

Die Dopa-Resorption in der Therapie der Parkinsonschen Erkrankung*

E. Metzel und W. U. Weitbrecht

Neurochirurgische Klinik der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. R. Riechert)

Eingegangen am 25. Dezember 1973

Dopa Resorption and Dopamin Estimation in Blood of Patients with Parkinson's Disease

Summary. In Parkinsonian patients with predominant symptoms of rigidity and akinesia, who are unresponsive to L-Dopa therapy, it is assumed that L-Dopa resorption in the gut is disturbed. A better distribution of the daily doses of Dopa was obtained by measuring the dopa-blood levels 7 to 9 times throughout the day. Using this procedure good results with L-Dopa therapy were obtained in 10 patients with previously insufficient response to such therapy.

Key words: Parkinsonism — L-Dopa Blood Levels — Dopa-Resorption — Dopa-Therapy.

Zusammenfassung. Versager der L-Dopa-Therapie bei Parkinson-Patienten mit vorwiegend Rigor und Akinese können teilweise auf Resorptionsstörungen von L-Dopa im Magen-Darmtrakt zurückgeführt werden. Durch L-Dopa-Bestimmungen im Blut (Tagesprofile) konnte eine bessere Dosisverteilung erzielt werden. Bei 10 Patienten mit zuvor ungenügendem Therapieeffekt konnte durch Tagesprofile noch ein guter Erfolg erzielt werden.

Schlüsselwörter: Parkinsonismus — L-Dopa-Blutspiegel — Dopa-Resorption — Dopa-Therapie.

Die Dopaminverarmung als Folge eines herabgesetzten Neurotransmitter-Stoffwechsels in den basalen Ganglien (Ehringer u. Hornykiewicz, 1960, 1966; Metzel *et al.*, 1969; Rinne *et al.*, 1971) bildet die theoretische Basis für die Dopa-Therapie der Parkinsonschen Erkrankung. Die klinischen Erfolge, die in der letzten Zeit veröffentlicht wurden, lassen keinen Zweifel, daß es sich hierbei um eine sehr effektive Therapie bei überwiegender Wirkung auf Akinese und Rigor handelt (Birkmayer u. Hornykiewicz, 1961; Barbeau, 1961; Barbeau *et al.*, 1962; Cotzias *et al.*, 1967; Yahr *et al.*, 1968; Barbeau, 1969; Calne *et al.*, 1969; Godwin-Austen *et al.*, 1969; Klawans u. Garvin, 1969; Rinne *et al.*, 1970; Mawdsley, 1970; Mc Dowel, 1970; Metzel, 1970).

* Mit Unterstützung des Sonderforschungsbereichs SFB 70 (Hirnforschung und Sinnesphysiologie) der Deutschen Forschungsgemeinschaft Bad Godesberg.

Neben den bekannten Komplikationen der Dopa-Therapie, wie Magenunverträglichkeit und temporären Hyperkinesen findet sich bei 20–30% der Patienten ein ungenügendes Ansprechen auf die Therapie oder ein völlig fehlender Therapieeffekt. Um die Ursachen dieser Therapieversager abzuklären, wurden bei 10 Patienten mit ungenügendem Dopa-Therapieeffekt Tagesprofile von Dopa und Dopamin im Serum angefertigt. Weiterhin wurden die Resorptionsverhältnisse von Dopa bei gesunden Versuchspersonen untersucht. Spiegel u. Christian haben 1971 bereits Tagesprofile bei 2 Parkinson-Patienten bestimmt, ohne allerdings therapeutische Schlüsse daraus zu ziehen, sondern unter der Betonung der Methodik der Dopa-Bestimmung im Serum.

Methodik

Nach einer modifizierten Methode von Weil-Malherbe sowie von Laverty u. Taylor wurden Dopa und Dopamin im Serum bestimmt (Weitbrecht u. Metzel, 1974). Die Blutentnahmen erfolgten vor und stündlich nach peroraler Dopa-Gabe.

Ergebnisse

Entscheidend für die Dopa-Resorption ist das Milieu (Abb.1). Die Löslichkeit nimmt mit Abnahme des pH deutlich zu. Bei pH 6,0, dem isoelektrischen Punkt von Dopa, erreicht die Löslichkeit ein Minimum, um in alkalischem Milieu wieder zuzunehmen. Hier tritt jedoch rasch eine Umsetzung zu melanochromen Substanzen ein. Im sauren Milieu ist Dopa dagegen stabil. Die in der Anfangsphase der Dopa-Therapie häufig auftretende Übelkeit mit Erbrechen führte man auf eine Magenunverträglichkeit zurück und versuchte diese mit magensaftresistenten Kapseln zu umgehen. Da die Stabilität von Dopa in neutralem und noch mehr in alkalischem Milieu gering ist, blieb die Frage offen, ob und in welchem Maße im Dünndarmbereich überhaupt eine Resorption erfolgen kann.

