

SEPARATDRUCK AUS DER «PRAXIS»
SCHWEIZERISCHE RUNDschau FÜR MEDIZIN
52. Jahrgang . No 49, 1517—1520 . 5. Dezember 1963

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik
Wien
(Vorstand: Professor Dr. *Hans Hoff*)

**Klinische Erfahrungen
mit l-Alpha-Methyl-Dopa in der Behandlung
extrapyramidaler Hyperkinesen**

(Vorläufiger Bericht)

Von *J. Bruck, F. Gerstenbrand* und *P. Prosenz*

Auf Grund der in letzter Zeit bekanntgewordenen Untersuchungsergebnisse über den Stoffwechsel aromatischer Monoamine im Gehirn wurden extrapyramidale Krankheitssymptome von verschiedenen Autoren mit einem pathologisch veränderten Gehalt an Dopamin, Serotonin, Noradrenalin und neuerdings auch von Gammaaminobuttersäure in den extrapyramidalen Zentren des Hirnstammes in Zusammenhang gebracht.

Im Gehirn von Parkinsonkranken, und zwar vor allem im Nucleus caudatus und Globus pallidus, haben *Ehringer* und *Hornykiewicz* eine deutliche Verminderung des Dopamin- und Serotoningehaltes festgestellt. Weiter war zuerst von *Barbeau* eine Herabsetzung der Ausscheidung von

Dopamin im Harn Parkinsonkranker gefunden worden. Auch zeigte sich, dass die Ausscheidung der Monoamin-Abbauprodukte, z.B. der Hydroxyindolessigsäure und Vanillinmandelsäure, beim Parkinsonsyndrom signifikant vermindert ist.

Es wurde daher der Mangel an Katecholaminen bzw. Serotonin in den Stammganglien als bedeutungsvoll für die Entstehung des Parkinsonsyndroms angesehen. Diese Annahme fand eine weitere Bestätigung in den positiven therapeutischen Versuchen mit der Zufuhr der Dopaminvorstufe l-Dopa und der Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern, wodurch sich in vielen Fällen eine Besserung der Parkinsonsymptomatik erzielen lässt. Auch das Auftreten eines parkinsonähnlichen Bildes bei längerdauernder Reserpinmedikation und seine rasche Reversibilität durch Verabreichung von l-Dopa weist in diese Richtung.

Es bestehen also bereits zum Teil experimentell bewiesene, zum Teil allerdings nur angenommene kausale Beziehungen zwischen dem zerebralen Monoaminstoffwechsel und dem Parkinsonsyndrom.

Es liegt nun nahe, die angeführten Ueberlegungen auch auf neostriäre Krankheitsbilder, die in der Hyperkinese ihr Kardinalsymptom haben, auszudehnen. Hier liegen allerdings nicht so weit fortgeschrittene Untersuchungsergebnisse wie beim Parkinsonsyndrom vor, sondern lediglich einige experimentell-therapeutische Beobachtungen.

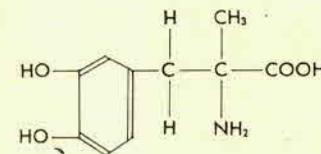
Führt eine Abnahme der Monoamine in den Stammganglien zu einem akinetischen Syndrom, so könnte eine Vermehrung derselben hyperkinetische Symptome bewirken. Der Nachweis einer Vermehrung der Katecholamine in den extrapyramidalen Zentren bei hyperkinetischen Zustandsbildern wurde allerdings noch nicht erbracht. Auch sind bisher nach der Verabreichung von l-Dopa bzw. 5-Hydroxytryptophan an gesunde Probanden noch nie Hyperkinesen zur Beobachtung gekommen. Wohl aber wurde nach eigenen Beobachtungen (*Gerstenbrand, Pateisky, Prosenz*) eine Verschlechterung der Unruhebewegungen nach l-Dopa-Infusionen im Zuge der Kupierung von Reserpinparkinsonoiden bei Patienten mit Hyperkinesen festgestellt. Auch *Birkmayer* berichtet über eine Verschlechterung extrapyramidaler Hyperkinesen nach Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan. Von *Barbeau,*

