

Aus der Wiener Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik  
Vorstand: Prof. Dr. Hans Hoff

## Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus<sup>1</sup>

Von F. GERSTENBRAND, K. PATEISKY und P. PROSENZ

Die Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre über den Katecholaminstoffwechsel des Gehirns haben neue Gesichtspunkte in die Pathophysiologie des Parkinsonsyndroms gebracht. In der Ätiopathogenese des Parkinsonsyndroms gewinnen damit biochemische Aspekte an Bedeutung. Als Konsequenz daraus haben sich interessante und auch aussichtsreiche therapeutische Möglichkeiten ergeben.

Aminosäuren können durch Decarboxylasen in entsprechende Amine übergeführt werden, wobei das Vitamin B<sub>6</sub> als Katalysator wirkt. Auf Grund dieser fermentativen Reaktion entstehen aus den Aminosäuren 3,4-Dihydroxyphenylalanin und 5-Hydroxytryptophan, die wichtigen Katecholamine Dopamin und Noradrenalin sowie Serotonin. Die beiden ersten Zwischenstufen in der Synthesereihe des Adrenalin stellen die biologisch inaktiven Aminosäuren Tyrosin und L-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) dar. Durch Einwirken der Decarboxylase entsteht aus L-Dopa das Dopamin, das wiederum durch Einbau einer Hydroxylgruppe in Noradrenalin übergeht. Aus diesem wird durch N-Methylierung das Adrenalin gebildet (Abb. 1).

In prinzipiell gleicher Weise entsteht aus 5-Hydroxytryptophan durch Decarboxylierung 5-Hydroxytryptamin, das Serotonin.

Der weitere Abbau zu ausscheidungsfähigen Metaboliten kann durch Desaminierung unter Einwirken des Fermentes Monoaminoxidase (MAO) erfolgen. Eine der Endstufen in diesem Abbau stellt die 5-Hydroxyindolessigsäure für Serotonin sowie die Homovanillin-

säure für Dopamin dar, aus deren Konzentration im Harn, ebenso wie aus der Harndopaminkonzentration gewisse Rückschlüsse auf Synthese und Abbau dieser biogenen Amine im Körper gezogen werden können.

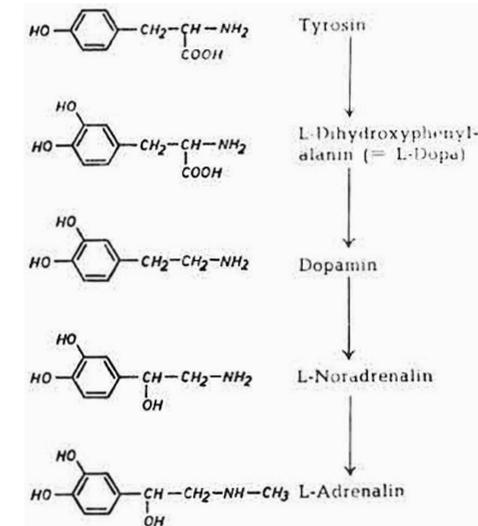


Abb. 1. Synthesereihe des Adrenalin.

Die Monoamine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin besitzen im Gehirn des Menschen eine spezifische Verteilung. Während Noradrenalin vor allem im Hypothalamus, im zentralen Höhlengrau um den Aquaeductus Sylvii und in der Formatio reticularis des Rhombencephalon, also in zentralen Repräsentationen des sympathischen Systems vorkommt, findet sich Dopamin in besonders hoher Konzentration in den Kernen des extrapyramidalen Systems, vor allem im Nucleus caudatus und Putamen (Sano, Gamo, Kikimoto, Takesada and Nishinuma [13]; Ehringer und Hornykiewicz [11]; Bertler [4]). Die Dopaminkonzentration anderer Gehirnregionen liegt bis zu einer Zehnerpotenz tiefer. Die Lokalisation des 5-Hydroxytryptamin, des Serotonins, folgt in großen Zügen dem Vorkommen des Noradrenalin; es findet sich also wieder im Bereich vegetativer Zentren. Seine Konzentration schwankt nicht innerhalb so weiter Grenzen (Costa und Aprison [9]; Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz [3]). (Tabelle I.)

Daß dem Dopamin, abgesehen von seiner Funktion als Zwischenstufe in der Noradrenalin synthese, noch eine weitere spezifische

<sup>1</sup> Auszugsweise vorgetragen am medizinischen Kongreß der tschechoslowakischen medizinischen Gesellschaft I. E. Purkinje in Prag im November 1962.

Tabelle I. Gehalt an Dopamin (= DA), Noradrenalin (= NA) und 5-Hydroxytryptamin (= 5-HT) im Gehirn «normaler» und Parkinson-kranker Menschen. [Aus *Hornykiewicz, O.*: Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Zentralnervensystem und seine Beziehung zum Parkinson-Syndrom des Menschen, in *Dtsch. med. Wschr.* 87: 1807-1810 (1962).]