An 7 gesunden Versuchspersonen wurde dieser Frage nachgegangen. Jede Versuchsperson erhielt nach jeweils mehrtägiger Unterbrechung 1 g magensaftresistente und 1 g magensaftlösliche Kapseln L-Dopa verabreicht. Vor und nach der Einnahme wurden Dopa und Dopamin im Serum bestimmt (Abb.2). Es zeigte sich, daß bei Gabe von dünndarm-löslichen Kapseln praktisch keine Resorption stattfand, bei Gabe von säurelöslichen Kapseln fand sich jedoch eine deutliche Resorption. Daß dieselben Bedingungen für Parkinson-Patienten gelten, bestätigten die Serumtagesprofile. Weiterhin fand sich, daß bei Gabe von Dopa auf leeren Magen innerhalb von $1/2$ –1 Std der Spiegel auf ein Maximum ansteigt, um dann innerhalb von 2–3 Std wieder auf den Ausgangswert abzufallen. Bei vollem Magen dagegen ist der Anstieg langsamer mit einem Maximum nach 2–3 Std und einem Abfall auf den Ausgangswert nach etwa 5–6 Std. [Diese Befunde stimmen überein mit den Einzel-

L-DOPA-Löslichkeit

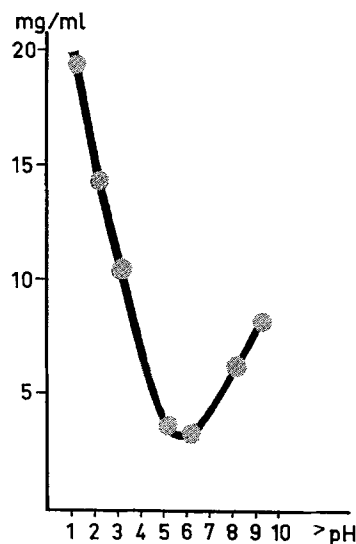


Abb.1. L-Dopa-Löslichkeit in saurem, neutralem und alkalischem Milieu

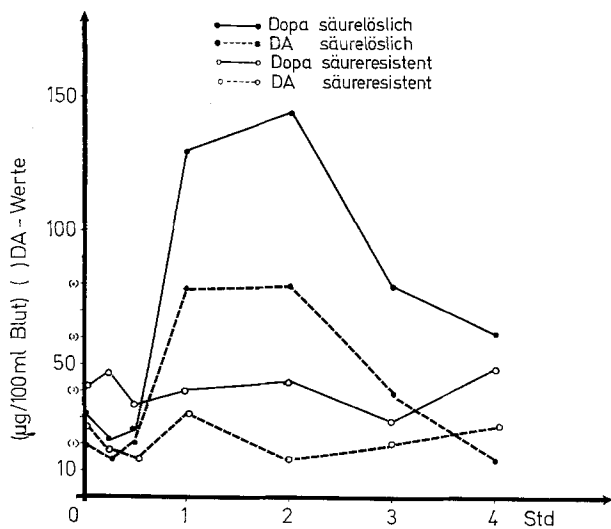


Abb.2. Dopa- und Dopaminspiegel im Blut von Gesunden nach Verabreichung von magensaftlöslichen und dünndarmlöslichen Kapseln

