Z. Neurol. 203, 73—90 (1972)
© by Springer-Verlag 1972

Biochemische Aspekte der L-DOPA-Wirkung bei Parkinsonpatienten*

E. Gründig, F. Gerstenbrand, J. Oberhummer, M. Simanyi, R. Schedl und J. Weiss

Medizinisch-Chemisches Institut und Neurologische Klinik der Universität Wien

Eingegangen am 13. November 1971

Biochemical Aspects of the Effect of L-DOPA in Patients with Parkinson's Disease

Summary. We tested the effect of a prolonged L-DOPA therapy in 19 patients suffering from Parkinson's disease, by a) applying medical tests and b) measuring concentrations of free amino acids of cerebrospinal fluid. The period of observation ranged from 3 months up to two years, with doses from 2500 to 5000 mg L-DOPA per day.

1. In 9 patients the pattern of free amino acids of CSF was altered according to what we are used to find in Parkinson's disease: the concentrations of glycine, serine, thereonine, cysteine + cystine as well as methionine were increased, that of glutamic acid decreased. The clinical success was very good along with a restoration to normal of the pathological amino acid pattern.

2. In 5 patients the amino acid pattern was similar to that of normal controls. Clinically, these cases showed an unsatisfactory response to therapy, the amino acid pattern of CSF also remaining unchanged.

3. In no case we did find a normalization of amino acid levels without an improvement of the clinical symptoms.

4. Of another 5 patients 4 responded favourably to L-DOPA, one did not. These patients were not considered to belong to the above mentioned groups because of several complicating factors.

The estimation of the pattern of free amino acids in CSF seems to be of prognostic value in yielding a biochemical parameter that seems to indicate whether or not a prolonged treatment with L-DOPA might be successful. Patients with a pathological pattern of CSF amino acids run a better chance of therapeutic im-

---

* Für das Forschungsstipendium, das uns die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte, sind wir der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, zu Dank verpflichtet.

Abkürzungen. AS = Aminosäuren; Arg = Arginin; Ala = Alanin; Asp = Asparaginsäure; Asp-NH_2 = Asparagin; Cys = Cystein + Cystin; L-DOPA = L-Dihydroxyphenylalanin; Glu = Glutaminsäure; Glu-NH_2 = Glutamin; Gly = Glycin; His = Histidin; Ileu = Isoleucin; Leu = Leucin; Lys = Lysin; Met = Methionin; Phe = Phenylalanin; Ser = Serin; Thr = Threonin; Tyr = Tyrosin; Val = Valin; ZNS = Zentralnervensystem; BTS = Brenztraubensäure; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

provement. We could not find any correlation between levels of amino acids in CSF and the duration of the disease or the severity of symptoms. We conclude that Parkinson's disease is not caused by a single type of disturbed cerebral metabolism.

Key words: Parkinsonism — L-DOPA — Extrapyramidal Diseases.

Zusammenfassung. Es wurde bei 19 Patienten mit Paralysis agitans die Wirkung einer Langzeitbehandlung mit 2500—5000 mg L-DOPA/die untersucht: a) mit Hilfe von klinischen Tests, b) durch Messung der Aminosäurezusammensetzung des Liquor cerebrospinalis. Krankheitsdauer und Ausprägung der Symptome waren verschieden. Der Beobachtungszeitraum betrug 3 Monate bis 2 Jahre.

1. Bei 9 Patienten war vor Beginn der Behandlung mit L-DOPA die Aminosäurezusammensetzung im Liquor cerebrospinalis so verändert, wie es bei einer Parkinsonsymptomatik zu erwarten war: Die Konzentrationen von Glycin, Serin, Threonin, Cystein + Cystin und Methionin waren erhöht, die von Glutaminsäure vermindert. Diese Patienten sprachen auf eine Behandlung mit L-DOPA sehr gut bis gut an; das Aminosäurespektrum im Liquor cerebrospinalis normalisierte sich.

2. Bei 5 Patienten wich vor Beginn der Behandlung mit L-DOPA die Aminosäurezusammensetzung des Liquors nur wenig vom normalen Durchschnitt ab, der Erfolg der L-DOPA-Therapie war nicht zufriedenstellend.

3. Eine Normalisierung der Aminosäurewerte ohne wesentlichen Therapieerfolg wurde nicht beobachtet.

4. Von 5 weiteren Patienten sprachen 4 auf L-DOPA gut an; eine Einordnung in die vorgenannten Gruppen erscheint aus verschiedenen Gründen nicht sinnvoll.

Die Analyse der Liquoraminosäuren scheint somit eine Prognose zu erlauben, ob eine L-DOPA-Therapie sinnvoll ist oder nicht. Aus den vorgelegten Ergebnissen ist weiters zu folgern, daß das klinische Krankheitsbild Paralysis agitans keine einheitliche Krankheit ist, sondern sich einzelne Formen hinsichtlich der Störung des Stoffwechsels im ZNS voneinander unterscheiden.

Beim Parkinsonsyndrom liegen charakteristische Stoffwechseldefekte vor. Bald nachdem im Jahre 1960 eine Störung im Dopaminhaushalt der Stammganglien (N. caudatus, Putamen und Globus pallidus) nachgewiesen worden war [2, 15], wurde in Autopsiematerial gefunden, daß im Globus pallidus auch der Gehalt an Noradrenalin und Serotonin tiefer liegt als in Vergleichsproben [4]. 1963 wurde bekannt, daß die Zusammensetzung der RNS in den Gliazellen des Globus pallidus von Parkinsonpatienten von der Norm abweicht [21], ein deutlicher Hinweis auf eine — allerdings in ihrem Ausmaß noch nicht voll erkannte — biochemische Läsion. 1962 war die Aktivität der Glutamatdecarboxylase im N. caudatus von Parkinsonpatienten vermindert gefunden worden [5].

Ab 1964 berichtete unsere Arbeitsgruppe über charakteristische Veränderungen der Aminosäurezusammensetzung im Liquor cerebrospinalis beim Parkinsonsyndrom verschiedener Genese [7, 9, 23, 25]. Der Gehalt an Glycin, Serin, Threonin, Cystein + Cystin und Methionin ist höher als bei Vergleichspersonen, die Glutaminsäurekonzentration stark erniedrigt. Die Pyruvatkonzentration ist niedriger als beim Gesunden, die Transaminaseaktivitäten sind leicht erhöht (Tabelle 1). Die Serumwerte

Tabelle 1. Veränderungen der Zusammensetzung des Liquors cerebrospinalis beim Parkinsonsyndrom (Werte in Milligrammprozent bzw. mE/ml)

	Patienten (P) $n = 57$	Kontrollen (K) $n = 20$	Differenz $\bar{x}_P - \bar{x}_K$	Signifikanz (t-Test)
Ges.-AS	4,5 —25,1	7,0 — 21,8	+ 0,8	N. S.
Glu	0 — 0,35	0,48— 1,32	— 0,80	$P = 0{,}001$
Gly	0,28— 1,60	0,17— 0,67	+ 0,30	$0{,}1 > P > 0{,}05$
Ser	0,23— 2,80	0,18— 0,46	+ 0,43	$0{,}2 > P > 0{,}1$
Thr	0,08— 1,82	0,10— 0,33	+ 0,95	$0{,}2 > P > 0{,}1$
Cys	0,14— 1,60	0,07— 0,40	+ 0,28	$0{,}05 > P > 0{,}02$
Met	0,04— 0,33	0,01— 0,12	+ 0,08	$0{,}05 > P > 0{,}02$
His	0,06— 1,97	0,15— 0,40	+ 0,32	N. S.
BTS	0,24— 0,61	0,35— 0,66	— 0,21	$P > 0{,}01$
GOT	4,5 —56,2	4,1 —12,0	+ 15,5	$P = 0{,}02$
GPT	0,05— 5,0	0,1 — 2,6	+ 0,6	$0{,}05 > P > 0{,}02$

sind normal. Die Ursache dieser Störung scheint im ZNS zu liegen, da wir beim Phenothiazin-Parkinsonsyndrom der Ratte in der Hirnsubstanz dieselben Abweichungen im Gehalt an freien Aminosäuren gefunden haben wie beim gleichen Syndrom im Liquor des Menschen [27].

