

Schweizerische Rundschau für Medizin — Revue suisse de médecine
Verlag und Druck / Edition et impression:
Hallwag AG, Bern / Schweiz, Nordring 4

Aus der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. *Hans Hoff*)

**Über die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit Monoaminoxidasehemmern
allein und in Kombination mit L-Dopa**

Von *F. Gerstenbrand* und *P. Prosenz*

Über die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit Monoaminoxidasehemmern allein und in Kombination mit L-Dopa

I. Problemstellung

Die Bedeutung des Katecholaminstoffwechsels für das Erscheinungsbild des Parkinsonsyndroms konnte in den letzten Jahren auf Grund von pathologisch-anatomischen Untersuchungen und pharmakologisch-experimentellen Ueberprüfungen sichergestellt werden. Diese Untersuchungen sind an die Namen *Barbeau* (1), *Bernheimer* (2, 3), *Birkmayer* (4, 5), *Carlsson* (6), *Hornykiewicz* (7, 8, 9), *Sano* (10) u. a. gebunden.

Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass beim Parkinsonsyndrom der Gehalt an dem Katecholamin Dopamin im Nucleus caudatus und Putamen, wo es im Normalgehirn in hoher Konzentration vorkommt, signifikant auf ein Zehntel seines Normalwertes vermindert ist. Auch das Paläostriatum mit Globus pallidus und Substantia nigra weist einen deutlich reduzierten Monoamingehalt auf (*Ehringer* und *Hornykiewicz* [7], *Hornykiewicz* [8]). Weitere Untersuchungen hatten den Dopaminumsatz (*Bernheimer* und *Hornykiewicz* [2, 3]) und die Konzentration einiger Enzyme sowie das Verhalten von Dopamin und verschiedener Aminosäuren im Liquor (*Bruck* et al [11, 12]) bei Gesunden und Parkinsonkranken zum Gegenstand. Ihre Ergebnisse wiesen in die gleiche Richtung.

Während die Ausdeutung dieser Befunde noch zum Grossteil hypothetisch ist (Ueberblick bei *Bruck* und Mitarbeiter [13]) wurde schon seit geraumer Zeit L-Dopa als liquorgängige Vorstufe des Dopamin als Infusion und Injektion an Parkinsonkranke verabreicht (*Barbeau* [14, 15], *Birkmayer* [4, 5], *Gerstenbrand* [16, 17] und Mitarbeiter). Der Grundgedanke war, das bestehende Dopamindefizit beim Parkinsonsyndrom auszugleichen. Die therapeutischen Resultate waren zwar nicht einheitlich, aber doch ermutigend. In einem Teil der Fälle waren eklatante Besserungen zu beobachten gewesen, die vorwiegend die Akinese und den Rigor betrafen, gering auch den Tremor.

Einer allgemeinen Anwendung von L-Dopa als Antiparkinsonmittel stehen jedoch schon aus herstellungstechnischen und finanziellen Gründen derzeit noch grosse Schwierigkeiten im Weg.

Grosses Interesse bestand daher für solche Substanzen, die die endogenen Dopaminreserven durch teilweise Blockierung ihres Abbaues zu erhöhen imstande sind. Es handelt sich dabei um Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO), eines Dopaminabbaufermentes. In die interne Therapie sind solche Präparate als Antihypertonika bereits eingeführt.

Bernheimer, *Birkmayer* und *Hornykiewicz* (18, 19) konnten zeigen, dass im Gehirn Gesunder nach Ver-

abreichung von MAO-Hemmern tatsächlich ein beträchtlicher Anstieg von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin erfolgt. Bei Parkinsonpatienten war zwar ein Anstieg von Noradrenalin und Serotonin nachweisbar. Die Untersuchungen erfolgten allerdings naturgemäss an Gehirnen weit vorgeschrittener Parkinsonfälle, so dass nicht ohne weiteres gesagt werden kann, bei welchem Schweregrad der klinischen Ausfälle bzw. der morphologischen Veränderungen im Globus pallidus eine Konzentrationserhöhung von Dopamin durch MAO-Hemmer noch erzielt werden kann. Auf Grund der bisherigen positiven Mitteilungen von *Sigwald* (21), *Birkmayer* und *Mentasti* (22) sowie unserer eigenen, bereits 1961 mitgeteilten klinischen Erfahrungen an einer allerdings kleinen Patientenzahl scheint dies jedenfalls in bestimmten Fällen möglich zu sein.

