

Aus der Neurologischen Abteilung des A.H. der Stadt Wien-Lainz
(Vorstand: Prof. Dr. W. BIRKMAYER)
und dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. BRÜCKE)

Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus

Von
W. BIRKMAYER und O. HORNYKIEWICZ

(Eingegangen am 15. September 1964)

Es steht heute fest, daß beim Parkinson-Syndrom des Menschen, insbesondere beim postenzephalitischen Parkinsonismus, eine sehr charakteristische Veränderung im Chemismus bestimmter Kerne des extrapyramidal-motorischen Systems vorliegt: die Konzentration des Katecholamins *Dopamin* (3-Hydroxytyramin) im Nucleus caudatus, Putamen und in der Substantia nigra ist bei dieser Erkrankung stark vermindert; auch der Gehalt des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) und Noradrenalins ist in manchen Regionen, u.a. auch im Hypothalamus, signifikant herabgesetzt (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960; BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1961, 1963; HORNYKIEWICZ 1963).

Der Dopaminmangel in den betreffenden Kernen des extrapyramidal-motorischen Systems ist für das Parkinson-Syndrom offenbar sehr charakteristisch: Es konnte gezeigt werden, daß ein ähnliches Verhalten des Dopamins bei anderen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems (vor allem Chorea Huntington) nicht vorlag (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960; BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ, unveröffentlichte Beobachtungen) und daß beim Parkinson-Syndrom z.B. die Aktivität der Monoaminoxidase (BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1962; BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1962) und die Konzentration der Substanz P (BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ, unveröffentlichte Beobachtungen) im Corpus striatum gänzlich normal waren. Die Spezifität des Dopaminmangels beim Parkinson-Syndrom im Verein mit der spezifischen, auf Nucleus caudatus, Putamen, Substantia nigra und das Pallidum externum beschränkten Lokalisation dieses Amins (HORNYKIEWICZ 1964a), ließ die schon früher von CARLSSON (1959) sowie BERTLER u. ROSENGREN (1959) vorgebrachte Hypothese, Dopamin könnte eine physiologische Bedeutung für das extrapyramidal-motorische System besitzen, durchaus naheliegend erscheinen. Die Bedeutung des Dopamins für die Funktion des extrapyramidalen Systems wurde wesentlich durch den Befund gestützt, daß Gabe von L-Dioxyphenylalanin (= L-DOPA), der Vorstufe des Dopamins, einige Symptome des Parkinson-Syndroms (Akinese: BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1961, 1962; Rigor: BARBEAU, SOURKES u. MURPHY 1962) zeitweilig bessern konnte. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß das Symptom der Akinese (vielleicht auch das des Rigors) mit dem Dopaminmangel im Corpus striatum und der Substantia nigra zusammenhängen könnte.

Das Ziel der vorliegenden Mitteilung war es, zunächst die Erfahrungen der nunmehr dreijährigen Medikation von L-DOPA beim Parkinson-Syndrom mitzuteilen, sowie über den Effekt einiger anderer möglicher *Dopaminvorstufen* (Phenylalanin, p- und m-Tyrosin) auf die Parkinson-Symptomatik zu berichten. Darüber hinaus wird über Untersuchungen berichtet, die das Ziel hatten, das Wesen des Reserpin-Parkinson etwas genauer, klinisch-pharmakologisch, zu umreißen und mit dem echten Parkinson-Syndrom in Beziehung zu setzen; bei diesen Studien kamen vornehmlich pharmakologische Methoden klinisch zur Anwendung. Schließlich wird kurz über die biochemische Pharmakologie der Chorea Huntington berichtet sowie Beobachtungen mitgeteilt, die geeignet erscheinen, zur Klärung der möglichen Bedeutung des Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamins im Hypothalamus des Menschen beizutragen.

Methodisches

1. Applikation des L-DOPA. Dieses wurde stets langsam i.v. injiziert. Wir verwendeten zu diesem Zweck Ampullen, die 25 mg L-DOPA in 5 ml Flüssigkeit enthielten und für deren Überlassung wir der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, zu Dank verpflichtet sind. Die ampullierte L-DOPA-Lösung hatte den großen Vorteil, daß sie von den Patienten wesentlich besser vertragen wurde als die früher angewandte Infusion nach DEGKWITZ, FROWINN, KULENKAMPF u. MOHS (1960); letztere Methode war natürlich auch viel zeitraubender. (Über Nebenwirkungen vgl. BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1962.)

2. Verwendete Substanzen. Außer L-DOPA wurden bei dieser Untersuchung folgende Substanzen verwendet: Phenylalanin, p- bzw. m-Tyrosin, Tyramin (alle von Hoffmann-La Roche), Noradrenalin in Form des Ampullenpräparates Adrenor (Sanabo, Wien) und Reserpin in Form des Serpasils (Ciba).

3. Details über die Durchführung der klinischen Versuche sind aus den Ergebnissen zu entnehmen.

Ergebnisse und Diskussion

A. Der L-DOPA-Effekt beim Parkinson-Syndrom. Alle Patienten, die für diesen Bericht berücksichtigt wurden, bekamen dauernd eines der folgenden konventionellen Anti-Parkinson-Mittel: Trihexyphenidyl (= Artane), β -Dimethylaminoäthyl-2-methylbenzhydrylätther hydrochl. (= Disipal), Tropanbenzhydrylätther-methan-sulfonat (= Cogentin), β -Diäthylaminoäthyl-benzhydrylätther hydrochl. (= Rigidyl) bzw. 9(1'-Methylpiperidin-3'-methyl)-thioxanten hydrochl. (= Tremaril); wurde eines dieser Mittel gänzlich abgesetzt, so hatte dies eine so starke Verschlechterung des Rigors zur Folge, daß dadurch der Anti-Akinese-Effekt des L-DOPA verschleiert wurde. Es ist daher entscheidend, nur solche Patienten für DOPA-Studien zu verwenden, deren Rigor (und Tremor) mit einem der üblichen Anti-Parkinson-Mittel gut beherrscht ist. Zusätzlich zu der obigen Routine-Therapie wurde den Patienten dauernd ein Monoaminoxidase-Hemmkörper per os verabreicht,

und zwar entweder Isocarboxazid (= Marplan), dreimal 10 mg oder Nialamid (= Niamid) zweimal 25 mg täglich.

