Sonderdruck

Fortschritte der
NEUROLOGIE · PSYCHIATRIE
und ihrer Grenzgebiete

Schriftleitung: W. Scheid, Köln, H. J. Weitbrecht, Bonn, H. H. Wieck, Köln
Georg Thieme Verlag, 7000 Stuttgart 1, Postfach 732

33. Jahrgang | Stuttgart, im Dezember 1965 | Heft 12

Alle Manuskripte sind direkt an die Schriftleitung zu richten; grundsätzlich werden nur solche Arbeiten angenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, selbst wenn es sich dabei nur um einen Kurzbericht gehandelt hat. Die Manuskripte dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Blättern zum Abdruck angeboten werden. — Mit Annahme des Manuskriptes erwirbt der Verlag das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, gewerbsmäßigen Verbreitung und der Übersetzung der in dieser Zeitschrift zum Abdruck gelangten Beiträge. Der Verlag erwirbt weiter das Recht der Verwendung des Manuskriptes für fremdsprachliche Ausgaben. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form, auch nicht durch Fotokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren, ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden; jedoch wird gewerblichen Unternehmen die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung (Fotokopie, Mikrokopie) für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens gestattet. Werden die Gebühren durch Wertmarken entrichtet, so ist für jedes Fotokopierblatt eine Marke im Betrag von DM —.10 zu verwenden. — Die Aufnahme in Lesezirkel ist nicht gestattet. — © Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Professor Dr. Hans Hoff)
und dem Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Professor Dr. F. Seelich)

Stoffwechselveränderungen bei extrapyramidalen Syndromen und vorläufige therapeutische Konsequenzen

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

6 Abbildungen

Allgemeine biochemische Bemerkungen

Durch das Einsetzen biochemisch und histochemisch orientierter Forschung konnten auch auf dem Gebiet der Neurologie wesentliche Erkenntnisse und Fortschritte gewonnen werden. Es waren vor allem die Forschungsergebnisse bei erblichen Stoffwechselkrankheiten, bei denen zwar schon früher ein „error of metabolism" angenommen worden war, aber erst jetzt die tatsächlich zugrunde liegende Enzymschwäche aufgedeckt und die Krankheit in Einzelfällen auch einer Therapie zugänglich gemacht werden konnte. Es soll nur als Schulbeispiel der Phenylbrenztraubensäureschwachsinn angeführt werden.

In letzter Zeit sind auch extrapyramidale Krankheitsbilder, von denen einzelne Formen ebenfalls erblich sind, auf zugrunde liegende oder begleitende Stoffwechselveränderungen untersucht worden. Das Interesse richtet sich dabei auf die aromatischen Monoamine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin.

Die Annahme, daß diese biogenen Amine, vor allem das Dopamin, für die Funktion von extrapyramidal-motorischen Zentren von Bedeutung seien, wird durch verschiedene Untersuchungsergebnisse gestützt.

1. Bei längerer Verabreichung von Reserpin (Schizophreniebehandlung) kamen extrapyramidale Bilder zur Beobachtung, die völlig einem Parkinsonsyndrom glichen. Im Tierversuch war inzwischen von *Holzbauer* und *Vogt* (1), *Carlsson* (2), *Pletscher* (3) und anderen die bei Reserpinverabreichung beobachtete Hemmung der spontanen Motorik mit einer nachweisbaren Verarmung des Gehirns an Dopamin, Serotonin und Noradrenalin in Beziehung gebracht worden.

2. Nach den Untersuchungen von *Hornykiewicz* und Mitarb. (4, 5) weist Dopamin im Gehirn eine spezifische Verteilung auf, wobei die Konzentration dieses Stoffes in extrapyramidalen Zwischen- und Mittelhirnzentren besonders hoch ist. In Gehirnen von Parkinsonkranken läßt sich jedoch im Putamen nur ein Zehntel des Normalwertes an Dopamin nachweisen, aber auch das Paläostriatum mit Globus pallidus und Substantia nigra zeigt eine deutliche Reduktion des Dopamingehaltes (Tab. 1).

Tab. 1 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 (1962), 1807]

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 Mittelhirns	0,5	0,46	0,53	—	—	0,36
Formatio reticularis	0,6	0,28	0,60	—	—	0,55

* Die Zahlen geben die µg Amin pro g frisches Hirngewebe an.

3. Untersuchungen der Abbauprodukte und Zwischenstufen des Monoaminstoffwechsels im Harn Parkinsonkranker und Patienten mit Morbus Wilson ergaben nach *Barbeau* (6) eine Abnahme der Konzentration der Hydroxyindolessigsäure, des Abbauproduktes des Serotonins, aber auch des Dopamins selbst. Allerdings läßt dieser Befund nur sehr bedingt Rückschlüsse auf den im Vergleich zum Gesamtumsatz der Monoamine im Körper nur geringen Monoaminumsatz im Gehirn zu. Bedeutungsvoller waren Bestimmungen der Umsatzrate von Dopamin in den einzelnen extrapyramidalen Zentren sowie Fermentuntersuchungen, die an die Namen *Hornykiewicz* und *Bernheimer* (7, 8) geknüpft sind. Sie zeigten eindeutig eine Störung des Dopaminstoffwechsels beim Parkinsonsyndrom auf.

4. Durch die Verabreichung von l-Dopa an Parkinsonkranke konnte nach den Berichten verschiedener Autoren *[Barbeau* (6, 9, 10), *Birkmayer* und Mitarb. (11, 12), *Gerstenbrand* und Mitarb. (13, 14)] eine mehr oder weniger ausgeprägte Besserung der Parkinsonsymptomatik festgestellt werden. l-Dopa ist eine die Blut-Hirn-Schranke passierende Vorstufe von Dopamin und imstande, ein Defizit an Dopamin im Gehirn für kurze Zeit auszugleichen, wie experimentell nachgewiesen werden konnte.

5. Substanzen, die den endogenen Dopaminstoffwechsel im Sinne einer Konzentrationserhöhung des Dopamins zu beeinflussen imstande sind, wie z. B. Hemmstoffe der Monoaminooxydasen, können einerseits nach Meinung einiger Autoren eine gewisse Besserung der Parkinsonsymptomatik, andererseits eine Verstärkung des l-Dopa-Effektes erzielen.

6. Extrapyramidale Hyperkinesen konnten durch Verabreichung von Stoffen, die den Monoamingehalt des Gehirns herabsetzen (Reserpin, Neuroleptika), gebessert werden.

7. Bei Patienten mit extrapyramidalen Hyperkinesen, z.B. Chorea Huntington, mußte nach Verabreichung von l-Dopa *[Birkmayer* und *Gerstenbrand* (14, 15)] eine Zunahme der Hyperkinesen festgestellt werden.