II. Verwendete Substanzen und Patientengut

Als MAO-Hemmer haben wir Marplan® und zwei Substanzen mit der Bezeichnung Ro 4-2308 und Ro 4-2637, alle von der Firma Hoffmann-La Roche, verwendet*.

Marplan, chemisch ein Isocarboxazid, ist bereits längere Zeit in die interne Therapie eingeführt. Bei Ro 4-2308 handelt es sich um ein di-alkyliertes Hydrazid und bei Ro 4-2637 um ein substituiertes Säurehydrazid vom Wirkungstyp des Iproniazid. Beide Präparate verursachen im Rattenhirn eine rund sechsmal stärkere Hemmung der Monoaminoxidase als Iproniazid bei weit geringerer lebertoxischer Wirkung. Marplan stand uns als Tabletten zu 10 mg und Ro 4-2308 sowie Ro 4-2637 als Kapseln zu 25 mg zur Verfügung.

L-Dopa wurde uns ebenfalls von der Firma Hoffmann-La Roche als stabile Lösung in Ampullen zu 25 mg zur Verfügung gestellt.

Das Patientengut umfasst 50 Parkinsonkranke. 45 Patienten wurden zunächst unter alleiniger MAO-Hemmer-Verabreichung beobachtet, 15 von diesen Patienten sowie 5 weitere erhielten eine kombinierte Behandlung mit MAO-Hemmern und L-Dopa, so dass zusammen 20 Patienten diesbezüglich ausgewertet werden konnten. Aetiologisch handelte es sich in ziemlich gleicher Verteilung um Paralysis agitans und postenzephalitischen Parkinsonismus. In 9 Fällen war eine Gefässkomponente bei fortgeschrittener Arterio-

* Der Firma Hoffmann-La Roche sei an dieser Stelle für die grosszügige Ueberlassung von Versuchsmengen aller hier angeführten Medikamente gedankt.

sklerose nachweisbar. Das Durchschnittsalter lag zwischen 50 und 60 Jahren. Es befanden sich darunter sowohl Fälle mit im Vordergrund stehender Akinese als auch mit ausgeprägtem Tremor. Eine Auswahl wurde nicht getroffen.

III. Dosierung

Die Dosierung der MAO-Hemmer erfolgte in der Weise, dass unter Beibehaltung der Grundtherapie mit Antiparkinsonmitteln mit 3mal 1 Tablette Marplan à 10 mg oder mit 3mal 1 Kapsel Ro 4-2308 bzw. Ro 4-2637 à 25 mg begonnen wurde. Nach 4–8 Tagen erfolgte eine Reduktion auf 2mal eine Einzeldosis (ED). War die Verträglichkeit gut, wurde die Tagesdosis von 2mal 1 ED beibehalten. Bei den ersten Zeichen von Unverträglichkeit sollte auf 1 ED reduziert werden. Sind die Zeichen nach 3–4 Tagen noch nicht abgeklungen, kommt eine Umstellung auf einen anderen MAO-Hemmer in Frage. Die Dosierung von 2mal 1 ED kann wochenlang beibehalten werden, eine Reduktion auf nur 1 ED täglich lässt sich oft ohne Wirkungsverlust später vornehmen. Wir haben 4 Patienten auch schon 3mal 1 ED durch Wochen verabreicht, ohne Nebenerscheinungen zu sehen. Eine solche Dosierung jedoch routinemässig durchzuführen, erwies sich bei unseren Patienten nicht als notwendig. Allerdings ist dabei eine Kontrolle des psychischen Zustandes und der Leberfunktionsproben ratsam.

L-Dopa stand uns in stabil gelöster Form in Ampullen zu 25 mg zur Verfügung. Wir verabreichten es in der bekannten Dosierung von 50 bis 75 mg täglich oder in mehrtägigem Abstand.

