

Aus der Neurochirurgischen Univ.-Klinik, Freiburg/Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Die Wirksamkeit von L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit und ohne stereotaktischen Hirneingriff *

Von
W. UMBACH und **D. BAUMANN**

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 20. Januar 1964)

Bei den extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen vom Parkinsontyp mit Zellschädigungen, vor allem im N. niger, zum Teil auch im Striatum, Pallidum, Corpus Luysi und N. ruber, wird eine Störung des Gleichgewichtes innerhalb der motorischen Leitungssysteme angenommen^{18, 29, 32, 33, 46, 52, 53}.

Es kommt zu einer Freisetzung und Enthemmung nicht-erkrankter Zentren im extra-pyramidalen System und damit zur Aussendung von Überschußimpulsen zum peripheren motorischen Apparat. Der Antagonisten-Tremor in Ruhe und die Tonussteigerung der Extremitäten-Muskulatur in Form des Rigors sind die bekanntesten und augenfälligsten Symptome des Parkinsonismus. Diese *Überschuß-Symptome* lassen sich seit über 10 Jahren mit gutem Erfolg durch gezielte, stereotaktische Hirneingriffe bessern und in vielen Fällen sogar beseitigen^{34, 60}. Verlaufsbeobachtungen in unserer Klinik und die Berichte anderer Operateure (zusammengestellt⁵¹) zeigen, daß die überschießenden Bewegungsabläufe in 60—80% auf längere Dauer und bei doppelseitigem Eingriff auch beidseits zu beseitigen sind.

Den Überschußsymptomen beim Parkinsonismus stehen *Ausfalls-* oder *Defekt-Symptome* gegenüber. Ihnen liegt ein Mangel an Impulsen oder an koordinativer Leistungsfähigkeit zugrunde. Diese Brady- oder Akinese ist gekennzeichnet durch innervatorische Schwäche und abnorme vorzeitige Ermüdung der gesamten Muskulatur. Der Mangel an differenzierter Bewegbarkeit führt zu der klinisch eindrucksvollen Verarmung an reaktiven und Mitbewegungen, an mimischen Ausdrucksbewegungen, der Sprech- und Schluckmuskulatur. Charakteristisch ist neben der Bewegungsverlangsamung die Abschwächung der Gesamtausführung, intendierte Bewegungen bleiben stecken, alternierende Bewegungen können nicht mehr rasch und fließend ausgeführt werden. Daraus resultiert die

* Prof. Dr. M. FLESCH-THEBESTUS zum 75. Geburtstag gewidmet.

charakteristische Haltung des Akinetikers. Der ideatorische Bewegungsentwurf bleibt wegen der nur mit größter Anstrengung vollziehbaren Ausführung meist vorzeitig stecken.

Die Resultate des stereotaktischen Eingriffes werden oft durch die kaum beeinflußbare Akinese in ihrem Gesamtumfang verringert. Reine Akinese-Fälle operiert man heute nicht mehr. Bisher gab es keine Behandlungsmöglichkeit für die neben Rigor und Tremor häufige Akinese. Neuere Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß der pathomorphologische Zellausfall in umschriebenen Kerngebieten nicht nur eine interneuronale Fehlleistung zwischen Rinde, subcorticalem Grau und motorischen Vorderhornzellen, sondern darüber hinaus eine Störung innerhalb des Biochemismus wichtiger Hirnamine verursacht. Auf diesem Enzymmangel und der Störung des gesamten Hirnstoffwechsels beruhen wahrscheinlich die sogenannten Minus-Symptome, von denen uns hier in erster Linie die Brady- bzw. Akinese interessiert.

Untersuchungen über den Katecholaminumsatz im Gehirn

Bei der Reserpin-Therapie psychotischer Erkrankungen wurde ein parkinsonähnliches Bild mit ausgeprägter Akinese beobachtet⁴⁹. Dieses Parkinsonoid war durch die gleichen Medikamente zu bessern wie ein echtes Parkinson-Syndrom. Experimentell fand sich nach Zufuhr von Reserpin eine Verarmung des Hirns an Noradrenalin³⁸ und an Serotonin⁵⁴. Aus den biologisch inaktiven Aminosäuren Tyrosin und L-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) entsteht durch die Wirkung der L-Dopa-Decarboxylase^{15,35,36,61} das Amin Dopamin (3-Hydroxy-Tyramin). Es stellt die unmittelbare Vorstufe des Noradrenalin dar, durch N-Methylierung des Noradrenalin entsteht das Adrenalin. Im Gegensatz zu den einfachen Aminosäuren kann das Dopamin die Bluthirnschranke nicht mehr durchbrechen. Dopamin ist wie Adrenalin und Noradrenalin ein sympathicomimetisches Amin, wirkt allerdings peripher wesentlich schwächer und führt gelegentlich zu einer Blutdrucksenkung⁴⁰. Alle drei Stoffe werden wahrscheinlich durch das Ferment *Mono-Amino-Oxidase* (MAO) inaktiviert^{2,10,11,52,57}. Durch die sogenannten Mono-Amino-Oxidase-Hemmer (z. B. Iproniazid, Nialamid) kann man die Inaktivierung, z. B. des Dopamin, vorübergehend verhindern und damit eine Verstärkung und Verlängerung seiner Wirkung herbeiführen^{2,26}.