Bald nachdem der erste Befund über eine biochemische Läsion beim Parkinsonsyndrom publiziert worden war, wurde versucht, den Dopaminmangel durch Verabreichung von L-DOPA zu beheben [3, 6, 13, 19]. Im Gegensatz zu Dopamin kann L-DOPA die Hirnschrankensysteme passieren. Aus den zahlreichen bisher zum Thema erschienenen Arbeiten geht hervor, daß die L-DOPA-Therapie bei einem großen Prozentsatz von Parkinsonpatienten äußerst erfolgreich ist, bei einem anderen Teil jedoch nur eine geringe Wirkung zeigt. Dies scheint auch verständlich, wenn man das Problem vom Standpunkt des Biochemikers betrachtet, weil ja — wie oben angedeutet wurde — die Störung im Dopaminhaushalt nicht der einzige Stoffwechseldefekt ist.

Um der Lösung des Problems der L-DOPA-Wirkung näherzukommen, haben wir den Einfluß dieser Substanz auf den Aminosäurestoffwechsel näher untersucht. In einer ersten Versuchsreihe (Applikation von 50—100 mg L-DOPA i.v.) kam es bei den von uns untersuchten 12 Parkinsonpatienten zu einem spontanen *Absinken* der erhöhten Glycinwerte im Liquor bei gleichzeitigem Ansteigen der ursprünglich normalen Tyrosin- *oder* Phenylalaninwerte [15]. Der Effekt dauerte 1—2 Tage und endete zum gleichen Zeitpunkt wie die klinisch feststellbare L-DOPA-Wirkung (Abb. 1). Daraus, daß L-DOPA Parkinsonsymptomatik und Stoffwechselstörung gleichzeitig beeinflußt, ergibt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ein ursächlicher Zusammenhang beider Krankheitsfolgen.

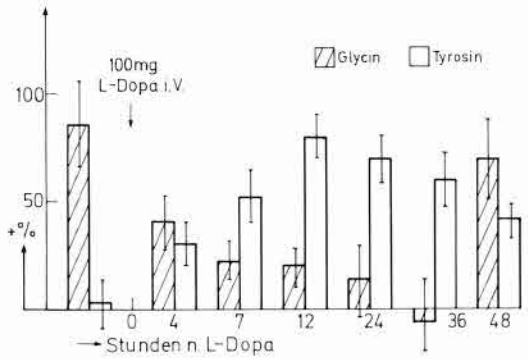

Abb. 1. Die perzentuelle Änderung der Glycin- und Tyrosinkonzentration im Liquor cerebrospinalis nach Verabreichung von L-DOPA (Mittelwerte $\bar{x} \pm s$). Grundlinie: Normalwerte (Mittelwerte $\bar{x}$). 1. Kolonnen: Werte für Parkinsonpatienten ($\bar{x} \pm s$)

Es ist zu erwähnen, daß bei Kontrollen ohne neurologische Erkrankungen diese Dosis zu einem *Ansteigen* der Glycinkonzentrationen führte.

Eine 2. Versuchsreihe, über die in dieser Arbeit berichtet wird, sollte nun zeigen, ob im Verlauf einer langdauernden L-DOPA-Therapie bei peroraler Verabreichung im Liquor ein objektiver Nachweis der L-DOPA-Wirkung möglich ist. Auf Grund einiger Vorversuche [28] schien sich eine solche Möglichkeit abzuzeichnen. Die Untersuchungen erfolgten in der Absicht, neben den üblichen klinischen Tests einen weiteren Parameter für die Wirksamkeit der L-DOPA-Therapie zu erhalten.

Methodik

Zur Untersuchung gelangten 19 Patienten mit Paralysis agitans, denen mehrmals Blut und Liquor abgenommen wurde. Die erste Punktion erfolgte vor der peroralen Behandlung mit L-DOPA, weitere zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie. Die Beobachtung erstreckte sich über Zeiträume bis zu 2 Jahren. Die Dosierung lag, entsprechend der klinischen Symptomatik und der Verträglichkeit des Präparates, zwischen 500 und 5500 mg/die. Näheres ist in Text und Tabellen vermerkt. Als erhöht bzw. erniedrigt wurden solche Werte bezeichnet, die außerhalb der Grenzen $\bar{x} \pm 2\,s$ lagen.

Zur Überprüfung der klinischen Resultate wurden laufend neurologische Kontrollen unter Verwendung des Rating-Bogens der Fa. Hoffmann- La Roche (Basel) sowie psychologische Tests (visuell-motorische Testmethoden) und EEG-Kontrollen durchgeführt.

Die chemische Analyse des Liquors wurde wie folgt durchgeführt (Abb. 2): Je 5 ml Liquor bzw. 3 ml Serum wurden mit TCE enteiweißt. Durch Tüpfeln einer äquivalenten Menge auf Papier, Färbung mit Ninhydrin, anschließende Elution des Cu-Ninhydrinkomplexes mit Methanol und Photometrieren wurde die Summe aller mit Ninhydrin färbbaren Substanzen ermittelt — im folgenden kurz „Gesamtaminosäuren" genannt [33]. Die Hauptmenge des TCE-Filtrates wurde neutralisiert und über mit Al_2O_3 beschickte Mikrokolonnen filtriert. Gebunden werden u. a. Glu,

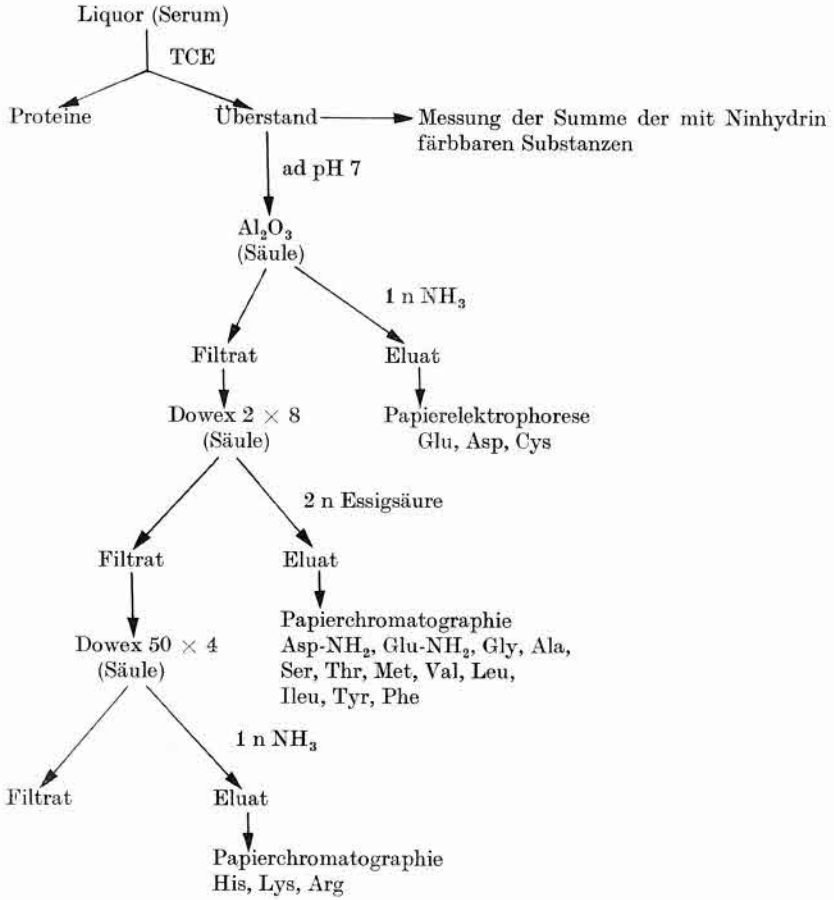

Abb. 2. Analysengang zur Bestimmung der Konzentration der Aminosäuren in Liquor und Serum