IV. Wirkung der MAO-Hemmer allein auf die Parkinsonsymptomatik

Bisher wurden 45 Parkinsonpatienten mit MAO-Hemmern allein behandelt, und zwar erhielten 27 Patienten Marplan, 11 Patienten Ro 4-2637 und 7 Patienten Ro 4-2308. Wir konnten dabei keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung der drei Medikamente feststellen. Es scheint nur Marplan bei besserer Verträglichkeit etwas weniger wirksam zu sein, während Ro 4-2637 und Ro 4-2308 vielleicht eher Nebenerscheinungen provozierten, aber eine intensivere Wirkung auf das Parkinsonsyndrom zu entfalten vermochten. Wegen dieser nur geringfügigen und bei begrenzter Patientenzahl nicht objektivierbaren Unterschiede haben wir das Patientengut nicht nach Art des erhaltenen MAO-Hemmers aufgeschlüsselt.

Bei Verabreichung einer Einzeldosis der von uns verwendeten MAO-Hemmer Marplan, Ro 4-2637 und Ro 4-2308 konnte klinisch keine Wirkung festgestellt werden. Bei laufender MAO-Hemmer-Verabreichung wird der Wirkungseintritt in geringem Ausmass schon nach 12 bis 24 Stunden bemerkt, er verstärkt sich im Laufe der nächsten Tage weiter, um nach ca. 8 bis 12 Tagen das erzielbare Maximum zu erreichen. Dies stimmt mit der experimentellen Feststellung überein, dass eine weitgehende Hemmung der Monoaminoxidase erst 10 bis 14 Tage nach Beginn der Verabreichung von MAO-Hemmern im menschlichen Körper erzielt wird.

Diese Wirkung der MAO-Hemmer auf die Parkinsonsymptomatik entspricht qualitativ ungefähr dem

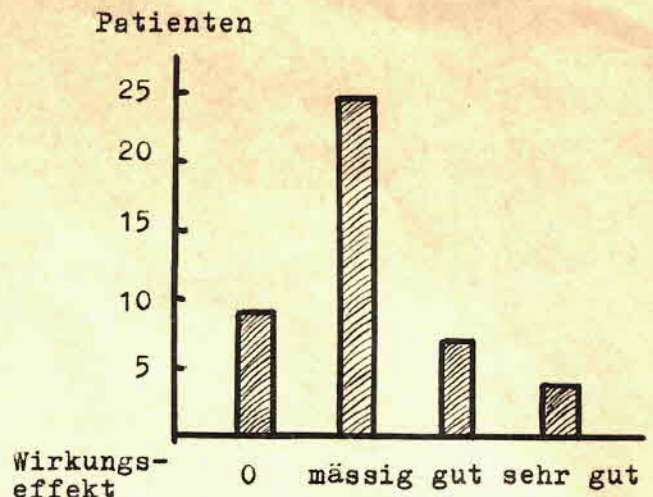


Abb. 1

Wirkungseffekt der MAO-Hemmstoffe Marplan, Ro 4-2637 und Ro 4-2308 auf insgesamt 45 Patienten.

L-Dopa-Effekt. Sie ist jedoch zweifelsohne quantitativ geringer. Es kommt auch in einem höheren Prozentsatz als bei L-Dopa-Verabreichung nur zu einem mässigen oder gar keinem fassbaren Effekt.

Beim Versuch einer graduellen Beurteilung der MAO-Hemmer-Wirkung auf die Parkinsonsymptomatik konnten wir bei 9 Patienten keine Wirkung feststellen, bei 25 Patienten eine mässige Wirkung, bei 7 Patienten eine gute Wirkung und bei 4 Patienten eine sehr gute Wirkung (Abbildung 1).

Die erzielte Besserung betrifft vorwiegend die durch die Akinese hervorgerufenen Symptome, weniger den Rigor und in geringem Ausmass auch den Tremor. Dieser kann allerdings häufiger als bei L-Dopa-Verabreichung auch eine Verstärkung erfahren. Es war dabei festzustellen, dass vor allem Patienten mit weniger stark ausgeprägter und erst seit kürzerer Zeit bestehender Parkinsonsymptomatik durch MAO-Hemmer günstig beeinflusst werden können, während schwere und seit langer Zeit laufende Fälle in geringerem Ausmass oder gar nicht ansprechen. Daraus könnte einerseits geschlossen werden, dass bei fortgeschrittenen Parkinsonkranken die Dopaminsyntheso darniederliegt, dass durch Abbaublockierung keine nennenswerte Dopaminkonzentration mehr zustande kommt. Andererseits könnte man annehmen, dass zur Verwertung eines erhöhten Dopaminangebotes noch eine gewisse Anzahl von speicher- und funktionsfähigen Ganglienzellen des extrapyramidalen Systems vorhanden sein muss, was beim voll ausgeprägten Parkinsonsyndrom nicht mehr der Fall ist.

