

Neue Entwicklung in der Parkinson-Therapie

von F. GERSTENBRAND, W. POEWE und J. RAINER

*Universitäts-Klinik für Neurologie der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)*

Neue Entwicklung in der Parkinson-Therapie. Nachdem die Therapie des Parkinson-Syndroms seit 16 Jahren im Zeichen der L-Dopa-Substitutionstherapie steht, ergeben sich erste Anzeichen einer Wandlung in der Einschätzung dieser Therapieform. Die hochdosierte L-Dopa-Langzeitsubstitution beim Parkinson-Syndrom hat neuartige Probleme geschaffen, unter denen das »on-off-Phänomen« und die Dopa-Dyskinesien neben dem progredienten Wirkungsverlust die gravierendsten darstellen. Mit den direkten dopaminergen Agonisten scheint ein Ausweg aus einigen Problemen der L-Dopa-Therapie gegeben zu sein. Es ist jedoch offen, wie lange durch diese Substanzen ein nachlassender L-Dopa-Effekt kompensiert werden kann, bzw. inwieweit sie ähnliche Langzeiteffekte wie L-Dopa zeigen. Zudem ist eine optimale Wirksamkeit vielfach nur in Kombination mit L-Dopa zu erreichen.

Wenn auch der Mangel an Dopamin im Striatum die zentrale Rolle in der Pathogenese des Parkinson-Syndroms einnimmt, kann doch nur ein weiteres Verständnis des komplexen Zusammenspiels der verschiedenen Transmitter und Modulatoren im nigro-striatalen System Klarheit in die Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms bringen und neue Therapiekonzepte schaffen. So sind neben Dopamin die Gamma-Amino-Buttersäure, Acetylcholin, Serotonin und Glycin nachgewiesene Transmitter in den Basalganglien. Außerdem sind für Enkephaline im Striatum Rezeptoren in hoher Dichte vorhanden. Die Interaktion dieser Substanzen im physiologischen Gleichgewicht des extrapyramidalen Systems ist noch weitgehend unerforscht. Es scheint jedoch zum jetzigen Zeitpunkt, daß die Neuropharmakologie der Peptid-Transmitter den Beginn einer neuen Ära in der Parkinson-Forschung und Parkinson-Therapie darstellen könnte.

Während vor mehr als einem Jahrzehnt die Einführung der hochdosierten L-Dopa-Therapie in die Behandlungsmöglichkeiten des Parkinson-Syndroms [1, 2, 3, 4] als revolutionärer Schritt gefeiert wurde, wächst das Unbehagen über die Mängel und Nachteile dieser Therapieform. Zwar konnten durch die Kombination von L-Dopa mit peripher wirksamen Decarboxylase-Hemmstoffen wie Benserazid (Madopar) oder Carbidopa (Nacom) und durch L-Dopa-Retard-Präparate infolge eines besser ausgeglichenen Dopa-Plasmaspiegels (42) entscheidende und die therapeutische Möglichkeiten limitierende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Herzrhythmusstörungen gut beherrscht werden, die gravierenden Nebenerscheinungen von Seiten des

Zentralnervensystems, die in erster Linie Dyskinesien und psychiatrische Symptome im Sinne von Verwirrheitszuständen und halluzinatorischen Psychosen umfassen, zwingen jedoch weiterhin zur Dosisreduktion, mitunter bis unterhalb des erwünschten therapeutischen Spiegels. Eine im Verlauf der L-Dopa-Langzeittherapie sinkende Dosisschwelle für die zentralen Nebenwirkungen [5] bedeutet hier einen zusätzlichen Nachteil.

