

FRANZ GERSTENBRAND, ELSE GRÜNDIG  
i ANTONI MUSIOŁ

### W sprawie nowoczesnego leczenia zespołu parkinsonowskiego preparatem L-dopa

(Z Kliniki Psychiatryczno-Neurologicznej Uniwersytetu w Wiedniu; p. o. kierownika: prof. dr med. P. Berner, z Instytutu Chemii Medycznej Uniwersytetu w Wiedniu; kierownik: prof. dr F. Seelich i z Oddziału Neurologicznego Szpitala Miejskiego Nr 8 w Katowicach: ordynator: dr hab. n. med. A. Musioł)

#### Zagadnienia biochemiczne

Systematyczne badanie biochemiczne i histochemiczne układu pozapiramidowego wniosły w ostatnich latach wiele nowych informacji o etiologii zespołu parkinsonowskiego, jednak nie rozstrzygnęły problemu tej choroby.

Przedstawiamy krótki przegląd chronologiczny badań biochemicznych, które są podstawą leczenia preparatem L-dopa. W r. 1959 Carlsson zbadał rozmieszczenie dopaminy w mózgu i przyjął, że amina ta może mieć znaczenie w czynnościach układu pozapiramidowego (10). W r. 1960 Ehringer i Hornykiewicz stwierdzili u osób chorych na parkinsonizm zmniejszoną zawartość dopaminy w jądrach podstawnych (15). Również Barbeau w r. 1961, niezależnie od poprzednich autorów, doszedł do tych samych wniosków (3, 4). W kilka lat później Anden, Fuxe, Dahlström i wsp. wykazali neurony dopaminergiczne (1, 2, 12). Badanie neuropatologiczne materiału autopsyjnego wykazały u osób chorych na parkinsonizm, między innymi opustoszenia komórkowe w *globus palli-*



dus i zwyrodnienia osłonek mielinowych w tych okolicach oraz w *ansa lenticularis* (14) lub też w *substantia nigra* (21, 29). Wiedeński zespół roboczy Birkmayera, Bernheimera i Hornykiewicza (5) stwierdził w materiale autopsyjnym — obok drastycznego zmniejszenia zawartości dopaminy w *nucleus caudatus*, *putamen* i *globus pallidus* — w tym ostatnim jądrze także wyraźnie mniejsze wartości noradrenaliny i serotoniny, w porównaniu z grupą kontrolną. Gomitato i Hyden (20) donieśli w r. 1963, że skład kwasu rybonukleinowego w *globus pallidus* u osób chorych na parkinsonizm jest nieprawidłowy, co było wyraźną wskazówką swoistego uszkodzenia biochemicznego, chociaż jeszcze w pełni nieznanego. Obok tego niewątpliwie istnieje zasadnicze zaburzenie w gospodarce aminokwasowej ośrodkowego układu nerwowego. W r. 1962 Brenheimer i Hornykiewicz (6) wykazali u osób chorych na parkinsonizm upośledzenie aktywności dekarboksylazy glutaminowej w *nucleus caudatus*. Od r. 1964 począwszy nowy wiedeński zespół roboczy (8, 9, 22, 23, 26) donosił o zmianach składu aminokwasów w płynie mózgowo-rdzeniowym występujących w zespole parkinsonowskim wszelkiego pochodzenia, które w tym zespole są tak samo charakterystyczne jak zaburzenia koordynacji ruchu. Stężenia glicyny, seryny, treoniny, cysteiny, cystyny i metioniny były większe niż u osób z grupy kontrolnej, a stężenie kwasu glutaminowego było przeważnie znacznie zmniejszone. Ponadto stężenie kwasu pirogronowego było niższe od stwierdzonego u zdrowych ludzi, zaś aktywności transaminaz były nieznacznie zwiększone. W tym samym czasie wartości te były prawidłowe w surowicy krwi. Przyczyna tych zaburzeń leży w ośrodkowym układzie nerwowym, ponieważ u szczurów w zespole parkinsonoidalnym, pofenotiazynowym, znaleziono w tkance mózgowej te same odchylenia składu wolnych aminokwasów, które były stwierdzone w płynie mó-

zgowo-rdzeniowym u osób chorych na parkinsonizm (25).