Unsere Erfahrungen über den Effekt des L-DOPA auf die Parkinson-Symptomatik erstrecken sich auf einen Zeitraum von über 3 Jahren. Bei über 200 Parkinson-Patienten, die während dieses Zeitraumes L-DOPA (25 mg i.v.) regelmäßig (1—2 mal in der Woche) bekamen, sahen wir bei ungefähr 20% eine generelle Zunahme der Aktivität im Sinne einer Anti-Akinese-Wirkung (vgl. BIRKMAYER u. HOENYKIEWICZ 1962), die sich 1—3 Tage nach der L-DOPA-Gabe erstreckte. Bei etwa 30% der Fälle hatte L-DOPA keine Wirkung auf die Akinese, ohne daß es möglich gewesen wäre, diese Fälle a priori als nicht „ansprechend“ zu erkennen. Bei 50% der Fälle kam es zur Verbesserung eines speziellen Funktionsausfalls: Wir sahen beispielsweise nur eine Verbesserung der Propulsion, eine isolierte Verbesserung der aphonischen Sprache, der Amimie, der vorgebeugten Körperhaltung, eine größere motorische Wendigkeit usw. Manche Patienten lagen in der Nacht nicht wie sonst völlig steif im Bett, sondern konnten sich umdrehen und ihre Lage verändern. Ganz schwere, völlig immobile Kranke zeigten nach L-DOPA nur eine Verbesserung der Atmung und Schluckfunktion, die blockierte Extremitätenmotorik blieb dabei völlig unbeeinflußt. Darüber hinaus fiel auf, daß der kinetische L-DOPA-Effekt sehr häufig asymmetrisch war. Die Mitbewegungen traten bei diesen Fällen nur auf einer Seite wieder auf, die Kranken konnten oft nur mit einer Hand im vollen Umfang und Tempo Stoßbewegungen ausführen, das flüssigere Umdrehen gelang oft nur nach einer Seite. Der Zeitpunkt des kinetischen Effektes des L-DOPA war sehr verschieden. Meist trat die volle Wirkung nach 10—30 min ein, es gab aber immer wieder Patienten, bei denen eine Zunahme der Beweglichkeit erst nach 1 bis 2 Tagen oder erst nach einer Serie von L-DOPA-Injektionen eintrat. Das gleiche galt für die Dauer des Effektes: er schwankte zwischen 1 und 5 Tagen — in abnehmender Intensität — nach einer Einzelinjektion. Der kinetische L-DOPA-Effekt schien bei jedem Kranken individuell determiniert und war auch durch noch so hohe Dosen nicht zu steigern. Es sieht aus, als ob jede L-DOPA-Gabe bei einzelnen Patienten zu einem für ihn charakteristischen zeitlichen und im Bewegungsumfang bestimmten kinetischen Effekt führte, der auch durch höhere oder häufigere L-DOPA-Gaben nicht zu steigern war. Eine Überdosierung führt meist zu Kollapserscheinungen und zu Unverträglichkeit (Übelkeit und Erbrechen), wobei bemerkenswert ist, daß die Nebenerscheinungen im allgemeinen um so geringer waren, je besser der kinetische Effekt war; je geringer der kinetische Effekt war, um so stärker traten Kollapserscheinungen auf.

Es ist verlockend, die Ergebnisse des oft seitendifferenten und die Einzelfunktionen isoliert betreffenden L-DOPA-Effektes als Kennzeichen eines somatotopisch differenten Befalles der betroffenen extrapyramidalen

Kerne anzusehen. Das angebotene L-DOPA kann offensichtlich nur noch in jenen Zellgruppen, die zur Dopamin-Synthese befähigt sind, zu einem charakteristischen und jeweils reproduzierbaren kinetischen Effekt führen.

Es mag von Bedeutung sein, daß wir immer wieder beobachten konnten, daß Patienten mit einem *Morbus Parkinson* im allgemeinen schwächer auf L-DOPA reagierten als Postenzephalitiker. Beim Morbus Parkinson scheint jedenfalls die Abnahme des Dopamins im Corpus striatum geringer zu sein als beim postenzephalitischen Parkinsonismus (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960).

Zu gleicher Zeit und unabhängig von uns haben BARBEAU, SOURKES u. MURPHY (1962) den Effekt von DOPA auf den Parkinson-*Rigor* beschrieben. In der Folgezeit bestätigten zahlreiche Autoren den DOPA-Effekt auf die *Akinese* bzw. den *Rigor* (GERSTENBRAND u. PATEISKY 1962; GERSTENBRAND, PATEISKY u. PROSENZ 1963; FRIEDHOFF, HEKIMIAN, ALPERT u. TOBACH 1963; HIRSCHMANN u. MAYER 1964; CARLSSON 1964; UMBACH u. BAUMANN 1964). Demgegenüber konnten GREER u. WILLIAMS (1963) keine Wirkung von DOPA auf die Parkinson-Symptomatik feststellen. Die Autoren haben jedoch lediglich zwei Patienten mit L-DOPA per os behandelt. Da nach unseren Erfahrungen an einem relativ großen Material nur 20% der Fälle auf L-DOPA mit einer allgemeinen Besserung der Akinese reagieren, 30% auf das Mittel jedoch überhaupt nicht ansprechen, sind Schlußfolgerungen aus Einzelbeobachtungen von beschränkter Aussagekraft.