Wir halten demnach den Versuch einer MAO-Hemmer-Behandlung bei solchen Patienten für indiziert, bei denen Akinese und Rigor im Vordergrund stehen und die Symptome noch nicht schwer ausgeprägt sind. Wird das Medikament vertragen, so kann eine Langzeitbehandlung, z. B. mit Marplan in einer Dosierung von 1- bis 2mal 1 Tablette à 10 mg täglich, zweckmässigerweise in Kombination mit Standard-Antiparkinsonmitteln durchgeführt werden. Ueber eine Dosierung von 2 Tabletten täglich hinauszugehen, halten wir bei einer Langzeittherapie nicht für ratsam. Jedenfalls sollten, wie schon erwähnt, von

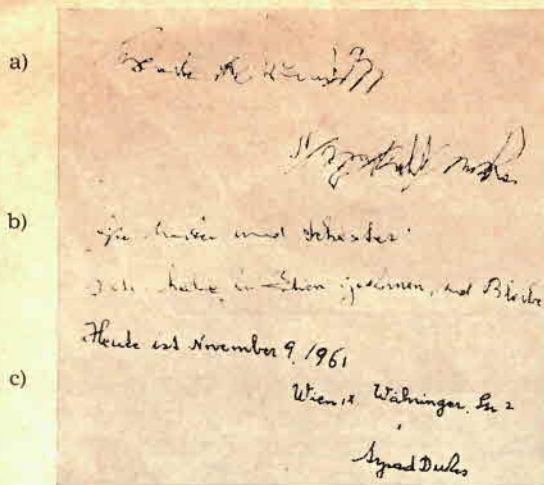


Abb. 2

Schriftproben eines Patienten (D. A., 65 Jahre) mit Parkinson-Syndrom vor und nach der Einstellung auf Marplan. Die Einstellung auf konventionelle Parkinsonmittel wurde beibehalten.

- a) Vor Beginn der Therapie (28. 10. 61).
- b) Am 7. Tag der Marplan-Therapie (3 × 1 Tabl. tägl., 5. 11. 61).
- c) Am 11. Tag der Marplan-Therapie (3 × 1 Tabl. tägl., 9. 11. 61).

Zeit zu Zeit Leberfunktionsproben durchgeführt werden. Die Wirkung einer zusätzlichen medikamentösen Einstellung auf Marplan unter Beibehaltung der Standard-Antiparkinsontherapie zeigt Abbildung 2.

V. Kombinierte Therapie des Parkinsonsyndroms mit MAO-Hemmer und L-Dopa

Ueber eine Steigerung des Effektes von zugeführtem L-Dopa auf die Parkinsonsymptomatik nach einer Vorbehandlung mit MAO-Hemmern liegen bereits Berichte von Birkmayer und Hornykiewicz (5) und Birkmayer und Mentasti (22) sowie Gerstenbrand und Mitarbeiter (16, 17, 20) vor.

Wir führten diese Behandlung in der Weise durch, dass eine Vorbereitung mit MAO-Hemmern durch 10 bis 14 Tage, z. B. mit Marplan 2mal 1 Tablette, erfolgte und dann eine Verabreichung von 25 oder 50 mg L-Dopa intravenös angeschlossen wurde. Die Vorbehandlung soll sich über mindestens 10 Tage erstrecken, um eine verlässliche Hemmwirkung auf die Monoaminoxidase sicherzustellen.

Schon während der Vorbehandlungszeit mit den von uns verwendeten MAO-Inhibitoren zeigte sich bei vielen Patienten eine gewisse Besserung der Parkinsonsymptome. Bei L-Dopa-Zufuhr trat dann der erwartete Effekt etwas verstärkt, nämlich deutlicher, sicherer und für längere Zeit in Erscheinung. Wesentlicher erschien uns jedoch noch, dass Patienten, die auf L-Dopa oder MAO-Hemmer allein keine eindeutige Wirkung gezeigt hatten, bei kombinierter Anwendung doch eine günstige Beeinflussung aufwiesen.