#### Zagadnienia kliniczne

Stosowane do niedawna środki przeciwparkinsonowskie miały wyłącznie na celu wpływanie na objawy kliniczne choroby, natomiast w ostatnim czasie spróbowano wprowadzić takie leczenie, które kompensowałoby czynności stwierdzonych zaburzeń biochemicznych. W tym celu zastosowano uzupełnienie dopaminy, niedostatecznie syntetyzowanej w przebiegu choroby Parkinsona, w ten sposób, że stosowano jej prekursor L-dopa, która łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Ponadto próbowano także stosować środki hamujące monoaminooksydazę, aby zmniejszyć rozkład dopaminy. Z góry można było przewidzieć zadowalające wyniki takich sposobów leczenia. Oczywiście nie należało oczekiwać ustąpienia wszystkich objawów chorobowych leczonych preparatem L-dopa. Bowiem nie tylko dopamina jest przenośnikiem czynnym w układzie pozapiramidowym. Między innymi są w tym układzie obecne neurony serotonergiczne i cholinergiczne. W leczeniu należy więc wziąć pod uwagę dalej idące zaburzenia współpracy między tymi wszystkimi systemami.

W medycynie po raz pierwszy zastosował preparat L-dopa Degwitz w r. 1960 (13). Zaraz potem ukazały się pierwsze doniesienia zespołów roboczych Birkmayera i Hornykiewicza (7), Barbeau (3, 4), Gerstenbranda i Pateisky'ego (17, 18, 19). W międzyczasie piśmiennictwo na temat powodzenia i niepowodzenia leczenia preparatami L-dopa zwiększyło się bardzo znacznie (11, 30, 31).

Obecnie przyjęte leczenie polega na początkowym stosowaniu dawki 0,5 g dziennie i zwiększaniu dawki dobowej co 3—4 dzień o 0,5 g, aż do osiągnięcia dawki dobowej 4 tabletki po 0,5 g. U większości chorych wystarcza dawka dobowo 2,0 g i rzadko trzeba ją zwiększyć do 3—4 g. Duże dawki stosowane w po-



czątkach leczenia doustnego są już obecnie bezużyteczne. Objawy uboczne leczenia mogą występować w postaci dolegliwości żołądkowych, zawrotów głowy, ogólnego osłabienia, skłonności do zapaści krążeniowych oraz stanów splątania psychicznego. Szczególną postacią objawów ubocznych są hiperkinezy charakteru dystonicznego. Wymienione na wstępie objawy uboczne ustępują same po pewnym czasie lub można je opanować przez równoczesne odpowiednie leczenie (np. lekami przeciwwymiotnymi, przeciwzawrotowymi lub podtrzymującymi krążenie w przypadku zmniejszenia się ciśnienia tętniczego krwi), natomiast zaburzenia psychiczne utrzymują się tygodniami i miesiącami. Hiperkinezy można opanować częściowo przez zmniejszenie dawki leku.

Przed leczeniem niezbędne jest ustalenie dokładnych wskazań. W tym celu należy wykonać obok badania neurologiczno-psychiatrycznego test psychologiczny oraz badania eeg. Dokładne wskazania lub przeciwwskazania do leczenia preparatami L-dopa są konieczne, by uniknąć dekompensacji czynności mózgowych lub braku efektu wskutek błędnego rozpoznania choroby (drżenia samoistnego, postaci akinezytycznej płasawicy przewlekłej itp.).

W niektórych przypadkach można uzyskać lepsze wyniki leczenia przez skojarzenie L-dopa ze środkiem hamującym dopadekarboksylazę, który produkuje firma La Roche (Ro 4-4602). Według własnych doświadczeń i doniesień z piśmiennictwa, po zastosowaniu tego leku można nieco obniżyć dawkę dobową L-dopa i także zmniejszyć objawy uboczne.

Wielkość dawki dobowej L-dopa uzależnia się od koniecznego efektu leczniczego oraz od objawów ubocznych. Leczenie powinno być tak dobrane, aby można było uzyskać najlepszy wynik przy najmniejszej dawce leku, bez wywoływania obciążających objawów ubocznych. Do przeciwwskazań należą (16): miażdżyca średniego i znacznego stopnia z występo-

waniem stanów nocnego splątania, hipotonia nie oddziałująca na leczenie, chwiejne nadciśnienie tętnicze krwi (nawet miernego stopnia), ustabilizowane nadciśnienie tętnicze także średniego stopnia, choroby serca, choroby wątroby, choroby nowotworowe. Jak wspomniano, przeciwwskazaniem jest także drżenie samoistne, rozpoznawane w ramach dokładnej diagnozy.