Kürzlich haben McGEE u. ZELDOWICZ (1964) in einer kontrollierten Studie bei 2 von insgesamt 10 ausgewählten Parkinson-Fällen eine den Placebo-Effekt eindeutig übertreffende Wirkung von L-DOPA (per os, i.v.) auf die Symptomatik (*Rigor* + *Akinese* ?) gesehen; ein noch größerer Prozentsatz der Patienten (5 von 10) gab eine, objektiv allerdings nicht feststellbare, Besserung an. Diese Prozentsätze entsprechen durchaus unseren Erfahrungen. Die Autoren meinen jedoch, daß DOPA in jedem ihrer Fälle den konventionellen Anti-Parkinson-Mitteln und der Elektrokoagulation therapeutisch unterlegen war. Unseren Erfahrungen nach trifft dieses Urteil nur in bezug auf *Rigor* und *Tremor* zu, also auf Symptome, auf die DOPA nicht bzw. indirekt einwirkt (BIRKMEYER u. HORNYKIEWICZ 1962); es gilt jedoch nicht für die Akinese, die durch die Anti-Parkinson-Mittel bzw. die Elektrokoagulation nicht beeinflußt wird.

Wir können McGEE u. ZELDOWICZ darin nicht beipflichten, wenn sie glauben, den hochgradigen Dopaminmangel im Corpus striatum Parkinsonkranker durch morphologische Schädigungen dieser Kerne erklären zu können. Diese Argumentation ist, in der Form wie sie von den Autoren vorgebracht wurde, aus folgenden Gründen nicht stichhaltig: 1. Im Nucleus caudatus und im Putamen Parkinson-Kranker sind *keine* das Ausmaß des Normalen überschreitenden *morphologischen Veränderungen* gesehen worden (HASSLER 1938, 1953). 2. Wäre der Dopaminmangel des Nucleus caudatus und des Putamens auf eine allgemeine Schädigung dieser Kerne zurückzuführen, so müßte man konsequenterweise erwarten, daß dort außer den Dopamin auch die Konzentration anderer Zellbestandteile vermindert sein würde. Dies ist jedoch zumindest in bezug

auf die Aktivität der Monoaminoxidase (BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1962; BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1962) und die Konzentration der Substanz P (BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ, unveröffentlichte Befunde) nicht der Fall. 3. Dagegen war in zahlreichen Fällen von Chorea Huntington, bei der bekanntlich bis zu 90% der kleinen Ganglienzellen des Striatums zugrunde gehen, der Dopamingehalt dieser Kerne (pro Gramm Feuchtgewebe berechnet) im Bereich der Normalwerte (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960; BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ, unveröffentlichte Beobachtungen).

Im Gegensatz zu der aus obigen Gründen eher unwahrscheinlichen Annahme von McGEEB u. ZELDOWICZ kann man jedoch mit guten Gründen annehmen, daß der Dopaminmangel im Corpus Striatum *chemisch* nicht die einzige Abnormität des Parkinson-Syndroms sein wird. Denn die Ursache des Dopaminmangels dürfte in einer Störung seiner Synthese oder Speicherung (oder von beiden) zu suchen sein, eine Annahme, für die einige wichtige Anhaltspunkte bereits vorliegen (BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1964). Es ist demnach zu erwarten, daß sich der Dopaminmangel letzten Endes in einer Teilstörung des Eiweißstoffwechsels widerspiegeln wird, worauf Befunde über ein abnormales Verhalten der Ribonucleinsäure im extrapyramidalen System von Parkinson-Kranken hinzuweisen scheinen, wenn sie vorläufig auch noch recht widersprechend klingen (PARKENBERG 1962; GOMIRATO u. HYDEN 1963).

B. Effekt von Phenylalanin, p- und m-Tyrosin. BARBEAU, SOURKES u. MURPHY (1962) haben berichtet, daß p- und m-Tyrosin, peroral verabreicht, eine ähnlich günstige Wirkung auf den Parkinson-Rigor besitzen wie DOPA. Phenylalanin und p-Tyrosin sind als *Vorstufen des L-DOPA* im Organismus zu betrachten; m-Tyrosin ist deshalb von besonderem Interesse, weil es, analog dem L-DOPA, das Reserpinsyndrom bei Tieren, besonders die Hypokinese, aufzuheben imstande ist und es erscheint denkbar, daß diese Substanz im Organismus zu Dopamin umgewandelt werden kann (BLASCHKO u. CHRUSCIEL 1960).

Wir haben daher Patienten, die auf L-DOPA einen guten und stets reproduzierbaren kinetischen Effekt zeigten, Phenylalanin, p- und m-Tyrosin i.v. verabreicht und den Effekt auf die Akinese registriert. Phenylalanin wurde in einer Dosis von 50 mg i.v. gegeben. Diese Menge wurde von den Patienten beschwerdelos vertragen, es wurde jedoch auch bei keiner Versuchsperson ein kinetischer Effekt verzeichnet. Ebenso hatte auch p-Tyrosin, bis 200 mg i.v., keinen Anti-Akinese-Effekt. m-Tyrosin konnte wegen des anhaltenden Blutdruckeffektes nur in einer Dosierung von höchstens 40 mg i.v. injiziert werden; auch bei dieser Dosierung trat bereits eine bis zu 60 min andauernde, oft sehr starke Blutdrucksteigerung ein. Ein Anti-Akinese-Effekt wurde auch mit diesem Stoff in keinem Fall beobachtet.