Schließlich hat die jetzt 16jährige Erfahrung gezeigt, daß es typische Spätkomplikationen der L-Dopa-Langzeitsubstitution gibt [6, 7, 8]. Es handelt sich dabei in erster Linie um das sogenannte »on-off-Phänomen«, worunter man den plötzlichen Wechsel zwischen Akinese und quälenden Dyskinesien versteht, der beim selben Patienten mehrmals täglich eintreten kann. Ob der dementielle Abbau, der bei vielen unter L-Dopa-Substitution stehenden Parkinson-Kranken zu beobachten ist, eine weitere Spätkomplikation dieser Therapieform darstellt, oder lediglich Ausdruck des zugrundeliegenden Krankheitsprozesses ist, bleibt noch umstritten.

Einig sind sich alle Autoren über den progredienten Wirkungsverlust der L-Dopa-Substitution, bis zum sogenannten »end-stage«-Parkinsonismus [5], bei dem die Ansprechbarkeit auf L-Dopa erlischt. Bei den meisten Patienten beginnt dieser Wirkungsabfall bereits nach dreijähriger Therapiedauer [5].

Diese Mängel der L-Dopa-Substitutionstherapie haben in den letzten Jahren zu verstärkten Bemühungen um neue und effektivere Therapiemöglichkeiten des Parkinson-Syndroms geführt.

Neue therapeutische Konzepte beim Parkinson-Syndrom

Die Einführung neuer Substanzen in die Therapie des Parkinson-Syndroms reflektiert die stürmische Entwicklung der Neuropharmakologie in den letzten Jahren. Nach wie vor nimmt der Dopamin-Mangel im Striatum eine zentrale Rolle im pathophysiologischen Konzept des Parkinson-Syndroms ein [9]. Auf dieser pathophysiologischen Basis haben sich jedoch neben der bisher üblichen L-Dopa-Substitution weitere therapeutische Ansätze entwickelt [6]. Zum einen umfassen sie die Entwicklung dopaminerg Agonisten,

unter denen Derivate der Mutterkornalkaloide eine zentrale Stellung einnehmen, zum anderen konnten spezifische Hemmstoffe des dopamin-abbauenden Enzyms Monoaminoxidase B in die Therapie eingeführt werden.

Offen ist die Rolle der GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) in der Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms. Eine erniedrigte Konzentration dieses Transmitters im Gehirn des Parkinson-Kranken ist erwiesen. Ebenso existiert mit dem Dipropylacetat ein klinisch brauchbarer, effektiver Hemmstoff des GABA-Abbaues [6].

Diese therapeutischen Konzepte erfahren aber schon jetzt eine noch nicht abzusehende Erweiterung durch erste experimentelle und klinische Erfahrungen mit Peptid-Transmittern. Bei diesen Substanzen handelt es sich wahrscheinlich nicht nur um Transmitter im herkömmlichen Sinn, sondern um sogenannte Modulatoren, Verbindungen, die mit verzögerter Latenz länger anhaltende Veränderungen der postsynaptischen Membran hervorrufen und somit auch die Rezeptorantwort auf einen herkömmlichen Transmitter modifizieren können [6]. Bedeutung für die Parkinson-Therapie könnten vor allem die Enkephaline sowie das Tripeptid l-Prolyl-l-Leucyl-Glycinamid (PLG), der sogenannte melanocyte inhibiting factor (MIF), das Melanostatin bekommen. Eine weitere Substanz mit modifizierendem Effekt auf die Membran-Eigenschaften nigro-striataler Neurone ist Cytidin-diphosphat-Cholin, CDP-Cholin [10]. Seine Wirksamkeit beim Parkinson-Syndrom konnte bereits in klinischen Studien nachgewiesen werden [11].

Dopaminerge Agonisten

Der progrediente Wirkungsverlust von L-Dopa beim Parkinson-Kranken wird von einer Reihe von

Autoren auf den fortschreitenden Untergang nigro-striataler Neurone zurückgeführt, die für die Synthese von Dopamin aus L-Dopa erforderlich sind [12, 13]. Dieser Theorie zufolge müßte ein direkter dopaminerg Agonist, der die Bluthirnschranke passiert, auch in den Fällen mit nachlassender Levodopa-Wirkung gute klinische Erfolge zeigen. Apomorphin war der erste derartige dopaminerge Agonist, der nach entsprechenden Tierversuchen erprobt wurde [14, 15]. In der erforderlichen Dosis ist die Substanz jedoch nephrotoxisch. Auch das Derivat N-Propyl-Norapomorphin [15] ist nur von begrenzter klinischer Brauchbarkeit.