Region	«Normal»*			Parkinson-Syndrom*		
	DA	NA	5-HT	DA	NA	5-HT
Nucleus caudatus . . . . .	3,5	0,09	0,33	0,5	0,04	0,12
Putamen . . . . .	3,7	0,12	0,32	0,4	0,05	0,14
Pallidum . . . . .	0,5	0,15	0,23	0,1	0,23	0,13
Thalamus . . . . .	0,4	0,13	0,26	0,3	-	0,13
Hypothalamus . . . . .	0,8	1,25	0,29	-	0,87	0,12
Substantia nigra . . . . .	0,9	0,21	0,55	-	-	0,26
Zentrales Höhlengrau des Mittelgehirns . . . . .	0,5	0,46	0,53	-	-	0,36
Formatio reticularis . . . . .	0,6	0,28	0,60	-	-	0,55

\* Die Zahlen geben die  $\mu\text{g}$  Amin pro g frisches Hirngewebe an.

Funktion zukommt, war zunächst auf Grund seiner genau abgegrenzten Verteilung im Zentralnervensystem zu erwarten. Weitere Hinweise dafür ergaben sich aus den Erfahrungen mit Medikamenten der Reserpingruppe.

Im Verlaufe längerdauernder, hochdosierter Reserpinmedikation werden immer wieder völlig reversible parkinsonähnliche Zustandsbilder beobachtet. Wie *Carlsson* und Mitarbeiter [8] im Tierversuch nachweisen konnten, führt Reserpin zur Freisetzung der Gehirnamine aus ihren Speicherorten und damit zur Verarmung der extrapyramidalen Zentren u.a. an Dopamin.

*Ehringer und Hornykiewicz* [11] erbrachten als erste den Beweis, daß bei Parkinsonkranken eine Verminderung der gesamten Hirnamine, insbesondere aber des Dopamins in den Stammganglien vorliegt. Und zwar ist die Dopaminkonzentration im Nucleus caudatus und Putamen auf ein Zehntel ihres Wertes bei Normalgehirnen herabgesetzt (Tabelle I).

Weiters hatte *Barbeau* [2] eine signifikante Verminderung der Dopaminausscheidung im Harn Parkinsonkranker nachweisen können.

Alle diese Erkenntnisse führten zu dem Schluß, daß Dopamin offenbar eine spezifische Wirkung besitzt, die lokalisatorisch und

funktionell aufs engste mit dem extrapyramidalen System verknüpft ist. Es lag daher nahe, durch Zufuhr von Dopamin das Dopamindefizit beim Parkinsonsyndrom auszugleichen.

Von der Verabreichung von Dopamin selbst war keine Wirkung zu erwarten, da es die Blut-Hirn-Schranke nur in geringstem Ausmaße zu passieren vermag (*Blaschko* [7]). Seine Vorstufe L-Dopa durchdringt diese jedoch rasch und vollständig. L-Dopa wird im Gehirn größtenteils zu Dopamin dekarboxyliert, kaum aber zu Noradrenalin weiter abgebaut.

*Birkmayer und Hornykiewicz* [5] in Wien und unabhängig davon *Barbeau* [1] in Montreal haben 1961 als erste den Versuch unternommen, Parkinsonkranken L-Dopa intravenös bzw. peroral zu verabreichen. Von beiden Autorengruppen wurde übereinstimmend eine eklatante Besserung der gestörten motorischen Funktionen auf diese Therapie festgestellt, welche allerdings nur für Stunden anhält.

Gleichartige Versuche mit der Vorstufe des Serotonins, dem 5-Hydroxytryptophan, verliefen ergebnislos, woraus geschlossen wurde, daß das Serotonindefizit demnach keinen Einfluß auf die Parkinsonsymptomatik besitzt (*Birkmayer und Hornykiewicz* [6]).

In der Analyse des Dopa-Effektes haben *Birkmayer und Hornykiewicz* [5 und 6] vorwiegend eine Einwirkung auf die Akinese, kaum aber auf Rigor und Tremor beobachtet, während *Barbeau* [1] eine Beeinflussung des Rigors, weniger des Tremors feststellte.

In einer elektromyographischen Studie konnten zwei von uns (*Gerstenbrand und Pateisky* [12]) kürzlich nachweisen, daß durch die L-Dopa-Wirkung neben der Akinese in geringerem Ausmaß auch der Rigor und kurzzeitig der Ruhetremor des Parkinsonkranken eine Verminderung erfährt.