Die physiologische Aufgabe der Monoamine sowie der pathogenetische Mechanismus der extrapyramidalen Krankheitsbilder ist noch wenig geklärt. Dem Dopamin scheint eine Transmitterfunktion an den Synapsen der extrapyramidal-motorischen Zentren zuzukommen. Ob die Verminderung der Konzentration des Dopamins, wie sie beim Parkinsonsyndrom im Globus pallidus und der Substantia nigra gefunden werden kann, die primäre Ursache der pathologischen Veränderungen ist oder als Folge einer anderen Grundstörung auftritt, ist noch nicht sicher bekannt. Neuere Untersuchungen von *Hornykiewicz* und Mitarb. (7, 8, 16, 17), die die Umsatzrate des Dopamins in den einzelnen Kernsystemen in die Diskussion mit einbeziehen, weisen darauf hin, daß es vor allem die Unterbrechung der nigropallidären Verbindungen sein dürfte, die zu einer Abnahme des gespeicherten Dopamins im morphologisch nicht veränderten Globus pallidus führen dürfte.

Es lag nun die Vermutung nahe, daß die angeführten Stoffwechselanomalien noch weitere nach sich ziehen oder von solchen begleitet werden könnten. Wir haben versucht solche Störungen im Serum und Liquor Parkinsonkranker und von Patienten mit Hyperkinesen nachzuweisen. Serum- und Liquoruntersuchungen bieten den Vorteil, daß man wiederholt größere Mengen des Untersuchungsmaterials gewinnen kann im Gegensatz zur Möglichkeit der einmaligen Untersuchung an sezierten Gehirnen. Außerdem erlauben sie die Durchführung von Reihenuntersuchungen und medikamentösen Belastungen mit Verlaufskontrollen. Wir sind uns darüber im klaren, daß Rückschlüsse von Veränderungen im Liquor auf Stoffwechselverhältnisse einzelner Gehirnregionen problematisch sind. Ist doch beispielsweise bei einer Verschiebung von Aminosäurekonzentrationen im Liquor noch nichts über den Ort der Stoffwechselstörung ausgesagt. So könnte die primäre Störung auch außerhalb des Zentralnervensystems liegen und sekundäre Veränderungen des Liquors verursachen. Eigene Untersuchungen haben jedoch die Befunde zahlreicher Autoren wie *Undenfriend* (18), *Kamin* und *Handler* (19), *Wiechert* (20) u. a. bestätigen können, nach denen für die meisten Aminosäuren Schrankenmechanismen („Bluthirnschranke", „Blutliquorschranke") in Funktion sind. Demnach ist anzunehmen, daß der Aminosäurespiegel des Liquors weitgehend von dem des übrigen ZNS bestimmt wird. Besteht außerdem, wie anschließend gezeigt werden kann, im Experiment ein sicherer und reproduzierbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer Substanz und einer Änderung der Aminosäurekonzentration, tritt weiters dieser Effekt nur im Liquor, nicht aber im Serum auf, so ist es berechtigt, einen Zusammenhang anzunehmen.

Eigene Untersuchungen und Diskussion der Befunde

Unsere Untersuchungen wurden nach einer von *E. Gründig* (21) ausgearbeiteten Methode durchgeführt. Die Bestimmung der Gesamtaminosäure erfolgt durch Tüpfeln des mit TCE enteiweißten Liquors bzw. Serums auf Papier und Färbung mit Ninhydrin. Als Vergleichslösung dient ein Aminosäuregemisch von der ungefähren Zusam-

mensetzung einer Normalserums bzw. Normalliquors. Diese Methode erlaubt schnelles Arbeiten und liefert dieselben Ergebnisse wie die konventionellen Arbeitsvorschriften. Tryptophan, Prolin und Oxyprolin wurden nicht bestimmt. Diese Aminosäuren sind auch in der Fraktion der sogenannten „Gesamtaminosäuren" nicht enthalten.

Bei Belastungsversuchen erhielten die Patienten nach der ersten Blut- und Liquorabnahme entweder je 100 mg l-Dopa i. v., bei Kontrolluntersuchungen an gesunden Probanden nur je 50 mg. Bei Belastung mit Alpha-Methyl-Dopa wurden 50 mg dieser Substanz intravenös verabreicht. Weitere Blut- und Liquorabnahmen erfolgten im Zeitraum von ½ Stunde bis 9 Tagen nach der medikamentösen Belastung.

Die Gesamtmenge der Aminosäuren in Liquor und Serum zeigt sich bei Parkinsonkranken ohne medikamentöse Belastung gegenüber den normalen Durchschnittswerten unverändert. Die Zusammensetzung des Aminosäurespektrums im Liquor weist jedoch deutliche Abweichungen auf, wie aus Tab. 2 ersichtlich ist.

Tab. 2 Aminosäurewerte im Liquor von Gesunden und von Parkinsonkranken

(Aus: Bruck, H., F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Teufelmayr: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. [Berl.] 3 [1964], 638—644)

Angaben in mg%	Normalwerte 10 Kontrollfälle (A)	Normalwerte 10 Parkinson-Fälle (B)	$\bar{x}_A - \bar{x}_B$*	t	W** %
Liquor-					
Gesamtaminosäuren	7,0 —21,8	8,5 —24,2	+ 0,8	0,382	50
Glu.	0,48— 1,32	0 — 0,35	— 0,78	4,6200	0,1
Gly.	0,17— 0,67	0,30— 1,16	+ 0,28	2,577	2,0
Ser.	0,18— 0,46	0,23— 1,20	+ 0,21	2,184	5,0
Thr.	0,10— 0,33	0,08— 1,0	+ 0,2	2,777	1,0
Cys.	0,07— 0,40	0,22— 0,81	+ 0,22	2,981	1,0
Met.	0,01— 0,12	0,04— 0,33	+ 0,11	2,443	2,0
Serum-Tyr.	0,25— 2,3	0,26— 0,81	— 0,58	1,46	10

* Differenz der arithmetischen Mittelwerte.
** Wahrscheinlichkeit, daß die Abweichung *nicht* signifikant ist.

Der Glutaminsäurespiegel liegt demnach unter der Grenze der Nachweisbarkeit oder ist stark vermindert, obwohl im Serum durchwegs Normalwerte festzustellen sind. Des weiteren fällt auf, daß im Liquor die Konzentration des Glykokolls, des Serins, Threonins, Cysteins und Methionins deutlich erhöht sind. Die Ergebnisse wurden statistisch mit Hilfe des t-Testes überprüft. Eine derartige Änderung des Aminosäurespiegels ist im Serum nicht nachzuweisen, mit der Ausnahme, daß die Serinwerte eher an der oberen Grenze der Norm liegen. Der Tyrosingehalt dürfte beim Parkinsonsyndrom im Serum niedriger sein als in Normalseren (W = 10 %).