Das durchwegs *negative* Ergebnis dieser Untersuchungsserie ist aus drei Gründen besonders beachtenswert: 1. Zunächst geht daraus klar hervor, daß der kinetische *L-DOPA-Effekt* bei Parkinson-Kranken *keineswegs*, wie mancherorts gemeint wird, einfach ein *psychologischer* (=Placebo-)Effekt ist; denn die oben angegebenen Substanzen wurden den Patienten in genau der gleichen Weise wie L-DOPA gegeben und sie hatten zum Teil auch beträchtliche Nebenwirkungen (vgl. m-Tyrosin). Ein Placeboeffekt des L-DOPA wird auch schon durch die kontrollierte Studie von McGEE u. ZELDOWICZ (1964) ausgeschlossen. 2. Das Fehlen eines Anti-Akinese-Effektes von p- und m-Tyrosin steht in einem gewissen Gegensatz zu den Befunden von BARBEAU, SOURKES u. MURPHY, wonach diese Stoffe eine Anti-Rigor-Wirkung besitzen. Wollte man diese sich widersprechenden Befunde dennoch in Einklang bringen, so müßte man offensichtlich annehmen, daß die Anti-Rigor- und Anti-Akinese-Wirkung Effekte sind, die nicht unbedingt miteinander gekoppelt sein müssen. 3. Das Ausbleiben eines Anti-Akinese-Effektes bei Gabe von p-Tyrosin, das im Organismus normalerweise in L-DOPA umgewandelt wird, wirft speziell die Frage auf, ob beim Parkinson-Syndrom nicht vielleicht eine Störung in der Synthese des DOPA aus Tyrosin vorliegen könnte. Diese Vermutung muß in Anbetracht von Befunden, die zeigen, daß im Corpus striatum von Parkinson-Kranken auch der Dopaminumsatz vermindert ist, durchaus in Betracht gezogen werden (BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1964).

C. Wirkungsort des L-DOPA beim Parkinson-Syndrom. Die Frage nach dem Wirkungsort des L-DOPA auf die Parkinson-Akinese muß vorläufig als nicht exakt beantwortbar bezeichnet werden. Die Schwierigkeit der exakten Lokalisation der Wirkung liegt vor allem darin, daß es nicht einfach ist, zu entscheiden, ob die Akinese vorwiegend durch eine Störung der Funktion des Striatums oder aber durch die Schädigung der Substantia nigra hervorgerufen wird. In bezug auf die L-DOPA-Wirkung bieten sich prinzipiell drei Möglichkeiten: 1. Es ist naheliegend, zuerst an das Corpus striatum als Wirkungsort des L-DOPA zu denken, wo ja Dopamin in höchsten Mengen vorkommt und beim Parkinson-Syndrom stark erniedrigt ist. 2. Man muß jedoch auch die Substantia nigra als möglichen Wirkungsort des L-DOPA bzw. des daraus entstehenden Dopamins ernstlich in Betracht ziehen. Denn erstens sind in der Substantia nigra morphologisch die auffälligsten Veränderungen beim Parkinson-Syndrom festzustellen und es kann auch keinem Zweifel unterliegen, daß der Ausfall der Funktion der Substantia nigra die Parkinson-Symptomatik wesentlich mitbestimmt. Da nun HASSLER (1938) gezeigt hat, daß die Substantia nigra eine somatotopische Gliederung aufweisen dürfte und daß der Ausfall beim Parkinsonismus durchaus nicht alle Zellgruppen gleichmäßig betreffen muß, könnte diese Tatsache den die Einzelfunk-

tionen oft isoliert betreffenden L-DOPA-Effekt beim Parkinson-Kranken erklären helfen, vorausgesetzt, daß L-DOPA auf die Substantia nigra einwirkt. Auch die Tatsache, daß weit vorgesetzte Fälle auf L-DOPA kaum mehr ansprechen, ließe sich mit den schweren morphologischen Schädigungen der Substantia nigra, die dabei zu erwarten sind, korrelieren. Auch die Hypothese von der Existenz dopaminerger Neurone zwischen Striatum und Substantia nigra (HORNYKIEWICZ 1963, 1964a, b) kann mit der Existenz von Nigra-Neuronen, die durch L-DOPA bzw. Dopamin erregt werden, gut in Einklang gebracht werden. 3. Ob L-DOPA zum Teil auch durch Erregung des (ascendierenden oder descendierenden) reticulären Apparates seine Anti-Akinese-Wirkung ausübt, kann vorläufig kaum entschieden werden, ist jedoch in Anbetracht der engen Verknüpfung zwischen diesem und dem extrapyramidalen System durchaus denkbar (JUNG u. HASSLER 1960).

D. 1. Wirkungsmechanismus und Wirkungsort der Parkinson-erzeugenden Wirkung des Reserpins. Reserpin setzt bekanntlich die Gehirnamine Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin aus den Orten ihres Vorkommens frei. CARLSSON (1959), sowie BERTLER u. ROSENKRANZ (1959) haben die Vermutung geäußert, daß die Entleerung des Dopamins aus den Kernen des extrapyramidalen Systems für das Auftreten des Reserpin-Parkinsonismus verantwortlich sein könnte. Sollte diese Vermutung zutreffen, so würde das bedeuten, daß im ZNS — neurochemisch betrachtet — eine echte Analogie zwischen dem Reserpin-Parkinsonismus und dem echten Parkinson-Syndrom bestünde. Um diese Möglichkeit klinisch-experimentell zu prüfen, haben wir die folgende Versuchsanordnung gewählt: Wenn Reserpin bei Erzeugung des Parkinsonismus die gleichen neuroanatomischen und neurochemischen Substrate wie das echte Parkinson-Syndrom besitzen sollte, dann müßte erwartet werden, daß „leichte“ Parkinson-Fälle durch die Droge viel stärker verschlechtert würden als „schwere“ Fälle, bei denen die neurologischen Substrate der Erkrankung sei es morphologisch sei es biochemisch, bereits so schwer in Mitleidenschaft gezogen sind, daß Reserpin keine Wirkung darauf mehr entfalten könnte. Wir haben daher bei zwei Gruppen von Parkinson-Kranken, eingeteilt in „leichte Fälle“ und „schwere Fälle“, Reserpin verabreicht und den Grad der Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik registriert.