Bisher wurden 20 Parkinson-Patienten mit MAO-Hemmern in Kombination mit L-Dopa behandelt. Alle diese Patienten hatten schon früher L-Dopa allein erhalten. Die L-Dopa-Medikation war jedoch

schon in allen Fällen für mindestens sechs Monate abgesetzt, bevor mit einer MAO-Hemmer-Therapie begonnen wurde. Zwölf dieser Patienten hatten auf alleinige MAO-Therapie nur unbefriedigend angesprochen. Die Vorbehandlung erfolgte bei 11 Patienten mit Marplan, bei 5 Patienten mit Ro 4-2637 und bei 4 Patienten mit Ro 4-2308.

Bei 15 von den 20 Patienten zeigte sich eine leichte bis deutliche Verstärkung der Wirkung, wie sie vorher mit L-Dopa allein zu erzielen war. Eindrucksvoll war dies bei 8 von 12 Patienten festzustellen, die vorher durch L-Dopa nicht zu beeinflussen waren. Diese 8 Patienten zeigten unter der kombinierten Behandlung doch den typischen L-Dopa-Effekt und nur 4 blieben weiter therapieresistent.

Wir sind auf Grund dieser Erfahrungen dazu übergegangen, generell bei allen Patienten, die einer Therapie mit L-Dopa zugeführt werden sollen, eine MAO-Hemmer-Vorbehandlung durchzuführen. Der Patient behält dazu seine bisherige Grundeinstellung auf Antiparkinsonmittel bei. Zusätzlich erhält er zunächst durch 14 Tage einen MAO-Hemmer, z. B. 3mal 1 Tablette Marplan à 10 mg, mit einer Reduktion nach einer Woche auf 2mal 1 Tablette. Nach 14 Tagen werden zunächst 25 mg L-Dopa langsam intravenös verabreicht. Diese Dosis wird im Abstand von 5 Tagen je nach erzielter Wirkung 6- bis 8mal wiederholt, wobei eine Steigerung von 25 mg bis zu 75 mg L-Dopa erfolgen kann. Anschliessend wird die Verabreichung des MAO-Hemmers zusammen mit den Basis-Antiparkinsonmitteln weitergeführt. Bei Unverträglichkeit kann auf einen anderen MAO-Hemmer gewechselt werden. Nach zwei Monaten können Wiederholungen der etwa sechswöchigen L-Dopa-Verabreichung in gleichartiger Weise durchgeführt werden.

VI. Nebenerscheinungen

Eine gewisse Einschränkung der Anwendungsmöglichkeit der MAO-Hemmer ergibt sich durch das Auftreten von Nebenerscheinungen und Unverträglichkeit. Während bei der Verabreichung von L-Dopa als Nebenerscheinungen vorwiegend somatische Beschwerden wie Uebelkeit, Brechreiz, Hitzegefühl und Blutdruckschwankungen auftreten können, entfalten die MAO-Hemmer in erster Linie unerwünschte psychische Nebenwirkungen wie innere Unruhe, Angstgefühle, Schlaflosigkeit und Herzklopfen. Diese Beschwerden klingen zum Grossteil nach Dosisreduktion, zum Teil aber erst nach Absetzen des Medikamentes ab. Die Therapie kann dann häufig durch eine Umstellung auf einen anderen MAO-Hemmer fortgeführt werden. Ausser diesen psychischen Beschwerden kann es gelegentlich zu den oben erwähnten somatischen Beschwerden kommen. Weiter kann es gelegentlich zu einer Verstärkung des Tremors kommen.

Von den 45 mit MAO-Hemmern behandelten Fällen mussten bei 21 Patienten (46 %) die erwähnten Nebenerscheinungen festgestellt werden. Bei 16 Patienten musste das jeweilige Präparat abgesetzt werden, wobei die Behandlung bei sechs Patienten durch ein anderes MAO-Hemmer-Präparat fortgeführt werden konnte. 10 Patienten (22 %) vertrugen jedoch überhaupt keinen MAO-Hemmer (Tabelle 1).