Bei l-Dopa-Belastung sinkt der Gesamtgehalt der Aminosäuren im Liquor innerhalb der ersten 12 Stunden nach Verabreichung ab und beginnt dann anzusteigen, so daß die nach 48 Stunden gemessenen Werte höher liegen als vor der Belastung. Abbildung 1 zeigt die perzentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Liquor bei l-Dopa-Belastung, und zwar das arithmetische Mittel aus 5 analogen Versuchs-

t-Test = Signifikanztest
W = Wahrscheinlich

reihen. Dabei besteht kein Unterschied zwischen Parkinsonfällen und gesunden Probanden. Im Serum ist ein ähnlicher Effekt zu beobachten, wie dies Abbildung 2 zeigt. Auch hier ist das arithmetische Mittel aus 5 Versuchsreihen dargestellt, und es besteht ebenfalls kein Unterschied zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollfällen. Bei einer Analyse der einzelnen Aminosäuren fällt auf, daß Glutamin, Serin und Arginin im Liquor sowie Arginin und Glutamin im Serum diese Bewegung am extremsten mitmachen. Auch diese Veränderung ist in gleicher Weise bei Gesunden und Parkinson-

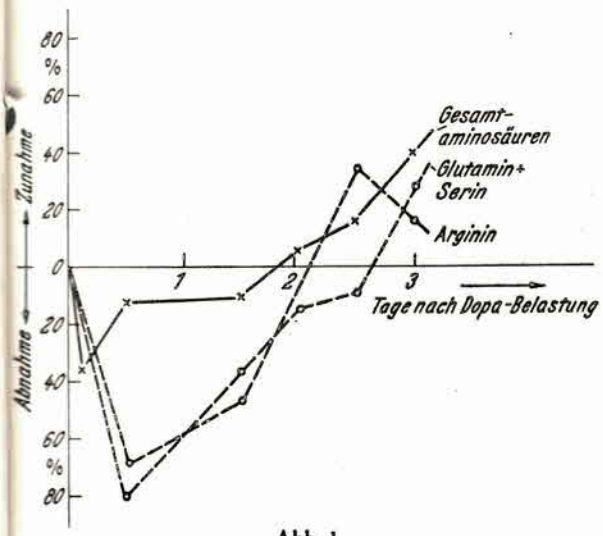

Abb. 1

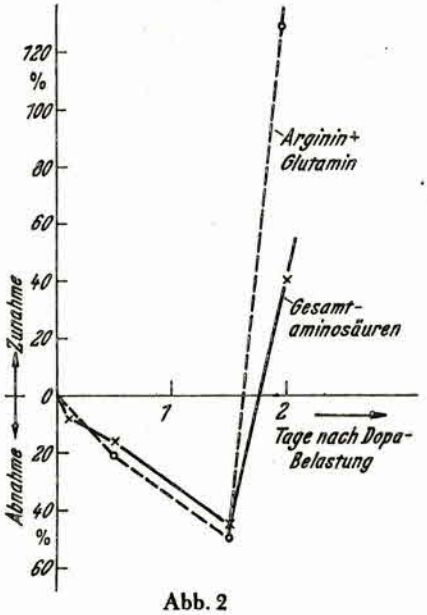

Abb. 2

Abb. 1 Die perzentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Liquor cerebrospinalis bei l-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus fünf analogen Versuchsreihen, kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollfällen.)

(Aus: Bruck, H., F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Teufelmayr: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. [Berl.] 3 [1964], 638—644).

Abb. 2 Die perzentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Serum bei l-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus fünf analogen Versuchsreihen, kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollfällen.)

(Aus: Bruck, H., F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Teufelmayr: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. [Berl.] 3 [1964], 638—644).

kranken festzustellen. Der Glutaminsäurespiegel des Liquors wird durch l-Dopa-Belastung zunächst nicht beeinflußt. Nur in einem Fall war ein geringfügiger Anstieg von ~ 0,0 auf 0,1 mg% festzustellen. An diesen Patienten waren im Ablauf von vier Wochen mehrere l-Dopa-Gaben verabreicht worden. Nach Wiederholung der Dopaapplikation zeigt sich übrigens, daß das Aminosäurespektrum mit einer geringeren Verschiebung reagiert als bei der ersten Belastung. Aus der Klinik ergibt sich dazu in der Abnahme des Dopaeffektes nach Wiederholung eine interessante Parallele. Im

Serum bleibt während der Dopabelastung die Glutaminsäurekonzentration innerhalb der physiologischen Streuungsbreite.

Während die bisher besprochenen Reaktionen auf eine l-Dopa-Zufuhr keine für das Parkinson-Syndrom charakteristische Veränderungen aufwiesen, sondern grundsätzlich bei l-Dopa-Verabreichung aufzutreten scheinen, konnte in der Konzentrationsveränderung des Tyrosins unter l-Dopa ein typisches Kriterium für dasselbe gefunden werden (Abb. 3). Die Kurve ist aus dem arithmetischen Mittel von drei Versuchsreihen gewonnen. Gleich nach der l-Dopa-Applikation steigt der Tyrosinspiegel im Liquor bei den Parkinsonfällen innerhalb der ersten 12 Stunden um etwa 115 %, sinkt dann langsam wieder ab und erreicht nach 72 Stunden wieder den Ausgangswert. Im Serum ist der Anstieg wesentlich geringer, etwa 25 %, und hält nur für weniger als 36 Stunden an.

Beim medikamentösen Parkinson am Höhepunkt seiner Ausprägung zeigt sich im Serum kein Unterschied der Aminosäurekonzentration zum Kontrollserum vor Behandlungsbeginn bzw. zu normalen Kontrollseren. Dagegen weist das Aminosäurespektrum im Liquor die ganz gleichen Verhältnisse wie beim organisch bedingten Parkinsonsyndrom auf. So konnten wir feststellen, daß das Glykokoll auf das Doppelte bis Dreifache, das Serin um 50 %, Threonin und Cystin auf das Doppelte ansteigen, während Glutaminsäure nicht oder kaum nachweisbar isf. Bei Kontrollen 6 Wochen nach Absetzen der Neuroleptikatherapie, nachdem sich klinisch keinerlei Zeichen des Parkinsonsyndroms nachweisen lassen, ist das Aminosäurespektrum normalisiert, allerdings mit Ausnahme der Glutaminsäure, welche weiterhin fehlt.

Führt eine Abnahme der Monoamine in den Stammganglien zu einem akinetischen Syndrom, so wäre denkbar, daß eine Vermehrung derselben *hyperkinetische Symptome* bewirkt. Der Nachweis einer erhöhten Katecholaminkonzentration in den extrapyramidalen Zentren bei hyperkinetischen Zustandsbildern konnte allerdings nicht erbracht werden (*Hornykiewicz* und Mitarb., 22). Auch sind bisher nach Verabreichung von l-Dopa bzw. 5-Hydroxytryptophan an gesunde Probanden noch nie Hyperkinesen aufgetreten, wohl aber wurde nach eigenen Beobachtungen, die auch von *Birkmayer* (15) bestätigt werden konnten, eine Verschlechterung der Unruhebewegungen nach l-Dopa-Infusionen bei Hyperkinesen festgestellt; *Barbeau, Sourkes* und *Murphy* (6) fanden im Harn von Patienten mit Hyperkinesen im Rahmen eines Morbus Wilson vermehrt Dopamin. Schließlich könnte auch, wie bereits eingangs erwähnt, der gute Therapieerfolg mit Reserpin auf eine vermehrte Aktivität des Monoaminstoffwechsels bei extrapyramidalen Hyperkinesen hinweisen.