#### Klinische Erfahrungen

An der Wiener Universitäts-Nervenklinik wurde bisher an 30 Patienten L-Dopa verabreicht. Im folgenden seien die dabei gewonnenen Erfahrungen und Eindrücke mitgeteilt:

Zur Behandlung kamen Patienten mit einem Parkinsonsyndrom leichteren, mittleren und auch schweren Grades. Ätiologisch handelte es sich ungefähr zu gleichen Teilen um Patienten mit Paralysis agitans und postencephalitischem Parkinsonismus sowie einige Fälle von arteriosklerotischem Parkinsonismus. Das Alter schwankte zwischen 45 und 72 Jahren, beide Geschlechter waren in annähernd gleicher Zahl vertreten. Es befanden sich darunter auch 6 Pa-

tienten nach stereotaktischer Operation mit Ausschaltung des Globus pallidus, bzw. des oralen Ventrikernes des Thalamus.

L-Dopa<sup>1</sup> stand uns zunächst als Trockensubstanz, später in gelöster Form, und zwar in Ampullen zu 25 mg, zur Verfügung. Die Trockensubstanz wurde zur peroralen Verabreichung in Kapseln zu 100 mg abgefüllt. Zur intravenösen Applikation wurde nach den Vorschlägen von Degkwitz und Mitarbeiter [10] die Substanz in 100 ccm siedend heißer steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst und als Infusion verwendet. In letzter Zeit haben wir die stabilisierte Lösung von L-Dopa in Ampullen zur intravenösen Verabreichung bevorzugt.

#### *L-Dopa-Verabreichung als Infusion*

Die in erwähnter Weise zubereitete Infusion von L-Dopa soll körperwarm innerhalb der ersten halben Stunde nach Fertigstellung der Lösung verabreicht werden. Bei längerem Zuwarten zeigt sich gewöhnlich eine leichte Rotfärbung der Lösung, womit eine Verminderung der Wirksamkeit verbunden ist. Die Dauer der Infusion setzen wir auf 20–30 Minuten fest. Während der Infusion erfolgen ständige Blutdruckkontrollen und neurologische Untersuchungen. Nach der Infusion bleibt der Patient noch eine halbe Stunde liegen und ist weitere 2 Stunden in stationärer Beobachtung. Bei der Mehrzahl der Fälle haben wir Schriftproben vor, während und nach der Verabreichung der Infusion durchgeführt.

Nach unseren Erfahrungen liegt die optimale Dosis von L-Dopa als Infusion bei 100 mg. Eine Dosiserhöhung auf 150 mg oder 200 mg erbrachte keine Steigerung des Effektes. Bei den höheren Einzeldosen stellte sich jedoch eine Verstärkung der Nebenerscheinungen ein.

Das Einsetzen der Dopawirkung ist durchschnittlich 10 Minuten nach Infusionsbeginn zu bemerken. Der Höhepunkt der Wirkung fällt in die zweite halbe Stunde nach Verabreichungsende. Nach ca. 2 Stunden stellt sich eine leichte Abnahme des Effektes ein. Ein eindrucksvoller Besserungseffekt hält 24–48 Stunden an. Eine günstige Beeinflussung der Krankheitssymptomatik kann in manchen Fällen noch nach 3–4 Tagen festgestellt werden.

Als Nebenerscheinung nach einer L-Dopa-Infusion konnten wir in einzelnen Fällen Brechreiz, Übelkeit, Schwindel und eine Kollapsneigung bemerken. Vereinzelt wird auch über unangenehme

<sup>1</sup> Hergestellt von der Firma Hoffmann-La Roche AG, der wir für die großzügige Überlassung der Versuchsmengen zu Dank verpflichtet sind.

Sensationen im Kopf und im Abdomen geklagt. Diese genannten Nebenwirkungen treten jedoch fast ausschließlich bei höherer Dosierung, d.h. bei Einzeldosen über 150 mg L-Dopa auf. In einer Dosierung von 100 mg kam es zirka bei der Hälfte unserer Fälle während und knapp nach der Infusion zu einer kurzdauernden leichten Übelkeit, fast durchwegs aber zu Harndrang.

Bei zwei Patienten mußten wir einen raschen Blutdruckanstieg auf Werte über 200 mmHg feststellen. Beide Male kam es schon nach Verabreichung von ungefähr 50 mg L-Dopa zu plötzlichem starkem Kopfdruck, Blässe, Benommenheit, Angstgefühl, Bradycardie und Blutdruckanstieg von den Ausgangswerten 130/90 bzw. 140/90 auf 230/120. Nach sofortigem Absetzen der Infusion sank der Blutdruck im Verlauf einer halben Stunde in beiden Fällen auf den Normalwert herab.

#### *L-Dopa-Verabreichung als intravenöse Injektion*

Die in letzter Zeit von uns bevorzugte L-Dopa-Lösung in Ampullen ist zu 25 mg dosiert. Als Injektionsdauer haben sich 5 Minuten als am günstigsten gezeigt.