Tabelle 1

Art und Häufigkeit der Nebenerscheinungen bei Verabreichung von Marplan, Ro 4-2637 und Ro 4-2308.

Anzahl der Patienten	45 = 100 %	Verwirrtheit	3
Nebenerscheinungen	21 = 46 %	Erregung	13
MAO-Hemmer gewechselt	16 = 35 %	Tremorzunahme	5
Keinen MAO-Hemmer vertragen	10 = 22 %	Schlafstörungen	2
		Magenbeschwerden	2
		Herzklopfen	6
		Ikterus	2

Weiter sei auf die Möglichkeit einer toxischen Schädigung der parenchymatösen Organe, insbesondere der Leber, durch die MAO-Inhibitoren hingewiesen. Bei 2 Patienten war es auf Marplan, bzw. Ro 4-2308 zum Auftreten eines leichten Ikterus mit Serumbilirubinwerten von 1,5 mg % gekommen, der nach sofortigem Absetzen der Medikamente rasch zurückging. Die Leberfunktionsproben wiesen dabei noch keine pathologischen Werte auf. Es konnte auch später kein Leberschaden erfasst werden.

Abschliessend können wir feststellen, dass nach unseren Untersuchungen Substanzen mit Hemmwirkung auf die Monoaminoxidase, im speziellen Marplan, Ro 4-2637 und Ro 4-2308, imstande sind, einen von bestimmten Indikationen abhängigen Platz im Therapieschema des Parkinsonsyndroms einzunehmen. Ihre therapeutische Verwendung erfährt allerdings durch allfällig auftretende Nebenerscheinungen eine gewisse Beschränkung. Sie entfalten ebenso wie L-Dopa ihre Wirkung vor allem auf die Akinese, bieten jedoch wegen der oralen Verabreichungsform, und weil sie bereits allgemein greifbar sind, Vorteile gegenüber L-Dopa. Besonders in Kombination mit L-Dopa ermöglichen sie in vielen Fällen eine wirkungsvolle und komplexe Beeinflussung des Parkinsonsyndroms. Zum Teil erweist sich auch die alleinige Verabreichung von MAO-Hemmern als genügend wirksam und zur Langzeitbehandlung geeignet. Wir sind daher der Meinung, dass das Parkinsonsyndrom mit Berechtigung in die Indikationsstellung der MAO-Hemmer aufgenommen werden sollte.

Zusammenfassung

Eingangs wird kurz auf die Bedeutung des Katecholaminstoffwechsels für das Parkinsonsyndrom auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse eingegangen. Die sich aus dieser Forschungsrichtung ergebenden Probleme werden angedeutet. Die vorliegenden positiven Erfahrungen bei der Verabreichung von L-Dopa an Parkinsonkranke werden erwähnt. Die derzeit bestehenden Grenzen der Anwendbarkeit von L-Dopa werden aufgezeigt und das deswegen bestehende Interesse an Monoaminoxidasehemmern hervorgehoben. Im zweiten Abschnitt werden chemische und pharmakologische Eigenschaften der verwendeten Substanzen Marplan, Ro 4-2308 und Ro 4-2637 angegeben und kurz Struktur und Anzahl der behandelten Patienten aufgeschlüsselt. Als dritter Punkt werden Dosierung und Verabreichungsform der MAO-Hemmer und von L-Dopa angegeben. Im vierten Abschnitt wird auf die Wirkung der MAO-Hemmer allein auf die Parkinsonsymptomatik auf Grund

der Erfahrung mit 45 Patienten eingegangen und der L-Dopa-ähnliche Effekt, der nach zirka einer Woche Behandlung sein Maximum erreicht, beschrieben. Schliesslich wird eine graduelle Beurteilung des Wirkungseffektes versucht und graphisch dargestellt, wobei eine quantitativ geringere und nicht so sichere Wirksamkeit als bei Verabreichung von L-Dopa festzustellen war. Leichtere Fälle sprachen durchwegs besser an als vorangeschrittene.