Sourkes und *Murphy* war weiter im Harn von Patienten mit Morbus Wilson vermehrt Dopamin gefunden worden. Schliesslich spricht für eine vermehrte Aktivität der Monoamine bei extrapyramidalen Hyperkinesen der gute Therapieerfolg mit Reserpin bei diesen Zustandsbildern. Dieser Therapieeffekt dürfte, wie im Tierexperiment nachgewiesen, auf einer Freisetzung und damit Verarmung der extrapyramidalen Zentren an Monoaminen beruhen.

Eine weitere Klärung dieser Verhältnisse ist vielleicht von histochemischen Untersuchungen der Gehirne von Patienten mit Hyperkinesen sowie von systematischen Liquor- und Harnuntersuchungen auf Monoaminmetaboliten zu erwarten. Solche Untersuchungen sind derzeit im Gange; ihre Ergebnisse sind teilweise bereits in Veröffentlichung (*Bruck, Gerstenbrand, Gründig*) bzw. einem späteren Bericht vorbehalten.

Eine weitere Möglichkeit, eine Reduktion des zerebralen Katecholamingehaltes zu erzielen, besteht in der Blockierung der Dopa-Decarboxylase. Dieses Ferment katalysiert die Decarboxylierung von l-Dopa zu Dopamin, ebenso auch von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Führt die Hemmung der Monoaminoxidase, eine Reaktionsstufe später, zu einem Anstieg von Dopamin, so ist durch eine Hemmung der Decarboxylase eine Verarmung an Dopamin zu erwarten.

Ein sehr aktiver Hemmstoff der Decarboxylase liegt in der Substanz l-Alpha-Methyl-Dopa vor.



Chemische Struktur des Alpha-Methyl-Dopa (α -Methyl-3-4-dihydroxy-l-phenylalanin).

Von *Stein* und Mitarbeitern 1954 synthetisiert, wurde seine hemmende Wirkung auf die Decarboxylase von *Sourkes* in vitro, von *Dengler* und *Reichel* in vivo beim Tier und schliesslich von *Sjoerdsma* und Mitarbeitern in vivo beim Mensch sichergestellt. Und zwar zeigte sich eine,

allerdings nur für Stunden anhaltende, kompetitive Hemmung der Decarboxylase, wodurch, wie anzunehmen ist, ein kurzdauerndes Absinken des Dopamin- und Serotoninspiegels eintritt. Tatsächlich war auch ein Abfall von Monoaminmetaboliten im Harn nach Verabreichung von Alpha-Methyl-Dopa feststellbar. *Sjoerdsma* und Mitarbeiter haben auf Grund dieser Erkenntnisse Alpha-Methyl-Dopa in die Therapie der Hypertonie, insbesondere beim Phäochromozytom und beim malignen Karzinoid, eingeführt.

Der durch diese Substanz hervorgerufene therapeutische Effekt setzt allerdings später ein und dauert länger an als Alpha-Methyl-Dopa und damit eine Decarboxylasehemmung im Körper nachweisbar ist. Es scheint demnach nicht die Decarboxylasehemmung (allein) der ausschlaggebende Wirkungsfaktor zu sein, sondern eine direkte kompetitive Verdrängung der Monoamine aus ihren Speichergeweben durch das biochemisch inaktive Alpha-Methyl-Dopa. Eine Reduktion der Aufnahme, Speicherung und Abgabe der Monoamine im Cerebrum und Myokard unter Alpha-Methyl-Dopa konnte tatsächlich tierexperimentell bestätigt werden (*Hess* und Mitarb., *Porter* und Mitarb., *Stone* und Mitarb.). Bei einem Einzelfall konnten nach länger dauernder Alpha-Methyl-Dopa-Verabreichung sogar Parkinsonsymptome festgestellt werden (*Groden*).