Als Einzeldosis konnte mit 50–75 mg L-Dopa der gleiche Effekt wie mit 100 mg frisch zubereiteter Infusionslösung erzielt werden. Daraus ist zu schließen, daß ein Teil der in der Infusion gelösten Substanz eine rasche Inaktivierung erfährt. Die Bereitstellung von L-Dopa in gelöster und stabilisierter Form stellt eine wesentliche Erleichterung und Vereinfachung der Verabreichung dar und erlaubt zudem eine Reduzierung der optimalen Einzeldosis gegenüber der für die Infusion notwendigen Substanzmenge. Auch die Nebenerscheinungen bei dieser intravenösen Verabreichung sind geringer. Sie zeigen sich gelegentlich in leichter Übelkeit; bisher haben wir in keinem Fall eine Blutdruckerhöhung um mehr als 20 mm Hg oder einen Blutdruckabfall beobachtet.

#### *Perorale L-Dopa-Verabreichung*

Eine Vereinfachung der L-Dopa-Therapie versuchten wir durch die perorale Verabreichung der Substanz zu erzielen. Die perorale Wirksamkeit von L-Dopa wurde schon von Barbeau [1] festgestellt und von Birkmayer und Hornykiewicz [6] bestätigt.

Die optimale Tagesdosis liegt nach unserer Erfahrung bei 200 mg L-Dopa. Da bei dieser Dosierung mitunter Nebenerscheinungen in

Form von leichter Übelkeit, Druckgefühl im Magen und Inappetenz auftraten, erwies es sich als günstig, eine Aufteilung der Tagesdosis auf 2 Einzeldosen von je 100 mg durchzuführen, die in einem Intervall von 12 Stunden verabreicht werden. Die Nebenerscheinungen blieben darauf meist aus und es erschien der Wirkungseffekt sogar prolongiert.

Aus der Praxis hat sich gezeigt, daß die erste Kapsel zu 100 mg am Morgen, die zweite Kapsel abends eingenommen werden soll. Das Eintreten der Dopa-Wirkung wird vom Patienten nach ungefähr 4–6 Stunden bemerkt. Der Höhepunkt der Wirkung ist nach 24 Stunden festzustellen und hält 2–3 Tage an, um dann langsam am 4.–5. Tag abzuklingen. Wird eine kontinuierliche Wirkung des L-Dopa auf die Parkinsonsymptomatik angestrebt, muß entsprechend der Wirkungsdauer L-Dopa meist nach 5 Tagen neuerlich zugeführt werden.

An Nebenerscheinungen zeigten sich bei Einzeldosen von 100 mg L-Dopa nur in seltenen Fällen eine leichte Übelkeit, die bis zu 2 Stunden nach der Einnahme anhält, sowie gelegentlich auch eine Inappetenz. Einen Zwischenfall von seiten des Blutdruckes konnten wir nie beobachten.

#### *Verabreichung von L-Dopa nach MAO-Hemmer-Vorbehandlung*

Vom Katecholaminstoffwechsel ist bekannt, daß Substanzen mit Hemmwirkung auf die Monoaminoxidase einen Abbauweg des Dopamin im Körper, wahrscheinlich auch in den Stammganglien erfolgt. Von *Barbeau* [1] sowie *Birkmayer und Hornykiewicz* [6] liegen diesbezügliche Untersuchungen vor.

Wir haben daher zunächst MAO-Hemmer, und zwar Marplan sowie zwei weitere Substanzen aus der Hydrazinreihe durch 14 Tage verabreicht und anschließend mit L-Dopa behandelt. Nach unseren Erfahrungen war in zirka 70% der mit dieser Kombinationstherapie behandelten Fälle eine verlängerte und verstärkte Dopa-Wirkung festzustellen. Wir haben daher nun generell bei allen Patienten, die eine L-Dopa-Therapie erhielten, MAO-Hemmer zusätzlich verabreicht. Allerdings traten dabei in etwas vermehrtem Ausmaß Nebenerscheinungen auf, wodurch gelegentlich ein Wechsel bzw. Absetzen des MAO-Hemmers notwendig werden kann.

Diese kombinierte MAO-Hemmer-L-Dopa-Therapie sowie die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit MAO-Hemmern allein soll Gegenstand einer späteren Mitteilung sein.

#### *Wirkung des L-Dopa auf die Parkinsonsymptome*

Eine Beschreibung des Dopaeffektes am Parkinsonkranken erfolgt am besten anhand der Schilderung eines Infusionsverlaufes. (Infusion mit 100 mg L-Dopa, durchgeführt am 12. November 1962 an Patient D.O., Diagnose Paralysis agitans.)