Vielversprechender sind die bisherigen Erfahrungen mit einem weiteren dopaminergen Agonisten, dem Mutterkornalkaloid Bromocriptin (2-Brom-Alpha-Ergocryptin). Nachdem die Substanz ursprünglich als Hemmstoff der Prolactin-Sekretion entwickelt worden war, konnten Corrodi und Mitarbeiter [16] nachweisen, daß Bromocriptin im Striatum der Ratte als dopaminerg Agonist wirksam ist. Seither haben vor allem die klinischen Untersuchungen von Calne und Mitarbeitern [17, 18] sowie von Liebermann und Mitarbeitern [19, 20] gezeigt, daß Bromocriptin eine effektive Substanz in der Therapie des Parkinson-Syndroms darstellt.

Die Bedeutung von Bromocriptin liegt darin, daß Patienten, bei denen L-Dopa eine abnehmende Wirksamkeit zeigt, mit Bromocriptin erfolgreich rekompensiert werden können. Eine weitere Indikation von Bromocriptin besteht bei Fällen, die unter L-Dopa-Langzeittherapie ein »on-off-Phänomen« und Dyskinesien entwickelt haben. Bei diesen Fällen kann die zusätzliche Applikation von Bromocriptin unter gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis befriedigende Resultate erbringen [18].

Seine besten Behandlungsergebnisse zeigt Bromocriptin in Kombination mit L-Dopa. Die durchschnittlichen Tagesdosen liegen zwischen 50 und 70 mg, wobei L-Dopa um ca. 40% reduziert werden kann. Einzelne Patienten erfahren unter alleiniger hochdosierter Bromocriptin-Therapie mit Dosen bis zu 90 mg täglich eine gleichartige oder sogar befriedigendere Besserung als unter L-Dopa [20].

Die Nebenwirkungen, die die Brauchbarkeit von Bromocriptin begrenzen, bestehen vor allem in orthostatischer Hypotonie, die gelegentlich mit Mineralokortikoiden beherrscht werden kann, und psychiatrischen Störungen, die häufig zum Absetzen des Präparates zwingen. Diese von der L-Dopa-Therapie bekannten Nebenerscheinungen treten beim Bromocriptin allein oder in Kombination mit L-Dopa noch mehr in den Vordergrund, während Dyskinesien weniger häufig beobachtet werden. Das »on-off-Phänomen« ist unter Bromocriptin bislang nicht beobachtet worden.

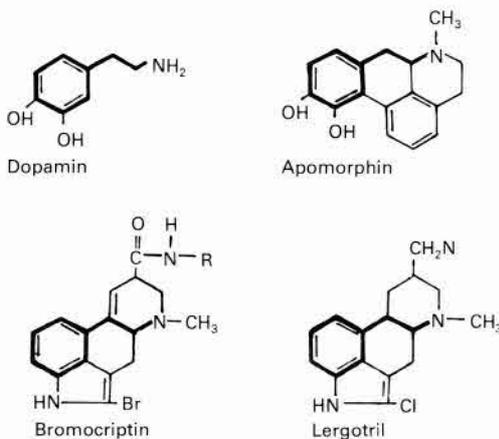


Abb. 1 Strukturelle Beziehung zwischen Dopamin, Apomorphin, Bromocriptin und Lergotril.

Durch die Kombination von Bromocriptin mit peripher wirksamen Dopamin-Rezeptoren-Blockern (Domperidon) gelingt eine Reduktion peripherer Nebenerscheinungen, wodurch höhere Bromocriptin-Dosen verabreicht werden können (43).