Im Hinblick auf die eingangs erwähnte Ueberlegung, dass bei extrapyramidalen Hyperkinesen eine Erhöhung der Monoaminaktivität in den Stammganglien vorliegen könnte, wurde von uns die therapeutische Wirkung von Alpha-Methyl-Dopa untersucht, dessen gute Verträglichkeit aus der Literatur bekannt war. Bisher war auf neurologischem Gebiet nur von *Stern* und *Zec* über positive Ergebnisse in der Behandlung von Intentionstremor mit Alpha-Methyl-Dopa an Hand einer kleineren Fallzahl berichtet worden.

Patientengut

An der Universitätsnervenklinik Wien wurden bisher 19 Patienten mit Alpha-Methyl-Dopa wegen extrapyramidaler Hyperkinesen behandelt. Davon wiesen zwei Patienten eine Athetose double und zwei Patienten eine Hemiathetose auf Grund einer frühkindlichen Hirnschädigung

auf. Bei vier Patienten bestand eine Chorea Huntington, eine davon in einem fortgeschrittenen Stadium, bei zwei Patienten eine Chorea Minor am Höhepunkt des Krankheitsbildes. Bei zwei Patienten lag eine Hemichorea auf Basis eines Gefässprozesses vor, und einmal bestanden bei einem Patienten mit einer Enzephalitis ausgeprägte choreatische Hyperkinesen. Weiter wurden zwei Patienten mit Torticollis spasticus, zwei Patienten mit organischem Tic und zwei Patienten mit einem Hemifazialspasmus in die Behandlung einbezogen (Tab. 1). Alle Patienten wiesen mittel- bis hochgradige Bewegungsunruhen auf. Altersmässig waren alle Gruppen von 16 bis 62 Jahren vertreten. Bis auf zwei Patienten mit mässiger Hypertonie waren alle Patienten normoton.

Anwendungsart und Dosierung

Als Präparat stand uns *Aldomet** in Form von Tabletten zu 250 mg und als Ampullen zu 250 mg zur intravenösen Injektion zur Verfügung.

Die perorale Verabreichung erfolgte in langsam steigender Dosierung, beginnend mit 2×250 mg und Erhöhung in zweitägigem Abstand bis auf 3×500 mg und 4×500 mg. In Einzelfällen verabreichten wir bis zu 6×500 mg.

Intravenös erhielten die Patienten zunächst eine halbe Ampulle; bei guter Verträglichkeit kann auf $2-3 \times 1$ Ampulle (500—750 mg pro die) gesteigert werden. Während der Behandlung erfolgte bei den stationären Patienten eine tägliche Blutdruckkontrolle, bei der intravenösen Applikation vor der Injektion und ca. 1 Stunde nachher. Die Patienten mussten zur Vermeidung von orthostatischen Kollapszuständen jeweils nach der Injektion zwei Stunden im Bett verbleiben.

Der therapeutische Effekt auf die Verabreichung von Alpha-Methyl-Dopa stellte sich bei peroraler Gabe durchschnittlich am 2. bis 4. Tag ein und erreichte sein Maximum nach ca. 7 Tagen. Er besteht in einer signifikanten Verminderung in der Intensität der Hyperkinesen. Die Exkursionen werden geringer, die Frequenz der einschies-

* Das Präparat *Aldomet* wurde von der Firma Merck, Sharp & Dhome, Wien, zur Verfügung gestellt, wofür gedankt werden soll.

senden Bewegungsunruhen reduziert. Daneben macht sich eine allgemeine Sedierung bemerkbar, die subjektiv in verschiedenem Ausmass empfunden wird, aber nie so stark, wie dies bei der Reserpintherapie in Erscheinung treten kann. Bei Verabreichung einer peroralen Einzeldosis ist wohl ein geringer sedierender Effekt, aber keine Dämpfung der Unruhebewegungen festzustellen.