Celem odzwierciedlenia zastosowania i skuteczności leczenia preparatami L-dopa przedstawiamy historię choroby jednego spośród obserwowanych przez nas chorych.

P. W., kowal, 55-letni (hist. chor. nr 14/71). Choroba rozwijała się stopniowo od 5 lat, w postaci zespołu hipertoniczno-akinezytycznego, z drżeniem spoczynkowym i przewagą zmian w prawych kończynach. Uprzednio był leczony parkopaniem, który nie dawał już efektów leczniczych. Zastosowano leczenie preparatem Cerepar f-my Merckle w kapsułkach po 0,5 g. Stopniowo zwiększając dawkę leku co 4 dni o 0,5 g, pod stałą kontrolą neurologiczną i kompleksowych badań laboratoryjnych, przy dawce dobowej 2 g uzyskano optymalny efekt leczniczy, bez objawów ubocznych i towarzyszących.

Skuteczność leczenia preparatów L-dopa powinna być dokładnie zarejestrowana. W tym celu godne polecenia są specjalne arkusze oceny klinicznej, w których obok badania neurologicznego i próbek pisma chorego, zanotowane są także konieczne badania laboratoryjne. Dalszą kontrolę wyników leczenia można prowadzić za pomocą testów psychologicznych (test sprawności wzrokowych i ruchowych). Również badania biochemiczne umożliwiają wykazanie skuteczności leczenia (24, 27, 28).

L-dopa przeciwdziała zubożeniu ruchowemu oraz wzmożonej sztywności mięśniowej. Spełnia więc korzystną rolę w zaburzeniach chodu i postawy oraz sprzyja ogólnej sprawności ruchowej. Ponadto wpływa także na zmniejszenie drżenia, chociaż u niektórych chorych może wystąpić zjawisko odwrotne, tzn. nasilenie drżenia.



W przebiegu leczenia preparatami L-dopa dość często występują opisane niekorzystne objawy uboczne. Ponadto u niektórych chorych leczenie nie daje spodziewanych wyników. Należałoby więc przewidzieć skuteczność leczenia. Możliwości takie zarysowują się w naszych ostatnich badaniach (24, 27). Wspomnieliśmy o swoistych zmianach składu aminokwasów w płynie mózgowo-rdzeniowym osób chorych na parkinsonizm. Nasilenie tych zaburzeń jest różne u poszczególnych chorych. Systematyczne badania kontrolne płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych leczonych preparatami L-dopa wykazały, że leczenie to było tym skuteczniejsze, im wyraźniejsze były przed leczeniem zaburzenia przemiany aminokwasów. Równocześnie z poprawą kliniczną u chorych następowała normalizacja wartości stężenia aminokwasów w płynie mózgowo-rdzeniowym. U tych natomiast chorych, u których zaburzenia składu aminokwasów były nieznaczne, skuteczność leczenia preparatami L-dopa była także niewielka.

Przytoczone badania biochemiczne i kliniczne wskazują, że wprowadzenie preparatów L-dopa do leczenia zespołu parkinsonowskiego jest znacznym osiągnięciem. Ale jak odległe jest jeszcze zrozumienie patomechanizmu choroby udowodnienia chociażby to, że przypadkowo odkryty inny lek — chlorowodorek amantadyny o złożonej strukturze drobinowej — okazał się równie skuteczny jak L-dopa, lecz dotychczas nie wiemy dlaczego.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Andén N. E. i wsp.: Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci.*, 1964, 3, 523.
2. Andén N. E. i wsp.: A quantitative study on the nigro-neostriatal dopamine neuron system in the rat. *Acta. Physiol. Scand.*, 1966, 67, 306.
3. Barbeau A.: Dopamine and basal ganglia disease. *Arch. Neurol.*, 1961, 4, 97.
4. Barbeau A.: Biochemistry and treatment of Parkinson's disease. *Un. Med. Canad.*, 1961, 90, 1000.