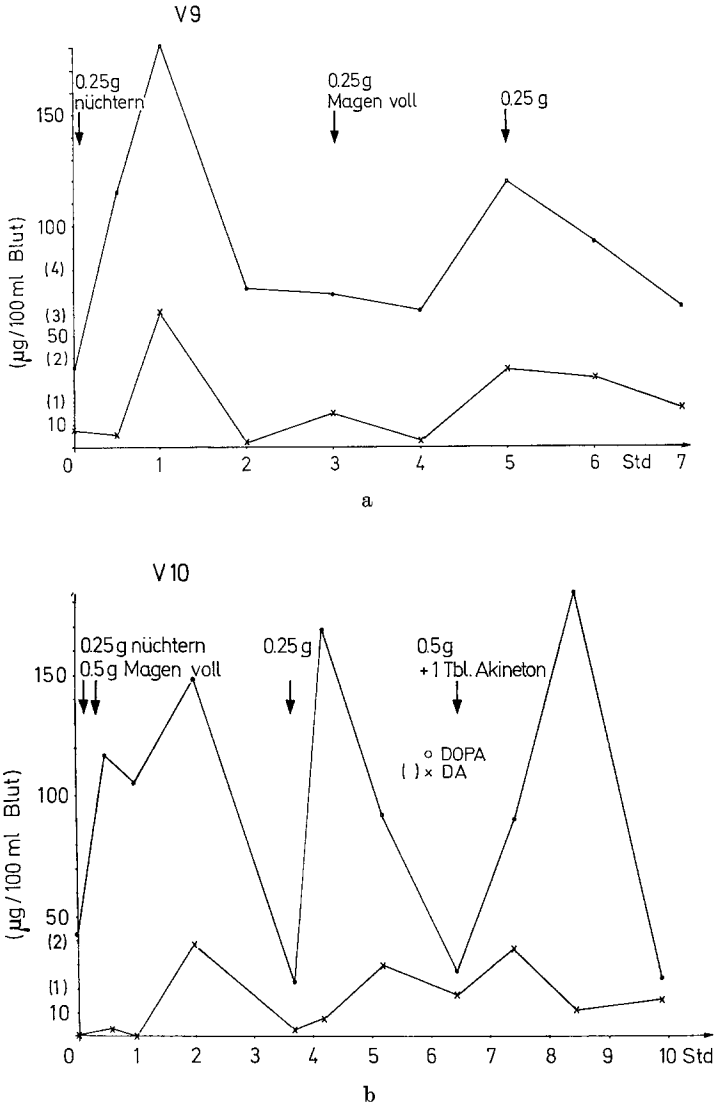


Abb.3. Tagesprofile der Patientin St. (genauere Erläuterung s. Text)

messungen von Tyce *et al.* (1970), die Dopa offenbar nur nach der Mahlzeit verabreicht haben.] Das erreichte Maximum war jedoch bei vollem Magen deutlich niedriger als bei leerem Magen bei gleicher Dopa-Dosis. Der klinische Effekt stellte sich bei Gabe auf leerem Magen nach etwa $\frac{1}{4}$ Std ein und hielt dann $\frac{1}{2}$ Std an. Bei Gabe auf vollen Magen trat

der klinische Effekt nach etwa $\frac{1}{2}$ —2 Std auf und hielt dann etwa 1 Std an. 2 Patienten mit fehlendem Therapieeffekt zeigten nach peroraler Dopa-Gabe keinen meßbaren Spiegelanstieg im Serum, nach i.v. Verabreichung von Dopa stellte sich sofort ein Therapieeffekt ein. Ebenso ergab sich eine zufriedenstellende klinische Besserung, nachdem diesen Patienten Dopa zusammen mit Citronensäure bzw. Enzynorm forte verabreicht wurde.

Bei den übrigen Patienten fand sich, daß der ungenügende Therapieeffekt auf eine ungünstige Verteilung der Einzeldosen zurückzuführen war. Das Tagesprofil der Patientin M.St. soll hier als Beispiel angeführt werden (Abb.3). Das obere Profil wurde angefertigt, bevor die Patientin auf eine andere Verteilung umgestellt wurde.

Das untere Profil zeigt eine Dosisverteilung, die sich nach dem Tagesrhythmus der Patientin richtet. Vor der Umstellung war die Patientin weitgehend bettlägrig und hilfsbedürftig. Nach der Umstellung war sie wieder imstande, ihre täglichen Verrichtungen (Anziehen, Toilette usw.) selbst durchzuführen. Ihre Sprache war verständlicher geworden, sie konnte kleinere Spaziergänge unternehmen und sich längere Zeit ohne Mühe unterhalten. Ihr Interesse an der Umgebung war wieder voll vorhanden. In den meisten Fällen konnte auf ein zweites Profil nach der Therapieumstellung verzichtet werden, da die klinische Besserung eklatant war.

Besprechung der Ergebnisse

Nach diesen Untersuchungen erfolgt eine Dopa-Resorption nur im sauren Milieu. Ein Teil der Therapieversager erklärt sich durch ungenügende Produktion von Magensäure. Die Umgehung des Magens zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen mit Hilfe von dünn darm löslichen Kapseln ist nicht sinnvoll. Von den meisten Autoren wurde Dopa bisher nur nach oder während den Mahlzeiten verabreicht, um Übelkeit oder Erbrechen aus dem Wege zu gehen. Diese Applikationsart ist zweifellos auch die Regel und sollte in Normalfällen beibehalten werden.

