

L-Dopa in Arzneipflanzen und deren Anwendung für Parkinson-Patienten – Stand des Wissens



Klaus Peter Latté

Einleitung

Morbus Parkinson ist nach der Demenzerkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung; etwa 1 Prozent der über 60-Jährigen und 3 Prozent der über 80-Jährigen sind von dieser Erkrankung weltweit betroffen (1). In bestimmten Hirnarealen, der Substantia nigra und im Striatum, nimmt im Krankheitsverlauf die Dopaminkonzentration ab, was zu motorischen Störungen (Rigor, Tremor, Hypokinese/Akinese), vegetativen Symptomen und psychischen Störungen führt (1).

Dopamin kann nicht die Blut-Hirn-Schranke durchqueren und ist somit als Arzneistoff zur Behandlung der Symptome des Morbus Parkinson ungeeignet. Medikamentös werden folgende Arzneistoffe eingesetzt: (a) L-Dopa (syn. Levodopa; *Abbildung 1*), das die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und im Gehirn durch Decarboxylierung in Dopamin umgewandelt wird; um eine Decarboxylierung ausserhalb des Gehirns (das heisst in der Peripherie) mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen zu verhindern, wird L-Dopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer kombiniert; (b) Dopaminagonisten (z.B. Lisurid, Ropinirol, Pramipexol), die an Dopaminrezeptoren im Gehirn wirken und die Wirkung von Dopamin «nachahmen»;

(c) Stoffe, die die Dopaminmetabolisierung im Gehirn verzögern, das heisst Monoaminoxidase-B-Inhibitoren (Selegilin, Rasagilin) oder Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (Entacapone); (d) Inhibitoren der Dopamingegenspieler, das heisst Acetylcholin-Rezeptor-Antagonisten (Biperiden, Procyclidin) oder N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten (Amantadin, Budipin).

Bis vor Kurzem wurde L-Dopa als sogenannter «Goldstandard» für die symptomatische Therapie des Morbus Parkinson angesehen, da es von allen Wirkstoffen zur Behandlung der Symptome am wirksamsten ist. Die langfristige Einnahme von L-Dopa führt jedoch zu einem Wirkungsverlust und zu motorischen Störungen bei fast allen Patienten (2). Daher hat es insbesondere in den letzten Jahren verschiedene Versuche gegeben, eine verträglichere Form von L-Dopa zu finden (3). Einer der Ansätze konzentriert sich auf L-Dopa-haltige Pflanzen, da L-Dopa ursprünglich aus *Vicia faba*, der Ackerbohne, 1910/1911 von T. Torquati beziehungsweise 1913 von M. Guggenheim isoliert wurde (4–6).

L-Dopa aus *Vicia faba*

Vicia faba (*Abbildung 2*) aus der Familie der Fabaceae enthält L-Dopa in den Samen und Hülsen in Mengen von 0,25 bis 0,5 Prozent (7), daneben essenzielle Aminosäuren und Proteine (8).

In Fallberichten wurde über die Wirkung nach Verzehr von frischen, grünen Hülsen und getrockneten Samen von *Vicia faba*, gekocht in Olivenöl, in Mengen von dreimal täglich 250 g über einen Zeitraum von einem bis mehreren Monaten berichtet. Hierbei wurde eine Verbesserung der Parkinson-Symptome, speziell eine Verlängerung der «On-Zeit» (Zeiten guter Beweglichkeit) und eine Reduktion der «Off-Zeit» (Hypokinese, Akinese), beobachtet; zudem

konnte die Dosis der gleichzeitig eingenommenen Parkinson-Medikation reduziert werden (9). Zuvor hatten bereits Kempster et al. 1993 in einer offenen, vergleichenden Crossover-Studie an 6 Patienten die Wirkung von gekochten frischen *Vicia-faba*-Hülsen untersucht. Die Patienten erhielten 100 bis 200 g der gekochten Hülsen (entspricht ca. 250–500 mg L-Dopa) in Kombination mit 25–50 mg Carbidopa oder als Vergleich 100 mg «synthetisches» L-Dopa in Kombination mit 25 mg Benserazid oder Carbidopa. In beiden Be-

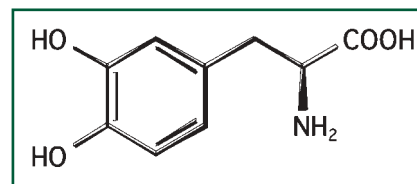


Abbildung 1: Strukturformel von L-Dopa (syn. Levodopa)



Abbildung 2: *Vicia faba*. Abbildung aus O.W. Thomé: Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz, 1885.