Weniger umfassend sind die Erfahrungen mit einem weiteren Mutterkornalkaloid, dem Lergotril, beim Parkinson-Syndrom [21]. Es scheint jedoch eine dem Bromocriptin vergleichbare Wirksamkeit vorzulegen, wobei insbesondere der Tremor bei einem Teil der Patienten eindrücklich gebessert werden kann [21]. Die durch Lergotril induzierten Leberfunktionsstörungen mahnen jedoch zur Vorsicht bei der Anwendung dieser Substanz [18, 44].

Monoaminoxidase-Hemmstoffe

Basierend auf der Überlegung, daß es sich bei der L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms um eine Substitution des Dopamin-Mangels im Striatum handelt, war es naheliegend, eine zusätzliche Dopamin-Anreicherung im Gehirn durch Hemmstoffe der dopaminabbauenden Enzyme zu erreichen. Unter diesen Enzymen spielt vor allem die Monoaminoxidase (MAO) eine wichtige Rolle. Erste positive klinische Versuche mit MAO-Hemmern [22] wurden wegen Nebenerscheinungen nicht weiter verfolgt. Die Nebenwirkungen sind vor allem durch eine gleichzeitige periphere und zentrale Anreicherung von Noradrenalin und Serotonin bedingt, da diese Substanzen ebenfalls durch die Monoaminoxidase metabolisiert werden.

Erst die Entdeckung von Isoenzymen der MAO mit verschiedener Substratspezifität hat neue Therapiemöglichkeiten geschaffen. Während der Typ A neben Dopamin vor allem Serotonin und Noradrenalin metabolisiert, bewirkt der Typ B der Monoaminoxidase einen Abbau des Dopamins ohne wesentlichen Einfluß auf den Stoffwechsel von Noradrenalin und Serotonin. Da schließlich ein Großteil der zerebralen Monoaminoxidase dem B-Typus angehört, kann durch eine spezifische Blockade dieses Enzyms eine selektive Dopamin-Anreicherung im Gehirn erreicht werden.

Klinische Erfahrungen mit L-Deprenil, einem spezifischen, irreversiblen Hemmstoff der MAO-B, haben den erwarteten potenzierenden Effekt auf die L-Dopa-Therapie gezeigt [23, 24]. Es ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht entschieden, inwieweit L-Deprenil bei nachlassender L-Dopa-Wirkung eine brauchbare klinische Alternative darstellt. Unklar ist auch die Wirksamkeit dieser Substanz beim »on-off-Effekt«, wenngleich Hinweise auf einen positiven Einfluß durch Deprenil vorliegen [24].

Beta-adrenerge Rezeptorenblocker

In den Wirkungsmechanismen wesentlich unklarer als bei den voranbeschriebenen Substanzen ist der therapeutische Effekt von Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen auf das Parkinson-Syndrom, insbesondere auf den Tremor. Hypothesen, die einen peripheren Angriffspunkt annehmen, existieren ebenso wie solche, die von einem vorwiegend zentralen Wirkungsmechanismus sprechen [25, 26].

Bereits 1952 hat Barcroft [27] auf den tremorverstärkenden Effekt von Stress, Emotionen sowie von Adrenalin und Noradrenalin hingewiesen und den Schluß gezogen, daß adrenerge Rezeptoren-Blocker den Tremor reduzieren müßten. Owen und Marsden [28] haben in einer kontrollierten Studie den Effekt von Propranolol auf den Parkinson-Tremor nachweisen können. Seither liegt eine Reihe von Mitteilungen vor, die die Wirksamkeit von Beta-Blockern auf den Parkinson-Tremor belegen [29, 30, 31]. In einer eigenen Studie [32, 45] konnte nachgewiesen werden, daß die Kombination einer L-Dopa-Therapie mit dem Beta-Blocker Bupranolol einen therapeutischen Effekt auf den Tremor erbringt, aber auch zusätzlich die übrigen Parkinson-Symptome bessert.