10 Minuten nach Infusionsbeginn verspürt der Patient ein Wärmegefühl im Kopf, das sich auf den Körper ausbreitete. Es stellt sich in zunehmendem Maß ein Gefühl des Wohlbehagens und der Befreiung ein. Der Patient wird gesprächig, äußert spontan eigene Gedanken, wobei seine Sprache besser artikuliert, verständlicher und flüssiger erscheint. Das Maskengesicht weicht einer ausdrucksvolleren Mimik und Gebärdensprache, die diese Veränderungen noch unterstreichen. Nach zirka 20 Minuten gibt der Patient eine Lockerung und bessere Beweglichkeit der Extremitäten an. Verlangte Bewegungen werden prompt und ohne Hemmung durchgeführt, die Schrift des Patienten wird lesbar, größer und bekommt die persönliche Note zurück (Abb. 2). Nach Abschluß der Infusion ist der Patient imstande, selbständig aufzustehen, seine Bewegungen sind flüssiger, sein Gang weitschrittiger und von Pendelbewegungen der Arme begleitet. Auch die Haltung und die Neigung zu Pro- und Retropulsion zeigen eine Besserung. Der Patient kann seine emotionelle Anteilnahme an der Umwelt zeigen, er kann lachen und scherzen. Ein anderer Patient versicherte uns nach jeder Infusion, daß er sich für Stunden wie neugeboren fühle (Abb. 3 a und 3 b).

Beim Versuch, die Dopa-Wirkung auf die einzelnen Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Tremor getrennt zu analysieren, läßt sich folgendes feststellen:

Die Wirkung des L-Dopa auf die Akinese steht zweifelsohne im Vordergrund. Antriebssteigerung und leichteres Umsetzen des Antriebes in motorische Funktionen über eine gelockerte, bewegungswillige Muskulatur potenzieren sich zu einem kinetischen Effekt, den der Patient als Gefühl der Befreiung und des ausgeprägten Wohlbehagens verspürt. Gedankenablauf, Mimik, Augenbewegungen, Sprache, Beweglichkeit der Extremitäten und der Gang zeigen für die Dauer der Dopa-Wirkung eine deutliche Normalisierungstendenz. Dabei gewannen wir den Eindruck, daß besonders bei stereotaktisch operierten Patienten eine Besserung der Akinese zu erzielen war.

Eine Beeinflussung des Rigor ist weniger signifikant, aber doch bei allen Patienten, die auf L-Dopa-Zufuhr günstig reagierten, in

Heute ist Kack

Infusionsbeginn  
14.30 Uhr

Döring

heute ist es Kack

14.50 Uhr

Döring

heute ist es Kack

Infusionsende  
15.10 Uhr

Döring

Abb. 2. Pat. D.O., 62 Jahre, postenc. Parkinsonismus. Injektion von 50 mg L-Dopa.

wechselndem Ausmaß nachweisbar. Dabei scheint der Grad der Besserung des Rigor mit der Verminderung der Akinese parallel zu gehen, während der Tremor bei einzelnen Patienten abgeschwächt wird, in der Mehrzahl der Fälle unbeeinflusst bleibt und bei einigen Patienten eine Verstärkung erfährt.

Die Beeinflussung des Rigor konnte, wie schon früher erwähnt, von uns (Gerstenbrand und Pateisky [12]) anhand einer EMG-Studie nachgewiesen werden.

Bei manchen Patienten war nach L-Dopa-Verabreichung eine auffällige Beeinflussung der Stimmungslage festzustellen, insbesondere dann, wenn eine depressive Verstimmung vorlag. Gleichzeitig mit der Auflockerung der Akinese wurden diese Patienten psychisch

gelöster und zeigten eine Verstärkung der emotionellen Anteilnahme. Die beim Parkinsonkranken nicht selten vorhandene depressive Verstimmung kann unter L-Dopa in eine euphorische Stimmung umschlagen, was sich wieder günstig auf die laufende Rehabilitation auswirkt. In einzelnen Fällen war der günstige Effekt auf eine depressive Verstimmung besonders eklatant, so daß die Überlegung gerechtfertigt erscheint, L-Dopa bei endogenen Depressionen therapeutisch zu verwenden.



Abb. 3a. Pat. O.G., 57 Jahre, postencephalitischer Parkinsonismus. — Abb. 3b. Derselbe Patient nach der Infusion von 100 mg L-Dopa.

Eine interessante Beobachtung konnte bei zwei Patienten gemacht werden, die wegen einer Chorea Huntington mit starker Bewegungsunruhe durch längere Zeit ein Reserpinpräparat erhalten hatten und ein deutliches Reserpinparkinsonoid aufwiesen. Zu dessen Coupierung wurde an beide Patienten 50 mg L-Dopa intravenös verabreicht. Schon nach einer Viertelstunde stellte sich eine Zunahme der Bewegungsunruhe ein, die sich bis zu einem Bewegungsturm steigerte. Erst nach zirka 5 Stunden kam es zu einem Abklingen Unruhe, die jedoch noch durch 2-3 Tage verstärkt vorhanden war.

#### Ergebnisse

Von den 30 mit L-Dopa behandelten Patienten erhielten 17 die Substanz in Form von Infusionen, an 15 Patienten wurde sie intravenös als Injektion und an 21 Patienten peroral verabreicht. Bei den Patienten, die L-Dopa in verschiedenen Verabreichungsformen erhielten, wurde meist zunächst mit Infusionen bzw. intravenöser Applikation begonnen und dann eine perorale Verabreichung angeschlossen.