Die hier untersuchten Patienten tolerierten ohne Ausnahme jedoch 0,25 g auf leeren Magen, 0,5 g führten dagegen sofort zu Übelkeit und Erbrechen. Die Messung des Dopa-Serumspiegels zeigte, daß das Spiegelmaximum von 0,25 g nüchtern dem von 0,5 g auf vollen Magen entspricht. In Einzelbeobachtung fand sich, daß ein sehr steiler und hoher Dopa-Anstieg im Serum mit Übelkeit und Erbrechen korreliert, so daß außer der vermuteten magenbedingten Unverträglichkeit eine zentrale Reizung vegetativer Zentren diskutiert werden muß.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen von Bianchine *et al.*, der anhand von Isotopenuntersuchungen bei Parkinson-Patienten fand, daß die Resorptionsgeschwindigkeit von Dopa mit der Geschwindigkeit der

Magenentleerung zusammenhängt, d.h. daß Dopa bei schneller Magenentleerung besser resorbiert wird als bei langer Verweildauer im Magen, so muß als Hauptresorptionsort der Bulbus duodeni angenommen werden, da eine Resorption in tiefen Abschnitten des Darmes nach unseren Messungen unwahrscheinlich ist (alkalisches Milieu).

Literatur

- Barbeau, A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience. *Canad. med. Ass. J.* **101**, 791—800 (1969)
- Barbeau, A., Sourkes, T. L., Murphy, G. F.: Les catecholamines dans la maladie de Parkinson; dans *Monoamines et système nerveux central*, pp. 247—262. Genève: Georg & Masson 1962
- Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 787—788 (1961)
- Bianchine, J., Rivera Calimlim, L., Dujovne, C., Morgan, J., Lasagna, L.: L-Dopa absorption and metabolism by the human Stomach. *Drug Intel. Clin. Pharm.* **5**, No. 5, 147 (1971)
- Calne, E. B., Stern, G., Spiers, A. S. D., Laurence, D. R.: L-Dopa idiopathic parkinsonism. *Lancet* **1969 II**, 973—976.
- Ehringer, H., Hornykiewicz, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1236—1239 (1960)
- Godwin-Austen, R. B., Frears, C. C., Tomlinson, E. B., Kok, H. W. L.: Effects of L-Dopa in Parkinson's disease. *Lancet* **1969 II**, 165—168
- Hornykiewicz, O.: Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* **18**, 925—964 (1966)
- Klawans, H. L., Jr., Garvin, J. S.: Treatment of parkinsonism with L-Dopa. *Dis. nerv. Syst.* **30**, 737—746 (1969)
- Laverty, R., Taylor, K. M.: The fluorometric assay of catecholamines and related compounds. *Analyt. Biochem.* **22**, 269—279 (1968)
- Mawdsley, C.: Treatment of parkinsonism with L-Dopa. *Brit. med. J.* **1970 I**, 331—337
- McDowel, F., Lee, J. E., Swift, T., Sweet, R. D., Ogsbury, J. S., Kessler, J. T.: Treatment of Parkinson's syndrome with L-dihydroxyphenyl-alanine (levodopa). *Ann. intern. Med.* **72**, 29—35 (1970)
- Metzel, E.: Indikationen zur konservativen und operativen Behandlung des Parkinson-Syndroms. *Neurochirurgia* **13**, 169—173 (1970)
- Metzel, E., Riechert, T., Stracke, D.: Enzymes of Dopa metabolism in diencephalic structures in man and rabbit with special regard to extrapyramidal disorders. 9th Intern. Congr. of Neurology and 4th Intern. Congr. of Neurological Surgery, New York, Sept. 20—27 (1969)
- Rinne, U. K.: Discussion remarks on L-Dopa treatment in Parkinson's disease. In: *Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson*, pp. 523—528, Ed. J. de Ajuriaguerra and G. Gauthier. Genève: Georg & Cie S.A. 1971
- Rinne, U. K., Sonninen, V., Hyyppä, M.: Effect of L-Dopa on brain monoamines and their metabolites in Parkinson's disease. *Life Sci.* **10**, 549—557 (1971)
- Rinne, U. K., Sonninen, V., Siirtola, T.: L-Dopa treatment in Parkinson's disease. *Europ. Neurol.* **4**, 348—369 (1970)
- Spiegel, H. E., Christian, R. P.: An analytical method for measuring Dopa and some metabolites in urine and plasma of parkinsonian patients. *Clin. chim. Acta* **31**, 143—148 (1971)

- Tyce, G. M., Muentert, M. D., Owen, C. A.: Dihydroxyphenylalanine in plasma during Dopa treatment of patients with Parkinson's disease. *Proc. Mayo Clin.* **45**, 438 (1970)
- Weil-Malherbe, H.: The fluorimetric estimation of catecholamines. *Meth. med. Res.* **9**, 130 (1961)
- Weitbrecht, W.-U., Metzel, E.: Methodik der Dopa- und Dopaminspiegelbestimmungen im Serum. (im Druck)

Doz. Dr. E. Metzel
Neurochirurgische Klinik der Universität
D-7800 Freiburg i. Br.
Hugstetterstraße 55
Bundesrepublik Deutschland