Asp, Cys und Ketosäuren. Die Aminosäuren wurden nach Elution mit Ammoniak papierelektrophoretisch getrennt und quantitativ bestimmt (Ninhydrinfärbung, densitometrische Auswertung), die Ketosäuren hingegen in einem gesonderten Ansatz enzymatisch (Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim). Mit dem Filtrat aus den Al_2O_3-Röhrchen wurden Mikrokolonnen mit Dowex 2×8 beschickt; die „neutralen" Aminosäuren werden gebunden. Nach deren Elution mit Essigsäure erfolgte die papierchromatographische Trennung (Phenol-Puffer pH 1) mit nachfolgender densitometrischer Bestimmung von Asp-NH_2, Glu-NH_2, Gly, Ala, Ser, Thr, Met, Val, Leu, Ileu, Tyr und Phe. Das Filtrat der Dowex 2×8-Kolonnen wurde über Dowex 50×4 entsalzt, die restlichen Aminosäuren wieder papierchromatographisch getrennt, Arg, His und Lys quantitativ bestimmt. Die Ermittlung der Transaminaseaktivitäten erfolgte mit Hilfe der Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim [8, 23, 27].

Tabelle 2. L-DOPA-Therapie, zusammenfassende Darstellung der Befunde

	Patient	Vor Behandlungsbeginn: Erkrankungsdauer, Ausprägung der Symptome	Vor Behandlungsbeginn: Liquor-AS (mg%)			L-DOPA-Therapie: Zeitpunkt der Untersuchung, Dosierung	L-DOPA-Therapie: Therapieerfolg	L-DOPA-Therapie: Liquor-AS (mg%)		
A	S. M. ♀ (Tabelle 3)	15 a Akin. Rigor ++ Tremor +++	Gly 1,59 Ser 0,84 Thr 0,74	⇑ ↑ ⇑		7. Monat 4000 mg/die	+++	Gly 0,73 Ser 0,24 Thr 0,43		↑
A	E. H. ♀ (Tabelle 4)	4 a Akin. Rigor +++ Tremor +	Gly 1,04 Ser 0,61 Thr 0,43	↑ ↑ ↑		8. Monat 2000 mg/die	+++	Gly 0,24 Ser 0,13 Thr 0,12		
A	D. F. ♂	2 a Akin. Rigor + Tremor ++	Gly 1,76 Ser 0,79 Thr 1,33	⇑ ↑ ⇑		10. Monat 4000 mg/die	+++	Gly 0,73 Ser 0,57 Thr 0,39		↑
A	S. A. ♀ (Tabelle 5)	1 a Akin. Rigor ++ Tremor +	Gly 2,88 Ser 0,78 Thr 2,55	⇑ ↑ ⇑		6. Monat 2500 mg/die	+++	Gly 1,62 Ser 0,55 Thr —		⇑
A	B. M. ♀	4 a Akin. Rigor +++ Tremor +	Gly 1,57 Ser 0,65 Thr 0,51	⇑ ↑ ↑		20. Tag 3500 mg/die	+++	Gly 1,03 Ser 0,40 Thr 0,17		↑
A	R. L. ♀	2 a Akin. Rigor ++ Tremor +	Gly 1,31 Ser 0,95 Thr 0,77	↑ ↑ ⇑		15. Tag 2500 mg/die	+++	Gly 0,59 Ser 0,31 Thr 0,34		
B	H. F. ♂	7 a Akin. Rigor ++ Tremor +	Gly 4,54 Ser 1,10 Thr 1,36	⇑ ↑ ⇑		10. Monat 4000 mg/die	++	Gly 0,36 Ser 0,25 Thr 0,26		
B	N. J. ♂ (Tabelle 6)	4, 5 a Akin. Rigor ++ Tremor ++	Gly 0,80 Ser 0,67 Thr 0,41	 ↑ ↑		6. Monat 3000 mg/die	++	Gly 0,73 Ser 0,33 Thr 0,37		↑
B	K. J. ♀	3 a Akin. Rigor ++ Tremor +	Gly 1,60 Ser 1,05 Thr 0,95	⇑ ↑ ⇑		3. Monat 1000 mg/die	++	Gly 1,06 Ser 0,33 Thr 0,36		↑

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	Patient	Vor Behandlungsbeginn: Erkrankungsdauer, Ausprägung der Symptome	Vor Behandlungsbeginn: Liquor-AS (mg%)			L-DOPA-Therapie: Zeitpunkt der Untersuchung, Dosierung	L-DOPA-Therapie: Therapieerfolg	L-DOPA-Therapie: Liquor-AS (mg%)		
C	J. T. ♀ (Tabelle 7)	13 a Akin. Rigor +++ Tremor ±	Gly 0,76 Ser 0,57 Thr 0,52	 ↑		6. Monat 3500 mg/die	±	Gly 0,44 Ser 0,31 Thr 0,31		
C	H. H. ♀	9 a Akin. Rigor ++ Tremor ++	Gly 0,37 Ser 0,12 Thr 0,13	 		4. Monat 4000 mg/die	+	Gly 0,81 Ser 0,37 Thr 0,63		↑
C	S. K. ♂ (Tabelle 8)	2 a Akin. Rigor + Tremor +	Gly 0,68 Ser 0,34 Thr 0,73	 ↑		5. Monat 2500 mg/die	±	Gly 0,58 Ser 0,31 Thr 0,47		
C	S. A. ♂	2 a Akin. Rigor ++ Tremor +	Gly 0,83 Ser 0,34 Thr 0,79	 ↑		13. Monat 4000 mg/die	+	Gly 0,25 Ser 0,47 Thr 0,28		
C	N. J. ♀	? Akin. Rigor ++ Tremor +	Gly 0,17 Ser 0,26 Thr 0,30	 		2. Monat 2500 mg/die	±	Gly 0,73 Ser 0,25 Thr 0,41		

Ergebnisse

Eine zusammenfassende Darstellung der Befunde gibt Tabelle 2. Es sind die Befunde vor Behandlungsbeginn solchen gegenübergestellt, die während der Behandlung erhoben wurden. Um halbwegs vergleichbare Werte zu erhalten, wurde ein Zeitpunkt nach mehreren, wenn möglich 5—7 Monaten gewählt. Bei einigen Patienten war dies wegen der ambulanten Behandlung nicht möglich, bei anderen wurde die L-DOPA-Therapie aus verschiedenen Gründen vorzeitig durch eine andere ersetzt.

Wir unterscheiden 3 Patientengruppen: Die Gruppe A mit sehr gutem Therapieerfolg (+++) hatte vor Beginn der Behandlung ein stark verzerrtes Aminosäurespektrum im Liquor — es wurden die markantesten Abweichungen von der Norm, die jeweils die Aminosäuren Glycin, Serin und Threonin betrafen, zur Darstellung ausgewählt. Die Ausprägung der Symptome war unterschiedlich, zum Teil standen Akinase und Rigor, zum Teil Tremor im Vordergrund. Durchwegs war im Verlauf der L-DOPA-Therapie eine Normalisierung des Liquor-Aminosäure-Spektrums nicht zu übersehen.