Das Ergebnis der Untersuchung, das in Tab. 1 zusammengefaßt ist, war wie folgt: zehn leichte Fälle, die noch herumgehen konnten, zeigten nach 0,75 mg Serpasil oral täglich bereits nach 3 Tagen eine in Einzelfällen bedrohliche Zunahme der Symptomatik, besonders der Akinese, so daß das Mittel sofort abgesetzt werden mußte. Hingegen brachte die gleiche Medikation von 0,75 mg Serpasil täglich, 8 Tage hindurch gegeben, bei fünf schweren bettlägerigen Patienten keinerlei nennenswerte

Znahme der Parkinson-Symptomatik. Bemerkenswert erscheint dabei, daß der sedierende Effekt des Reserpins in beiden Gruppen gleich stark war. (Fehler in der Beurteilung, die sich hätten daraus ergeben können, daß Verschlechterung lichterer Fälle im allgemeinen leichter registrierbar ist als bei schweren Fällen, haben wir versucht nach Möglichkeit zu vermeiden.)

Dieses Ergebnis läßt sich zwanglos durch die Annahme interpretieren, daß bei leichten Parkinson-Fällen die zusätzliche Freisetzung des noch

Tabelle 1. Beeinflussung der Parkinson-Symptomatik durch Reserpin bei „leichten“ und „schweren“ Parkinson-Fällen

Versuchs-person	Ausgangslage			Nach 3 Tagen 0,75 mg Serpasil per os		
	Rigor	Tremor	Akinese	Rigor	Tremor	Akinese
T.A.	±	+	+	++	+++	+++
K.M.	+	+	++	++	++	+++
W.W.	+	++	++	++	+++	+++
K.M.	++	±	+	++	++	+++
R.I.	±	++	+	++	+++	++
Ch.A.	+	±	+	++	++	+++
R.M.	++	+	++	+++	++	+++
H.A.	+	++	+	++	++	+++
S.A.	+	++	±	++	++	+++
R.A.	++	±	+	++	++	+++

B. Schwere Fälle						
	Ausgangslage			Nach 8 Tagen 0,75 mg Serpasil per os		
	+	++	+++	+	++	+++
V.B.	+++	++	+++	+++	++	+++
Pf.M.	++	+	+++	++	+	+++
P.M.	++	+	+++	++	+	+++
E.F.	+++	++	+++	+++	++	+++
S.F.	++	+++	+++	++	+++	+++

Bei der Beurteilung der Akinese wurden folgende, relativ leicht erfassbare, Kriterien angewandt:

+ = Propulsion, verlangsamtes Wenden, starre Körperhaltung.

++ = stark verlangsamtes Aufstehen und Gehen.

+++ = Bettlage, selbständiges Aufsetzen, Essen usw. nicht möglich.

vorhandenen Dopamins durch Reserpin zu einer deutlichen Verschlechterung der klinischen Ausfälle (Akinese) führte; bei schweren Parkinson-Fällen scheint demgegenüber der Dopaminmangel im extrapyramidalen System so hochgradig zu sein, daß eine zusätzliche Freisetzung durch Dopamin nicht mehr möglich erscheint — eine Verschlechterung der Akinese blieb in diesen Fällen daher aus. Diese Versuche weisen darauf hin, daß der Entstehungsmechanismus des Reserpin-Parkinsonismus

tatsächlich den Verhältnissen beim echten Parkinson-Syndrom in vielem analog sein dürfte. Sie bestätigen ferner die Rolle, die der Dopaminmangel im extrapyramidalen System für die Entstehung der Parkinson-Symptomatik, besonders der Akinese, sowohl beim echten als auch beim Reserpin-Parkinson besitzt. Was den *Wirkungsort* des *Reserpins* betrifft, so kommen dafür prinzipiell die gleichen Gehirnregionen in Betracht, die in bezug auf den Wirkungsort des L-DOPA beim Parkinson-Syndrom bereits angeführt wurden, also: Corpus striatum, Substantia nigra und eventuell Formatio reticularis. Da Reserpin bei der Chorea Huntington, bei der die nervösen Elemente des Corpus striatum morphologisch stark geschädigt sind, noch durchaus in der Lage ist, Parkinsonismus zu erzeugen, möchten wir der *Substantia nigra* als dem Angriffspunkt des Reserpins den Vorzug geben.

2. Pharmakologischer Vergleich zwischen dem Parkinson-Syndrom und peripheren Reserpinwirkungen am Menschen. Da Reserpin — wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt wurde — im ZNS sowohl neurologisch als auch biochemisch ähnliche Veränderungen hervorruft wie man sie beim echten Parkinson-Syndrom beobachtet, wollten wir nachprüfen, ob sich auch in der Peripherie Analogien zwischen der Reserpinwirkung und dem Parkinson-Syndrom auffinden lassen würden. Die Beantwortung dieser Frage war insofern von Bedeutung, als BARBEAU, MURPHY u. SOURKES (1961) (siehe auch BARBEAU, SOURKES u. MURPHY 1962) Befunde mitgeteilt haben, die daran denken ließen, daß die Störung des Dopaminstoffwechsels beim Parkinson-Syndrom nicht auf die extrapyramidalen Kerne beschränkt sei, sondern die Peripherie mit einschließe.

Bei Beantwortung dieser Fragestellung wurde die folgende periphere Reserpinwirkung als Test genommen: Gibt man Laboratoriumstieren Reserpin in geeigneter Dosis, so tritt nach einer gewissen Latenzzeit eine Veränderung in der Reaktionsfähigkeit des peripheren sympathischen Nervensystems gegenüber bestimmten Pharmaka ein: Die Wirkung des injizierten Noradrenalins auf den Blutdruck wird durch Reserpin-Vorbehandlung stark potenziert, die Wirkung des Tyramins dagegen abgeschwächt bis aufgehoben. (Über die Ursachen dieses Phänomens siehe BURN u. RAND 1962.) GELDER u. VANE (1962) haben gezeigt, daß Menschen nach Reserpinbehandlung die gleiche veränderte Empfindlichkeit des Blutdrucks gegenüber Noradrenalin und Tyramin zeigen wie Reserpin-behandelte Tiere.