Die Indikation für eine Langzeitbehandlung mit MAO-Hemmern unserer Erfahrung nach wird angegeben. Als fünfter Punkt wird auf die kombinierte Verabreichung von MAO-Hemmern und L-Dopa eingegangen, wobei auf Grund der Erfahrung mit 20 Patienten eine Verstärkung des L-Dopa-Effektes festzustellen war. Das von uns durchgeführte kombinierte Therapieschema wird mitgeteilt. Zum Schluss werden die beobachteten Nebenerscheinungen psychischer und somatischer Art mitgeteilt, die bei 46 % der Patienten auftraten und bei 22 % zum Absetzen des MAO-Hemmers führten. In zwei Fällen trat ein leichter Ikterus auf. Abschliessend werden die Stellung der MAO-Hemmer in der Behandlung des Parkinsonsyndroms umrissen und die Möglichkeiten dieser neuen Behandlungsart aufgezeigt.

Résumé

Les auteurs discutent brièvement, pour commencer, l'importance du métabolisme des catécholamines dans le syndrome de Parkinson, telle qu'elle ressort des études conduites jusqu'ici, et signalent les problèmes particuliers à ce domaine. Ils mentionnent ensuite des expériences concluantes avec la L-Dopa chez des parkinsoniens, attirent l'attention sur les limites de son utilisation et soulignent l'intérêt que présentent de ce fait les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase. Suit la description chimique et pharmacologique des substances utilisées — Marplan, Ro 4-2308 et Ro 4-2637 — avec indication du nombre et de la structure des malades, des doses et des formes médicamenteuses des inhibiteurs de la MAO et de la L-Dopa. Le quatrième alinéa parle de l'action des inhibiteurs de la MAO sur la symptomatologie parkinsonienne (45 cas) et de l'effet analogue à celui de la L-Dopa, effet qui atteint sa pleine intensité après environ une semaine de traitement. D'après l'appréciation graduelle des substances actives avec graphiques à l'appui que donnent les auteurs, l'effet des inhibiteurs de la MAO serait quantitativement moins important et moins fidèle que celui de la L-Dopa. Les cas moins graves répondent

mieux que les cas avancés. Se basant sur leurs expériences, les auteurs délimitent les indications d'un traitement à long terme par les inhibiteurs de la MAO. Ils discutent ensuite l'administration simultanée d'inhibiteurs de la MAO et de L-Dopa, qui a pour effet de renforcer l'action de celle-ci dans les vingt cas étudiés et donnent leur schéma thérapeutique. Vient ensuite la description des effets secondaires psychiques et somatiques qui se manifestèrent chez 46 % des malades, motivant le retrait de l'inhibiteur de la MAO chez 22 %. On observe notamment deux légers cas d'ictère. Les auteurs concluent en définissant la place des inhibiteurs de la MAO dans le traitement du syndrome parkinsonien et en esquissant les possibilités de ce nouveau traitement.

Summary

By way of introduction the significance of catecholamine metabolism for Parkinson's syndrome is discussed briefly in the light of investigations so far and the resulting problems touched upon. The authors mention the positive results obtained with L-Dopa in Parkinson patients, discuss the present limitations of L-Dopa administration and stress the consequent interest in MAO inhibitors. The second section deals with the chemical and pharmacological properties of the substances used, viz. Marplan, Ro 4-2308 and Ro 4-2537, and the choice and number of patients treated. The third section gives the dosage and describes mode of administration employed with the MAO inhibitors and L-Dopa. The fourth section treats the effect of the MAO inhibitors alone on Parkinson's syndrome in the light of experience with 45 patients. This action is described as being similar to that of L-Dopa, reaching its peak after approximately one week of treatment. A scored assessment of action is attempted in diagram form: compared with L-Dopa the efficacy was quantitatively less pronounced and reliable; mild cases responded consistently better than more severe cases. In our experience longterm treatment with MAO inhibitors would seem to be indicated. The fifth section deals with the combined administration of MAO inhibitors and L-Dopa. Experience with 20 patients showed that the effect of L-Dopa was potentiated. Our scheme of therapy is also described and mention made of the emotional and somatic side effects, which occurred in 46 % of patients and resulted in the discontinuation of MAO inhibitors in 22 %. There were two cases of mild jaundice. By way of conclusion the position of the MAO inhibitors in the treatment of Parkinson's syndrome and the possibilities of this new method of treatment are outlined.