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Verlaufskontrolle während einer L-DOPA-Therapie bei der Patientin S. M. Der Erfolg ist ausgezeichnet, die Patientin ist beschwerdefrei. Vor Beginn der Therapie zeigte das Liquorbild eine deutliche Verzerrung, wie sie in Tabelle 1 dargelegt wurde. Trotz der vermutlich alimentär bedingten Schwankungen der Werte ist die Normalisierungstendenz unverkennbar. Daß diese Schwankungen alimentären Ursprungs sind, leiten wir daraus ab, daß jeweils nach den Mahlzeiten Glutamin- und Argininkonzentration im Serum — und

Tabelle 3. L-DOPA-Therapie, Verlaufskontrolle, Patient S. M., ♀. Paralysis agitans, Dauer: 15 Jahre. Akinese, Rigor (++). Tremor (+++)[a]. Therapieerfolg: ausgezeichnet. Nebenerscheinungen: 4 Wochen Hyperkinesen (+). Brechreiz (+). Konzentration einiger Liquor-Aminosäuren in Milligrammprozent, Aktivität der Liquor-Transaminasen in mE/ml

	Vorwert	Dauer der Therapie und Dosierung von L-DOPA in mg/die					
		12 Tage 2000 mg	28 Tage 4000 mg	39 Tage 4000 mg	3 Monate 4000 mg	7 Monate 4000 mg	16 Monate 4000 mg
Ges. AS	12,7	11,7	22,5	21,9	12,9	5,9	5,0
Asp	0,39 ↑	0,44 ↑	0,16	0,16	0,54 ↑	0,28	0,32
Glu	0,54	0,47	0,26 ↓	0,38	0,25 ↓	0,58	0,41
Gly	1,59 ↑	1,54 ↑	4,20 ↑	1,96 ↑	1,15 ↑	0,73	0,55
Ser	0,84 ↑	0,62	1,11 ↑	1,87 ↑	0,46	0,24	0,34
Thr	0,74 ↑	0,52	1,36 ↑	0,95 ↑	0,21	0,43	0,20
GOT	13,5 ↑	5,5	13,0 ↑	18,0 ↑	18,5 ↑	18,7 ↑	10,5
GPT	3,5 ↑	2,5	4,0 ↑	1,8	3,0 ↑	3,2 ↑	1,0

[a] (+) leicht, (++) mittel, (+++) stark.
↑ (↓) erhöhte (verminderte) Werte. Serumwerte normal.

Tabelle 4. L-DOPA-Therapie, Verlaufskontrolle, Patient E. H., ♀. Paralysis agitans, Dauer: 4 Jahre. Akinese, Rigor (+++), Tremor (+)[a]. Therapieerfolg: ausgezeichnet. Nebenerscheinungen: fallweise Hyperkinesen (+), Euphorie (+). Konzentration einiger Liquor-Aminosäuren in Milligrammprozent, Aktivität der Liquor-Transaminasen in mE/ml

	Vorwert	Dauer der Therapie und Dosierung von L-DOPA in mg/die		
		18 Tage 3000 mg	47 Tage 2500 mg	8 Monate 2000 mg
Ges. AS	9,7	16,9	27,9	13,2
Asp	0,03	0,26	0,13	0,13
Glu	0,29 ↓	0,18 ↓	0,20 ↓	0,39
Gly	1,04 ↑	2,18 ↑	3,99 ↑	0,24
Ser	0,61 ↑	1,85 ↑	1,50 ↑	0,13
Thr	0,43 ↑	1,09 ↑	1,83 ↑	0,12
GOT	6,7	9,8	7,5	19,5 ↑
GPT	3,5 ↑	3,0 ↑	3,5 ↑	2,5

[a] (+) leicht, (++) mittel, (+++) stark.
↑ (↓) erhöhte (verminderte) Werte. Vorbehandlung: Amantadin bzw. Panolid® und Artane® (wenig erfolgreich).

in abgeschwächtem Ausmaß auch im Liquor — hoch sind und nach kurzer Zeit wieder absinken.

Bei der Patientin E. H. (Tabelle 4) führte die perorale L-DOPA-Therapie gleichfalls zu praktischer Beschwerdefreiheit. Der vor Beginn der Behandlung erhobene Liquorbefund ergab ein Bild, das dem durchschnittlich bei Parkinsonpatienten gefundenen entspricht. Der weitere Anstieg der betreffenden Liquor-Aminosäuren am 18. und 47. Tag ist auf eine Erhöhung der Serumwerte auf über 50 mg% zurückzuführen, wie wir sie oft etwa 3 Std nach L-DOPA-Verabreichung gesehen haben [26]. Auch die anderen Aminosäuren zeigten zu diesem Zeitpunkt erhöhte Konzentrationen. Bei normalen Serumwerten (z. B. bei der Entnahme nach 8 Monaten) zeigte sich deutlich die Normalisierung des Liquorbildes.

Patient D. F. hatte eine stereotaktische Operation hinter sich, der Erfolg der L-DOPA-Therapie war gleichmäßig gut. Es war in diesem Fall besonders gut zu sehen, daß die Konzentrationen von Glycin und Tyrosin im Liquor immer gegenläufige Tendenz zeigten, wie in Tabelle 1 dargestellt (Vorwert: Gly 1,76 mg%, Tyr 0,24 mg% — 5. Tag: 1,15 bzw. 0,66 mg% — 40. Tag: 1,80 bzw. 0,50 mg% — 78. Tag: 1,28 bzw. 0,98 mg% — 97. Tag: 1,57 bzw. 0,25 mg% etc.).

Tabelle 5 (Patientin S. A.) gibt einen leichteren Fall von Paralysis agitans wieder. Der Erfolg der Therapie war sehr gut. Wieder sah man eine Normalisierung des typisch verzerrten Aminosäurespektrums. Es geht aus dieser Tabelle auch hervor, in welch hohem Ausmaß die 3 Aminosäuren Glutamin, Alanin und Arginin, deren Konzentration als Maß für den Umsatz an Aminosäuren gelten kann, für die schon bei Besprechung der ersten Patientin erwähnten Schwankungen der Gesamtkonzentration an Aminosäuren verantwortlich sind. Des weiteren ist zu ersehen, daß letztere ansteigt, wenn die Transaminasetätigkeit abnimmt, und umgekehrt. Bei dieser Patientin war außerdem vor Behandlungsbeginn der Wert für Tyrosin mit 0,77 mg% (Kontrollen: 0,25 ± 0,22) erhöht.

Tabelle 5. L-DOPA-Therapie, Verlaufskontrolle, Patient S. A., ♀. Paralysis agitans, Dauer: 1 Jahr. Akinase, Rigor (++), Tremor (+)[a]. Therapieerfolg: sehr gut. Nebenerscheinungen: Euphorie (+), Hypotonie (+). Konzentration einiger Liquor-Aminosäuren in Milligrammprozent, Aktivität der Liquor-Transaminasen in mE/ml

	Vorwert		Dauer der Therapie und Dosierung von L-DOPA in mg/die							
			3 Tage 500 mg		24 Tage 2000 mg		51 Tage 2500 mg		6 Monate 2500 mg	
Ges. AS	23,0		26,1		26,4		7,8		14,7	
Asp	0,28	↑	0,14		0,12		0,32	↑	0,25	
Glu	0,57		0,37		0,41		0,66		0,32	
Gly	2,88	↑	2,19	↑	2,39	↑	0,57		1,62	↑
Ser	0,78	↑	1,69	↑	1,12	↑	0,46		0,55	
Thr	2,55	↑	2,20	↑	1,18	↑	0,28		—	
GOT	14,0	↑	10,0		11,5		13,5	↑	8,0	
GPT	3,3	↑	3,8	↑	1,0		3,0	↑	1,0	
GNH_2	5,42		8,30		5,55		0,42		3,76	
Ala = X	1,74	8,56	1,46	11,7	1,40	9,77	0,34	2,02	0,63	5,13
Arg	1,40		1,94		2,62		1,26		0,74	
Ges. AS = X	14,4		14,4		16,6		5,8		9,6	

[a] (+) leicht, (++) mittel, (+++) stark.
↑ (↓) erhöhte (verminderte) Werte. Serumwerte normal. Vorbehandlung: Amantadin.