Gegen die Annahme eines Stoffwechselantagonismus Hypokinesen-Hyperkinesen sprechen auch die eigenen Befunde bezüglich der Aminosäureverteilung in Liquor und Serum von Patienten mit hyperkinetischen Syndromen. Es ließ sich in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Hornykiewicz* und Mitarb., die keine Konzentrationserhöhung der Monoamine in den extrapyramidalen Strukturen bei Chorea Huntington ergaben, auch im Aminosäurespektrum in Liquor und Serum von Patienten mit Hyperkinesen kein antagonistisches Muster zum Parkinsonsyndrom nachweisen. Im Liquor von Patienten mit Chorea Huntington findet man wie bei Parkinsonpatienten eine statistisch gesicherte Verminderung der Konzentration der Glutaminsäure bei erhöhtem Threonin- und Glykokollgehalt. Weiters deutet sich auch eine Konzentrationserhöhung

von Serin, Cystein und Methionin an. Es ergibt sich demnach ein dem Parkinsonsyndrom sehr ähnliches Störungsmuster. Rückschlüsse aus diesen Befunden auf gemeinsame Störfaktoren erscheinen jedoch noch verfrüht (Abb. 4).

Die neurophysiologisch fundierte Annahme, daß Hyperkinesen rein funktionell auf Grund der abgeschwächten „Filterwirkung" des lädierten Neostriatums entstehen, konnte also durch diese Stoffwechselbefunde weder erhärtet noch entkräftet werden. Der gute therapeutische Effekt von Reserpin bei Hyperkinesen könnte, wie auch *Hornykiewicz* (22) annimmt, auf die Entleerung von Dopamin aus dem intakten, die extrapyramidalen Impulse produzierenden paläostriären System zurückzuführen sein. Eine für hyperkinetische Krankheitsbilder typische Stoffwechselstörung konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden.

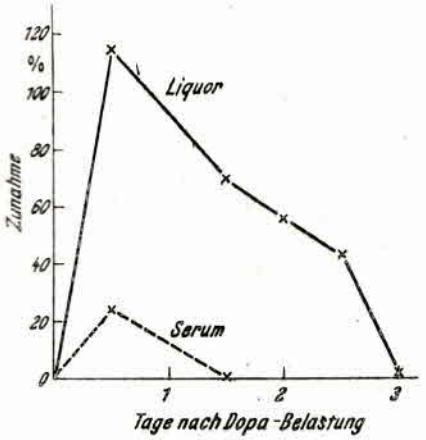

Abb. 3

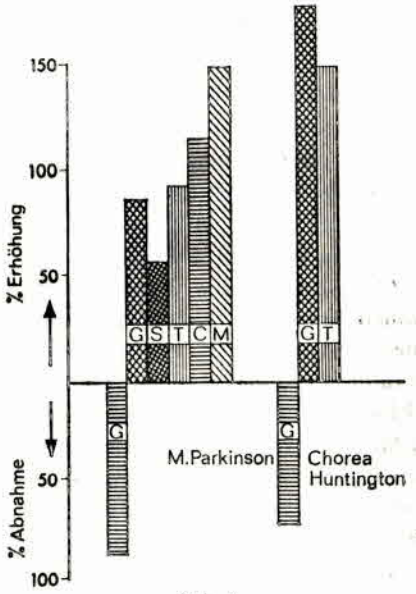

Abb. 4

Abb. 3 Die perzentuelle Änderung des Tyrosinspiegels in Liquor und Serum Parkinson-Kranker bei l-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus drei analogen Versuchsreihen, zwei Kontrollfälle zeigten keine signifikante Änderung des Tyrosinspiegels.)

(Aus: Bruck, H., F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Teufelmayr: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. [Berl.] 3 [1964], 638—644).

Abb. 4 Abweichung der Konzentration einiger Aminosäuren im Liquor vom normalen Durchschnitt. (Perzentuelle Änderung der arithmetischen Mittelwerte.) Kleinere Abweichungen wurden nicht berücksichtigt, da sie statistisch nicht signifikant sind ($P > 0{,}02$).

Eine Interpretation der von uns festgestellten Veränderungen im Aminosäurespektrum und der Reaktionen auf l-Dopa-Belastung ist schwierig; selbst dann, wenn man annehmen kann, daß die in den extrapyramidalen Zentren vorgefundenen Amine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im ZNS selbst gebildet werden und die im Liquor aufgefundenen Amine und Aminosäuren zum überwiegenden Teil aus dem ZNS stammen.

Es fällt auf, daß jene Aminosäuren, deren Konzentration beim Parkinsonsyndrom im Liquor erhöht ist, im Stoffwechselgeschehen leicht ineinander übergehen können, wie folgendes Schema zeigt (Abb. 5).

Möglicherweise steht die Verminderung des Glutaminsäurespiegels mit einer Erhöhung der Konzentration der C_3-Aminosäuren in einem Kausalzusammenhang, wobei die Frage der primären Störung offen bleiben muß.

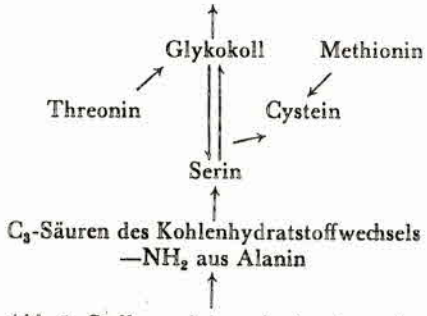

Abb. 5 Stellung einiger Aminosäuren im Aminosäurestoffwechsel.

(Aus: Bruck, H., F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Teufelmayr: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. [Berl.] 3 [1964], 638—644).

Dopa-Belastung scheint vor allem eine unspezifische Aktivierung des gesamten Kohlehydrat- und Aminosäurestoffwechsels zu verursachen, wobei der der Applikation zunächst folgende Abfall des Gesamtaminosäurespiegels als Beschleunigung des Abbaues und der nachfolgende Anstieg als reaktive Steigerung der Synthese aufgefaßt werden könnte. Ferner liegt es nahe, den sofortigen Anstieg von Tyrosin als Hinweis dafür zu nehmen, daß infolge eines beim Parkinsonkranken vorhandenen Enzymblockes diese Aminosäure oder ihre Metaboliten nicht beschleunigt umgesetzt werden können und durch die Zufuhr von Dopa, das ja ein Reaktionsprodukt des Tyrosins ist, eine Speicherung erfolgt. Beweise für diese Annahme, die mit den von *Hornykiewicz* erbrachten Befunden und Hypothesen korrespondiert, stehen allerdings noch aus.