Entsprechend diesem Verhalten prüften wir bei Kontroll- und Parkinson-Patienten die Reaktionsfähigkeit des Blutdrucks gegenüber Noradrenalin und Tyramin. Eine solche Untersuchung mußte zeigen, ob beim Parkinson-Syndrom auch peripher Analogien zu Reserpin bestehen oder nicht. Wir gaben jedem von zehn Kontroll- und zehn Parkinson-Patienten 1 mg Noradrenalin s.c. und im Abstand von einigen Tagen

10 mg Tyramin i.v. Anschließend an die Injektionen wurde das Verhalten des Blutdrucks in entsprechenden Intervallen kontrolliert. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in der Tab. 2 zusammengefaßt. Man kann daraus entnehmen, daß die Parkinson-Patienten auf Noradrenalin etwas empfindlicher reagierten als die Kontrollen; bei den letzteren stieg der Blutdruck im Mittel um 34 mm Hg, bei Parkinson-Patienten um 44 mm Hg. Diese, allerdings sehr mäßige, „Überempfindlichkeit“ der Parkinson-Patienten für Noradrenalin erinnert daher an die Verhältnisse, die man durch

Tabelle 2. *Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Tyramin bei normalen und Parkinson-kranken Fällen*

Behandlung	Maximaler Anstieg des Blutdrucks um mm Hg		Zeitpunkt des maximalen Wirkungseintritts (in Minuten)
	Kontrollen*	Parkinson*	
Noradrenalin 1 mg s.c.	34 (10)	44 (10)	10
Tyramin-HCl 10 mg i.v.	23 (10)	24 (10)	1

Der mittlere Ausgangs-Blutdruck betrug bei den Kontrollen 148/84 mm Hg, bei den Parkinson-Kranken 149/79 mm Hg.

* Die Zahlen repräsentieren die Mittelwerte aus der Zunahme des systolischen Blutdrucks (in Klammern Zahl der untersuchten Einzelfälle).

Reserpin bei Mensch und Tier hervorrufen kann. Dem Tyramin gegenüber verhielt sich der Blutdruck bei Kontrollen und bei Parkinson-Patienten dagegen völlig gleich: bei beiden Gruppen steigerten 10 mg Tyramin i.v. den Blutdruck um ca. 24 mm Hg. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu der verminderten Blutdruckwirksamkeit des Tyramins nach Reserpinmedikation.

Man muß aus dieser Untersuchung daher den Schluß ziehen, daß außerhalb des ZNS keine strikte Korrelation zwischen den biochemischen Veränderungen, die nach Reserpinaufgabe eintreten und den Verhältnissen beim Parkinson-Syndrom bestehen dürften.

E. Biochemische Aspekte der Chorea Huntington. Vom klinisch-pharmakologischen Standpunkt betrachtet, bietet die Chorea Huntington in manchem das Spiegelbild des Parkinson-Syndroms: Rufen Stoffe wie Reserpin und bestimmte Phenothiazinderivate ein Parkinson-Syndrom hervor oder verschlechtern die bestehende Erkrankung, so wird die Bewegungsunruhe der Choreatiker durch diese Drogen günstig beeinflußt. Wirkt L-DOPA günstig auf die Parkinson-Akinese ein, so wird die motorische Symptomatik der Chorea Huntington durch diese Substanz ungemein agraviert (GERSTENBRAND, PATEISKÝ u. PROSENZ 1963; BIRKMAYER, unveröffentlichte Beobachtungen). Es läge daher nahe, anzuneh-

men, daß bei der Chorea Huntington — im Gegensatz zum Parkinson-Syndrom — ein zuviel an Dopamin in den extrapyramidalen Kernen vorhanden bzw. der lokale Dopaminumsatz gesteigert ist. Bestimmung der Konzentration des Dopamins bzw. seiner Metaboliten in den extrapyramidalen Kernen von Chorea-Kernen konnte jedoch bis jetzt keine grobe Abweichung von der Norm aufdecken (EHEINGER u. HORNYKIEWICZ 1960; BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ, in Vorbereitung). Da jedoch bei der Chorea Huntington ein starker Zelluntergang im Corpus striatum (vor allem die kleinen Nervenzellen betreffend) die Regel ist, und meist eine beachtliche Atrophie dieser Kerne vorliegt, dürften Konzentrationsbestimmungen, die auf Gramm Frischgewebe bezogen sind, unter diesen Umständen nur einen beschränkten Aussagewert besitzen. In Anbetracht der oben angeführten klinisch-pharmakologischen Tatsachen muß daher abgewartet werden, ob bei der Chorea Huntington nicht doch eine Anomalie des Dopaminstoffwechsels aufgedeckt werden kann. Man muß allerdings auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die choreatischen Hyperkinesen *rein funktionell* durch Ausfall hemmender Impulse des Striatums etwa auf die Substantia nigra bedingt sein könnten [wie dies HASSLER (1953) auch annimmt], so daß die günstige Reserpinwirkung durch eine Dämpfung der enthemmten Strukturen (Substantia nigra) — möglicherweise über den Mechanismus einer Dopaminentleerung — erklärbar wäre.