5. Bernheimer H., Birkmayer W. i Hornykiewicz O.: Verteilung des 5-hydroxytryptamins im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.*, 1961, 39, 1056.
6. Bernheimer H. i Hornykiewicz O.: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und Parkinson-kranker Menschen. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1962, 243, 295.
7. Birkmayer W., Hornykiewicz O.: L-3-4-dioxyphenylalanin (Dopa) — Effekt bei der Parkinson Akinese. *Wien. Klin. Wschr.*, 1961, 73, 787.
8. Bruck H. i wsp.: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. *Acta Neuropathol.*, 1964, 3, 638.
9. Bruck H. i wsp.: Vergleichende biochemische Untersuchungen bei organischen Parkinsonsyndromen und medikamentösem Parkinsonoid. *Psychiatr. Neurol. (Basel)*, 1966, 151, 81.
10. Carlsson A.: The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharm. Rev.*, 1959, 2, 490.
11. Cotzias G. C.: Dopa and parkinsonism. *Brit. Med. J.*, 1967, 2, 5555.
12. Dahlström A. i Fuxe K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 62, suppl., 232.
13. Degwitz R. i wsp.: Über die Wirkung der L-dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B<sub>6</sub>. *Klin. Wschr.*, 1960, 38, 120.
14. Denny-Brown D.: Diseases of the basal ganglia. Their relation to disorders of movements. *Lancet*, 1960, 2, 1099.
15. Ehringer H. i Hornykiewicz O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankung des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.*, 1960, 38, 1236.
16. Gerstenbrand F.: Failures of L-dopa treatment. L-Dopa and parkinsonism — red. Barbeau i McDowell. *Davis. Comp.*, Philadelphia, 1970, 16.
17. Gerstenbrand F. i Pateisky K.: Über die Wirkung von L-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinson Syndrom. *Wien. Ztschr. Nervenheilk.*, 1962, 20, 90.
18. Gertenbrand F. i Prosenz P.: Über die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit Monoaminoxidasehem-



- mern allein und in Kombination mit L-Dopa. Praxis, 1965, 54, 1373.
19. Gerstenbrand F., Pateisky K. i Prosenz P.: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol., 1963, 146, 246.
  20. Gomirato C. i Hyden H.: A biochemical glia error in the Parkinson disease. Brain, 1963, 86, 773.
  21. Greenfield J. G. i Bosarguet F. D.: The brain-stem lesions in parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1953, 16, 213.
  22. Gründig E.: Enzymbestimmungen in Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Krankheitsbildern. Wien. Ztschr. Nervenheilk., 1966, suppl. I, 143.
  23. Gründig E. i Gerstenbrand F.: Über den Zusammenhang zwischen der Parkinsonsymptomatik und einer Störung des Aminosäurehaushaltes im ZNS. Wien. Klin. Wschr., 1970, 82, 811.
  24. Gründig E. i wsp.: Biochemische Aspekte der L-Dopa-Wirkung bei Parkinson patienten. Wien. Klin. Wschr. (w druku).
  25. Gründig E. i Hanbauer I.: Gehirnaminosäuren beim Phenothiazin-Parkinsonoid. Das medikamentöse Parkinsonoid bei der Ratte als Modell für biochemische Untersuchungen. J. Neurochem., 1970, 17, 215.
  26. Gründig E., Salvenmoser V. i Bretschneider R.: Über den Einfluss der Glutaminsäure auf den Stoffwechsel, speziell des Zentralnervensystems. Ztschr. Ges. Exp. Med., 1963, 137, 94.
  27. Gründig E. i Simanyi M.: Zur Biochemie der L-Dopa-Wirkung beim Parkinsonkranken. Neuropathol. Symp. Pula, 1970, V.
  28. Hare T. A. i wsp.: Amino acid and dopa levels in plasma and urine from L-dopa-treated patients with Parkinson's disease. J. Lab. Chem. Med., 1971, 77, 319.
  29. Lewy F. H.: Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk., 1914, 50, 50.
  30. Yahr M. D. i Duvoisin R. C.: Medical therapy of parkinsonism. Med. Treatm., 1968, 5, 283.
  31. Yahr M. D. i wsp.: L-Dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) — its clinical effects in parkinsonism, Trans. Am. Neurol. Assoc., 1968, 93, 56.

Otrzymano: 8.XI.1971; adres: Katowice, ul. Szopienicka 10, Szpital Miejski Nr 8.

Zam. 6403/a. A-44

Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa.  
Nakład 30 egz. Format A5, na papierze VII kl. druk. sat. 61 × 86.

Zakłady Graficzne Dom Słowa Polskiego. Warszawa.