa beim Sport oder beim Fahrradfahren, gehören zum »nicht-deklarativen Gedächtnis«.

☞ Dinge, an die man sich unbewusst erinnert, werden in anderen Bereichen des Gehirns gespeichert als solche, die man bewusst abrufen kann.

☞ Auch die Reaktion des Körpers auf äußere Einflüsse gehören zu den Lernvorgängen.

☞ Ein gesundes Ultrakurzzeitgedächtnis wird benötigt, um sich orientieren zu können.



wiederholt gezeigten Merkmalen) wird zu den nicht-deklarativen Gedächtnisleistungen gerechnet.


Weitere Formen des nicht-deklarativen Gedächtnisses sind das assoziative und das nicht-assoziative Lernen. Zum nicht-assoziativen Lernen gehören Vorgänge wie die Gewöhnung (Habituation). Dieser Begriff wird verwendet, wenn die Antwort auf einen reflexauslösenden Reiz abnimmt, je häufiger der Körper dem Reiz ausgesetzt ist. Aber auch der umgekehrte Fall, dass die Antwort auf einen Reiz zunehmend stärker wird (Sensibilisierung), wird als Form des nicht-assoziativen Lernens verstanden. Das assoziative Lernen wird auch als Konditionierung bezeichnet. Dabei wird ein Verhalten durch einen begleitenden Reiz erlernt bzw. verstärkt oder verringert.


1.2.2 Zeitliche Stadien


Die Gedächtnisfunktion lässt sich nach den Zeitabschnitten unterteilen, in denen Informationen wahrgenommen, verarbeitet, gespeichert und abgerufen werden (siehe Abb. 1.3).


Sensorisches Gedächtnis


Das sensorische Gedächtnis oder Ultrakurzzeitgedächtnis bestimmt die Fähigkeit, auf gerade stattfindende sensorische Eindrücke für einige Sekunden zu-

 Kommen Sie gut mit Ihren Medikamenten zurecht?

 Der Wirkstoff in diesen Tabletten ersetzt den Botenstoff, der in Ihrem Körper nicht mehr in ausreichendem Maß produziert wird.

 Die Tabletten verbessern sehr schnell Ihre Beweglichkeit.

 Der Arzt hat Ihnen zu Beginn der Behandlung eine niedrige Dosis verordnet. Sie wird im Laufe der Zeit gesteigert.

 Sie werden schnell merken, dass die Tabletten Ihre Beweglichkeit verbessern. Die maximale Wirkung wird aber vermutlich erst in ein paar Wochen zu spüren sein.

10.2.2 Wiederholungsverordnung

Bei einer Wiederholungsverordnung liegt der Schwerpunkt der Beratung auf den Erfahrungen des Patienten oder eventuell aufgetretenen Problemen bei der Anwendung, der Therapie oder dem Krankheitsverlauf. Auch sollte abgeklärt werden, ob der Patient weiteren Informationsbedarf hat. Auch bei langjähriger Arzneimittelanwendung lohnt es sich, einzelne Inhalte der Komplettberatung gezielt anzusprechen, denn erfahrungsgemäß gehen über einen längeren Zeitraum Informationen vergessen. Neue Kundenbroschüren oder Handzettel können ein guter Anknüpfungspunkt sein.

10.3 Beratung bei der Abgabe von Präparaten mit L-Dopa und einem Decarboxylase-Inhibitor

10.3.1 Wirkungsweise

Bei Parkinson wird das fehlende Dopamin in Form seiner Vorstufe L-Dopa (Levodopa) zugeführt, das im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und im zentralen Nervensystem durch Decarboxylierung in Dopamin umgewandelt wird. Damit die Decarboxylierung nicht bereits in peripheren Geweben stattfindet, wird L-Dopa mit einem polaren Decarboxylase-Inhibitor (Benserazid oder Carbidopa) kombiniert, der nicht zentral wirksam ist (siehe Abb. 10.1).

L-Dopa verbessert schnell die motorischen Symptome Akinese und Rigor. Probleme wie Sprechstörungen und Haltungsinstabilität sprechen dagegen nur schlecht auf L-Dopa an.

10.3.2 Handelspräparate und Indikationen

L-Dopa wird als Parkinson-Therapeutikum zu Beginn der Erkrankung vor allem bei älteren Patienten eingesetzt bzw. wenn eine schnelle Verbesserung der Symptomatik erwünscht ist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung erhalten praktisch alle Parkinson-Patienten L-Dopa, um die Symptome der Erkrankung kontrollieren zu können.