Obwohl eine Einteilung in Erfolgsgrade sehr problematisch ist, haben wir versucht, den Wirkungseffekt des L-Dopa auf die Parkinsonsymptomatik im Einzelfall zu beurteilen und mit den Stufen: keine Wirkung, mäßige Wirkung, gute Wirkung und sehr gute Wirkung zu klassifizieren.

Bei den 17 mit L-Dopa-Infusionen behandelten Patienten konnte bei einem Patienten keine merkliche Beeinflussung festgestellt werden. 5 Patienten zeigten eine mäßige Wirkung, 8 Patienten eine gute Wirkung und 3 Patienten eine sehr gute Wirkung.

Bei der intravenösen Applikation als Injektion zeigte sich ungefähr der gleiche Erfolgsprozentsatz, der allerdings mit niedrigerer Dosierung und damit geringeren Nebenerscheinungen erzielt werden konnte. Einen wesentlichen Vorteil brachte auch die leichtere Verabreichungsmöglichkeit mit sich. Durch eine Dosiserhöhung konnte kein besserer Wirkungsgrad erzielt werden.

Von den 21 peroral mit L-Dopa behandelten Parkinsonkranken zeigten meist die Patienten, die auf die intravenöse L-Dopa-Verabreichung gut angesprochen hatten, auch eine eindeutige Besserung bei peroraler Zufuhr. In einem höheren Prozentsatz als bei der intravenösen Zufuhr mußten wir jedoch eine mäßige oder gar keine faßbare Wirkung feststellen. Und zwar zeigten 6 Patienten keine faßbare Wirkung, 9 Patienten eine mäßige Wirkung, 5 Patienten eine gute Wirkung und 1 Patient eine sehr gute Wirkung.

Einen Vergleich des Wirkungseffektes bei den verschiedenen Verabreichungsmöglichkeiten zeigt nachstehende Abbildung (Abb. 4, Tabelle II).

Tabelle II. Ergebnisse der Behandlung mit L-Dopa

Verabreichung	sehr gute Wirkung	gute Wirkung	mäßige Wirkung	keine faßbare Wirkung	Total Patienten
Infusion	3	8	5	1	17
Injektion	3	8	3	1	15
per os	1	5	9	6	21

Wie bereits erwähnt, befanden sich unter unserem Patienten-gut 6 Fälle mit einem Parkinsonsyndrom, die bereits stereotaktisch operiert worden waren. Bei allen 6 Fällen hatte durch den chirurgi-

sehen Eingriff der Tremor und Rigor weitgehend beseitigt werden können, während die Akinese mehr oder weniger unbeeinflusst geblieben war und nun im Vordergrund des Krankheitsbildes stand. Bei diesen Patienten kam der Dopaeffekt durchwegs gut zum Ausdruck. Nach der L-Dopa-Zufuhr war in allen Fällen eine deutliche Steigerung des Antriebs zu beobachten. Aber auch Gang, Schrift und Sprache zeigten eine sichtliche Besserung, wie sie vergleichsweise bei den nicht operierten Fällen in einem solchen Ausmaß nicht vorhanden war. Wir konnten daher alle 6 Fälle bei der Beurteilung des Therapieeffektes in die Gruppen sehr gut und gut einteilen. Auch die Dauer des Dopaeffektes scheint sich über einen längeren Zeitraum zu erstrecken.

Auf Grund dieser Erfahrung glauben wir, daß besonders bei den stereotaktisch operierten Parkinsonpatienten, bei denen die Akinese im Vordergrund der Symptomatik steht, durch die L-Dopa-Therapie ein besonders günstiger Effekt zu erzielen ist.

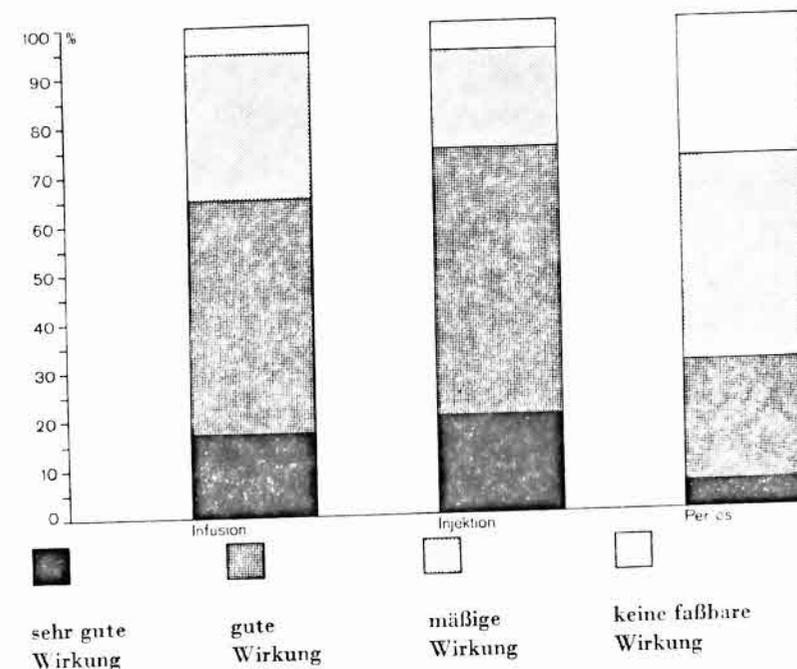


Abb. 4. Wirkungseffekt des L-Dopa auf die Parkinsonsymptomatik, angegeben in Prozent der Fälle.