Literaturverzeichnis

1. Barbeau H., Murphy G. F., Sourkes T. L.: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* 133, 1706 (1961).
2. Bernheimer H., Hornykiewicz O.: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und parkinsonkranker Menschen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 243, 295 (1964).
3. Bernheimer H., Hornykiewicz O.: Das Verhalten des Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure im Gehirn von normalen und parkinsonkranken Menschen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 247, 305 (1964).
4. Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin(= Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* 73, 787 (1961).
5. Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Der L-Dioxyphenylalanin(= L-Dopa)-Effekt beim Parkinsonsyndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Akinese. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 34, 373 (1963).
6. Carlsson A., Rosengren E., Bertler A., Nilsson J.: Effect of reserpine on the metabolism of catecholamins, p. 363. In: *Psychotropic Drugs*. Edit. F. Garattini and V. Ghetti. Elsevier, Amsterdam (1957).
7. Ehringer H., Hornykiewicz O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* 38, 1246 (1960).
8. Hornykiewicz O.: Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in der Substantia nigra des normalen und parkinsonkranken Menschen. *Wien. Klin. Wschr.* 75, 309 (1963).
9. Hornykiewicz O.: Zur Existenz «dopaminerge» Neurone im Gehirn. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 247, 304 (1964).
10. Sano I., Gamo T., Kakimoto Y., Taniguchi K., Takesada M., Nishinuma K.: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim. biophys. Acta* 32, 586 (1959).
11. Bruck H., Gerstenbrand F., Gründig E., Prosenz P.: Symposium über den Liquor cerebrospinalis (Januar 1965). *Wien. Ztschr. Nervenheilk. Suppl. I*, Springer, Wien, im Druck.
12. Bruck H., Gerstenbrand F., Gründig E., Teufelmayer R.: Ueber Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. *Acta neuropath.* 3, 638 (1964).
13. Bruck H., Gerstenbrand F., Gründig E., Prosenz P.: Stoffwechseleränderungen bei extrapyramidalen Syndromen und vorläufige therapeutische Konsequenzen. *Fortschr. Neurol. Psych., Thieme, Stuttgart*, im Druck.
14. Barbeau A.: Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Int. Congr. Neurol.*, Rom, 1961.
15. Barbeau A., Sourkes T. L., Murphy G. F.: Les catecholamines dans la maladie de Parkinson, p. 247. In: *Monoamines et système nerveux central*, Symposium Bel-Air, Genève 1961, éd. J. de Ajuriaguerra. Georg, Genève; Masson, Paris (1962).
16. Gerstenbrand F., Pateisky K.: Ueber die Wirkung von L-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinsonsyndrom. *Wien. Z. Nervenheilk.* 20, 90 (1962).
17. Gerstenbrand F., Pateisky K., Prosenz P.: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. *Psychiat. Neurol. (Basel)* 146, 246 (1963).
18. Bernheimer H., Hornykiewicz O.: Monoaminoxidasehemmer und Dopamin-Noradrenalin- und 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsel im Gehirn parkinsonkranker Menschen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 245, 52 (1963).
19. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Zur Biochemie des Parkinsonsyndroms des Menschen. Einfluss der Monoaminoxidase-Hemmer-Therapie auf die Konzentration des Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn des Menschen. *Klin. Wschr.* 41, 465 (1963).
20. Gerstenbrand F.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Hornykiewicz und Birkmayer in der Gesellschaft der Aerzte Wien: Biochemisch-pharmakologische Grundlagen für die klinische Anwendung von L-Dioxyphenylalanin beim Parkinsonsyndrom. *Wien klin. Wschr.* 73, 840 (1961).
21. Sigwald G.: zitiert nach Birkmayer W. und Mentasti M.: Grundzüge der medikamentösen Therapie des Parkinsonsyndroms. *Wien. klin. Wschr.* 74, 700 (1962).
22. Birkmayer W., Mentasti M.: Grundzüge der medikamentösen Therapie des Parkinsonsyndroms. *Wien. klin. Wschr.* 74, 700 (1962).

Adresse der Autoren: Dr. F. Gerstenbrand und Dr. P. Prosenz, Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik, Wien 9, Spitalgasse 23 (Österreich).