handlungsgruppen war die Dauer der «On-Zeiten» und «Off-Zeiten» vergleichbar (7). In einer weiteren Studie am Menschen wurde in einem offenen, vergleichenden Studiendesign die Wirkung von 250 g gekochten Samen von *Vicia faba* nach Einmalgabe in Vergleich zu 125 mg L-Dopa in Kombination mit 12,5 mg Carbidopa untersucht. Signifikante Verbesserungen der motorischen Symptome wurden für beide Behandlungsgruppen berichtet (10). Der Vergleich pharmakokinetischer Parameter ergab, dass nach Einnahme der gekochten Samen von *Vicia faba* die maximale Konzentration (C_{max}) von L-Dopa etwas geringer war als nach Einnahme von «synthetischem» L-Dopa, während die Bioverfügbarkeit (AUC) und der Zeitpunkt, bis die maximale Plasmakonzentration von L-Dopa erreicht war (T_{max}), ähnlich waren (10).

Die Anwendung von *Vicia faba* wird begrenzt durch Begleitstoffe in den Samen beziehungsweise Hülsen, da nach Einnahme Favismus (genetisch bedingte Form einer hämolytischen Anämie), Lathyrismus (Neurotoxizität aufgrund Nitril-haltiger Aminosäuren) oder eine akute Anämie auftreten können (8).

In einer weiteren Studie am Menschen wurde die Wirkung von *Vicia-faba*-Sprossen bei sieben Parkinson-Patienten im Vergleich zu der Wirkung von «synthetischem» L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmer nach einmaliger Gabe untersucht (11). Sprossen, die 13 Tage alt waren (Tag 9 nach der Keimung), enthielten etwa 3 bis 5 Prozent L-Dopa (bezogen auf das Trockengewicht). In der *Vicia-faba*-Gruppe wurden wie in der L-Dopa-Gruppe signifikante Verbesserungen motorischer Symptome bei guter Verträglichkeit beobachtet (11). Mögliche Begleitstoffe, die zu unerwünschten Wirkungen führen könnten, sind in den Sprossen in weit geringeren Mengen enthalten als in den Samen oder den Hülsen von *Vicia faba* (12).

L-Dopa aus *Mucuna pruriens*

Mucuna pruriens var. *pruriens*, die Juckbohne aus der Familie der Fabaceae, stammt aus Indien und ist bereits seit Jahrtausenden im indischen Ayurveda bekannt (Abbildung 3). Die Samendroge enthält L-Dopa in Mengen von 5 bis 6 Prozent, daneben Tetrahydroisochinolone, Tryptamin-derivate (Abbildungen 1 und 4) sowie Protein, Fettsäuren und Stärke (6, 13). Tierexperimentelle Studien belegen eine

hohe Wirksamkeit von *Mucuna-pruriens*-Extrakten in verschiedenen etablierten Tiermodellen für Morbus Parkinson (6, 13; *Kasten 1*). Ab 1978 wurden erste Versuche an Morbus-Parkinson-Patienten durchgeführt, und zwar zunächst in einer offenen Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von durchschnittlich 20 Monaten (14). Die Patienten nahmen in steigender Dosierung bis zu 60 g *Mucuna-pruriens*-Pulver pro Tag ein (entsprechend ca. 3 g L-Dopa). Hierbei konnte eine signifikante Verbesserung der Krankheitssymptome beobachtet werden, zudem war die Verträglichkeit gut. In einer weiteren offenen Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen in einer Dosierung von durchschnittlich 45 g *Mucuna-pruriens*-Pulver (entspricht ca. 1,5 g L-Dopa) wurde die gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bestätigt (15).

In einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie wurde ein *Mucuna-pruriens*-Extrakt (Dosierung von 15 oder 30 g *Mucuna-pruriens*-Pulver, entsprechend etwa 1 beziehungsweise 2 g L-Dopa pro Tag) im Vergleich zu «synthetischem» L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmer (200 mg L-Dopa + 50 mg Carbidopa) nach Einmalgabe untersucht. Hierbei wurde für den *Mucuna-pruriens*-Extrakt wiederum eine hohe Wirksamkeit ermittelt (16). Pharmakokinetische Parameter für L-Dopa aus *Mucuna pruriens* und für «synthetisches» L-Dopa waren vergleichbar. In dieser Studie wurden – wie in einer weiteren pharmakokinetischen Studie – nur wenige und eher schwache Nebenwirkungen nach Einnahme des *Mucuna-pruriens*-Extraktes gemeldet (16, 17).

In-vitro-Untersuchungen zu *Mucuna pruriens* belegen antioxidative, entzündungs-



Abbildung 3: «*Dolichos pruriens*» (N.J. Frh. von Jacquin: *Selectarum stirpium Americanum historia*, 1780); «*Dolichos pruriens*» ist eine alte botanische Bezeichnung für *Mucuna pruriens*.