Bei der Patientin B. M. konnten die Untersuchungen nicht fortgeführt werden, da sie mit weiteren Punktionen nicht einverstanden war, bei Patientin R. L. mußte die Untersuchung wegen eines Myokardinfarktes abgebrochen werden.

Gruppe B mit gutem Therapieerfolg (++) umfaßt ebenfalls Patienten, deren Aminosäure-Spektrum im Liquor vor Beginn der L-DOPA-Verabreichung stark verzerrt war.

Der Patient H. F. hat eine stereotaktische Operation hinter sich. Er hatte hohe Aminosäurekonzentrationen im Serum, die sich etwa 4 Wochen nach Beginn der Behandlung normalisierten. Nach 2 Monaten waren sowohl Serum- als auch Liquorspiegel normal. Es ist jedoch zu vermerken, daß die Konzentrationsänderungen im Serum und Liquor nicht parallel gingen

Die Tabelle 6 zeigt das Beispiel des Patienten N. J. Der Therapieerfolg ist als gut zu bezeichnen. Das Liquorbild vor Beginn der Behandlung war nicht so schlecht wie bei den vorher besprochenen Patienten, jedoch deutlich pathologisch; im Verlauf der Beobachtung trat Normalisierung speziell der Serinwerte ein. Bei diesem Patienten bestanden außerdem zu Therapiebeginn leichte Nieren- und Leberaffektionen, die sich neben den klinischen Symptomen speziell in einer Erhöhung der SGOT auf 20—25 mE/ml (normal: 12,8 mE/ml ± 4,8) und der SGPT auf 19 mE/ml (normal: 7,2 mE/ml ± 3,2) äußerten. Über die Patientin K. J. ist nichts Besonderes zu bemerken.

In der Gruppe C haben wir Patienten zusammengefaßt, bei denen die L-DOPA-Therapie kein befriedigendes Ergebnis gezeitigt hat. Es fällt auf, daß der Liquor-Aminosäure-Spiegel vor Behandlungsbeginn nur wenig verzerrt war bzw. die 3 zitierten Aminosäuren sogar Normalwerte zeigten.

Tabelle 6. L-DOPA-Therapie, Verlaufskontrolle, Patient N. J., ♂. Paralysis agitans, Dauer: 4½ Jahre. Akinese, Rigor (++), Tremor (++)[a]. Therapieerfolg: gut. Nebenerscheinung: Euphorie (+). Konzentration einiger Liquor-Aminosäuren in Milligrammprozent

	Vorwert		Dauer der Therapie und Dosierung von L-DOPA in mg/die					
			20 Tage 3000 mg		3 Monate 3000 mg		6 Monate 3000 mg	
Ges. AS	15,0		7,3		12,5		6,0	
Asp	0,35	↑	0,29	↑	0,21	↑	0,18	↑
Glu	0,33	↓	0,23	↓	0,29	↓	0,24	↓
Gly	0,80	↑	0,70		1,02	↑	0,73	
Ser	0,67	↑	0,24		0,52		0,33	
Thr	0,41	↑	0,15		0,60	↑	0,37	↑

[a] (+) leicht, (++) mittel, (+++) stark.
↑ (↓) erhöhte (verminderte) Werte. Serumwerte normal. Vorbehandlung: Amantadin, Congentin®.

Tabelle 7. L-DOPA-Therapie, Verlaufskontrolle, Patient J. T., ♀. Paralysis agitans, Dauer: 13 Jahre. Akinese, Rigor (+++), Tremor (±)[a]. Therapieerfolg: mäßig. Konzentration einiger Liquor-Aminosäuren in Milligrammprozent

	Vorwert		Dauer der Therapie und Dosierung von L-DOPA in mg/die									
			22 Tage 3000 mg		51 Tage 4000 mg		3 Monate 5000 mg		6 Monate 3500 mg		11 Monate 2500 mg	
Ges. AS	11,2		10,2		12,9		6,9		6,8		7,5	
Asp	0,64	↑	0,26	↑	0,11		0,16		0,48	↑	0,13	
Glu	0,72		0,16	↓	0,13	↓	0,17	↓			0,35	
Gly	0,76		1,67	↑	1,02	↑	0,56		0,44		0,66	
Ser	0,57		0,64		0,61		0,34		0,31		0,37	
Thr	0,52	↑	0,53	↑	0,58	↑	0,39		0,31		0,22	

[a] (+) leicht, (++) mittel, (+++) stark.
↑ (↓) erhöhte (verminderte) Werte. Vorbehandlung: Akineton®, Discipal®.

Während der Behandlung trat auch keine Änderung ein. Der Therapieversuch wurde jeweils nach der angegebenen Zeit abgebrochen.

Bei der Patientin J. T. (Tabelle 7) war das Aminosäurespektrum im Liquor mit Ausnahme der Threoninwerte normal und änderte sich auch im Verlauf der Behandlung nicht. Nach 11 Monaten wurde die DOPA-Dosis herabgesetzt und der Decarboxylasehemmer RO 40 gegeben. Tabelle 8 zeigt einen ähnlich gelagerten Fall. Der Therapieerfolg war schwankend, das Leiden scheint sich langsam zu verschlechtern, die Therapie wurde umgestellt. Vor Beginn der Behandlung waren die Werte für die Aminosäuren im Liquor trotz extrem hoher Serumwerte normal, sie änderten sich im Verlauf der Behandlung fast nicht. Bei der Patientin H. H., S. A. und N. J. war die L-DOPA-Therapie ebenfalls praktisch erfolglos.

Zuletzt sollen noch die Ergebnisse der Untersuchung von 5 weiteren Patienten mitgeteilt werden, bei denen aus verschiedenen Gründen eine

Tabelle 8. L-DOPA-Therapie, Verlaufskontrolle, Patient S. K., ♂. Paralysis agitans, Dauer: 2 Jahre. Akinese, Rigor (+), Tremor (+)[a]. Therapieerfolg: mäßig. Konzentration einiger Liquor-Aminosäuren in Milligrammprozent, Aktivität der Liquor-Transaminasen in mE/ml

	Vorwert	Dauer der Therapie und Dosierung von L-DOPA in mg/die									
		12 Tage		36 Tage		2 Monate	5 Monate[b]		14 Monate	20 Monate	21 Monate
		2500 mg		4500 mg		3500 mg	2500 mg		2500 mg	2500 mg	2500 mg
Ges. AS	9,0	8,6		11,7		13,2	22,8		7,0	5,6	5,5
Asp	0,12	0,13		0,09		0,11	0,28		0,19	0,12	0,13
Glu	0,16	0,19	↓	0,16	↓	0,17	0,35	↓	0,26	0,24	0,23
Gly	0,68	0,32		0,94	↑	1,09	3,62	↑	0,58	0,41	0,63
Ser	0,34	0,30		0,81	↑	1,00	1,26	↑	0,31	0,30	0,26
Thr	0,73	0,49	↑	0,66	↑	0,76	1,31	↑	0,47	0,40	0,19
GOT	16,3	14,0	↑	17,0	↑	15,0	12,0	↑	20,0	14,5	23,0
GPT	3,5	0,8		4,5	↑	5,0	3,0		2,5	1,0	0,5

[a] (+) leicht, (++) mittel, (+++) schwer.
[b] Extrem hohe Serumwerte.
↑ (↓) erhöhte (verminderte) Werte.

schematische Einordnung nicht möglich ist und die deshalb in Tabelle 2 nicht aufscheinen.