Im Hirn zeigte sich eine Häufung des *Noradrenalin* in der zentralen Repräsentation des sympathischen Systems⁶², ähnlich verteilt ist das *Serotonin* (5-Hydroxy-Tryptamin)^{1,34,55}. Die Vorstufe des Noradrenalin, das *Dopamin*, zeigte jedoch nicht die gleiche Verteilung, es fand sich besonders in den Zentren des extrapyramidalen Systems, vor allem im Nucleus caudatus und Putamen des Säugetierhirns^{12,50} und beim Menschen^{19,20,23,42}.

Das Gehirn-Dopamin hat wahrscheinlich eine eigene, mit der Funktion der extrapyramidalen Kerne zusammenhängende Rolle^{23,57}. Bei cytoarchitektonischer Untersuchung der normalen Substantia nigra fand sich das Dopamin vor allem in der dorsal an die Zona reticulata anschließende Zona compacta⁴², ihre Zelldestruction, Depigmentation und Verschmälerung ist letztlich Ursache für das Auftreten des Parkinsonsyndroms²⁹⁻³¹. Bei Zufuhr von L-Dopa — das im Gegensatz zu Dopamin die Bluthirnschranke durchdringen kann — findet sich im Tierversuch eine Anreicherung vornehmlich im Nucleus caudatus und im Putamen¹², klinisch

kam es zu einer deutlichen Übererregtheit der Tiere. Die zentral erregende Wirkung des L-Dopa war deutlich verstärkt²¹, wenn die Tiere mit MAO-Hemmern vorbereitet waren.

Das reserpinbedingte Parkinsonoid des Menschen beruht auf einer Freisetzung des Hirndopamin in den extrapyramidalen Kernen, es kann durch Zufuhr von L-Dopa beseitigt werden^{17,20}. Bei Parkinsonpatienten fand sich ein deutlicher Mangel an Dopamin^{23,41,43}, es war z. B. in der S. nigra auf 15% des Normalwertes erniedrigt. Noradrenalin ist dagegen nicht vermindert. Wahrscheinlich spielt neben einer Störung der Dopamin-Synthese^{4,7,27} vor allem eine verringerte Speicherung^{8,9} eine Rolle. Parkinsonpatienten schieden ebenfalls die Dopamin-Metaboliten im Urin vermindert gegenüber Normalen aus^{3,6,7}. Möglicherweise liegt dem Dopaminmangel beim Parkinson-Kranken eine Störung der Dopa-Decarboxylase zugrunde*, die alleinige Zufuhr des Coferments dieser Dopa-Decarboxylase (Vitamin B₆ bzw. Pyridoxal-5-Phosphat) ergab indessen keine Steigerung gegenüber einer alleinigen Zufuhr von L-Dopa¹⁴. Insgesamt sind die Untersuchungen noch lückenhaft, da über den Stoffwechsel des Acetylcholin und des Histamin beim Parkinsonismus bisher kaum Untersuchungen vorgenommen wurden, obwohl bekannt ist, daß normalerweise die größten Acetylcholin- wie Histaminkonzentrationen sich im Striatum finden. Empirisch^{13,14,41,43} ergab sich ein deutlicher kinetischer Effekt bei i.v. Zufuhr von 50–300 mg L-Dopa, dieser Anti-Akinese-Effekt erreicht innerhalb von 2–3 Std seinen Höhepunkt und hielt im Maximum bis 24 Std an. Die günstige Wirkung auf die Akinese wird beeinträchtigt durch Nebenerscheinungen wie gelegentlicher Brechreiz, Schweißausbrüche, Pulsfrequenzstörungen.

Eigene Untersuchungen

Wir kontrollierten bei den zur stereotaktischen Operation heranstegenden Patienten, ob die antiakinetische Wirkung des L-Dopa auch bei ihnen reproduzierbar ist, welchen Effekt das Medikament innerhalb der verschiedenen Krankheitsgruppen hat und ob es vor bzw. nach dem stereotaktischen Eingriff eine unterschiedliche Wirkung auf die Krankheitserscheinungen ausübt^{7a}. Die Indikationsstellung und die Methodik der stereotaktischen Hirnoperationen bei Versagen der rein konservativen Therapie^{30,47} soll in diesem Zusammenhang nicht besprochen werden^{51,60}. Durch L-Dopa sollte die unterschiedlich starke akinetische Begleitkomponente — wir wählten für unsere Untersuchungen überwiegend Patienten mit starker Akinese aus — ebenfalls behandelt werden. Zur Wirkungskontrolle ließen wir vor der Operation 20 Bewegungs- und Geschicklichkeitsaufgaben durchführen und wiederholten diese Tests nach der Gabe von L-Dopa. Anfänglich wurde stets frisch bereitete L-Dopa-Lösung¹¹ verwandt, späterhin stand uns (dafür danken wir der Dt. Hoffmann-La-Roche — Grenzach) stabilisiertes L-Dopa zur Verfügung. Ein Unterschied zwischen diesen beiden Lösungen wurde nicht festgestellt. Auf identische Durchführung sowohl der Zufuhr wie der Bewegungsübungen wurde streng geachtet, insbesondere wurde erst 6 bis 10 Tage nach dem operativen Eingriff eine erneute Testung vorgenommen, damit bis dahin evtl. Operationsfolgen völlig abgeklungen waren.