Eine gewisse Bedeutung messen wir den Befunden zu, die beim medikamentösen Parkinsonsyndrom die gleiche Veränderung des Aminospiegels aufzeigen. Die Gleichsetzung dieses artefiziellen Krankheitsbildes mit dem organisch bedingten Parkinsonsyndrom war und ist noch vielfacher Kritik ausgesetzt. Auf Grund der praktisch völligen Übereinstimmung der klinischen Symptome, der prompten Besserung durch l-Dopa-Verabreichung sowie verschiedener Untersuchungen von *Birkmayer* und *Hornykiewicz* (16, 22, 23) in letzter Zeit wird jedoch die Annahme eines gleichen Grundmechanismus sehr wahrscheinlich. Von Interesse scheint, daß es Fälle gibt, bei denen sich nach langdauernder intensiver Neuroleptikatherapie das Parkinsonsyndrom nicht mehr rückbildet und trotz Absetzens aller Neuroleptika eine Parkinsonsymptomatik bestehen bleibt. Vor Beginn der Behandlung sind in diesen Fällen keinerlei Hinweise auf ein Parkinsonsyndrom vorhanden. Es scheint sich durch die längerdauernde Neuroleptikatherapie eine irreversible Stoffwechselstörung eingestellt zu haben, möglicherweise bei einer vorhandenen latenten Störung. Damit scheint die Möglichkeit gegeben, durch Erzeugung eines medikamentösen Parkinsonsyndroms Stoffwechseluntersuchungen in jedem Stadium und bei Belastungen mit Monoaminen durchzuführen, wodurch vielleicht eine weitere Tür zur Kenntnis der Biochemie extrapyramidaler Störungen geöffnet wird. Die nach Verabreichung verschiedener Psychopharmaka (Majeptil, Randolectil) auftretenden Syndrome – teils hyper- oder hypokinetisch, teils gleichzeitiges Bestehen beider Symptome – lassen vermuten, daß die Auslösung dieser Symptomatik durch biochemisch verwandte Mechanismen erfolgt und möglicherweise nur quantitative Unterschiede bestehen. Damit steht auch unser Befund

im Einklang, der bei Parkinsonismus und Chorea Huntington eine gleichsinnige Veränderung des Aminosäurespektrums im Liquor aufzeigt (24). Das medikamentöse Parkinsonsyndrom kann durch Dopa-Gaben reduziert oder völlig aufgehoben werden.

Therapeutische Konsequenzen

Wie erwähnt, haben *Birkmayer* und *Hornykiewicz* (11, 12) in Wien und unabhängig von diesen *Barbeau* (6, 9, 10) in Montreal 1961 als erste den Versuch unternommen, Parkinsonkranken l-Dopa intravenös bzw. peroral zu verabreichen. Von beiden Autorengruppen wurde übereinstimmend eine kurzdauernde Besserung der gestörten motorischen Funktionen festgestellt. In den nachfolgenden Jahren haben eine Reihe von Autoren (Übersicht bei *Birkmayer* und *Hornykiewicz*, 12) diesen Effekt bestätigt.

Die Untersuchungen an der Wiener Universitätsnervenklinik umfassen bisher 42 Patienten mit Parkinsonsyndrom. Behandelt wurden Erkrankungen aller Schweregrade, in erster Linie Paralysis agitans und postencephalitischer Parkinsonismus sowie einige Fälle von arteriosklerotischem Parkinsonismus. Das Alter der Patienten lag zwischen 45 und 72 Jahren, mehr als die Hälfte waren Männer. 6 Patienten hatten eine stereotaktische Operation durchgemacht.

Die l-Dopa-Verabreichung erfolgte zunächst intravenös als Infusion, wobei die Infusionslösung nach den Vorschlägen von *Degkwitz* und Mitarb. (25) zubereitet wurde, dann als intravenöse Injektion sowie als Trockensubstanz in Kapseln peroral.

Bei der intravenösen Dopaapplikation in Form einer Infusion erwies sich eine Infusionszeit von 20 bis 30 Minuten am günstigsten; während der Verabfolgung müssen Blutdruckkontrollen durchgeführt werden. Ambulante Patienten sollen zwei Stunden nach der Infusion noch in Kontrolle verbleiben. Die optimale Dosis liegt bei 100 mg, eine Dosiserhöhung erbringt keine Steigerung des Effektes, jedoch eine Verstärkung der Nebenerscheinungen. Bei der intravenösen Injektion von l-Dopa ist mit einer Einzeldosis von 50 bis 75 mg der gleiche Effekt zu erzielen. Es scheinen außerdem die Nebenerscheinungen bei der Injektion geringer zu sein, weshalb wir in letzter Zeit nur mehr l-Dopa in gebrauchsfertigen Ampullen verwendet haben. Die Injektionszeit soll 5 Minuten betragen.

Das Einsetzen der Wirkung ist nach 5–10 Minuten zu beobachten. Der Höhepunkt stellt sich nach ca. 45 Minuten ein. Nach 3–4 Stunden nimmt der Effekt langsam ab, hält aber noch ca. 24 Stunden, in günstigen Fällen sogar einige Tage an. Als Nebenerscheinung kommt es in Einzelfällen zu Übelkeit, Brechreiz, Schwindel, Kollapsneigung, selten zu unangenehmen Sensationen in Kopf und Abdomen, oft auch zu Harndrang. Der Blutdruck kann mitunter vorübergehend deutlich ansteigen; die Blutdruckerhöhung beträgt 10–20 mmHg systolisch.

Die perorale l-Dopa-Verabreichung vereinfacht die Therapie. Die optimale Tagesdosis liegt nach unseren Erfahrungen bei 200 mg l-Dopa, das in Einzeldosen von je 100 mg in einem Intervall von 12 Stunden gegeben werden sollte. Die Wirkung tritt nach 4–6 Stunden ein und hält durchschnittlich 24 Stunden, maximal 2 Tage an. Die Nebenerscheinungen sind dabei durchwegs geringer, eine gastrointestinale Unverträglichkeit wurde nicht beobachtet. Leider führt diese Art der Verabreichung bei weniger Patienten zum Erfolg als die parenterale. Eine weitere therapeutische Möglichkeit

ergab sich durch die zusätzliche Anwendung von Substanzen mit Hemmwirkung auf die Monoaminooxydasen. Durch diese Stoffe wird ein Abbauweg des Dopamins blockiert und damit eine Anreicherung von Dopamin im Körper erzielt. *Hornykiewicz, Bernheimer, Birkmayer* und Mitarb. (26, 27) erbrachten den Nachweis, daß MAO-Hemmer im Gehirn Gesunder tatsächlich einen beträchtlichen Anstieg von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin verursachen; bei Parkinsonpatienten kann ein Anstieg nur für Serotonin und Noradrenalin, nicht jedoch für Dopamin nachgewiesen werden. Dies spricht für eine spezifische Störung des Dopaminstoffwechsels beim Parkinsonsyndrom und gegen eine therapeutische Beeinflußbarkeit von Parkinsonsymptomen durch MAO-Hemmer allein. *Sigwald* (28) berichtet im Jahr 1960 über günstige Wirkung einer Therapie mit MAO-Hemmern allein, die *Birkmayer* (12) und auch wir bei Patienten mit leicht ausgeprägter Parkinsonsymptomatik bestätigen konnten. Wir nehmen an, daß mit diesen Mitteln nur bei partieller Schädigung des Paläostriatums Erfolge zu verzeichnen sind. Jedenfalls konnten *Birkmayer* und *Hornykiewicz* in Gehirnen Parkinsonkranker nach MAO-Therapie keine Zunahme des Dopamingehaltes im Paläostriatum nachweisen.