F. Bemerkungen, die mögliche Bedeutung des Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamins im Hypothalamus betreffend. Parkinson-Kranke scheinen oft an einer Wärmeregulationsstörung zu leiden. Sie fühlen sich im warmen oder heißen Milieu nicht sehr wohl. In den heißen Sommermonaten beobachten wir häufig Flush-artige Rötungen des Gesichtes und Oberkörpers mit profusen Schweißausbrüchen und Hyperthermien bis 40°C. Das Auftreten solcher vegetativer Dekompensationen ausschließlich in warmem Milieu legte den Gedanken an eine Störung der physikalischen Wärmeabgabe beim Parkinson-Kranken nahe, deren Vorhandensein von BIRKMAYER u. NEUMAYER (1963) auch tatsächlich nachgewiesen wurde. Seit an der Lainzer A.H.-Abteilung (mit durchschnittlich 80 stationären Parkinson-Fällen) in den letzten 3 Jahren jeder Kranke außer DOPA einen individuell verträglichen Monoaminoxidase-Hemmer bekommt (siehe Abschnitt A), konnte in den letzten drei Sommern kein einziger Fall von zentraler Hyperthermie beobachtet werden.

Es lag nahe, anzunehmen, daß diese Besserung der Wärmeregulation bei Parkinson-Kranken durch die regelmäßige Medikation von Monoaminoxidase-Hemmern hervorgerufen wurde. (L-DOPA als solches kam kaum in Frage, denn auch Fälle, die kein DOPA erhielten, zeigten die Besserung.) Nun ist es einerseits bekannt, daß zu den bemerkenswertesten Wirkungen der Monoaminoxidase-Hemmer eine Erhöhung des Noradre-

nalin- und 5-Hydroxytryptamin-Gehaltes des Gehirns, insbesondere im Hypothalamus, zählt, anderseits wurde schon in früheren Mitteilungen aufgezeigt, daß beim Parkinson-Syndrom u.a. eine erhebliche Herabsetzung der Konzentration dieser Amine im Hypothalamus vorliegt; Monoaminoxidase-Hemmer-Therapie ist in der Lage, diesen Aminmangel im Hypothalamus wieder gutzumachen (BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1963). Da nun der Hypothalamus als eine Region gilt, wo u.a. das Wärmeregulationszentrum lokalisiert ist, drängt sich auf Grund obiger Beobachtungen die Vermutung auf, daß eine der physiologischen *Funktionen* des *Noradrenalins* und *5-Hydroxytryptamins* im Hypothalamus darin liegen könnte, für das richtige Funktionieren des *Wärmeregulationszentrums* zu sorgen. Durch eine solche These würde sowohl das relative Versagen der Wärmeregulationsmechanismen beim Parkinson-Kranken als auch der günstige Einfluß der Monoaminoxidase-Hemmer erklärbar sein.

Diese Schlußfolgerung steht im Einklang mit Befunden, die FELDBERG u. MYERS (1964) tierexperimentell erhalten haben. Die Autoren konnten an Katzen zeigen, daß Perfusion der Hypothalamusgegend mit einer 5-Hydroxytryptamin-hältigen Lösung eine Hyperthermie erzeugte, die durch Perfusion mit Noradrenalin- bzw. Adrenalin-hältiger Lösung aufgehoben werden konnte. FELDBERG u. MYERS ziehen aus ihren Befunden den Schluß, daß die physiologische Rolle des Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamins im Hypothalamus sehr wohl in der Aufrechterhaltung der Funktion des Wärmeregulationszentrums liegen könnte, eine Hypothese, die sich ganz offensichtlich mit den Schlußfolgerungen aus unseren Beobachtungen an Parkinson-Kranken deckt.

Zusammenfassung

1. Unsere dreijährige Erfahrung mit regelmäßiger Gabe von *L-DOPA* bei der *Parkinson-Akinese* an einem Material von 200 Patienten erlaubt folgende Schlußfolgerungen: Bei 20% der Patienten ist ein voller Anti-Akinese-Effekt zu erwarten (= generelle Zunahme der Beweglichkeit); 50% der Patienten zeigen eine Zunahme einzelner Funktionen; bei 30% hat *L-DOPA* überhaupt keinen Effekt. — Im Zusammenhang mit diesen Zahlen wird die Literatur über den *L-DOPA*-Effekt beim Parkinson-Syndrom kritisch diskutiert.

2. Mit *Phenylalanin*, *p*- und *m*-*Tyrosin* konnte *kein* kinetischer Effekt im Sinne des *L-DOPA*-Effektes erzielt werden. Die Wirkungslosigkeit der DOPA-Vorstufe *p*-*Tyrosin* wird als Hinweis auf ein mögliches Vorliegen einer enzymatischen Störung in der Synthese des *L-DOPA* aus *p*-*Tyrosin* gewertet. Die Wirkungslosigkeit aller drei Stoffe beweist, daß der positive *L-DOPA*-Effekt *keineswegs ein Placebo-Effekt* sein kann.

3. Der *Wirkungsort des L-DOPA* auf die Parkinson-Akinese wird diskutiert, wobei vor allem das Corpus striatum, die Substantia nigra und eventuell die Formatio reticularis in Betracht gezogen werden.

4. *Reserpingaben bei Parkinson-Kranken*, die in „leichte“ und „schwere“ Fälle eingeteilt wurden, lassen erkennen, daß der Wirkungsmechanismus des Reserpin-Parkinsonismus offenbar in Analogie zum echten Parkinson-Syndrom in einer Entleerung des Dopamins aus den Kernen des extrapyramidalen Systems bestehen dürfte. Als *Wirkungsort* der Parkinson-erzeugenden Wirkung des *Reserpins* wird vor allem die *Substantia nigra* angenommen.

5. Versuche, die Wirkung des Noradrenalins und Tyramins auf den Blutdruck von Parkinson-Kranken betreffend, zeigen, daß *peripher* keine strikte Analogie zwischen dem Reserpin-Parkinsonismus und dem echten Parkinson-Syndrom bestehen dürfte.

6. Es wird kurz auf die biochemische Pharmakologie der *Chorea Huntington* hingewiesen und festgestellt, daß es zur Zeit nicht möglich erscheint, definitiv zu entscheiden, ob bei dieser Erkrankung ein abnormales Verhalten des Dopamins im Gehirn besteht oder nicht.