* 4, 5, 15, 16, 24, 31, 35, 37, 44, 48, 55, 58, 59

Bei 13 Patienten verwandten wir 150 mg L-Dopa, bei 17 Fällen 100 mg L-Dopa; der Unterschied war nicht besonders auffällig, die Wirkungsdauer war ähnlich, doch war bei der höheren Gabe bei körperlich schwächeren Patienten die Zahl der Nebenwirkungen und ihre Schwere deutlich verstärkt. Die subjektive und objektive Wirkungsdauer war meist nach 12 Std (5 Kontrollpatienten), bis auf einen Fall immer nach 24 Std abgeklungen. Eine unterschiedlich rasche Zufuhr des Medikaments hatte keinen eindeutigen Einfluß auf die Höhe des Wirkungsgrades, lediglich die Nebenerscheinungen waren bei rascher Infusion deutlicher ausgeprägt als bei langsamer. Nach der Operation waren Nebenwirkungen des L-Dopa eher deutlicher ausgeprägt, wahrscheinlich beruht dies auf einer Zunahme der Unverträglichkeit bei mehrfacher Zufuhr²³. Die anfänglich geplante zusätzliche Zufuhr von MAO-Hemmern und ihre Prüfung gegenüber den L-Dopa-Patienten wurde abgesetzt, da zwar die präoperative Injektion noch toleriert wurde, bei den mit MAO-Hemmern vorbehandelten Patienten postoperativ schwere Unverträglichkeitserscheinungen mit Kollapsneigung auftraten.

Wir haben mit dieser Methode 30 Patienten (12 Frauen, 18 Männer) im Alter zwischen 41 und 65 Jahren vor und nach der Operation getestet^{7a}. Für jede einzelne Übung wurde die vor der L-Dopa-Gabe abgestoppte Zeit und die benotete Ausführung als Ausgangswert mit 100% (Leerwert) angenommen und die Verminderung der Zeit bzw. die Verbesserung innerhalb der Ausführung nach L-Dopa-Gabe in Prozent ausgedrückt. Der Mittelwert der prozentualen Änderungen aus den 20 Übungen bezüglich der Zeit und der Ausführung wurde als interindividueller und intraindividueller Vergleichswert verwandt. 6–10 Tage nach der Operation wurde ebenfalls zuerst die Testübung ohne und anschließend mit Gabe von L-Dopa untersucht. Die prozentuale Verminderung der benötigten Zeit und die Besserung innerhalb der Art der Durchführung wurde wegen der statistischen Vergleichbarkeit auf den Leerwert vor der Operation bezogen. Für den klinischen Gebrauch haben wir zusätzlich die Änderung gegenüber dem postoperativen Ausgangswert berücksichtigt.

Wir nahmen eine Unterteilung der Pat. hinsichtlich des *Schweregrades* vor. Die schwersten Fälle (+++) konnten sich nicht vom Bett erheben, schwere (+++) konnten durch ihre Bewegungsbehinderung eine oder mehrere Übungen nicht durchführen, mittelschwere (++) konnten im Höchstfall eine Übung nicht durchführen, leichte (+) konnten alle Übungen durchführen. War die Durchführung einer oder mehrerer Übungen nicht möglich, so haben wir für jede nicht durchgeführte Übung dem Leerwert 20% hinzugaddiert. Bei dem äußerst komplexen Krankheitsbild der akinetischen Parkinsonformen ist eine noch weiter objektivierbare, rein mechanische Testung nicht möglich. Um den Fehler durch eine subjektive Benotung möglichst klein zu halten, wurden die Untersuchungen immer unter identischen Bedingungen und vom gleichen Untersucher durchgeführt. Die statistische Untersuchung zeigte, daß für ein überwiegend klinisches Untersuchungsverfahren die Durchführung als weitgehend exakt gelten kann. Die Tab. 1 gibt einen Überblick über die erreichten Ergebnisse und die statistische Verteilung.

Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen

Die Zunahme (siehe Tabelle) der Geschicklichkeit (*a*) nach L-Dopa betrug im Gesamtdurchschnitt 6,9% ($\pm 6,5$), die benötigte Zeit (*t*) verringerte sich um 15,7% ($\pm 6,51$). Der operative Eingriff allein bewirkte eine Zunahme des Geschicklichkeitsfaktors um 17% (± 10) und eine Abnahme des Zeitfaktors um 22,5% ($\pm 7,89$). Der postoperative L-Dopa-Effekt betrug für die Geschicklichkeit + 27,3% ($\pm 17,8$) und die benötigte Zeit - 31,7% ($\pm 11,7$). Bezogen auf die durch den Eingriff

Tabelle

Prozentuale Änderung der mittleren Meßwerte gegenüber dem Ausgangswert (= 100)

Zunahme der Geschicklichkeit	Abnahme des Zeitbedarfs
ohne Dopa 100	100
präop. <	
mit Dopa 6,9 ($\pm 6,5$)	15,7 ($\pm 6,5$)
ohne Dopa 17,0 ($\pm 10,6$)	22,5 ($\pm 7,84$)
postop. <	
mit Dopa 27,7 ($\pm 17,8$)	31,1 ($\pm 11,7$)

bereits gebesserten „Ausgangswerte“ nach der Operation ergab sich für den Geschicklichkeitsfaktor + 9,4%, für den Zeitfaktor - 7,9%. Vergleicht man damit die Differenzwerte des allein operativ erreichten Effektes und der zusätzlichen Dopamin-Zufuhr, so ergeben die + 10,7% und die - 8,6% weitgehend übereinstimmende Zahlenwerte. Daß es sich tatsächlich um wesentliche Verbesserungen innerhalb des Leistungsbereiches handelt, zeigte auch unsere statistische Untersuchung, bei der sich (ein Wahrscheinlichkeitsgrad von 95,2%, $t = 2$ angenommen) keine Überschreitung ergab.

