

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Ist die Liquorgängigkeit von
Anticholinergika von klinischer
Relevanz?**

Madersbacher H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 6-7

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



IST DIE LIQUORGÄNGIGKEIT VON ANTICHOLINERGIKA VON KLINISCHER RELEVANZ?

IST DIE LIQUOR-
GÄNGIGKEIT VON
ANTICHOLINERGIKA
VON KLINISCHER
RELEVANZ?

Vergleichsweise wenig beachtet wurde bisher die Möglichkeit zentralnervöser Nebenwirkungen von Anticholinergika, obwohl cholinerge Neuronen für die kognitiven Funktionen des Gehirns, insbes. für das Gedächtnis, eine wesentliche Rolle spielen. Bereits 1980 wurde nachgewiesen, daß jüngere Probanden, die Scopolamin, eine nicht selektive antimuskarinerge Substanz, erhielten, in ihren kognitiven Leistungen deutlich auf das Niveau älterer Menschen abfielen [1]. In der kürzlich veröffentlichten Paquid-Studie [2] nahmen 13,7 % der über 70-jährigen zumindest ein Medikament mit anticholinergen Eigenschaften ein; die kognitiven Eigenschaften dieser Gruppe lagen deutlich unter jener, die keine derartigen Substanzen zu sich nahm. Tatsächlich ist die „anticholinerge Belastung“ in der älteren Bevölkerung groß. Von den 25 am häufigsten für diese Altersgruppen verschriebenen Medikamenten haben 14 direkte oder indirekte anticholinerge Nebenwirkungen [3]. Dazu kommt, daß die gerade bei älteren Menschen über 70 vorhandenen Komorbiditäten (altersbedingte Gedächtnisstörungen bis zum Morbus Alzheimer, Parkinson'sche Erkrankung, Diabetes mellitus Typ II, multiple Sklerose, Alkoholkrankung, ...) häufig mit kognitiven Defiziten einhergehen. Die Prävalenz von Gedächtnisstörungen und die von Symptomen der überaktiven Blase gehen parallel, bei beiden kommt es zu einer deutlichen altersbedingten Zunahme [4, 5].

Für den Arzt bedeutet dies, bei älteren Patienten mit behandlungsbedürftigen Symptomen der hyperaktiven Blase daran zu denken, daß ein Teil der Betroffenen bereits aus anderer Indikation Medikamente mit anticholinergen Effekten erhält, es sich zudem um eine Patientengruppe handelt, bei der das Risiko für kognitive Dysfunktionen hoch ist, und Anticholinergika möglicherweise diese kognitive Dysfunktion verstärken.

DIE BLUT-HIRN-SCHRANKE – AKTIVE UND PASSIVE TRANSPORTMECHANISMEN

Ob Anticholinergika zentralnervöse Nebenwirkungen verursachen, hängt davon ab, ob und in welchem Ausmaß sie die Blut-Hirn-Schranke passieren bzw. im Hirn verbleiben, sowie davon, ob sie an die im Gehirn vorhandenen M1-Rezep-

toren gebunden werden und diese dadurch blockieren. Die Blut-Hirn-Schranke besteht auf der einen Seite aus mikrovaskulären Endothelzellen, auf der anderen Seite aus Astrozyten, Perizyten und Mikroglia.

Ob und inwieweit eine Substanz passiv diese Blut-Liquorschranke überwindet, hängt in erster Linie von ihren physikalischen Eigenschaften wie Lipidlöslichkeit, elektrischer Ladung und der Molekülgröße ab. Die Blut-Hirnschranke ist jedoch nicht nur eine semipermeable Membran, sondern sie hat ausgeprägte dynamische Eigenschaften. Sie verfügt über eine Reihe von aktiven Transportsystemen wie P-Glykoprotein, ABS-Transporter und anorganische Anionentransporter, die Substanzen wie die Anticholinergika in das Hirn hinein und wieder heraus transportieren können, wobei diese Funktionen nur zum Teil geklärt sind [6].

Darüberhinaus stellt sich die Frage, ob und inwieweit Substanzen, die in das Gehirn diffundieren, an M1-Rezeptoren gebunden werden bzw. diese blockieren. Daß M1-Rezeptoren eine wesentliche Rolle für kognitive Funktionen, insbes. für das Gedächtnis, haben, zeigen Untersuchungen an M1-knocked-out-Mäusen, die in ihren kognitiven Funktionen offensichtlich deutlich gestört sind [7].