10.3.3 Dosierung und Einnahmehinweise

L-Dopa wird einschleichend dosiert. Unter ambulanten Bedingungen wird die L-Dopa-Therapie mit einer Dosis von 50 mg morgens begonnen. Im Abstand von drei Tagen wird die Dosis um jeweils 50 mg gesteigert bis zu einer Gesamtdosis von drei- bis viermal 100 mg täglich. In Ausnahmefällen können als Erhaltungsdosis auch dreimal 200 mg eingesetzt werden. Im stationären Bereich kann die Aufdosierung auch schneller erfolgen.

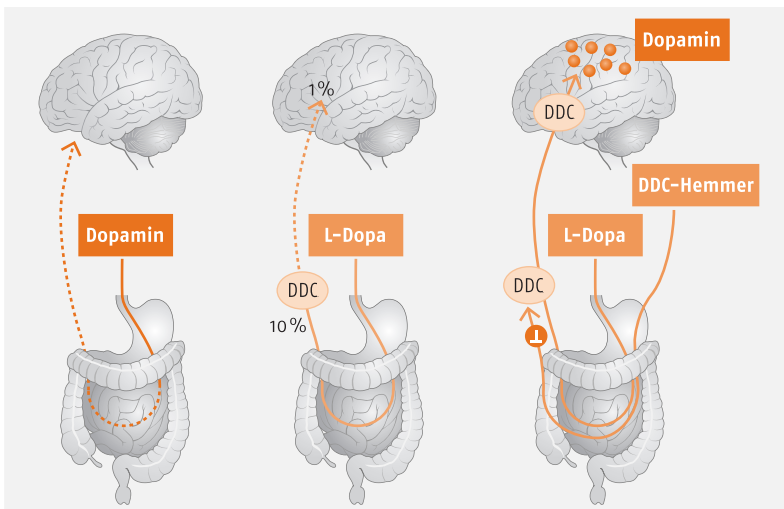
Bis die vollständige Wirkung der L-Dopa-Therapie einsetzt, können mehrere Wochen bis Monate vergehen. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung – bei den meisten Patienten nach spätestens 3–5 Jahren – kann die Wirkung von L-Dopa nachlassen oder unregelmäßig werden (Wirkungsfluktuationen).

Tab. 10.1 Handelspräparate L-Dopa + Decarboxylase-Inhibitor (Auswahl)

Wirkstoff	Darreichungsform	Handelspräparat
L-Dopa + Benserazid	Hartkapseln, Tabletten	Madopar [®] , Madopar [®] T, Levodopa comp. B STADA [®] , Levodopa/Benserazid-CT
	Retardkapseln	Madopar [®] Depot
	Tabletten zum Auflösen	Madopar [®] LT
L-Dopa + Carbidopa	Tabletten, Kapseln	Nacom [®] , Levo-C AL [®] , Levobeta [®] C
	Retardtabletten	Nacom [®] Retardtabletten, Levobeta [®] Retardtabletten, Levodopa-comp.-CT
	Gel zur intestinalen Anwendung	Duodopa [®]

☞ Diese Tabletten können Sie in einem Glas Wasser auflösen.

☞ Diese Tabletten setzen den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum frei.



☞ Durch den Zusatz kann der Wirkstoff dorthin gelangen, wo er wirken soll, nämlich im Gehirn.

Abb. 10.1 Funktionsweise von L-Dopa und DOPA-Decarboxylase (DDC)-Hemmer. Im Gegensatz zu Dopamin selbst kann L-Dopa die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Der Zusatz eines nur peripher wirksamen DDC-Hemmers verhindert die periphere Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin, das nicht ins ZNS gelangen kann. Da die verwendeten DDC-Hemmer die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen, kann L-Dopa im Gehirn von Dopadecarboxylasen zu Dopamin umgewandelt werden. Modifiziert nach Herdegen 2010

Dafür sind neben einer nachlassenden Speicherfähigkeit für Dopamin in den präsynaptischen Vesikeln auch die nachlassende Expression von postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren und die nachlassende Empfindlichkeit der Rezeptoren für Dopamin verantwortlich.

Benserazid und Carbidopa werden in der Regel in einer Dosierung von 25 mg pro 100 mg L-Dopa eingesetzt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass Sie sich trotz der Tabletten nicht besser bewegen können.

Praxistipp

Die Bioverfügbarkeit von L-Dopa ist deutlich reduziert, wenn Resorptionsstörungen im oberen Gastrointestinaltrakt vorliegen. Auch bei einer Infektion mit *Helicobacter pylori* kann L-Dopa nicht vollständig resorbiert werden. Wenn ein Parkinson-Patient nicht auf die L-Dopa-Therapie anspricht, sollten diese Faktoren untersucht werden. Ob das Gehirn auf L-Dopa reagiert, kann mit Hilfe des L-Dopa-Tests bzw. des Apomorphin-Tests festgestellt werden (siehe Kap. 9.3.1).