Bei der intravenösen Verabreichung ist der Wirkungseffekt etwas früher, meist schon am 2. Tag zu verzeichnen. Eine Steigerung der therapeutischen Wirkung ist jedoch durch die parenterale Zufuhr nicht zu erzielen. Wie sich aus unseren vorläufigen Beobachtungen ergibt, scheinen sich dabei sogar häufiger Nebenerscheinungen einzustellen. Wir haben daher vorwiegend die perorale Applikation durchgeführt.

Bei unserem Patientenmaterial ergab sich eine durchschnittliche Behandlungsdauer von zwei bis vier Monaten. Aus der Natur der extrapyramidalen Hyperkinesen, die zum Grossteil enorm chronischen bzw. progredienten Prozessen entsprechen, muss eine Dauertherapie mit Alpha-Methyl-Dopa erwogen werden. Einige unserer Patienten stehen nun schon ca. ein Jahr in Behandlung und Kontrolle, ohne dass wesentliche Nebenerscheinungen zu beobachten waren. Die Beobachtungszeit ist natürlich noch zu kurz, um eine Eignung des Alpha-Methyl-Dopa als Langzeitmedikament feststellen zu können.

Behandlungsergebnisse

In der Beurteilung des therapeutischen Effektes von Alpha-Methyl-Dopa haben wir eine Einschätzung nach den Stufen negativer Erfolg, leichte und gute Besserung vorgenommen. Mangels eines objektiven Kriteriums muss diese Beurteilung subjektiv bleiben.

Bei den fünf *Chorea-Huntington-Patienten* konnte in vier Fällen eine Minderung der Hyperkinesen mässigen Grades festgestellt werden. Bei einem Patienten im jugendlichen Alter waren schon nach 14tägiger Behandlung die Unruhe der Extremitäten sowie die Schnüffel- und Schnaubbewegungen praktisch völlig verschwunden. Die Sedierung war dabei so gering, dass die Demenzercheinungen des Patienten dadurch keine Verstärkung erfuhren.

Bei diesem Patienten haben wir demnach eine gute Besserung verzeichnet, bei drei anderen eine leichte Besserung, bei einem Patienten musste Alpha-Methyl-Dopa wegen Gelenkschmerzen, worüber noch zu berichten sein wird, abgesetzt werden.

Die vier Patienten mit *athetotischen Bewegungsunruhen* zeigten in drei Fällen eine leichte Besserung, wobei der Gang und das Stehvermögen der Patienten eine günstige Beeinflussung aufwiesen. Bei einem Patienten davon kam es zu einer wesentlichen Besserung der Sprache. Ein Patient wies keine fassbare Besserung der Symptome auf. Auch von dieser Patientengruppe klagte ein Patient über Gelenk- und Muskelschmerzen und ein Patient über Benommenheit und Schwindelgefühl.

Der therapeutische Effekt bei den zwei Patienten mit *Chorea Minor* ist schwierig zu beurteilen, da beide Patienten von sich aus eine gute Rückbildungstendenz zeigten. Wir hatten jedoch den Eindruck, dass die Abnahme der Unruhebewegungen nach Verabreichung von Alpha-Methyl-Dopa innerhalb einiger Tage rascher voranschritt und früher als sonst zu erwarten eine völlige Rückbildung der Hyperkinesen zu verzeichnen war.

Bei den zwei Patienten mit *Hemichorea* bei Gefässherden auf arteriosklerotischer Basis konnten die choreatischen Bewegungsunruhen in einem Fall wesentlich gebessert werden, während der zweite Patient nur eine mässige Beeinflussung durch Alpha-Methyl-Dopa zeigte. Subjektiv wurde jedoch auch hier eine Erleichterung empfunden. Bei diesem Patienten musste Alpha-Methyl-Dopa jedoch wegen Benommenheit und Schwindelzuständen abgesetzt werden.