Der L-Dopa-Effekt wurde in den vorstehenden Untersuchungen gemeinsam für alle 30 getesteten Patienten untersucht. Um einen genaueren Einblick zu erhalten, haben wir eine Unterteilung in die oben angeführten vier Schweregrade durchgeführt und hierfür noch einmal die Verminderung der benötigten Zeit und die Besserung der Geschicklichkeitsleistungen berechnet⁶¹.

Das Diagramm zeigt neben den aufgetragenen Gesamtdurchschnittswerten in den nach unten abgetragenen Säulen die Abnahme der benötigten Zeit in Prozenten. Hierdurch wird die Wirkung des L-Dopa vor und nach dem stereotaktischen Eingriff und der Effekt des stereotaktischen Eingriffes allein besonders augenfällig sichtbar. Es darf in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß zwar der stereotaktische Eingriff auf die Akinese beim Parkinsonsyndrom relativ gering ist, daß aber bei der hier beobachteten Klientel stets zumindest ein Teil Tremor und insbesondere Rigor vorhanden ist. Deren Beseitigung schlägt sich in der

entsprechenden Beurteilungsgruppe in positiver Weise nieder. Der Wegfall der zusätzlich hemmenden Rigor-Tremorsymptomatik läßt die Wirkungsweise des L-Dopa auf die Akinese besser zum Ausdruck kommen.

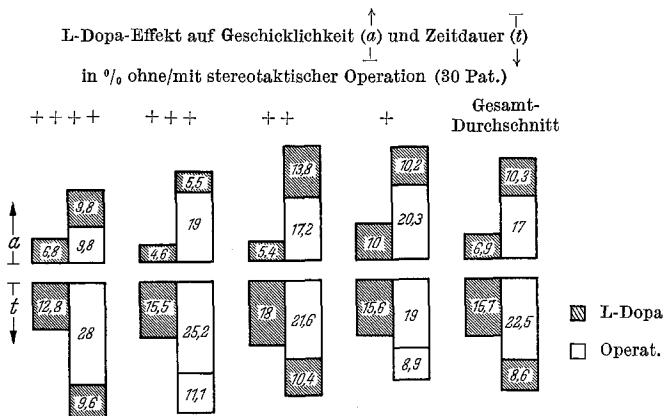


Abb. 1. Graphische Darstellung der L-Dopa-Wirkung bei Parkinson-Patienten mit verschiedenen Schwergraden der Akinese (++++ bis +) und beim Gesamtdurchschnitt. Nach oben aufgetragen sind die prozentualen Änderungen in der Art der Durchführung des Tests (Geschicklichkeit = *a*), nach unten aufgetragen ist die prozentuale Änderung des Zeitbedarfs (*t*) für die Durchführung. Die schraffierten Säulen geben die Veränderungen (Prozentzahlen) nach L-Dopa-Gabe, die weißen Säulen den Einfluß des stereotaktischen Eingriffs wieder. Über die Ergebnisse siehe Text

Besprechung der Ergebnisse

Durch die i.v. Gabe von L-Dopa erreichten wir eine Verminderung der von Parkinsonkranken zu 20 Bewegungsübungen benötigten Zeit in 30 Fällen um durchschnittlich 15,7% und eine Verbesserung der Geschicklichkeitsleistung, d. h. eine Steigerung in der Art der Durchführung um 6,9%. Auch das klinische Bild war für einen bestimmten Zeitraum wesentlich gebessert, vorher nahezu Bewegungsunfähige konnten sich ohne Hilfe aus dem Liegen aufsetzen, andere konnten erstmals aufstehen oder gehen. Auch zeigte sich während des Startes und des Gehens eine deutliche Besserung des kinetischen Ablaufs innerhalb der unwillkürlichen Begleitmotorik. Neben der Sprache war in nicht wenigen Fällen während der L-Dopa-Wirkung die seelische Grundstimmung verbessert: Die Kranken wurden zugänglicher, sprachen von sich aus, waren in ihrer eingeengten und mißtrauischen Haltung gelockert und hatten wieder einen besseren Kontakt mit der Umgebung. Diese Besserung wurde auch von den Patienten spontan angegeben, sie empfanden den teilweisen Wegfall der inneren Verspannung und die Auflockerung ihrer Denk- bzw. Gefühlsverarmung als einen wesentlichen Fortschritt³⁰.