Bitte nehmen Sie die Tabletten eine halbe Stunde vor dem Essen ein.

Es geht vielen Parkinson-Patienten so, dass die Wirkdauer der Tabletten im Laufe der Zeit abnimmt. Sie können mit Ihrem Arzt sprechen, ob er Ihnen nicht ein länger wirkendes Präparat verschreiben kann.

Diese Tabletten wirken sehr schnell. Sie sollen sie zusätzlich zu den etwas langsamer wirkenden Tabletten einnehmen.

Präparate mit L-Dopa und einem Decarboxylase-Inhibitor stehen als nicht-retardierte und retardierte Darreichungsformen zur Verfügung. Für die Kombination L-Dopa und Benserazid ist auch eine dispersible Tablette zur Herstellung einer Suspension auf dem Markt.

Präparate mit L-Dopa werden 30 Minuten vor einer Mahlzeit bzw. 90 Minuten nach der Mahlzeit eingenommen, da gleichzeitige Nahrungsaufnahme das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption beeinträchtigt.

Die Wirkung tritt nach etwa 30 bis 60 Minuten ein und hält zu Beginn der Therapie vier bis fünf, gelegentlich auch bis zu acht Stunden an. Je weiter die Erkrankung voranschreitet, desto schneller nimmt die Wirkdauer ab. L-Dopa hat nur eine kurze Plasma-Halbwertszeit von etwa ein bis zwei Stunden. Zu Beginn der Erkrankung kann das entstandene Dopamin jedoch in den präsynaptischen Vesikeln gespeichert werden, so dass die biologische Halbwertszeit mit drei bis vier Stunden länger ist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung sinkt jedoch die Speicherkapazität für Dopamin, so dass sich auch die Halbwertszeit verringert.

Bei den schnell wirksamen dispersiblen Arzneiformen wird die maximale Plasmakonzentration schneller erreicht als mit normalen Tabletten oder Kapseln. Sie werden daher als Zusatz- oder Notfallmedikation für solche Patienten eingesetzt, bei denen die Wirkung nur sehr langsam eintritt oder bei denen am frühen Morgen bzw. nachmittags eine Akinese auftritt. Der Patient lässt die auflösbare Tablette in einem Glas Wasser zerfallen und trinkt die Suspension sofort. In Lösung ist der Wirkstoff maximal 90 Minuten stabil.

Praxistipp

Besonders die dispersiblen Formen sollten immer in der Originalpackung aufbewahrt werden, da sie empfindlich gegen Licht und Feuchtigkeit sind.

Die retardierten L-Dopa-Präparate werden zur Therapie der nächtlichen Akinese eingesetzt und zur Vermeidung von Fluktuationen im therapeutischen Ansprechen. Die Dosierung wird individuell für den Patienten bestimmt. Um eine lange Wirksamkeit (wirksame Plasmaspiegel über sechs bis acht Stunden nach der Einnahme) und gleichzeitig einen schnellen Wirkungseintritt zu bekommen, können retardierte und nicht-retardierte L-Dopa-Präparate gleichzeitig eingenommen werden. Das hat besonders für die erste Dosis des Tages Vorteile.

Die retardierten Präparate dürfen nicht gekaut werden, um den Retardierungsmechanismus nicht zu zerstören. Auch bei den Retardpräparaten sollte ein Abstand zu den Mahlzeiten eingehalten werden.

Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung kann für Patienten mit starken Wirkungsfluktuationen als letzte Lösung L-Dopa auch als Dauerinfusion in den Dünndarm angewendet werden. Dazu wird durch die Haut eine Sonde in das Jejunum gelegt, über die L-Dopa kontinuierlich verabreicht wird.

Während der Behandlung mit L-Dopa sollte der Arzt regelmäßige Leber- und Nierenfunktion sowie das Blutbild des Patienten kontrollieren. Bei einem vorhergehenden Herzinfarkt, Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße und Herzrhythmusstörungen werden Kontrollen von Kreislauf und EKG empfohlen. Leidet der Patient unter einem Weitwinkelglaukom, sollte er den Augeninnendruck regelmäßig beim Augenarzt kontrollieren lassen. Für Diabetiker ist es bei einer Therapie mit L-Dopa wichtig, die Blutzuckerwerte häufiger zu messen und die Medikation bei Bedarf entsprechend anzupassen.

10.3.4 Neben-, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Nebenwirkungen

Bei der L-Dopa-Therapie können motorische Therapiekomplikationen, vor allem Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung bzw. nach Langzeitbehandlung auftreten.