Die beiden Fälle mit *Maladie de Tic* sprachen ebenfalls gut auf die Behandlung an. Bei beiden Patienten verschwanden die Hyperkinesen, die anfangs die gesamte Gesicht-, Hals-, Schlund- und Brustmuskulatur betroffen hatten, bis auf eine Restsymptomatik im Bereich der Augenlider. Bei einem Patienten war dieser gute Behandlungserfolg allerdings erst bei einer Kombination des Alpha-Methyl-Dopa mit Valium in einer Dosierung von 3×5 mg zu erzielen. Zwei Patienten mit einem *Hemispasmus faciei* zeigten ebenfalls zunächst auf Alpha-Methyl-Dopa keine wesentliche Besserung. In Kombination mit Valium, 3×5

mg, stellte sich jedoch eine deutliche Beruhigung ein. Bei späterem Weglassen des Valium kam es wieder zu einer fühlbaren Verschlechterung. Insgesamt war der therapeutische Effekt hier als gut zu bezeichnen.

Von den zwei Patienten mit *Torticollis spasticus*, die beide stark ausgeprägte und weitgehend therapieresistente Drehbewegungen aufwiesen, zeigte nur einer einen fraglichen Effekt. Wir haben daher beide als negativ bewertet.

Zusammenfassend war von den 19 behandelten Fällen bei fünf Patienten ein guter therapeutischer Effekt zu verzeichnen, bei acht Patienten ein leichter und bei sechs Patienten war eine günstige Beeinflussung nicht festzustellen bzw. fraglich bzw. nicht beurteilbar (Tab. 1).

| Diagnosen | Fallzahl | Therapieeffekt | | | Bemerkungen |
|----------------------|----------|----------------|--------|-----|-------------------------|
| | | neg. | leicht | gut | |
| Chorea Huntington | 5 | 1 | 3 | 1 | 1 × ex |
| Athetose | 4 | 2 | 2 | — | 1 × ex |
| Chorea Minor | 2 | — | 2 | — | — |
| Hemichorea | 2 | 1 | — | 1 | 1 × ex |
| Organ. Tic | 4 | — | 1 | 3 | 3 × Komb. mit Valium |
| Torticollis spast. | 2 | 2 | — | — | — |
| Gesamtzahl | 19 | 6 | 8 | 5 | 3 × Absetz. notw. |

Tabelle 1
Diagnosen, Fallzahl und Therapieeffekt bei den mit Alpha-Methyl-Dopa behandelten Patienten.

Dazu ist festzustellen, dass drei Patienten mit gutem Therapieeffekt diesen in Kombination mit Valium aufwiesen und dass von den sechs Patienten mit negativem Erfolg Alpha-Methyl-Dopa bei drei Patienten wohl gut ansprach, jedoch wegen Nebenerscheinungen abgesetzt wurde.

Nebenerscheinungen

In den bisherigen Berichten über die Behandlung mit Alpha-Methyl-Dopa war nur über relativ geringe Nebenwirkungen, wie Sedation, Trockenheitsgefühl im Mund, gelegentlich Potenzstörungen und Schwindel bis zum orthostatischen Kollaps, berichtet worden.

Auch wir machten diesbezüglich im wesentlichen die gleichen Erfahrungen. Fast alle Patienten geben am Beginn der Behandlung Müdigkeit und Antriebsschwäche an, die sich nach ein bis zwei Wochen wieder zum Grossteil rückbildeten. Wurde die Sedierung subjektiv als unangenehm empfunden, brachte eine Reduktion um ein bis zwei Tabletten eine Besserung. In zwei Fällen stellte sich Benommenheit, Schwindelgefühl, Taumeligkeit und Kopfdruck ein, so dass Alpha-Methyl-Dopa abgesetzt werden musste. Diese Beschwerden scheinen jedoch nicht durch einen Blutdruckabfall bedingt gewesen zu sein. Bei zwei Patienten traten ca. 14 Tage nach Behandlungsbeginn ziehende Gelenks- und Muskelschmerzen ein, die aber nicht von klinisch fassbaren Bindegewebsveränderungen begleitet waren. Eine Reduktion auf die Hälfte der Dosis brachte sie in einem Fall wieder zum Schwinden, in einem Fall wurde Alpha-Methyl-Dopa abgesetzt. Ein Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der Alpha-Methyl-Dopa-Medikation ist nicht geklärt.