Die L-Dopa-Wirkung trat nach 1—2 Std auf, hatte ihr höchstes Ausmaß etwa 6 Std nach der Injektion erreicht und klang innerhalb von 12 Std wieder ab. Die Effektivwirkung des L-Dopa haben wir dadurch geprüft, daß wir in vier Fällen vor Bestimmung des eigentlichen Leer-

wertes zuerst L-Dopa spritzten. Damit fiel die Möglichkeit einer durch vorheriges Training erreichten Besserung weg. Auch in diesen Fällen lagen die errechneten L-Dopa-Wirkungen in keinem Fall außerhalb der für die übrigen 26 Fälle bestehenden Meß- und Streuungsgrenze. Der Einwand, durch den Untersucher sei eine ungewollte seelische Beeinflussung in positiver Richtung ausgeübt worden, kann zwar nicht völlig von der Hand gewiesen werden; in Kenntnis der besonderen seelischen Grundstimmung bei Parkinsonpatienten mit ihrer vorwiegend mißtrauischen, negativistischen Haltung ist ein derartiger positiver Einfluß allein durch die Untersuchungssituation sehr unwahrscheinlich.

Nach allem können wir die eingangs gestellte Frage über die Wirksamkeit des L-Dopa auch bei unseren Patienten als positiv beantworten. Bei Unterteilung des Kollektivs nach dem Schweregrad ergibt sich, daß die Zufuhr des L-Dopa eine *Besserung der Geschicklichkeit* zwischen 4,6 und 10% und eine *Verminderung der benötigten Zeit* zwischen 11,8 und 18,9% bewirkte. Berücksichtigt man die Vielzahl der zum Teil in bezug auf die Grunderkrankung schweren Übungen, so liegen diese Werte sehr beisammen, für eine klinische Untersuchung wahrscheinlich überhaupt innerhalb der zu erwartenden Fehlergrenzen. Von Interesse ist weiter, daß der stereotaktische Eingriff selbst sowohl hinsichtlich der Geschicklichkeit wie auch der Zeitspanne sich immer günstiger auswirkte als die alleinige L-Dopa-Zufuhr. Zumindest bezieht sich diese bessere Wirkung auf den Zeitraum der ersten 10—14 Tage nach der Operation, über Spätergebnisse verfügen wir bis jetzt noch nicht. Diese günstigere Wirkung beruht sicher großenteils auf der Beseitigung der zusätzlichen Rigor- und Tremorsymptomatik. Auf der anderen Seite bleibt zu berücksichtigen, daß auch nach der stereotaktischen Operation und der durch sie erreichten Besserung die i.v. L-Dopa-Gabe in allen Fällen wieder eine zusätzliche Besserung brachte. Die Verminderung der benötigten Zeit belief sich auf Werte zwischen 8,9 und 11,1% und die Zunahme der Geschicklichkeit zwischen 5,5 und 13,8%. Auch in dieser Prüfungsgruppe liegen die Werte so nahe beieinander, daß man sie zumindest zum Teil als innerhalb der normalen Fehlergrenzen ansehen muß.

Wichtig sind vor allem die Besserungsraten des Zeitfaktors bei der Durchführung der Übungen. Hierbei handelt es sich um eine objektiv beurteilbare Meßmethode. Sie hat sicher Vorteile gegenüber dem durch subjektive Beurteilungsfehler beeinträchtigten Geschicklichkeitsfaktor. Unter dieser Berücksichtigung zeigt das Medikament bei leichten bis schweren Fällen eine günstigere Wirkung als bei den schwersten Fällen. Dies ist verständlich, da bei den schwersten Akinese-Fällen der größte Zellausfall innerhalb des N. niger und des Striatum vorhanden ist³². Hier kann auch eine zusätzliche Zufuhr von Dopamin aus Mangel an Zellsubstrat nicht mehr wirksam werden. Zu beachten bleibt weiterhin,

daß zumindest für die Zunahme der Geschicklichkeit durch L-Dopa-Gabe nach der Operation bessere Werte erreicht werden konnten als vor dem stereotaktischen Eingriff. Dies gilt nicht in gleichem Maße für die Zeitabnahme, hier macht sich wahrscheinlich — insbesondere bei den leichteren Fällen — die Nähe des Grenzwertes bemerkbar, da auch von Gesunden ein gewisser Zeitraum für die Durchführung der Übungen benötigt wird.

Grundsätzlich ergibt sich, daß mit L-Dopa eine zusätzliche Wirkung auf die Krankheitssymptome des Parkinsonismus möglich ist. Insbesondere könnte hierdurch die durch den stereotaktischen Eingriff nur teilweise beeinflußbare Akinese noch weiter verbessert werden. Der Ausgleich des Dopaminmangels in der Substantia nigra und im Striatum durch L-Dopa-Gabe kann sich jetzt, nach Wegfall des funktionsbehinderten Rigors bzw. Tremors, causal auch auf die Minussymptomatik der Akinese auswirken. Eine meßbare Änderung des Rigors oder des Tremors⁴⁵ auf L-Dopa-Gabe sahen wir ebensowenig wie BIRKMAYER¹⁴ 1962. So günstig und wünschenswert eine L-Dopa-Behandlung der überwiegend akinetischen Parkinsonfälle wäre, so müssen dennoch zwei Punkte berücksichtigt werden, die einer breiteren Anwendung des Verfahrens zumindest bis jetzt entgegenstehen. Einmal ist für eine breitere klinische Anwendung die langsam-i.v. Zufuhr nur bedingt geeignet; die orale und rektale Applikation scheint bis jetzt noch nicht genügend erprobt, um zu breiterer Anwendung empfohlen zu werden. Neben diesem technischen Handicap bleibt zu berücksichtigen, daß die L-Dopa-Wirkung nur maximal 12 Std wirksam bleibt. Weiterhin stehen einer weiteren Anwendung bis jetzt auch noch die klinischen Nebenerscheinungen entgegen, die sich in Nausea, Übelkeit, Vasomotorenkollaps und sonstigen vegetativen Fehlregulationen äußern. Diese Nebenerscheinungen scheinen sich sogar bei mehrfacher Zufuhr eher deutlicher und häufiger zu zeigen als bei nur einmaliger L-Dopa-Gabe. Es wird zur Zeit klinisch geprüft, ob durch eine zusätzliche Gabe von kreislaufstabilisierenden Medikamenten oder von Vitamin B₆ eine bessere Behandlung durch die L-Dopa-Gabe möglich ist. Gleichzeitig sollte von der Industrie versucht werden, eine oral zuführbare und trotzdem wirksam bleibende Form der L-Dopa zu entwickeln.