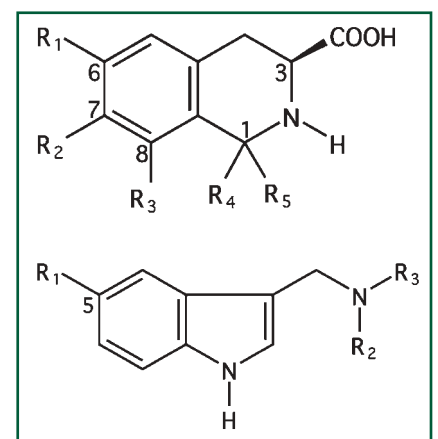


Abbildung 4: Strukturformeln von Tetrahydroisochinolinen und Tryptamin-derivaten aus *Mucuna pruriens*.

Kasten 1:

In-vivo-Studien zu *Mucuna pruriens* (nach 6, 13; Literatur siehe dort)

- ◆ Durch Haloperidol (Dopamin-D2-Antagonist) ausgelöste Katalepsie wird bei Ratten ausgeglichen.
- ◆ Halbseitige Läsion des Nigrostriatums bei Nagern mit 6-Hydroxydopamin
 - Verkürzung der Zeit bis zum Beginn der Beweglichkeit (Reduktion der Akinese)
 - Ausgleich der Bewegungsstörungen
 - Gehalt an Dopamin und L-Dopa wird signifikant wiederhergestellt.
- ◆ Verringerung der durch Reserpin verursachten Rigidität, Hypokinese und Katatonie bei Ratten.
- ◆ Reduktion des durch Oxotremorin ausgelösten Tremors bei Nagern.
- ◆ Verbesserung der kognitiven Leistungen.

Kasten 2:

In-vitro-Untersuchungen an *Mucuna pruriens*, die auf mögliche neuroprotektive Wirkungen hinweisen (nach 6, 13; Literatur siehe dort)

- ◆ Antioxidative Wirkung, zum Teil gegen spezielle Radikale wie Superoxid- und Hydroxylradikale, ermittelt.
- ◆ Hemmung der durch Eisenammoniumsulfat induzierten Oxidation von Deoxyribose-Zuckern.
- ◆ Hemmung der Lipidperoxidation.
- ◆ Neuroprotektion dopaminerger Neurone gegen 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-Ion (MPP⁺), das ein starkes Gift für dopaminerge Neurone ist.
- ◆ Schutz der Plasmid- und Genom-DNA vor Cu²⁺- und/oder Fe²⁺-induzierten oxidativen Schäden: Chelatisierung von Cu²⁺- und Fe²⁺-Ionen.
- ◆ Erhöhung der Aktivität des Mitochondrienkomplexes I im Gehirn (postmortale Untersuchung an Ratten).

hemmende und neuroprotektive Wirkungen (6, 13; Kasten 2).

Daher wird diskutiert, ob auch in vivo und speziell bei Anwendung am Menschen neuroprotektive oder neuromodulatorische Wirkungen möglich sind im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression. Möglicherweise spielen Tetrahydroisochinoline – chemisch zyklisierte L-Dopa-Derivate – eine Rolle, da für vergleichbare Einzelsubstanzen in vitro entsprechende Wirkungen beschrieben worden sind (18, 19). Der Nachweis neuroprotektiver Wirkungen am Menschen ist jedoch schwierig; bis heute gibt es keine klinischen Studien, in denen neuroprotektive Wirkungen bei Parkinson-Patienten bestätigt werden konnten.

Mucuna pruriens kann in zu hoher Dosierung zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Ohnmachtsanfällen und Erbrechen führen (13). Der hohe Gehalt an L-Dopa in *Mucuna pruriens* legt nahe, dass kommerziell erhältliche Präparate mit *Mucuna pruriens* als Bestandteil (z.B. aus Indien) nicht als Nahrungsergänzungsmittel, sondern als Arzneimittel nur nach Rücksprache mit einem erfahrenen Neurologen angewendet werden sollen (6, 13).

Fazit

Die Studienlage zu Extrakten von *Vicia faba* (Samen, Hülsen, Sprossen) und von *Mucuna pruriens* (Samen) ist bisher noch unzureichend, jedoch deuten erste orientierende Studien auf eine hohe Wirksamkeit hin, insbesondere bei den derzeit im Vergleich zu *Vicia faba*-Extrakten besser untersuchten *Mucuna pruriens*-Extrakten. Vorteilhaft im Sinne einer Verringerung von