Peptid-Hormone und Peptid-Transmitter

Mit der Entdeckung peptiderger Neuronensysteme im Zentralnervensystem hat auch die Neuropharmakologie des extrapyramidal-motorischen Systems eine neue Entwicklung erfahren. Die experimentelle und auch schon klinische Erforschung der Rolle von Peptid-Transmittern und Releasing-Hormonen ist zu dem heute aktuellsten Gebiet im Rahmen der Bemühungen um neue Therapiekonzepte beim Parkinson-Syndrom geworden.

Eine frühe wesentliche Beobachtung stammt von Cotzias und Mitarbeitern [4], die auf die rapide Verschlechterung der Symptomatik des Parkinson-Patienten durch i.v.-Injektionen des Melanozyten stimulierenden Hormons (M.S.H.), einem ACTH-ähnlichen Polypeptid hinwiesen. 1973 haben Shuster und Mitarbeiter [33] einen erhöhten Plasmaspiegel dieses hypothalamischen Hormons bei Parkinson-Kranken feststellen können. Diese Beobachtungen bildeten die Grundlage für die klinische Erprobung des »Melanocyte inhibiting factor« (MIF) hinsichtlich seiner Effektivität beim Parkinson-Syndrom. Es handelt sich bei dieser Substanz um das Tripeptid l-Prolyl-l-Leucyl-Glycinamid (PLG).

Barbeau und Kastin [34] konnten nach i.v.-Infusion von 20 bis 40 mg MIF beim Parkinson-Patienten Stunden nach der Applikation eine Besserung von Akinese und Rigor beobachten, bei einem

Teil der Patienten auch des Tremors. Die Besserung wurde mit 20% eingestuft und war 2 bis 3 Tage nachweisbar. Eine Dosiserhöhung von 20 bis 40 mg PLG auf 400 mg durch unsere Arbeitsgruppe [35, 36] sowie auch Barbeau [37] erbrachte eine eindrucksvolle Bestätigung der therapeutischen Wirkung.

In der ersten eigenen Studie erhielten 10 Patienten 400 mg PLG als 24 Stunden-Infusion über 10 Tage ohne zusätzliche Anti-Parkinson-Therapie. Bei 9 Patienten, die die Behandlung abschließen konnten, war ein positiver therapeutischer Effekt nachweisbar. 7 zeigten eine Verbesserung von Akinese und Rigor zwischen 50 und 75%. Die Tremorwirksamkeit war geringer. Ein Depot-Effekt ließ sich über 3 Wochen nachweisen. In ergänzenden Untersuchungen haben Barbeau [37] und die eigene Arbeitsgruppe [38] den L-Dopa-potenzierenden Effekt von MIF nachgewiesen. Durch intravenöse Injektionen von 200 bzw. 400 mg PLG bei stabil auf L-Dopa eingestellten Parkinson-Patienten zeigte sich nach kurzer Zeit der positive Therapieeffekt, der bis zu 24 Stunden anhielt. In Abbildung 2 ist das Leistungsprofil im motorischen Test über 24 Stunden nach einer intravenösen Injektion von 200 mg PLG bei einem Patienten aus der eigenen Studie dargestellt [38].