Zusammenfassung

1. *Dopamin* (3-Hydroxy-Tyramin) ist unter physiologischen Bedingungen in der Substantia nigra und im Striatum angereichert, beim Parkinsonkranken dagegen besteht ein Dopaminmangel durch Zellausfall, er ist wahrscheinlich Ursache der Akinese. Die i.v. Injektion der Dopaminvorstufe L-Dopa (L-Dioxyphenylalanin) bewirkt eine Erhöhung der Dopaminkonzentration im Gehirn.

2. 30 Patienten mit Akinese neben Rigor und Tremor testeten wir vor und nach dem stereotaktischen Eingriff jeweils ohne und mit 100–150 mg L-Dopa i.v. und ermittelten die *anti-akinetische Wirkung* mittels eines Bewegungs- und Geschicklichkeitstests aus 20 Übungen. Unter identischen Bedingungen wurde mindestens viermal der Zeitbedarf für jede Übung gemessen und die Art der Durchführung nach bestimmten Richtlinien benotet.

3. Der Ausgangswert = Leerwert jedes Patienten wurde nach der Klinikaufnahme festgestellt. $2\frac{1}{2}$ (und bei 5 Patienten als Kontrolle 12) Std nach der L-Dopa-Gabe wiederholten wir den Bewegungstest. Am 6.–10. Tag nach der stereotaktischen Operation wurden die Testuntersuchungen wiederholt. Die *Wirkungsdauer* erstreckt sich über höchstens 12 Std. Nebenwirkungen (Erbrechen, Schwindelgefühl, Benommenheit und Hitzegefühl) traten bei Dosierungen über 150 mg, zu rascher Injektion, wiederholter L-Dopa-Gabe und bei Vorbehandlung mit Mono-Aminoxydasehemmern auf.

4. Klinisch zeigte L-Dopa einen, allerdings unterschiedlich starken *kinetischen Effekt*: Nahezu bewegungsunfähige Kranke konnten sich für die Dauer der Dopa-Wirkung aufsetzen oder aufstehen, Startschwierigkeiten, Propulsion und fehlendes Mitbewegen der Arme wurden reduziert, die undeutliche, verwaschene oder aphonische Sprache wurde kräftiger und deutlicher, Mikrographie und Schreibschwierigkeiten wesentlich gebessert.

5. Bei der statistischen Auswertung der Bewegungs- und Geschicklichkeitstests bessert L-Dopa *vor* der stereotaktischen Operation den Zeitfaktor um 15,7% ($\pm 6,51$), den Geschicklichkeitsfaktor um 6,9% ($\pm 6,5$). Die Operation allein verbessert den Zeitfaktor um 22,5% ($\pm 7,89$) und den Geschicklichkeitsfaktor um 17,0% ($\pm 10,0$). Nach der stereotaktischen Operation beträgt der kinetische L-Dopa-Effekt auf den Zeitfaktor – 31,1% ($\pm 11,7$), auf den Geschicklichkeitsfaktor + 17,3 ($\pm 17,8$).

6. Tabellarisch werden die Ergebnisse der Kranden in vier Schweregraden dargestellt. Die *Operation* allein bewirkte die stärkste Besserung des Zeitbedarfs und der Geschicklichkeit. Nach dem Eingriff war die L-Dopa-Wirkung deutlich besser als praeoperativ.

7. L-Dopa wirkt nur *kurzzeitig* für 1 bis höchstens 12 Std günstig auf die verminderte Bewegungsfähigkeit. Bei schwersten Fällen von Akinese ist es geringer wirksam als bei leichten Fällen. Die stereotaktische Operation begünstigt durch die Minderung der Rigor- und Tremorsymptomatik den L-Dopa-Effekt; Diese Wirkung ist hinsichtlich des Zeitfaktors vor der stereotaktischen Operation größer, hinsichtlich der Geschicklichkeit nach der Operation.

8. Für eine Dauertherapie ist L-Dopa wegen möglicher Nebenwirkungen und ungünstiger Applikationsform (täglich i.v.) vorerst noch nicht brauchbar.