Nebenwirkungen könnte sein, dass bei Anwendung von *Vicia faba*- oder *Mucuna pruriens*-Extrakten L-Dopa in einer natürlichen Matrix eingenommen und somit die Verträglichkeit erhöht wird; im Falle von *Mucuna pruriens*-Extrakten könnten Tetrahydroisochinoline zusätzlich eine günstige Wirkung im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression haben. Allerdings können Begleitstoffe sowohl in *Vicia faba*- als auch in *Mucuna pruriens*-Extrakten zu unerwünschten Wirkungen führen. Weitere Studien am Menschen mit höheren Fallzahlen, einer längeren Studiendauer und mit randomisiertem, doppelblindem, plazebo- oder komperator kontrolliertem Studiendesign sind unbedingt erforderlich, um die Wirksamkeit von *Vicia faba*- und *Mucuna pruriens*-Extrakten zu belegen. Extrakte aus *Vicia faba* und *Mucuna pruriens*, insbesondere aber *Mucuna pruriens*-Extrakte aufgrund des höheren L-Dopa-Gehaltes und möglicher neuroprotektiver Eigenschaften, könnten in der Zukunft eine wichtige Rolle in der symptomatischen Therapie des Morbus Parkinson spielen und eine besser verträgliche Alternative zu «synthetischem» L-Dopa sein. ◆

Anschrift des Referenten
Dr. rer. nat. Klaus Peter Latté
 Warägerweg 21
 D-13595 Berlin
 Klaus-Peter.Latte@Landeslabor-bbb.de

Literaturreferenzen:

1. Herdegen T: Das Parkinson-Syndrom. Deutsche Apotheker Ztg. 2010; 150: 3416–3445.
2. Barone P: Clinical strategies to prevent and delay motor complications. Neurology 2003; 61: Suppl. 3, S12–S16.
3. Le Witt P: New developments in levodopa therapy. Neurology 2004; 62: Suppl. 1, S9–S16.
4. Roe DL: From dopa to Parkinson's disease: The early history of dopamine research. J. Hist. Neurosci. 1997; 3: 291–301.
5. Hornykiewicz L: Dopa: From a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. Amino Acids 2002; 23: 65–70.
6. Brauckmann MB, Latté KP: L-Dopa aus den Bohnen *Vicia faba* und *Mucuna pruriens* als Wirkstoff gegen Morbus Parkinson. Schweiz. Z. Ganzheitsmed. 2010; 22: 292–300.
7. Kempster PA, Bogetic Z, Secombi JW, Martin HD, Balazs NDH, Wahlquist ML: Motor effect of broad beans (*Vicia faba*) in Parkinson's disease: single dose studies. Asia Pacific J. Clin. Nutr. 1993; 2: 85–89.
8. Hager's Enzyklopädie, 2007. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
9. Apaydin H, Ertan S, Özekmekçi S: Broad bean (*Vicia faba*) – A natural source of L-Dopa – prolongs «On» periods in patients with Parkinson's disease who have «On-Off» fluctuations. Mov. Disorders 2000; 15: 164–166.
10. Rabey JM, Vered Y, Shabtai H, Graff E, Korczyn AD: Improvement of Parkinsonian features correlate with high plasma levodopa values after broad bean (*Vicia faba*) consumption. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 725–727.
11. Vered Y, Rabey JM, Palevitch D, Grosskopf I, Harsat A, Yanowski A, Shabtai H, Graff E: Bioavailability of levodopa after consumption of *Vicia faba* seedlings by Parkinsonian patients and control subjects. Clin. Neuropharmacol. 1994; 17: 138–146.
12. Goyoaga C, Burbano C, Cuadrado C, Varela A, Guillamón E, Pedrosa MM, Muzquiz M: Content and distribution of vicine, convicine and L-Dopa during germination and seedling growth of two *Vicia faba* L. varieties. Eur. Food Res. Technol. 2008; 227: 1537–1542.
13. Latté KP: *Mucuna pruriens* (L.) DC – die Juckbohne. Z. Phytother. 2008; 29: 199–206.
14. Vaidya AB, Rajagopalan TG, Mankodi NA, Antarkar DS, Tathed PS, Purohit AV, Wadia NH: Treatment of Parkinson's disease with cowhage plant – *Mucuna pruriens* Bak. Neurol. (India) 1978; 26: 171–176.
15. HP-200 in Parkinson's disease study group: An alternative medicine treatment for Parkinson's disease: Results of a multicenter clinical trial. J. Altern. Complement Med. 1995; 1: 249–255.
16. Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, Watt H, Timmermann L, Van der Giessen R, Lees AJ: *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1672–1677.
17. Mahajani SS, Doshi VJ, Parikh KM, Manyam BV: Bioavailability of L-DOPA from HP-200 – a formulation of seed powder of *Mucuna pruriens* (Bak): a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Phytother. Res. 1996; 10: 254–256.
18. Okuda K, Kotake Y, Ohta S: Determination method of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline, an endogenous parkinsonism-preventing substance, by radioimmunoassay. Life Sci. 2002; 70: 2871–2883.
19. Okuda K, Kotake Y, Ohta S: Parkinsonism-preventing activity of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline derivatives in C57BL mouse in vivo. Biol. Pharm. Bull. 2006; 29: 1401–1403.