Bezüglich des Blutdruckes zeigte sich bei den normotonen Patienten keine mit Sicherheit fassbare Blutdrucksenkung. Es kam auch zu keinen orthostatischen Kollapserscheinungen. Bei den beiden Patienten, die Blutdruckwerte von 170/110 bzw. 190/110 mmHg und Zeichen sklerotischer Gefässveränderungen aufwiesen, wurde eine Blutdrucksenkung von 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch festgestellt. Laufende Kontrollen des Blutbildes, der Leberfunktionsproben und des Reststickstoffes zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Abschliessend ist festzustellen, dass unsere Untersuchungsergebnisse über Alpha-Methyl-Dopa bei der Behandlung extrapyramidaler Hyperkinesen dem Konzept recht zu geben scheinen, dass der zerebrale Monoaminstoffwechsel bzw. der Monoamingehalt der extrapyramidalen Hirnstammzentren von grosser Bedeutung für das Auf-

treten einerseits von Parkinsonsymptomen, andererseits von Hyperkinesen ist. Aehnlich wie mit Reserpin, aber nach unseren Erfahrungen mit geringeren sedativen und vegetativen Nebenwirkungen, lassen sich durch Alpha-Methyl-Dopa extrapyramidale Hyperkinesen im günstigen Sinne beeinflussen. Allerdings bedarf es noch eines grösseren Erfahrungsgutes und vor allem einer biochemisch-pharmakologischen Untermauerung der entwickelten Theorien über Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus, um Alpha-Methyl-Dopa als ein spezifisch gegen extrapyramidale Hyperkinesen wirksames Medikament in die allgemeine Therapie einzuführen.

Zusammenfassung

Nach einleitenden Bemerkungen über die Bedeutung des zerebralen Monoaminstoffwechsels und seine Zusammenhänge mit dem Parkinsonsyndrom einerseits und extrapyramidalen Hyperkinesen andererseits werden Theorien über Wirkungsmechanismus und Effekt eines Decarboxylasehemmstoffes, 1-Alpha-Methyl-Dopa, erörtert. Anschliessend wird über klinische Erfahrungen bei der Behandlung von 19 Patienten mit extrapyramidalen Hyperkinesen verschiedener Genese mit Alpha-Methyl-Dopa (Aldomet) berichtet. Anwendungsart und Dosierung werden besprochen, ebenso die Nebenwirkungen, die zwar bei drei Patienten zu einem Absetzen des Präparates führten, aber nie ernsterer Natur waren. Es ergeben sich zum Teil günstige Therapieergebnisse. Abschliessend wird darauf hingewiesen, dass sich Alpha-Methyl-Dopa nach unseren Erfahrungen zur Behandlung von extrapyramidalen Hyperkinesen gut eignet, jedoch die pharmakologischen und klinischen Erfahrungen auf diesem Gebiet derzeit noch sehr gering sind.

Résumé

Après des remarques d'introduction sur la signification du métabolisme des monoamines cérébrales et sur ses rapports avec le syndrome parkinsonien, d'une part, les mouvements involontaires extrapyramidaux, d'autre part, des théories sont émises sur le mode d'action et l'effet d'un inhibiteur de la décarboxylase, la 1-alpha-méthyl-dopa.

Puis des résultats sur le traitement par l'alpha-méthyl-dopa (Aldomet) de 19 malades présentant des mouvements involontaires extrapyramidaux de diverse origine, sont rapportés. Le mode d'application et la posologie sont discutés, ainsi que les effets secondaires qui, bien qu'ayant nécessité l'arrêt du traitement chez 3 malades, n'ont jamais été sérieux. Les résultats thérapeutiques ont été en partie favorables. Enfin il est montré que, d'après notre expérience, l'alpha-méthyl-dopa est indiquée dans le traitement des mouvements involontaires extrapyramidaux ; cependant, les données pharmacologiques et cliniques dans ce domaine sont très restreintes.