Der Effekt von l-Dopa läßt sich hingegen durch Vorbehandlung mit MAO-Hemm-Substanzen bis zu einem gewissen Grad verbessern. Dabei ist eine Vorbehandlung durch etwa 10 Tage vor der l-Dopa-Verabreichung notwendig, da im menschlichen Körper weitgehende Inaktivierung der Monoaminooxydasen erst nach längerer Verabreichung von MAO-Hemmern eintritt. Wir verwendeten Marplan® und zwei weitere MAO-Hemmkörper der Firma Hoffmann La Roche, die noch in Erprobung stehen. Auch mit Niamid® sahen wir positive Resultate. Die Kombination von MAO-Hemmern mit l-Dopa beeinflußt den Effekt sowohl hinsichtlich der Intensität als auch der Wirkungsdauer. Allerdings können Nebenerscheinungen ebenfalls verstärkt auftreten.

Die Antiparkinsontherapie mit konventionellen Mitteln muß unverändert während und nach der Dopaverabreichung fortgesetzt werden. Bei leicht ausgeprägter Symptomatik ist aber auch eine Reduktion der Antiparkinsonmittel möglich. Die Dopaminwirkung wird vom Patienten subjektiv in einer Lockerung seiner gestörten Muskeltätigkeit, Besserung der Bewegungsfähigkeit, des Ganges und der Sprache geschildert. Schwer bewegliche Patienten konnten z. B. aufstehen und aufrecht gehen. Die Starrheit des Gesichtsausdruckes läßt nach und manche Patienten können u. a. wieder sichtbar lachen. Der Einfluß des Dopamins wurde von einzelnen Patienten wie die Befreiung aus einem starren Muskelpanzer geschildert.

Der Effekt des Dopamins läßt sich mit Hilfe von Schriftproben verfolgen (*Gerstenbrand* u. Mitarb., 1963). Auch auf emotioneller Ebene sind interessante Effekte zu beobachten. Bei einer Anzahl von Patienten wird die Stimmungslage gehoben und depressive Verstimmungen können völlig abklingen. Inwieweit hier ein echt antidepressiver Effekt oder eine psychogene Reaktion auf die Besserung der körperlichen Symptome vorliegt, kann nicht näher diskutiert werden.

Dopamin beeinflußt in erster Linie die Akinesen. Entgegen den Beobachtungen von *Birkmayer* konnten wir übereinstimmend mit *Barbeau* auch ein Wirkung auf Rigor und Tremor beobachten und im Elektromyogramm objektivieren. Die Rigortätigkeit sistierte für die Dauer der Medikamentenwirkung vollständig, der Ruhetremor für

kürzere Zeit, während die Potentiale des Aktionstremors eine deutliche Minderung erfuhren.

Auf Grund bisheriger Erfahrungen hat sich folgendes Therapieschema für Parkinsonpatienten als günstig erwiesen: Zusätzlich zur Einstellung auf eines der Antiparkinsonmittel erhält der Patient durch zwei Wochen einen MAO-Hemmer, etwa

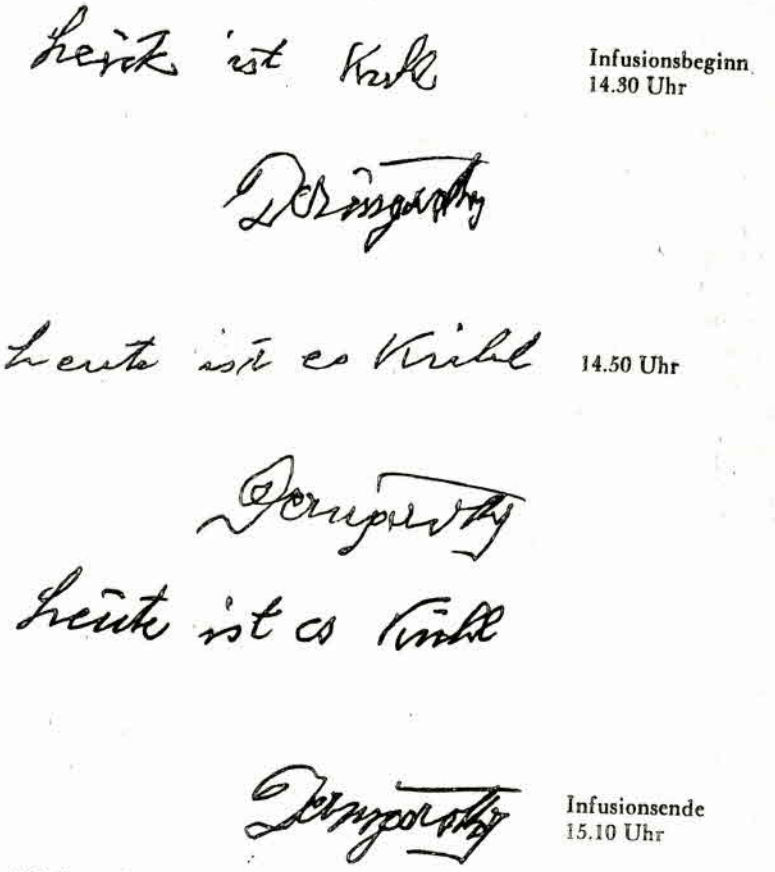

Abb. 6 Patient D. O., 62 Jahre, postenc. Parkinsonismus. Änderung des Schriftbildes auf Infusion von 50 mg l-Dopa.

(Aus: Gerstenbrand, F., K. Pateisky, P. Prosenz: Erfahrungen mit l-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. [Basel] 146 [1963], 246)

Marplan in fallender Dosierung von 3mal 1 Tablette bis auf 1 Tablette täglich. Nach dieser 14tägigen Vorbehandlung werden 50 mg l-Dopa langsam intravenös injiziert. Die Injektion wird nach 2–4 Tagen insgesamt 4 bis 5mal wiederholt. Wenn notwendig, kann die Einzeldosis erhöht und der Zeitabstand verkürzt werden. Nach befriedigendem Ansprechen erfolgt die Umstellung auf perorale Verabreichung von 2 x 100 mg l-Dopa an einem Tag mit Wiederholung in 4–5tägigen Abständen. Die perorale Applikation soll ca. 6 Wochen durchgeführt werden. Dann wird eine Pause von

2 Monaten eingeschaltet und die Therapie nach dem gleichen Schema wiederholt. Die Einschaltung einer längeren Pause bedingt häufig einen besseren Wirkungseffekt der Substanz als deren laufende Verabreichung. Wird mit einer intravenösen Applikation kein Effekt erzielt, ist dieser auch von einer peroralen Verabreichung nicht mehr zu erwarten. Besonders wollen wir auf die günstige therapeutische Konstellation bei Fällen nach stereotaktischer Operation hinweisen, bei denen erfahrungsgemäß die Akinese am geringsten oder oft gar nicht beeinflußt wird; durch kombinierte MAO-Hemmer kann eine Besserung erzielt werden.