MESSUNG VON ZENTRALNERVÖSEN NEBENWIRKUNGEN

Zur Messung von zentralnervösen Nebenwirkungen von Medikamenten eignen sich: (a) EEG-Studien, (b) REM-Schlafstudien, (c) psychometrische Tests und (d) nicht zuletzt auch histologische post mortem-Untersuchungen am Gehirn.

a. Studien unter Verwendung des quantitativ topographischen EEG [8, 9]

Durch Anticholinergika ließen sich in sehr unterschiedlichem Ausmaß deutliche Leistungsunterschiede im Vergleich zu Placebo nachweisen, die von normalen Veränderungen im Rahmen der zirkadianen Rhythmik des EEG deutlich abzugrenzen sind. Oxybutynin führte zu einer statistisch signifikant niedrigen Leistung im Theta-, $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - und $\beta 1$ -Bereich, wobei die Veränderungen nach repetitiver Gabe noch deutlicher ausge-

prägt als nach einmaliger Gabe waren. Hingegen zeigten die EEG-Leistungskurven nach Tolterodin und Trosipiumchlorid keine relevanten Abweichungen von der Placebokurve. Unerwünschte Ereignisse, die als zentralnervös einzustufen sind, wie Müdigkeit, Konzentrationschwäche und Schwindel, traten in der Oxybutyningruppe deutlich häufiger auf als unter Trosipium und Tolterodin.

b. (REM-) Schlafstudien [10, 11]

Es wurde untersucht, ob sich nach einmaliger Gabe Oxybutynin, Tolterodin und Trosipiumchlorid von Placebo hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Struktur des Schlafes, insbes. des REM-Schlafes, sowie in ihrer Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten, gemessen bei jungen und älteren (> 50 Jahre) Probanden, unterscheiden. Bei jüngeren Probanden war die REM-Latenz unter Oxybutynin im Vergleich zu Placebo, Trosipiumchlorid und Tolterodin signifikant verlängert, Trosipiumchlorid und Tolterodin unterschieden sich in diesen Parametern nicht von Placebo. In einer zweiten Studie mit Probanden im Alter von über 50 Jahren führten Oxybutynin und Tolterodin zu einer signifikanten Verkürzung des REM-Schlafes und zur Verlängerung der REM-Latenzzeit im Vergleich zu Placebo, unter Trosipiumchlorid waren sie mit Placebo vergleichbar.

c. Psychometrische Tests

In zwei randomisierten Doppelblindstudien [12, 13] bei gesunden Probanden im Alter zwischen 35 und 70 Jahren führten Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin und Trosipiumchlorid in therapeutischer Dosierung, über 7 Tage eingenommen, zu keiner Leistungsbeeinträchtigung bzgl. Verkehrssicherheit. Allerdings waren die Testergebnisse unter Trosipiumchlorid und Placebo in vielen Fällen signifikant günstiger als unter Tolterodin, Propiverin und Oxybutynin. In einer ähnlichen, ebenfalls placebokontrollierten Studie zeigt sich mit Propiverin keine Beeinträchtigung der ZNS-Funktionen hinsichtlich Sicherheit im täglichen Leben [14].

Alle diese Studien wurden an gesunden Probanden, nicht jedoch an älteren, multimorbiden Patienten durchgeführt. Betreffend Trosipium liegen die Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit überaktiver Blase vor. Sie zeigen, daß

bei Auswertung der Stanford Sleepness Scale (SSS) kein Unterschied zwischen Trospium und Placebo bestand [15].

d. Histologische post-mortem Untersuchungen

Perry et al. [16] fanden in Gehirnen von verstorbenen Patienten mit gesichertem Morbus Parkinson bei solchen, die über 2 Jahre mit anticholinergen Substanzen behandelt wurden, eine 2,5-fach höhere Häufigkeit von amyloiden Plaques, wie man sie auch beim M. Alzheimer findet, im Vergleich zu solchen, die entweder nicht oder nur kurzzeitig anticholinerg behandelt wurden. Es handelt sich um die erste derartige Untersuchung. Die Ergebnisse sind äußerst bemerkenswert und hätten, wenn sie auch in weiteren Studien bestätigt werden, Auswirkungen auf die Langzeitanwendung (Indikation) anticholinergischer Substanzen bei älteren Menschen.

KLINISCHE BERICHTE

Über Oxybutynin gibt es in der Literatur eine Reihe von Berichten [17–20] über kognitive Beeinflussungen bei Patienten aller Altersgruppen, wobei Schläfrigkeit auch im Beipackzettel angeführt wird, was aufgrund Eindringens von Oxybutynin in das ZNS nicht überraschend ist. Was die neuere Applikationsart in Form des Oxybutyninpflasters betrifft, so sind weniger zentralnervöse Nebenwirkungen vorstellbar, da in diesem Fall das Oxybutynin nicht den First-Pass-Weg über die Leber nimmt. Eine endgültige Beurteilung ist jedoch nur nach Vorliegen weiterer Studien möglich.

Von Tolterodin wird berichtet, daß es bei älteren Menschen, die wegen einer Gedächtnisstörung bereits Cholinesterase-Hemmer erhielten, innerhalb kurzer Zeit zu deliranten Zuständen kam, die nach Absetzen des Medikamentes wieder abklangen [21]. Derartige Beobachtungen lassen annehmen, daß im Alter die Blut-Liquorschranke durchlässiger wird und deshalb Substanzen wie Tolterodin, das bei jungen Probanden offensichtlich kaum in das ZNS diffundierte, dies im Alter sehr wohl tun können.