Literatur

- Barbeau A.: VIIIth Internat. Congr. of Neurolog., Rome, Sept. 1961.
Barbeau A., Murphy G. F. and Sourkes T. L.: Science 133, 1706, 1961.
Bernheimer H., Birkmayer W. und Hornykiewicz O.: Klin. Wschr. 39, 1056, 1961.
Bertler A.: Acta phys. scand. 51, 97, 1961.
Birkmayer W. und Hornykiewicz O.: Wien. klin. Wschr. 73, 787, 1961.
Birkmayer W. und Hornykiewicz O.: Arch. Psych. Ztschr. Ges. Neur. 203, 560, 1962.
Blaschko H.: Brit. Med. Bull. 13, 162, 1957.
Braunstein A. E. und Kritzman M. G.: Enzymol. 2, 129, 1937).
Bruck J., Gerstenbrand F. und Gründig E.: Ueber Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom (im Druck).
Carlsson A., Linquist M. und Magnusson T.: Nature Brit. 180, 1200, 1957.
Dengler H. und Reichel G.: Arch. exp. Path. Pharmak. 232, 324, 1957).
Ehringer H. und Hornykiewicz O.: Klin. Wschr. 38, 1236, 1960.
Gale E. F.: The chemical activities of bacteria. New York und London, 1951.
Gerstenbrand F. und Pateisky K.: Wien. Ztschr. f. Nhk. 133, 1962.
Grodin B. M.: Brit. Med. J. 4, 1001, 1963.
Gründig E.: Clinica chimica acta 7, 498—505, 1962.
Gerstenbrand F., Pateisky K. und Prosenz P.: Ueber die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit 1-Dopa, Psychiat. Neurolog. 146, 246, 1963.
Hess S. M., Connamacher R. H., Ozaki M. und Udenfriend S.: J. Pharm. exp. Ther. 134, 129, 1961.
Holzhauer M. und Vogt M.: J. Neurochem. 1, 8, 1956.
Krebs H. A.: Biochem. J. (Brit.) 29, 1951, 1955.

- Koppelman R. S., Mandeles M. und Hanke E.: J. biol. Chem. 230, 73, 1958.
- Kühnau J.: Angewandte Chemie 61, 357, 1949.
- Lowc I. P., Rohms G. E. und Eyerman S.: J. Neurochem. 3, 8, 1958.
- Meister A. und Radakrishnen: J. Amer. chem. Soc. 79, 5, 828, 1957.
- Pletscher A.: Science 126, 507, 1957.
- Palm D., Balzer H. und Holtz P.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. (im Druck).
- Porter C. C., Totaro J. A. und Leiby C. M.: J. Pharm. exp. Ther. 134, 139, 1961.
- Quastel J. H. und Wheatley A. H. M.: Biochem. J. (Brit.) 26, 725, 1932.
- Sano I. T., Gamo, Kakimoto Y., Takesada M. und Nishinuma K.: Biochem. biophys. Acta 32, 586, 1959.
- Sjoerdsma A., Oates J. A., Zaltzmann P. u. Udenfried S.: New. Engl. J. Med. 263, 585 1960.
- Sourkes T. L.: Arch. Biochem. Biophys, 51, 444 (1954).
- Stein G. A., Bronnes H. A. und Pfister K.: Amer. chem. Soc. 77, 700, 1955.
- Stern P. und Zec N.: Wien. klin. Wschr. 12, 213, 1963.
- Stone C. A., Porter C. C., Watson L. S. und Ross C. A.: Pharmacology of decarboxylase inhibitors. In: Hypertension. Recent Advances. Hrsg. von A. N. Brest und J. H. Moyer, Lea & Febiger, Philadelphia, 1961.
- Wilson W. E., Hill R. I. und Koeppe R. E.: J. biol. Chem. 234, 1347, 1959.
- Werl-Malherbe H.: Biochem. J. (Brit.) 30, 665 (1936).

Adresse des auteurs : Dres J. Bruck, F. Gerstenbrand und P. Prosenz, Psych.-neurolog. Universitätsklinik, Wien IX, Lazarettgasse 14 (Oesterreich).