Wenn auch entgegen den arbeitshypothetischen Erwartungen die biochemischen Untersuchungen bei extrapyramidalen Hyperkinesen bis jetzt keinen weiteren Beweis für einen Antagonismus zum Parkinsonsyndrom erbracht haben, hat sich doch die Therapie der Hyperkinesen das antagonistische Modell der Hyper- und Hypokinesen zu eigen gemacht. Schon vor 10 Jahren wurde begonnen durch Reserpinmedikation Hyperkinesen z. B. bei Chorea- und Athetosepatienten zu unterdrücken. Eine Bereicherung der Therapie war später die Einführung bestimmter Neuroleptika wie etwa des Decentan® (*Straube* und *Melliwa*, 29). Auf Grund unserer Überlegungen sind wir auf die Substanz Alpha-Methyl-Dopa gestoßen, die einen sehr aktiven Hemmstoff der Dopadecarboxylase darstellt. Die Dopadecarboxylase katalysiert die Decarboxylierung von l-Dopa zu Dopamin, ebenso auch die von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Durch Blockierung der Dopadecarboxylase wird eine Reduktion des zerebralen Monoaminogehaltes erzielt. Führt die Hemmung der Monoaminooxydase eine Reaktionsstufe später zu einem Anstieg von Dopamin, so ist durch eine Hemmung der Decarboxylase eine Verarmung an Dopamin zu erwarten. Die hemmende Wirkung von α-Methyl-Dopa auf das genannte Ferment wurde von *Sourkes* (30) in vitro, von *Dengler* und *Reichel* (31) in vivo beim Tier und schließlich von *Sjoerdsma* und Mitarb. (32) in vivo beim Menschen sichergestellt. Es läßt sich eine allerdings nur für Stunden anhaltende kompetitive Hemmung der Decarboxylase und ein Abfall von Monoaminometaboliten im Harn nachweisen. Der durch die Substanz hervorgerufene therapeutische Effekt setzt allerdings später ein und dauert länger an als die im Körper nachweisbare Decarboxylasehemmung. Es scheint demnach nicht so sehr die Decarboxylasehemmung der ausschlaggebende Faktor zu sein, sondern eine 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 Myocard unter Alpha-Methyl-Dopa konnte tierexperimentell von *Hess* und Mitarb. (33) sowie *Stone* und Mitarb. (34) bestätigt werden.

Bisher war auf neurologischem Gebiet nur von *Stern* und *Zec* (35) über positive Ergebnisse in der Behandlung von zerebellarem Intentionstremor an Hand einer kleinen Fallzahl berichtet worden. Wir haben bis jetzt 31 Patienten mit Alpha-Methyl-Dopa behandelt (36), davon 9 Fälle mit Chorea Huntington, 2 mit Hemichorea nach vaskulärem Herd, 2 mit Chorea minor, 1 Fall mit schweren choreatischen Hyperkinesen im Rahmen einer akuten Encephalitis, 6 Patienten mit Athetose, 5 mit Torticollis spasticus, 4 mit Tic und 2 mit Hemispasmus faciei. Das Alter der Patienten lag zwischen 16 und 62 Jahren. In zwei Drittel der Fälle handelte es sich um Männer. In 3 Fällen lag eine mäßige Hypertonie vor.

Wir verwendeten das Präparat Aldometil® der Firma Merck, Sharp and Dome in Tabletten und Ampullen zu 250 mg. Sowohl peroral als auch bei intravenöser Applikation muß die Dosis langsam gesteigert werden, und zwar bei der Tablettenverabreichung von 2 x 1 Tablette bis zu 6 x 1, in Einzelfällen 6 x 2 Tabletten täglich. Bei intravenöser Verabreichung kann von ½ Ampulle bis auf 3 x 1 Ampulle täglich gesteigert werden.

Der therapeutische Effekt stellt sich bei peroraler Verabreichung nach 2–4 Tagen mit einem Maximum nach ca. 7 Tagen ein, bei intravenöser Verabreichung meist schon am 2. Tag. Die Wirkung von Alpha-Methyl-Dopa äußert sich in einer Verminderung der Intensität der Hyperkinesen. Die Excursionen werden geringer, die Frequenz reduziert. Daneben zeigt sich eine leichte allgemeine Sedierung, die aber nie so ausgeprägt wie unter Reserpin in Erscheinung tritt. Der Grad des Effektes ist von Fall zu Fall verschieden, in Einzelfällen bleibt der Therapieerfolg auch aus.

Die folgende Tabelle 3 zeigt die abschließenden Behandlungsergebnisse bei 31 Patienten. Zu Behandlungsbeginn waren in einigen Fällen Müdigkeit und Antriebs-

Tab. 3 Diagnosen, Fallzahl und Therapieeffekt bei den mit Alphamethyl-Dopa behandelten Patienten

Diagnosen	Fall-zahl	Therapieeffekt neg.	leicht	gut	Bemerkungen
Chorea Huntington	9	2	5	2	1mal Absetz. notw.
Athetose	6	2	4	—	1mal Absetz. notw.
Chorea (Encephal.)	3	1	2	—	—
Hemichorea (vasc.)	2	1	—	1	1mal Absetz. notw.
Organ. Tic bzw. Hemispasmus faciei	6	2	3	1	3mal komb. m. Valium
Torticollis spast.	5	2	3	—	—
Gesamtzahl	31	10	17	4	3mal Abs. notw.

schwäche nachweisbar, die sich jedoch später meist rasch rückbildeten. Einige Patienten klagten über Benommenheit, Schwindelgefühl und Kopfdruck und 3mal wurde uns über Gelenks- und Muskelschmerzen berichtet. Bei den normotonen Patienten zeigte der Blutdruck keine wesentliche Senkung, es kam auch in keinem Fall zu einem orthostatischen Kollaps. Bei den hypertonen Patienten stellte sich eine mäßige Blutdrucksenkung ein.

Zusammenfassend haben wir bisher den Eindruck, daß sich mit Alpha-Methyl-Dopa ein ebensolcher Effekt bei Hyperkinesen erzielen läßt, wie dies durch Reserpin und seine Derivate möglich ist, daß jedoch die Nebenerscheinungen, insbesondere die Sedierung, geringer sind.

Die therapeutischen Möglichkeiten, die sich als Konsequenz auf die bisher festgestellten und zum Teil experimentell belegten Störungen des Monoaminstoffwechsels ergeben haben, stehen derzeit noch in den Anfängen. Die bisherigen Ergebnisse haben jedoch bereits dazu beigetragen, einem Teil der bedauernswerten Kranken eine Erleichterung zu verschaffen. Wir halten auch die Hoffnung für berechtigt, daß sich in

naher Zukunft noch bessere Therapiemöglichkeiten ergeben werden und weitere Untersuchungen uns vielleicht sogar an die Wurzel dieser Erkrankungen heranbringen.