Diese Beobachtungen wurden bei Patienten gemacht, die wegen ihrer Gedächtnisstörungen Cholinesterasehemmer einnah-

men: Bei einer Komedikation mit einem Acetylcholinesterasehemmer und einem Anticholinergikum wie Tolterodin kann es aufgrund der entgegengesetzten Wirkung zu einer Abschwächung des Demenzpräparates, und wie die o.g. Beobachtungen zeigen, auch zu einer dramatischen Verschlechterung der kognitiven Funktionen kommen. Liquorgängige Anticholinergika sollten daher bei älteren Patienten mit großer Vorsicht eingesetzt werden und als Komedikation bei Patienten, die Acetylcholinesterase-Hemmer wegen ihrer Gedächtnisstörung erhalten, vermieden werden.

Schläfrigkeit als Folge von Anticholinergika wird bei Oxybutynin in 12 %, bei Tolterodin in 3 % angegeben, unter Trospium wurde sie bisher nicht beschrieben.

Bezüglich Solifenacin und ZNS-Nebenwirkungen liegen keine Daten vor. Was das Darifenacin betrifft, so hat eine Studie bei 129 Patienten im Alter von über 75 Jahren gezeigt, daß nach 2-wöchiger Behandlung in verschiedenen Dosierungen kein Effekt auf die kognitiven Funktionen festgestellt wurde [22]. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, daß Darifenacin als tertiäres Amin aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften zwar leicht in das ZNS diffundiert, offensichtlich aber dadurch, daß es eine Selektivität für M3 über M1 hat, weniger an die entsprechenden Rezeptoren im Gehirn gebunden wird und deshalb keine klinisch nachweisbaren ZNS-Nebenwirkungen verursacht.

ZUSAMMENFASSUNG

Anticholinergika können potentiell signifikante ZNS-Nebenwirkungen haben, abhängig davon, ob sie die Blut-Liquorschranke passive oder aktiv passieren bzw. ob sie im Gehirn verbleiben; weiters, wenn die Blut-Liquorschranke defekt wird und/oder wenn die Substanz die M1-Rezeptoren blockiert.

- Oxybutynin verändert das EEG und die Schlafphysiologie und verschlechtert die Leistungen in neuropsychologischen Tests.
- Tolterodin kann bei älteren Menschen, die Cholinesterasehemmer einnehmen, zum Delirium führen.
- Bezüglich Solifenacin gibt es keine

Studien zu zentralnervösen Nebenwirkungen.

- Trospium passiert normalerweise die Blut-Liquorschranke nicht, führt deshalb auch zu keinen ZNS-Nebenwirkungen und ist diesbezüglich vergleichbar mit Placebo.
- Darifenacin penetriert in das ZNS, durch seine geringe Bindung an M1-Rezeptoren scheinen die Nebenwirkungen jedoch gering zu sein.

Anticholinergika können, wenn sie in das ZNS gelangen, die Acetylcholinaktivität des Gehirnes vermindern. Insbesondere ältere Patienten sind hierfür aufgrund der altersbedingten Abnahme von Acetylcholin anfällig und können mit einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten reagieren. ZNS-Nebenwirkungen der Anticholinergika werden oft nicht als solche erkannt, sondern Komorbiditäten zugeordnet.

Liquorgängige Anticholinergika sollten daher bei älteren Patienten mit großer Vorsicht eingesetzt werden und als Komedikation bei solchen, die bereits Acetylcholinesterasehemmer erhalten, vermieden werden.

Literatur:

1. Drachman DA et al. *Neurobiol Aging* 1980; 1: 39–43.
2. Lechevallier-Michel et al. *Br J Clin Pharmacology* 2004; 59: 143–51.
3. Tune LE et al. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1393–4.
4. Crook et al. *Dev Neuropsychol* 1993; 103–13.
5. Milsom et al. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.
6. Fricker G, Miller DS. *Pharmacology* 2004; 70: 169–76.
7. Anagnostaras et al. *Nat Neurosci* 2003; (suppl G): 51–8.
8. Pietzko et al. *J Clin Pharmacol* 1994; 47: 337–43.
9. Todorova et al. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636–44.
10. Diefenbach K et al. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 395–404.
11. Diefenbach K et al. *BJU Internat* 1994; 95: 346–9.
12. Herberg & Fügen. *Geriatric Forschung* 1997; 7: 77–83.
13. Herberg WK. *Die Medizinische Welt* 1999; 50: 217–22.
14. Kluge et al. *ICS Annual Meeting* 1996.
15. Staskin et al. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 423–6.
16. Perry et al. *Ann Neurology* 2003; 54: 235–8.
17. Donnellan C et al. *BMJ* 1977; 315: 1363–4.
18. Valsecia ME et al. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 506.
19. In T'Veld BA et al. *Ned. Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 590–2.
20. Dmochowski et al. *Urology* 2003; 62: 237–42.
21. Edwards KR, O'Connor JJ. *JAGS* 2002; 50: 1165–6.
22. Lipton et al. *J Urol* 2005; 173: 493–8.

Korrespondenzadresse:

HR Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher
Neurologische Universitätsklinik
Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: Helmut.Madersbacher@tilak.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)