Literatur

- ¹ AMIN, A., B. CRAWFORD, and J. GADDUM: The distribution of substance P and 5-Hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *J. Physiol. (Lond.)* **126**, 596 (1954).
- ² BALTZER, H., u. P. HOLTZ: Beeinflussung der Wirkung biogener Amine durch Hemmung der Aminooxidase. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **227**, 547 (1956).
- ³ BARBEAU, A.: Substances vasopressives urinaires dans diverses conditions cliniques. *Un. méd. Can.* **88**, 262 (1959).
- ⁴ — Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolism in basal ganglia diseases. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 446 (1960).
- ⁵ — Dopamin and basal ganglia diseases. *Arch. Neurol. (Chic.)* **4**, 97 (1961).
- ⁶ — The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A New Hypothesis. *Canad. med. Ass. J.* **87**, 802 (1962).
- ⁷ — G. JASMIN, and Y. DUCHASTEL: Biochemistry of Parkinson's Disease. *Neurology (Minneap.)* **13**, 56 (1963).
- ^{7a} BAUMANN, D.: Der L-Dioxyphenylalanin (L-Dopa)-Effekt auf Parkinson-Patienten vor und nach stereotaktischen Hirneingriffen. Dissertation. Freiburg 1964.
- ⁸ BERNHEIMER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und Parkinson-kranker Menschen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **243**, 295 (1962).
- ⁹ — W. BIRKMAYER u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.* **39**, 1056—1059 (1961).
- ¹⁰ — — — Verhalten der Monoaminooxydase im Gehirn des Menschen nach Therapie mit Monoaminoxydasehemmern. *Wien. klin. Wschr.* **74**, 558 (1962).
- ¹¹ — — — Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen. Einfluß der Monoaminooxydase-Hemmer-Therapie auf die Konzentration des Dopamins, Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn. *Klin. Wschr.* **10**, 465 (1963).
- ¹² BERTLER, A., and E. ROSENGREEN: Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia (Basel)* **15**, 10 (1959).
- ¹³ BIRKMAYER, W., u. O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (= Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 787 (1961).
- ¹⁴ — — — Der L-Dioxyphenylalanin (= L-Dopa)-Effekt beim Parkinson-Syndrom beim Menschen. Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 560 (1962).
- ¹⁵ BLASCHKO, H.: The specific action of L-Dopa decarboxylase. *J. Physiol. (Lond.)* **96**, 50 (1939).
- ¹⁶ — D. RICHTER, and H. SCHLOSSMANN: Dopadecarboxylase. *Biochem. J.* **31**, 2187 (1937).
- ¹⁷ —, and T. CHRUSCIEL: The decarboxylation of amino acids related to tyrosine and their awakening action in reserpine-treated mice. *J. Physiol. (Lond.)* **151**, 272 (1960).
- ¹⁸ BOGAERT, L. VAN: La paralysie agitante juvénile primitive. *Rev. neurol.* **54**, 315 (1930).

- ¹⁹ CARLSON, A., M. LINDQUIST, and M. MAGNUSON: 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature (Lond.)* **180**, 1200 (1957).
- ²⁰ — — — and B. WALDECK: On the presence of 3-Hydroxytyramine in brain. *Science* **127**, 471 (1958).
- ²¹ — E. ROSENGREEN, and A. BERTLER: Effekt of reserpine on the metabolism of catecholamines. *Experientia (Basel)* **15**, 382 (1959).
- ²² DEGKWTZ, R. R., H. FROHWEIN u. C. KUHLENKAMPP: Über die Wirkungen des L-Dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpine, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B₆. *Klin. Wschr.* **38**, 120 (1960).
- ²³ EHRINGER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1263—1239 (1960).
- ²⁴ FINKE, H.: Über die Behandlung des Parkinsonschen Syndroms mit hohen Dosen von Vitamin B₆. *Münch. med. Wschr.* **96**, 637 (1954).
- ²⁵ GADDUM, J., W. KRIVOV, and G. LAVERTY: The action of Reserpine on the excretion of adrenaline and noradrenaline. *J. Neurochem.* **2**, 249 (1958).
- ²⁶ GANROT, P. O., E. ROSENGREEN, and C. G. GOTTFRIES: Effekt of iproniazid on monoamines and monoaminoxidase in human brain. *Experientia (Basel)* **18**, 260 (1962).
- ²⁷ GREER, M., and C. M. WILLIAMS: Dopamine Metabolism in Parkinson's Disease. *Neurology (Minneapolis)* **13**, 73 (1963).
- ²⁸ GRODEN, B. M.: Parkinsonism occurring with methyldopa treatment. *Brit. med. J.* No. 1001, 5336 (1963).
- ²⁹ HALLERVORDEN, J.: Anatomische Untersuchungen zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **136**, 68 (1935).
- ³⁰ HARTMANN VON MONAKOW, K.: Das Parkinson-Syndrom, Klinik und Therapie. Basel u. New York: S. Karger 1960.
- ³¹ — Die Bedeutung des Vitamin B₆ für die Neurologie. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **142**, 387 (1961).
- ³² HASSLER, R.: Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencephalitischen Parkinsonismus. *J. Psychiol. Neurol. (Lpz.)* **48**, 367 (1938).
- ³³ — Extrapiramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. *Hdb. d. Inn. Med.* 4. Aufl. V/3, S. 676 ff. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- ³⁴ — Motorische und sensible Effekte umschriebener Reizungen und Ausschaltungen im menschlichen Zwischenhirn. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 148 (1961).
- ³⁵ HOLTZ, P.: Dopadecarboxylase. *Naturwissenschaften* **27**, 724 (1939).
- ³⁶ —, u. P. CREDNER: Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin im Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **200**, 356 (1942).
- ³⁷ —, u. E. WESTERMANN: Über die Dopadecarboxylase und Histidin-decarboxylase des Nervengewebes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **200**, 538 (1956).
- ³⁸ HOLZBAUER, M., and M. VOGT: Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat. *J. Neurochem.* **1**, 8 (1956).
- ³⁹ HOLZER, G., u. O. HORNYKIEWICZ: Über den Dopamin-Stoffwechsel im Gehirn der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **237**, 27 (1959).
- ⁴⁰ HORNYKIEWICZ, O.: The action of dopamine on the arterial blood pressure of the guinea-pig. *Brit. J. Pharmacol.* **13**, 91 (1958).
- ⁴¹ — Dopamin (3-Hydroxytryptamin) im ZNS und seine Beziehung zum Parkinson-Syndrom beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **36**, 1807 (1962).