Zusammenfassung

Einleitend wird auf die Befunde über Störungen des Stoffwechsels bei extrapyramidalen Erkrankungen eingegangen. Es werden Zusammenhänge zwischen klinischen Manifestationen und gleichzeitig nachweisbare biochemische Abweichungen diskutiert. Anschließend wird kurz die Technik der Untersuchungen des Aminosäuregehaltes im Liquor und Serum gestreift und spezielle Veränderungen des Aminosäurespektrums werden mitgeteilt. Neben einer Reihe von unspezifischen Befunden lassen sich auch typische Abweichungen bei extrapyramidalen Syndromen feststellen. Auf die Problematik des medikamentösen Parkinsonsyndroms wird hingewiesen. Unsere Untersuchungen ergaben Analogien im Aminosäurespektrum in Liquor und Serum für medikamentöse Parkinsonsyndrome und solche anderer Ätiologie. In einem abschließenden Kapitel werden therapeutische Ergebnisse bei Hypo- und hyperkinetischen Syndromen berichtet und Therapieschemata, die sich als günstig erwiesen haben, dargestellt; Nebenwirkungen werden erörtert.

Literatur

1 *Holzbauer, M., M. Vogt:* Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat. J. Neurochem. 1 (1956), 8

2 *Carlsson, A., E. Rosengren, A. Bertler, J. Nilsson:* Effect of reserpine on the metabolism of catecholamins, p. 363. In: Psychotropic Drugs. Edited by F. Garattini and V. Ghetti. Elsevier Publishing, Amsterdam 1957

3 *Pletscher, A., P. A. Shore, B. B. Brodie:* Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. J. Pharmacol. exp. Ther. 116 (1956), 84

4 *Ehringer, H., H. Hornykiewicz:* Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydrocytramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin. Wschr. 38 (1960), 1246

5 *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 (1963), 309

6 *Barbeau, H., G. F. Murphy, T. L. Sourkes:* Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. Science 133 (1961), 1706

7 *Bernheimer, H., O. Hornykiewicz:* Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und parkinsonkranker Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 243 (1964), 295

8 *Bernheimer, H., O. Hornykiewicz:* Das Verhalten des Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure im Gehirn von normalen und parkinsonkranken Menschen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 247 (1964), 305

9 *Barbeau, A.:* Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. Int. Congr. Neurol., Rom 1961

10 *Barbeau, A., T. L. Sourkes, G. F. Murphy:* Les catecholamins dans la maladie de Parkinson. In: Monoamines et Systeme Nerveux Central, Symposium Bel-Air, Geneve 1961, ed. J. de Ajuriaguerra. Georg-Geneve. Masson et Cie, Paris 1962

11 *Birkmayer, W., H. Hornykiewicz:* Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. klin. Wschr. 73 (1961), 787

12 *Birkmayer, W., O. Hornykiewicz:* Der l-Dioxyphenylalanin (=l-Dopa)-Effekt beim Parkinsonsyndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Akinese. Arch. Psychiat. Nervenkr. 34 (1963), 373

13 *Gerstenbrand, F., K. Pateisky:* Über die Wirkung von l-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinsonsyndrom. Wien. Z. Nervenheilk. 20 (1962), 90

14 *Gerstenbrand, F., K. Pateisky, P. Prosenz:* Erfahrungen mit l-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. (Basel) 146 (1963), 246

15 *Birkmayer, W.:* Persönliche Mitteilung

16 *Hornykiewicz, O.:* Zur Existenz „dopaminerger" Neurone im Gehirn. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 247 (1964a) 304

17 *Seitelberger, F., H. Petsche, H. Bernheimer, O. Hornykiewicz:* Verhalten des Dopamin (= 3-Hydroxytyramin) im Nucleus caudatus nach elektrischer Koagulation des Globus pallidus. Naturwissenschaft. 13 (1964), 314

18 *Udenfriend, S.:* Amer. J. clin. Nutr. 12 (1963), 257

19 *Kamin, H., P. E. Handler:* J. biol. chem. 188 (1951), 193

20 *Wiechert, P.:* Acta biol. med. German. 10 (1963), 305

21 *Gründig, E.:* Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleineren Mengen des Liquors cerebrospinalis. Klin. chim. Acta 7 (1962), 498

22 *Birkmayer, W., O. Hornykiewicz:* Weitere experimentelle Untersuchungen über l-Dopa beim Parkinsonsyndrom und Reserpinparkinsonismus. Arch. Psychiat. 1964

23 *Hornykiewicz, O.:* The role of brain dopamine (3-hydrocytyramine) in parkinsonism. 2nd Int. Pharmacol. Meeting, Prague 1963. Pergamon Press, Oxford 1964 b

Hornykiewicz 1964 S 678

24 *Bruck, H., F. Gerstenbrand, E. Gründig, R. Teiflmayr:* Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta Neuropath. 3 (1964), 638
25 *Degkwitz, R., R. Frowein, C. Kulenkampff, U. Mohs:* Über die Wirkung des l-Dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B 6. Klin. Wschr. 38 (1960), 120
26 *Bernheimer, H., O. Hornykiewicz:* Monoaminooxydasehemmer und Dopamin-Noradrenalin- und 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsel im Gehirn parkinsonkranker Menschen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 1 (1963), 52
27 *Bernheimer, H., W. Birkmayer, O. Hornykiewicz:* Zur Biochemie des Parkinsonsyndroms des Menschen. Einfluß der Monoaminooxydase-Hemmer-Therapie auf die Konzentration des Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn des Menschen. Klin. Wschr. 41 (1963), 465
28 *Sigwald, J.:* zit. nach W. Birkmayer, M. Mentosti. Wien. klin. Wschr. 41/42 (1962), 701
29 *Straube, W., H. Melliwa:* Zur Dauerbehandlung extrapyramidaler Hyperkinesen mit Perphenazin. Nervenarzt 12 (1962), 549
30 *Sourkes, T. L.:* Arch. Biochem. Biophys. 51 (1954), 444
31 *Dengler, H., G. Reichel:* Arch. exp. Path. Pharmak. 232 (1957), 324
32 *Sjoerdsma, A., J. A. Oaxtes, P. Zaltznann, S. Udenfriend:* New Engl. J. Med. 263 (1960), 585
33 *Hess, S. M., R. H. Connamacher, M. Ozaki, S. Udenfriend:* J. Pharmak. exp. Ther. 134 (1961), 129
34 *Stone, C. A., C. C. Porter, L. S. Watson, C. A Ross:* Pharmacology of decarboxylase inhibitors. In: Hypertension Recent advances. Ed. A. N. Brest and J. H. Moyer, Lea & Febiger, Philadelphia 1961
35 *Stern, P., N. Zec:* Wien. klin. Wschr. 12 (1963), 213
36 *Bruck, J., F. Gerstenbrand, P. Prosenz:* Klinische Erfahrungen mit l-Alpha Methyl-Dopa in der Behandlung extrapyramidaler Hyperkinesen. Praxis 49 (1963), 1517

Anschrift: J. Bruck, F. Gerstenbrand, P. Prosenz, Wien IX., Spitalgasse 23, Univ.-Nervenklinik E. Gründig, Med.-Chem. Institut der Univ. Wien, Wien IX., Währingerstr. 10