Beim Patienten H. A. waren zum Unterschied von allen anderen geprüften Probanden Serum- und Liquorwerte stets gleich. Diesen Befund müssen wir als Ausdruck einer Permeabilitätsstörung werten, da das Konzentrationsverhältnis der Aminosäuren zwischen Serum und Liquor je nach Art der Säure 2:1 bis 5:1 beträgt. Die übrigen Liquorbefunde zeigten leicht erhöhten Eiweißgehalt (62 mg%), suspekte Kreatin- und Kreatininwerte sowie eine Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatasen. Die Krankheit bestand seit 4 Jahren, Rigor, Akinese und Tremor waren mittelstark ausgeprägt. Nach 3 Monaten L-DOPA (5000 mg/die) war der Therapieerfolg recht gut. Die Liquorwerte für Aminosäuren entsprachen weiterhin den Serumwerten und waren dementsprechend hoch.

Patientin M. H. leidet seit 2 Jahren an Paralysis agitans, die Symptome waren nur leicht ausgeprägt, sie wurde mit herkömmlichen Antiparkinsonmitteln vorbehandelt. Eine DOPA-Therapie wurde 13 Monate versucht, der Erfolg war mäßig. Vor Beginn der Behandlung hatte sie hohe Werte für Serumaminosäuren (ca. 50 mg%), und demnach war auch die Konzentration fast *aller* Liquoraminosäuren recht hoch; allerdings waren die Werte für Glutaminsäure mit 0,32 mg% und für Asparaginsäure mit 0,09 mg% erniedrigt. Eine Eintragung in Tabelle 2 erfolgte nicht, weil durch die getroffene Auswahl von Glycin, Serin und Threonin der Eindruck eines für das Parkinsonsyndrom typischen pathologischen Bildes entstehen würde. Im Verlauf der Therapie sanken die Serumwerte ab, die Liquorwerte blieben praktisch unverändert.

Patient J. G. ist als leichter Fall einzustufen (Erkrankungsdauer 5 Jahre), der Therapieerfolg war recht gut, jedoch wurden neben L-DOPA laufend weitere Antiparkinsonmittel gegeben. Das Liquorbild war trotz hoher Serumwerte nur wenig verändert (erhöhte Threoninkonzentration) und änderte sich während der Behandlung praktisch nicht.

Die Patientin O. L. zeigte seit 3½ Jahren nur einen leichten Tremor in der rechten oberen Extremität, das Liquorbild war praktisch normal und änderte sich durch Gaben von 2500 mg L-DOPA/die innerhalb von 10 Monaten nicht, der Tremor nahm ab. Auf Grund der im Verhältnis zu den übrigen untersuchten Patienten äußerst geringen Symptomausprägung erschien uns eine Einordnung in Tabelle 2 nicht sinnvoll.

Bei Patientin F. T. war Akinese und Rigor stark ausgeprägt (+++), der Tremor leicht (+). Vor Beginn bis zu 4 Wochen während der Behandlung waren bei normaler Glutaminsäurekonzentration die Werte für *alle* Aminosäuren im Liquor erhöht; sie lagen zum Teil über den Serumwerten! Nach 7 Monaten waren Normalwerte erreicht. Der Erfolg der Therapie war gut.

Es wurden somit Verlaufskontrollen an 19 Patienten mitgeteilt, bei 12 war die Therapie erfolgreich, bei 7 wenig zufriedenstellend. Dieses Zahlenverhältnis gibt aber keinen Aufschluß über die Relation der erfolgreichen zu den nichterfolgreichen L-DOPA-Behandlungen, weil die durchgeführten Untersuchungsreihen weitgehend vom guten Willen und der Zustimmung der Patienten abhängig waren.

Diskussion

Eine Diskussion über therapeutische Ergebnisse beim Parkinsonsyndrom ist schwierig zu gestalten, ist doch dessen Ursache bis heute unbekannt. Einschlägige Überlegungen werden somit an Stelle einer Erklärung eine Reihe von Fragen aufwerfen.

Morphologisch werden neben einem Zellverlust in der Substantia nigra Veränderungen auch in anderen Strukturen gefunden [10, 11, 14, 16,—18, 20, 30, 32, 34]. Es wird aber auch berichtet, daß in einer Gruppe von 21 autoptischen Untersuchungen in 2 Fällen keine Nigraveränderungen aufgefunden werden konnten [14]. Worauf die erwähnten Defekte zurückzuführen sind, ist nicht bekannt.

Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß die Erforschung der Neurone des Hirnstammes noch nicht abgeschlossen ist. Wichtig wäre ferner das Auffinden eines Modells, das alle bisher bei M. Parkinson erhobenen Befunde simulieren kann. Die bisher — auch von uns — verwendeten können jeweils nur einen Teil der Störungen wiedergeben. Darüber hinaus können die im Tierversuch oder in vitro erhaltenen Ergebnisse nur mit Vorbehalt auf das Parkinsonsyndrom des Menschen übertragen werden.

Von den biochemischen Befunden hat sich die Entdeckung des Dopamins als Transmittersubstanz als am fruchtbarsten erwiesen, ob wohl auch hier noch Fragen offen sind. Es ist nicht sicher, ob bei *allen* Parkinsonpatienten der Dopamingehalt der extrapyramidalen Zentren vermindert ist. Es hat den Anschein, als hätte Dopamin — oder einer seiner Metabolite — auch die Funktion eines Regulators einiger Stoffwechselreaktionen im ZNS, wie folgende Beispiele zeigen:

Tyrosin wird auf 2 Hauptwegen umgesetzt — durch Transaminierung unter Bildung von Hydroxyphenylpyruvat und durch Hydroxylierung zu DOPA, wobei die Transaminierungsrate etwa 100mal größer ist als die Hydroxylierungsrate. Entleerung der Katecholominspeicher im ZNS führt zu einem Absinken der Transaminasetätigkeit und damit möglicherweise indirekt zur Aktivierung der Hydroxylierung. Verabreichung von L-DOPA führt in vivo zur Normalisierung der Transaminaseaktivität [20]. Wir selbst fanden einen ähnlichen Mechanismus, der in der Abb. 1 dargestellt ist: Intravenöse Verabreichung von L-DOPA an Parkinsonpatienten führen zu einer Normalisierung des erhöhten Glycinspiegels bei gleichzeitiger Erhöhung der Tyrosinkonzentration. Letztere ist zweifellos auf eine Feedbackhemmung der Tyrosinhydroxylierung zurückzuführen. Fraglich ist, welche Substanz für die Regulation des Glycinstoffwechsels verantwortlich ist.