### Vorschlag eines Therapieschemas

Auf Grund der gewonnenen Erfahrungen halten wir uns an folgendes Therapieschema: Der Parkinsonkranke behält seine bisherige Einstellung auf Antiparkinsonmittel bei. Zusätzlich erhält er durch zwei Wochen einen MAO-Hemmer, z.B. Marplan in der Dosierung von  $3 \times 1$  Tablette à 10 mg mit Reduktion auf  $2 \times 1$  Tablette nach einer Woche und 1 Tablette täglich nach weiteren 5 Tagen. Bei Unverträglichkeit wird auf einen anderen MAO-Hemmer gewechselt. Nach dieser vierzehntägigen Vorbehandlung erhält der Patient 25–50 mg L-Dopa langsam intravenös. Diese Verabreichung wird je nach erzielter Wirkung im Abstand von 5 Tagen 4–5mal wiederholt. Bei unbefriedigendem Ansprechen kann die Dosis auf 75 mg erhöht und in kürzerem Abstand verabreicht werden. Spricht der Patient jedoch gut auf die Medikation an und stellen sich keine Nebenerscheinungen ein, erfolgt die weitere L-Dopa-Zufuhr peroral, und zwar mit  $2 \times 100$  mg im Abstand von 12 Stunden mit Wiederholung jeden 5. Tag. Diese Behandlung wird durch 6 Wochen durchgeführt und dabei die physikalische Therapie intensiviert.

Nach Absetzen des L-Dopa wird die Verabreichung des MAO-Hemmers und die Basistherapie mit Antiparkinsonmitteln weitergeführt. Nach 2 Monaten erfolgt eine Wiederholung der 6wöchigen L-Dopa-Verabreichung in gleichartiger Weise. Der MAO-Hemmer soll nach 2 Monaten für 10 Tage abgesetzt werden.

### Zusammenfassung

Bisher ist es noch nicht gelungen, eine Erklärung zu finden, warum beim Parkinsonsyndrom ein Mangel an Dopamin in den Stammganglien vorliegt. Es lassen sich verschiedene Argumente sowohl für eine Störung der Synthese des Dopamin als auch für eine Störung der Speicherfähigkeit für Dopamin im Neostriatum, vielleicht auch im Palaeostriatum bzw. der Substantia nigra anführen. Bis eine genauere Kenntnis der pathophysiologischen Vorgänge ein wirklich gezieltes und kausales Eingreifen in den Katecholaminstoffwechsel des Gehirns ermöglicht, wird man versuchen, durch ein erhöhtes Angebot an Dopamin das bestehende Defizit zu verringern.

Allerdings ist die L-Dopa-Wirkung nicht bei allen Patienten gleich ausgeprägt und je nach Verabreichung, ob parenteral oder peroral, in 6 bzw. 28% der Fälle nicht sicher nachweisbar. Eine Er-

klärung für diese individuelle Reaktionsweise auf L-Dopa-Zufuhr ist derzeit noch als hypothetisch zu bezeichnen. Eine Steigerung des Wirkungseffektes von L-Dopa läßt sich durch die Kombination mit Hemmstoffen der Monoaminoxidase erzielen.

Grenzen der gegenwärtigen Verabreichungsmöglichkeiten ergeben sich auf Grund von Nebenerscheinungen, die eine genaue ärztliche Überwachung und Kontrolle der behandelten Patienten erfordern. Eine Therapie des Parkinsonsyndroms mit L-Dopa auf breiter Basis ist derzeit auch aus produktionstechnischen Gründen noch sehr schwierig.

Trotzdem stellt die Feststellung und therapeutische Verwendung des Dopaeffektes für die Parkinsontherapie, aber auch für die Aufklärung der Wirkungsweise der Katecholamine und der extrapyramidalen Motorik einen wesentlichen Fortschritt dar.

In der vorliegenden Arbeit werden therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung von 30 Parkinsonpatienten mit L-Dopa mitgeteilt. Sowohl bei der intravenösen wie bei der parenteralen Verabreichung konnten befriedigende Therapieeffekte erzielt werden, die zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung ermutigen.