- ⁴² HORNYKIEWICZ, O.: Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in der Substantia nigra des normalen und Parkinsonkranken Menschen. Wien. klin. Wschr. **18**, 309 (1963).
- ⁴³ —, u. W. BIRKMAYER: Biochem.-pharmakol. Grundlagen für die klin. Anwendung von L-Dopa beim Parkinson-Syndrom. Med. Klin. **57**, 243 (1962).
- ⁴⁴ JOLLIFFE, N.: Effects of vitamin B₆ in paralysis agitans. Trans. Amer. neurol. Ass. **66**, 54 (1940).
- ⁴⁵ JUNG, R.: Physiologische Untersuchungen über den Parkinson-Tremor und andere Zitterformen beim Menschen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **173**, 263 (1941).
- ⁴⁶ KEHRER, F.: Der Ursachenkreis des Parkinsonismus (Erblichkeit, Trauma, Syphilis). Arch. Psychiat. Nervenkr. **91**, 187 (1930).
- ⁴⁷ KELLER, H.: Der Parkinsonismus und seine konservative Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **81**, 2054 (1956).
- ⁴⁸ LOVENBERG, W., H. WEISSBACH, and S. UDENFRIED: Aromatic 1-amino acid decarboxylase. J. biol. Chem. **237**, 89 (1962).
- ⁴⁹ MCGEER, P. L., J. E. BOULDING, W. C. GIBSON, and R. G. FOULKES: Drug induced extrapyramidal reactions. J. Amer. med. Ass. **177**, 665 (1961).
- ⁵⁰ MONTAGU, K. A.: Catechol compounds in Rat Tissues and in Brains of different Animals. Nature (Lond.) **180**, 244 (1957).
- ⁵¹ MUNDINGER, F.: Die stereotaktischen Hirnoperationen zur Behandlung extra-pyramidaler Bewegungsstörungen und ihre Resultate. Fortschr. Neurol. Psychiat. **31**, 1—120 (1963).
- ⁵² NETTER, A.: Les relations entre l'encéphalite létargique et la maladie de Parkinson. Rev. neurol. **37**, 573 (1921).
- ⁵³ PETTE, H.: Zur Anatomie der encephalitischen Folgezustände. Dtsch. Z. Nervenheilk. **87**, 60 (1925).
- ⁵⁴ PLETSCHER, A., P. A. SNORE, and B. B. BRODIE: Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. J. Pharmacol. exp. Ther. **116**, 84 (1956).
- ⁵⁵ — Wirkung von Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid auf den Stoffwechsel von Catecholaminen und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn. Schweiz. med. Wschr. **87**, 1532 (1957).
- ⁵⁶ — Monoaminooxydase-Hemmer. Dtsch. med. Wschr. **86**, 647—657 (1961).
- ⁵⁷ REISNER, H.: Therapie mit Fermenthemmern und verwandten Stoffen in Psychiatrie und Neurologie. Ärztl. Fortbild. **11**, 170 (1961).
- ⁵⁸ SPIES, T. D., W. B. BEAN, and W. F. ASHE: A note on the use of Vitamin B₆ in human nutrition. J. Amer. med. Ass. **112**, 2412 (1939).
- ⁵⁹ UDENFRIED, S., and C. CREVELING: Localization of dopa-b-oxydase in brain. J. Neurochem. **4**, 350 (1959).
- ⁶⁰ RIECHERT, T., u. M. WOLFF: Die Entwicklung und klinische Bedeutung der gezielten Hirnoperationen. Med. Klin. **46**, 609 (1951).
- ⁶¹ UMBACH, W., u. E. W. FÜNGEGLD: Der Einfluß stereotaktischer Operationen beim Parkinson-Syndrom auf Blutdruck, Pulsverhalten, Körpertemperatur und Hautwiderstand. Act. neuroveg. (Wien) (im Druck).
- ⁶² VOGL, M.: The concentration of Sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. J. Physiol. (Lond.) **123**, 451 (1954).
- ⁶³ WESTERMANN, E., H. BALZER u. J. KNELL: Hemmung der Serotoninbildung durch α -Methyl-Dopa. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **234**, 194 (1958).

Prof. Dr. W. UMBACH,
78 Freiburg/Br., Neurochirurgische Universitäts-Klinik, Hugstetter Str. 55