Die zuletzt angestellten Überlegungen führen zu der Frage, inwieweit Dopamin bzw. L-DOPA die allgemeine Stoffwechsellage beeinflußt. Schon früher haben wir berichtet [26], daß die DOPA-Wirkung bei intravenöser Applikation zweiphasig ist. In der ersten Phase kommt es bei allen Probanden, Kranken und Gesunden zu einer Aktivierung des Stoffwechsels, die sich einerseits in einer Glucosemobilisierung äußert — es kommt u. a. zu einem Ansteigen der Glucose- und Oxalacetatkonzentration im Blut — und andererseits in einem Ansteigen der Umsatzrate von Aminosäuren, ausgeprägt u. a. durch ein Ansteigen der Glutamin- und Argininkonzentrationen im Blut, etc. Diese Effekte dauern etwa 3 Std und treten in abgeschwächter Form auch im Liquor auf. Die zweite Phase ist als Erholungsphase aufzufassen. Die Konzentrationen der Mehrzahl der Serum- und Liquoraminosäuren, vor allem die von Glutamin und Arginin, sowie die der α-Ketosäuren im Serum sinken unter den Ausgangswert ab, Normalisierung erfolgt erst nach etwa 3 Tagen. Gleichzeitig tritt im Liquor von Parkinsonpatienten die in der Abb. 1 dargestellte Konzentrationsverschiebung von Glycin und Tyrosin bei gleichzeitiger Besserung der klinisch manifesten Symptome ein. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Ericsson *et al.* überein. Diese Autoren berichten von einer Zunahme des cerebralen Blutstroms nach Verabreichung von L-DOPA, wobei gleichzeitig die Sauerstoffspannung des Blutes ab, die Glucosekonzentration aber zunimmt [16].

Bei oralen Gaben von L-DOPA fanden wir als überraschendes Ergebnis eine Korrelation zwischen Liquorbefund und Therapieerfolg. Sehr unterschiedlich waren jedoch, wie aus den Tabellen 2—7 hervorgeht, die Konzentrationsänderungen der einzelnen Aminosäuren während der Therapiekontrollen. Von diesen Schwankungen waren nicht nur die zitierten Aminosäuren betroffen, sondern fallweise auch andere. Diese Effekte sind aber nicht nur auf die Verabreichung von L-DOPA zurückzuführen, es gibt beträchtliche Streuungen von Tag zu Tag, wie Tabelle 9 zeigt. Trotz aller Streuungen zeichnete sich jedoch der Trend deutlich ab: Patienten, deren Liquor-Aminosäure-Spiegel stark von der Norm abwich, sprachen gut auf L-DOPA an, bei solchen, bei denen nur eine geringe Verzerrung auftrat, war der Behandlungserfolg nur mäßig, so daß ein Wechsel der Therapie vorgenommen werden mußte.

An dieser Stelle möchten wir auf eine Arbeit Bezug nehmen, die über dasselbe Thema erschienen ist. Van Sande *et al.* [34] bestimmten ebenfalls die freien Aminosäuren des Liquor cerebrospinalis von 9 Parkinsonpatienten. Unsere Angaben für Glycin, Threonin, Cystein und Methionin stimmen grundsätzlich überein. Für eine weitere Anzahl von Aminosäuren (Val, Leu, Ileu, Phe, His, Arg, Lys) haben die genannten Autoren statistisch signifikante Erhöhungen angeführt. Hierzu ist zu bemerken, daß in unserem Untersuchungsgut die biologische Streuung höher liegt

Tabelle 9
Änderungen der Liquorzusammensetzung bei einem Probanden von Tag zu Tag und Beispiel für die Streuung von Parallelbestimmungen (Werte in Milligrammprozent)

	Streuung von Tag zu Tag				Streuung bei Parallelbestimmungen		
	7. II.	2. V.	11. V.	18. VI.	I	II	III
Asp	0,66	0,33	—	0,10	0,07	0,05	0,07
Glu+Glu-NH_2	2,48	1,95	—	1,18	2,00	2,18	1,92
Ser	0,35	0,38	0,12	0,37	0,45	0,48	0,44
Thr	0,25	0,38	0,23	0,24	0,28	0,29	0,31
Cys	0,55	—	—	0,08	0,22	—	0,19
Met	0,06	0,06	0,05	0,02	0,07	0,06	—
Gly	0,60	0,49	0,52	0,58	0,29	0,25	0,24
Ala	0,17	0,19	0,22	0,12	0,14	0,18	0,15
Val	0,14	0,20	0,09	0,05	0,11	0,09	0,09
Leu	0,17	0,07	0,08	0,08	0,14	0,11	—
Ileu	0,06	0,04	0,04	0,07	0,09	0,07	—
Tyr	0,10	0,18	0,17	0,03	0,23	0,21	0,20
Phe	0,15	0,06	0,08	0,11	0,13	0,15	0,13
Arg	0,30	0,31	0,21	0,36	0,95	1,08	1,12
His	0,38	0,22	0,42	0,22	0,33	0,36	0,35
Lys	0,49	0,35	0,64	0,28	0,27	0,24	0,28

Tabelle 3—8) und sich die Werte für Kontrollgruppen und Patientengruppen stark überschneiden, wie in Tabelle 1 für das Beispiel des Histidins angeführt ist. Bezüglich der Werte für Glutaminsäure möchten wir bemerken, daß die genannten Autoren als Normalwerte im Mittel 0,28 mg% angeben und daher bei M. Parkinson keine Konzentrationsabnahme finden, wir aber bei *klinisch gesunden* Kontrollpersonen niemals Werte unter 0,5 mg% gemessen haben; eine Abnahme des Liquor-Glutaminsäure-Gehaltes tritt jedoch bei einem breiten Spektrum neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen ein. Orale Gaben von L-DOPA zeigten bei 4 nachuntersuchten Patienten nach 2—8 Wochen guten Therapieerfolg — das Aminosäurebild im Liquor änderte sich (Konzentrationserhöhung von Ala, Val, Leu, Ileu), bei einem nachuntersuchten Patienten keinen befriedigenden Erfolg — das Aminosäurebild änderte sich nicht.

Dieses Ergebnis ist von zwei Gesichtspunkten aus interessant. Zunächst gestattet es, vor Beginn einer L-DOPA-Therapie mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Erfolg oder Mißererfolg abzuschätzen. Im Hinblick auf die unangenehmen Nebenwirkungen des Präparates und die Kosten der Behandlung ist es ein Vorteil, die Patienten diesbezüglich nicht unnötig zu belasten. Wir werden diesen Gesichtspunkt systematisch weiter verfolgen und sind dabei, vor Beginn jeder L-DOPA-Behandlung eine Liquoranalyse durchzuführen, um zu sehen, inwieweit sich die erhobenen Befunde bewähren.

Zum zweiten wirft das mitgeteilte Ergebnis natürlich eine weitere Frage auf. Es ist denkbar, daß die Paralysis agitans auf verschiedenartige Defekte zurückgeführt werden muß, die letzten Endes gleiche klinische Erscheinungen bewirken. Bei einer — der häufigeren — Form könnte ein Faktor, der sich von L-DOPA ableitet und für die Regulation des Stoffwechselgleichgewichtes im ZNS verantwortlich ist, in zu geringer Konzentration vorhanden sein und durch Verabreichung von L-DOPA substituiert werden. Die Regulation könnte aber auch hormonell über die Hypophyse erfolgen, die durch dopaminerge Neurone mit dem Hypothalamus verbunden ist. Dopaminmangel könnte somit die Hormonausscheidung beeinflussen [17, 18]. Außerdem darf man nicht außer acht lassen, daß einige Aminosäuren Transmitterfunktionen haben; Glutaminsäure wirkt exzitatorisch, γ-Aminobuttersäure und Glycin wirken auf Inhibitorsynapsen [1, 10—12, 29, 31]. Konzentrationsänderungen der genannten Stoffe könnten auch in diesem Bereich Auswirkungen zeigen. Die Frage nach diesem Regulationsmechanismus bedarf ebenso der Untersuchung wie die Frage nach dem Primärdefekt.