### Résumé

Jusqu'à présent, il n'a pas encore été possible de trouver une explication au fait que dans le syndrome parkinsonien, il existe une carence de Dopamine dans les ganglions de la base. Différents arguments parleraient pour un trouble de la synthèse de la Dopamine ainsi que pour un trouble de la capacité de stockage de cette substance dans le néo-striatum, peut-être aussi dans le paléo-striatum et dans la substantia nigra. Jusqu'à ce qu'une connaissance précise des processus physio-pathologiques ne rende possible une intervention vraiment causale dans le métabolisme cérébral des catécholamines, on doit chercher de limiter ce déficit par une augmentation de l'administration de Dopamine. De toute façon, l'action de la L-Dopa n'est pas la même chez tous les malades et, d'après l'administration, qu'elle se fasse par voie parentérale ou orale, l'action n'est pas évidente dans le 6% respectivement dans le 28% des cas. Une explication de ce mode de réaction individuelle à l'administration de la L-Dopa, doit être considérée, pour le moment, comme hypothétique. Une accentuation de l'effet de la L-Dopa peut être obtenue par une combinaison avec des substances inhibitrices de la Mono-

amino-oxydase. Actuellement, les possibilités de prescription de cette substance sont limitées par les effets secondaires qui nécessitent une surveillance médicale stricte et un contrôle du patient traité. Une thérapie du syndrome parkinsonien à large échelle, avec la L-Dopa est, pour le moment, aussi très difficile à cause des difficultés techniques de mise à point de ce produit. Il ne reste pas moins vrai que la constatation et l'utilisation thérapeutique de l'effet «Dopa» représente un progrès considérable pour les traitements du Parkinson et également pour la compréhension du mode d'action des catécholamines et de la motricité extra-pyramidale.

#### Summary

So far no explanation has been found why in the Parkinson syndrome there occurs a lack of Dopamine in the basal ganglia.

There are various arguments in favour of a disturbance of the synthesis of Dopamine as well as for a disturbance of the storage capacity for Dopamine in the Neostriatum, perhaps also in the Palaeostriatum, i.e. in the substantia nigra. Until a more exact knowledge of the pathophysiological events allows us to make a really directed and causally effective attack on the catecholamine metabolism of the brain, one can only try to reduce the existing deficit by increasing the available Dopamine.

It is true the effect of L-Dopa is not equally marked in all patients and depending on how it is administered, parenterally or orally, it is not demonstrable with certainty in 6, respectively in 23% of our cases. An explanation for these individual modes of reaction to L-Dopa administration is still only hypothetical. The effectiveness of L-Dopa can be increased by combining with Monoaminoxidase-inhibitors.

The present possibilities of prescribing the compound are limited by the side-effects, which call for close medical supervision and control of the patients under treatment. A widely applied therapy of Parkinsonism with L-Dopa is at present also very difficult owing to technical problems of production.

In spite of this, the establishment and therapeutic application of the Dopa effect on Parkinsonism as such, as well as the clarification this has brought about as to the mode of action of the catecholamines and of the extra-pyramidal motor system, constitutes a major advance.

#### LITERATUR

1. Barbeau, A.: Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. Int. Congr. Neurol., Rome 1961.
2. Barbeau, A.; Murphy, G. F. and Sourkes, T. L.: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* 133: 1706-1707 (1961).
3. Bernheimer, H.; Birkmayer, W. und Hornykiewicz, O.: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.* 39: 1056-1059 (1961).
4. Bertler, A.: Occurrence and localization of catecholamines in the human brain. *Acta physiol. scand.* 51: 97-107 (1961).
5. Birkmayer, W. und Hornykiewicz, O.: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* 73: 787-788 (1961).
6. Birkmayer, W. und Hornykiewicz, O.: Der L-Dioxyphenylalanin (= L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 203: 560-574 (1962).
7. Blaschko, H.: Formation of catecholamines in the animal body. *Brit. med. Bull.* 13: 162-165 (1957).
8. Carlsson, A.; Lindqvist, M. and Magnusson, T.: 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature, Lond.* 180: 1200 (1957).
9. Costa, E. and Aprison, M. H.: Studies on the 5-hydroxytryptamine (serotonin) content in human brain. *J. nerv. ment. Dis.* 126: 289-293 (1958).
10. Degkwitz, R.; Frowein, R.; Kulenkampff, C. und Mohs, U.: Über die Wirkungen des L-Dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B<sub>6</sub>. *Klin. Wschr.* 38: 120-123 (1960).
11. Ehringer, H. und Hornykiewicz, O.: 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).
12. Gerstenbrand, F. und Pateisky, K.: Über die Wirkung von L-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinson-Syndrom. *Wien. Z. Nervenheilk.* 20: 90-100 (1962).
13. Sano, I.; Gamo, T.; Kakimoto, Y.; Taniguchi, K.; Takesada, M. and Nishinuma, K.: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim. biophys. Acta* 32: 586-587 (1959).

Adresse der Autoren: Dres F. Gerstenbrand, K. Pateisky und P. Prosenz, Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Lazarettgasse 11, Wien IX (Österreich)