7. Es werden Beobachtungen mitgeteilt, die geeignet erscheinen, zur Kenntnis über die physiologische Rolle des *Noradrenalins* und *5-Hydroxytryptamins im Hypothalamus* beizutragen. Aus Beobachtungen an Parkinson-Kranken wird geschlossen, daß die Bedeutung dieser Amine in der Aufrechterhaltung der Funktion des hypothalamischen *Wärmeregulationszentrums* bestehen könnte.

Literatur

- BARBEAU, A., G. F. MURPHY, and T. L. SOURKES: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* **133**, 1706—1707 (1961).
- T. L. SOURKES, and G. F. MURPHY: Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. In: Monoamines et Systeme Nerveux Central, Symposium Bel-Air, Genève, 1961, ed. J. de Ajuriaguerra. Georg-Geneve. Paris: Masson 1962.
- BERNHEIMER, H., 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).
- — — Verhalten der Monoaminoxydase im Gehirn des Menschen nach Therapie mit Monoaminoxydase-Hemmern. *Wien. klin. Wschr.* **74**, 558—559 (1962).
- — — Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen. Einfluß der Monoaminoxydase-Hemmer-Therapie auf die Konzentration des Dopamins, Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamins im Gehirn des Menschen. *Klin. Wschr.* **41**, 465—469 (1963).
- , u. O. HORNYKIEWICZ: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und Parkinson-kranker Menschen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **243**, 295 (1962).
- — Das Verhalten des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure im Gehirn von normalen und Parkinson-kranken Menschen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **247**, 305 (1964).
- BERTLER, Å., and E. ROSENGREN: Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia (Basel)* **15**, 10—11 (1959).

- BIRKMAYER, W., u. O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. klin. Wschr. **73**, 787—788 (1961).
- — Der L-Dioxyphenylalanin (=L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Akinese. Arch. Psychiat. Nervenkr. **203**, 560—574 (1962).
- , u. NEUMAYER: Die Wärmeregulation beim postencephalitischen Parkinsonismus. Nervenarzt **34**, 373—374 (1963).
- BLASCHKO, H., and T. L. CHRUSCIEL: The decarboxylation of amino acids related to tyrosine and their awaking action in reserpine-treated mice. J. Physiol. (Lond.) **151**, 272—284 (1960).
- BURN, H. J., and M. J. RAND: In: Advances in Pharmacology, ed. by S. Garattini, and P. A. Shore, Vol. 1. New York and London: Academic Press 1962.
- CARLSSON, A.: The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. Pharmacol. Rev. **11**, 490—493 (1959).
- In: Progress in Brain Research, ed. by H. E. Himwich, and W. A. Himwich, Vol. 8. Amsterdam, London, New York: Elsevier Publ. Comp. 1964.
- DEGKWITZ, R., R. FROEIN, C. KULENKAMPF u. U. MOHS: Über die Wirkungen des L-DOPA beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B₆. Klin. Wschr. **38**, 120—123 (1960).
- 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**, 1236—1239 (1960).
- FELDBERG, W., and R. D. MYERS: A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus. Nature (Lond.) **200**, 1325 (1963).
- FRIEDHOFF, A. J., L. HEKIMIAN, M. ALPERT, and E. TOBACH: Dihydroxyphenylalanine in extrapyramidal disease. J. Amer. med. Ass. **184**, 285—286 (1963).
- GELDER, M. G., and J. R. VANE: Interaction of the effects of tyramine, amphetamine and reserpine in man. Psychopharmacologia (Berl.) **3**, 231—241 (1962).
- GERSTENBRAND, F., u. K. PATEISKY: Über die Wirkung von L-DOPA auf die motorischen Störungen beim Parkinson-Syndrom. Wien. Z. Nervenheilk. **20**, 90—100 (1962).
- — u. P. PROSENZ: Erfahrungen mit L-DOPA in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. (Basel) **146**, 246—261 (1963).
- GOMIRATO, G., and H. HYDEN: A biochemical glia error in the Parkinson disease. Brain **86**, 773—780 (1963).
- GREER, M., and C. M. WILLIAMS: Dopamine metabolism in Parkinson's disease. Neurology (Minneap.) **13**, 73—76 (1963).
- HASSLER, R.: Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencephalitischen Parkinsonismus. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **48**, 387—476 (1938).
- Extrapiramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. In: Hb. Inn. Med. V/3, S. 676—904. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- HIRSCHMANN, J., u. K. MAYER: Neue Wege zur Beeinflussung extrapyramidal-motorischer Störungen. Arzneimittel-Forsch. **14**, 599—601 (1964).
- HORNYKIEWICZ, O.: Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in der Substantia nigra des normalen und Parkinson-kranken Menschen. Wien. klin. Wschr. **75**, 309—312 (1963).
- Zur Existenz „dopaminerger“ Neurone im Gehirn. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **247**, 304 (1964a).
- The role of brain dopamine (3-hydroxytyramine) in parkinsonism. 2nd Int. Pharmacol. Meeting, Prague 1963. Oxford, London, New York, Paris: Pergamon Press 1964 b (im Druck).

- JUNG, R., and R. HASSSLER: The extrapyramidal motor system. In: *Handbook of Physiology*, Section 1, Vol. II, Amer. Physiol. Soc. Washington 1960.
- MCGEEB, P. L., and L. R. ZELDOWICZ: Administration of dihydroxyphenylalanine to parkinsonian patients. *Canad. med. Ass. J.* **90**, 463—466 (1964).
- PAKKENBERG, H.: RNA content of the nerve cells in the globus pallidus in parkinsonism. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 507—513 (1962).
- UMBACH, W., u. D. BAUMANN: Die Wirksamkeit von L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit und ohne stereotaktischen Eingriff. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 281—292 (1964).

Prof. Dr. W. BIRKMAYER,

Neurologische Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz (Österreich)
Versorgungsheimplatz 1

Doz. Dr. O. HORNYKIEWICZ,

Pharmakologisches Institut der Universität Wien (Österreich)