Bei einer anderen — selteneren — Form der Paralysis agitans könnte der Defekt z. B. einen anderen Transmitter betreffen, der kein Abkömmling des L-DOPA ist und u. U. im Überschuß produziert würde. Der Effekt kann sich ebenfalls in Form der bekannten Symptomatik äußern, da ja nur durch ein entsprechendes Zusammenspiel der einzelnen Zellen eine reibungslose Funktion des ZNS gegeben ist. In diesem Fall wäre der Katecholaminstoffwechsel normal, desgleichen würde die Störung im Aminosäurehaushalt ebensowenig auftreten, wie eine Verabreichung

von L-DOPA den Defekt substituieren kann. Für diese Möglichkeit spricht auch, daß, wie oben erwähnt, auch Fälle *ohne* Veränderung in der Nigra aufgefunden wurden. Denkbar ist auch, daß die dargestellten Möglichkeiten Grenzfälle darstellen und in Wirklichkeit Mischformen auftreten.

Es ist uns bewußt, daß die hier aufgestellten Überlegungen bestenfalls Arbeitshypothesen sein können. Jedenfalls würde es sich lohnen, wichtige Stoffwechselschritte näher zu untersuchen, besonders im Hinblick darauf, ob die Aktivitäten der entsprechenden Enzyme durch L-DOPA-Metabolite beeinflußt werden und inwieweit eine Verschiebung des Hormongleichgewichtes eine gleichsinnige Veränderung der Stoffwechsellage hervorruft.

Literatur

1. Aprison, M. H., Shank, R. P., Davidoff, R. A., Wermann, R.: The distribution of glycine, a neurotransmitter suspect in the central nervous system of vertebrate species. Life Sci. **7**, 583—590 (1966).
2. Barbeau, A.: Dopamine and basal ganglia diseases. Arch. Neurol. (Chic.) **4**, 97—102 (1961).
3. Barbeau, A., Duchastel, Y., Sourkes, T. L., Murphy, G. F.: 13th Congr. Amer. Acad. Neurol., Detroit, April 1961.
4. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinsonsyndrom. Klin. Wschr. **39**, 1056—1059 (1961).
5. Bernheimer, H., Hornykiewicz, O.: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und Parkinson-kranker Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **243**, 295—297 (1962).
6. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin(=Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. klin. Wschr. **73**, 787—788 (1961).
7. Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E., Prosenz, P.: Vergleichende biochemische Untersuchungen bei organischen Parkinsonsyndromen und medikamentösem Parkinsonoid. Psychiat. et Neurol. (Basel) **151**, 81—87 (1966).
8. Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gnad, H., Gründig, E., Prosenz, P.: Über Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis beim choreatischen Syndrom. J. neurol. Sci. **5**, 257—265 (1967).
9. Bruck, H., Gerstenbrand, F., Gründig, E., Teufelmayr, R.: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta neuropath. (Berl.) **3**, 638—644 1964).
10. Curtis, D. R.: The depression of spinal inhibition by electrophoretically administered strychnine. Int. J. Neuropharmacol. **1**, 239—250 (1962).
11. Curtis, D. R., Watkins, J. C.: The pharmacology of amino acids related to γ-aminobutyric acid Pharmacol. Rev. **17**, 347—391 (1965).
12. Davidoff, R. A., Graham, L. T., Jr., Shank, R. P., Wermann, R., Aprison, M. H.: Changes in amino acid concentrations associated with loss of spinal interneurons. J. Neurochem. **14**, 1025—1031 (1967).
13. Degkwitz, R., Froweiss, R., Kulenkampff, G., Mohs, V.: Über die Wirkungen des L-DOPA beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B_6. Klin. Wschr. **38**, 120—123 (1960).
14. Denny-Brown, D.: Diseases of the basal ganglia. Lancet **1969 II**, 1099—1105.
15. 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**, 1236—1239 (1960).

16. Ericsson, A. D., Sharpless, Honos, E., Spunar, W. E., McCann, D. S.: In: A. Barbeau, F. H. McDowell, F. H. L-DOPA and Parkinsonism (S. 217). Philadelphia (Pa.): Davis Company 1970.
17. Fuxe, K.: Cellular localsation of monoamines in the median eminence and the infundibular stem of some mammals. Z. Zellforsch. **61**, 710—724 (1964).
18. Fuxe, K., Hökfelt, T.: Further evidence for the existence of tubero-infundibular dopamine neurons. Acta physiol. scand. **66**, 245—246 (1966).
19. Gerstenbrand, F., Pateisky, K.: Über die Wirkung von L-DOPA auf die motorischen Störungen beim Parkinsonsyndrom. Wien. Z. Nervenheilk. **20**, 90—100 (1962).
20. Gibb, J. W., Webb, J. G.: The effects of reserpine, α-methyltyrosine, and L-3,4-dihydroxyphenylalanine on brain tyrosine transaminase. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **63**, 364—369 (1969).
21. Gomirato, C., Hydén, H.: A biochemical glia error in the Parkinson disease. Brain **86**, 773—780 (1963).
22. Greenfield, J. G., Bosanquet, F. D.: The brain-stem lesions in Parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **16**, 213—226 (1953).
23. Gründig, E.: Trennungsgang zur quantitativen Bestimmung von Keto- und Aminosäuren in kleinen Mengen des Liquor cerebrospinalis. Clin. chim. Acta **7**, 498—505 (1962).
24. Gründig, E.: Enzymbestimmungen im Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Krankheitsbildern. Wien. Z. Nervenheilk., Suppl. **I**, 143—148 (1966).
25. Gründig, E., Gerstenbrand, F.: Über den Zusammenhang zwischen der Parkinsonsymptomatik und einer Störung des Aminosäurenhaushaltes im ZNS. Wien. klin. Wschr. **82**, 811—816 (1970).
26. Gründig, E., Gerstenbrand, F., Bruck, H., Gnad, H., Prosenz, P., Teufelmayr, R.: Der Einfluß der Verabreichung von Aminosäuren, speziell von L-DOPA und α-Methyldopa, auf die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei extrapyramidalen Syndromen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **196**, 236—255 (1969).
27. Gründig, E., Hanbauer, I.: Gehirn-Aminosäuren beim Phenothiazin-Parkinsonoid. J. Neurochem. **17**, 215—220 (1970).
28. Gründig, E., Simanyi, M.: Zur Biochemie der L-DOPA-Wirkung beim Parkinsonkranken. 10. Neuropsychiatr. Sympos., Pula, Mai 1970.
29. Herz, A., v. Freytag-Loringhofen, Hj.: Über die synaptische Erregung im Corpus striatum und deren antagonistische Beeinflussung durch mikroelektrophoretisch verabfolgte Glutaminsäure und γ-Aminobuttersäure. Pflügers Arch. ges. Physiol. **299**, 167—184 (1968).
30. Hornykiewicz, O.: Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in der Substantia nigra des normalen und Parkinson-kranken Menschen. Wien. klin. Wschr. **75**, 309—312 (1963).
31. Krnjević, K., Schwartz, S.: Is γ-amino butyric acid an inhibitory transmitter? Nature (Lond.) **211**, 1372—1374 (1966).
32. Lewy, F. H.: Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch. Z. Nervenheilk. **50**, 50—55 (1914).
33. Panlitschko, M., Gründig, E.: Über die Aminosäurezusammensetzung von trypsinresistenten Phosphopeptonen aus β-Casein. Mh. Chemie **89**, 489—496 (1958).
34. Van Sande, M., Caers, J., Lowenthal, A.: Cerebrospinal fluid amino acids in extrapyramidal disorders before and after L-DOPA treatment. Z. Neurol. **199**, 24—29 (1971).

Univ.-Doz. Dr. E. Gründig
Med.-chem. Institut
Wöhringerstraße 10
A-1090 Wien, Österreich

Univ.-Doz. Dr. F. Gerstenbrand
Neurologische Universitätsklinik
Lazarettgasse 14
A-1097 Wien, Österreich