Daneben kommt es besonders zu Beginn der Therapie sehr häufig zu Übelkeit und Brechreiz. Diese Beschwerden lassen sich lindern, wenn L-Dopa mit etwas (proteinfreier) Nahrung, etwa Keksen oder Zwieback, bzw. Flüssigkeit eingenommen wird. Auch eine langsame Dosissteigerung kann die Nebenwirkung abmildern.

Die gelegentlich auftretende orthostatische Hypotonie verschwindet durch eine Dosisreduktion. Außerdem sind neuropsychiatrische Nebenwirkungen bekannt, z. B. eine dopaminerg-induzierte Psychose. Depressionen können

☞ Diese Tabletten sind sehr empfindlich gegen Feuchtigkeit.

☞ Diese Tabletten haben einer längere Wirksamkeit als das Medikament, das Sie vorher bekommen haben. Deshalb müssen Sie es nur zweimal am Tag einnehmen.

☞ Damit die Tabletten richtig wirken, dürfen Sie sie nicht zerkauen.

☞ Der Arzt hat Ihrem Mann diese Therapie vorgeschlagen, weil die Tabletten nicht gleichmäßig genug gewirkt haben.

☞ Bitte gehen Sie regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen beim Arzt.

☞ Es ist ein bekanntes Problem, dass die Beweglichkeit im Verlauf eines Tages stark schwanken kann.

☞ Wenn Sie zur Einnahme einen Keks essen, können Sie die Übelkeit abmildern.

☞ Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Ihre Beschwerden. Er kann prüfen, ob eine Veränderung der Dosierung sinnvoll ist.

Wenn Sie durch die Tabletten müde werden, sollten Sie nicht selbst Auto fahren.

Ich würde gerne mit Ihrem Arzt über das verordnete Mittel gegen die Übelkeit sprechen. Es verträgt sich nicht mit Ihren Parkinson-Medikamenten.

Bitte nehmen Sie die Eisentabletten mindestens zwei Stunden vor oder nach den Parkinsonmitteln ein.

Wenn Sie das Medikament zum Essen einnehmen, kann Ihr Körper den Wirkstoff nicht so gut aufnehmen.

sowohl Teil des Krankheitsbildes (siehe Kap. 9.2.3) als auch Nebenwirkung einer Therapie mit L-Dopa sein. Bei psychischen Veränderungen sollte der Patient daher unbedingt seinen Arzt kontaktieren.

Schläfrigkeit, exzessive Tagesmüdigkeit oder plötzliche Schlafattacken sind zwar sehr seltene Nebenwirkungen, sind aber im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen möglicherweise lebensgefährlich. Hier sollte der Arzt prüfen, ob die Dosis reduziert werden kann. Apotheker und PTA sollten den Patienten über die Nebenwirkungen aufklären und darauf hinweisen, dass er nicht Auto fahren darf, wenn diese Nebenwirkungen bei ihm auftreten.

Wechselwirkungen

L-Dopa darf nicht mit Dopamin-Antagonisten (wie Alizaprid, Metoclopramid, Tiaprid) eingenommen werden, da diese Arzneistoffe sich aufgrund ihres Wirkungsmechanismus gegenseitig abschwächen. Wenn ein Antiemetikum notwendig ist, stellt Domperidon eine bessere Alternative zu Metoclopramid dar, da es nicht zentral wirkt. Bei der gleichzeitigen Behandlung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern (z. B. Tranylcypromin) droht eine Blutdruckkrise, da der Abbau von Dopamin massiv gehemmt wird. Deshalb ist ein Abstand von mindestens zwei Wochen zwischen den Medikamenten notwendig. Wenn eine Behandlung mit Antidepressiva erforderlich ist, können trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden.

Zwei- und dreiwertige Eisensalze hemmen die Resorption von L-Dopa durch die Bildung von Chelaten. Deshalb sollte ein Abstand von mindestens zwei Stunden zwischen der Einnahme der Substanzen liegen.

Die Resorption von L-Dopa wird ebenfalls durch neutrale Aminosäuren gestört, da die Moleküle um Transporter in der Darmwand und der Blut-Hirn-Schranke konkurrieren. Deshalb sollte L-Dopa nicht zusammen mit einer proteinreichen Mahlzeit eingenommen werden.

Kontraindikationen

L-Dopa darf nicht verordnet werden bei schweren Überfunktionen der Schilddrüse, Tachykardien und Phäochromozytom (Tumor des Nebennierenmarks mit erhöhter Produktion von Catecholaminen). Ebenfalls kontraindiziert ist der Wirkstoff bei schweren Stoffwechsel-, Herz-, Leber-, Nieren und Knochenmarkserkrankungen, Engwinkelglaukom oder Psychosen. Die Behandlung mit Reserpin oder nicht-selektiven MAO-Hemmern stellt auch eine Kontraindikation dar.