Weitere Substanzen mit Peptid-Struktur, die in hohen Konzentrationen in der Substantia nigra bzw. im Striatum nachgewiesen wurden, ist die Substanz P [39], ein Undekapeptid, und die Enkephaline [40]. Bei den letzteren handelt es sich um die Pentapeptide Methionin-Enkephalin (Met-EK) und Leucin-Enkephalin (Leu-EK), die jene Rezeptoren zu stimulieren scheinen, die künstlich von Opiaten aktiviert werden. Die Enkephalin-Rezeptoren sind ebenfalls in hoher Konzentration im Striatum nachweisbar. Die Bedeutung dieser Substanzen für die Therapie der extrapyra-

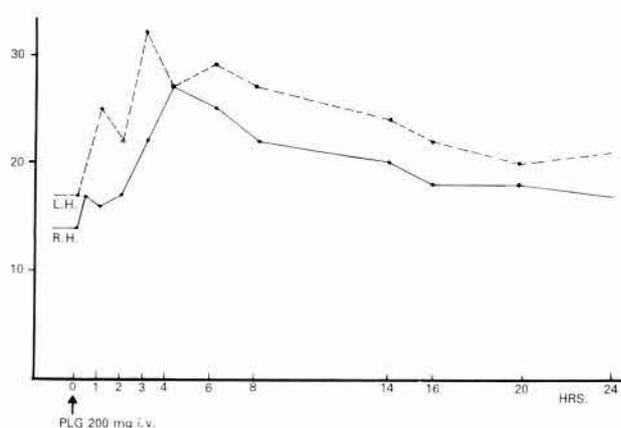


Abb. 2 Leistungsprofil im Feinmotoriktest nach Grünberger, Patient M.K., 61 Jahre, Parkinson-Syndrom. Verabreichung von 200 mg PLG als Bolusinjektion i.v., Verlauf über 24 Std. (LH = linke Hand, RH = rechte Hand).

midalen Erkrankungen ist noch nicht überblickbar, wegen des raschen Abbaus der Enkephaline liegen bisher keine verwertbaren klinischen Erfahrungen vor. Ein Methionin-Enkephalin Analogon mit verlängerter Halbwertszeit wird derzeit als Morphin-Agonist bei Schmerzzuständen erprobt [41]. Eine klinische Anwendbarkeit könnte aufgrund der herabgesetzten Turnover-Rate auch beim Parkinson-Syndrom möglich werden.

Das Cytidin-Diphosphat-Cholin (CDP-Cholin)

Durch die Untersuchungen von Manaka und Mitarbeitern [10] konnte der positive Effekt von CDP-Cholin auf den Phospholipid Metabolismus nigro-striataler Neurone nachgewiesen werden. Im Tierversuch kam es unter CDP-Cholin-Applikation zu einem signifikant geringerem Dopamin-Abfall im Striatum nach experimenteller Degeneration von Nervenzellen der Pars compacta der Substantia nigra. Es wurde eine Wirksamkeit von CDP-Cholin sowohl auf die Dopamin-Produktion in nigro-striatalen Neuronen wie auch auf die Transportaktivität von Dopamin in diesen Neuronen postuliert. In eigenen Untersuchungen über die Wirksamkeit von CDP-Cholin beim Parkinson-Syndrom konnte ein positiver Effekt, vor allem in Kombination mit L-Dopa nachgewiesen werden [11].

LITERATUR

- [1] Birkmayer W., O. Hornykiewicz: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. Klin. Wschr. 73, 787 (1961).
- [2] Barbeau A.: Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. Int. Congr Neurol., Rom 1961.
- [3] Gerstenbrand F., K. Pateisky, P. Prosenz: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. (Basel) 146, 246 (1963).
- [4] Cotzias G. C., M. H. van Woert, L. M. Schiffer: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. New. Engl. J. Med. 276, 374 (1967).
- [5] Fabn S., D. B. Calne: Considerations in the management of parkinsonism. Neurology 28, 5 (1978).
- [6] Calne D. B.: Developments in the pharmacology and therapeutics of parkinsonism. Ann. Neurol. 1, 111 (1977).
- [7] Barbeau A.: Six years of high-level Levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. Arch. Neurol. 33, 333 (1976).
- [8] McDowell F. H., R. D. Sweet: The »onf-off« Phenomenon. In Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. (Eds): Advances in parkinsonism, Basle, Editiones Roche, p. 603 (1976).

Teil der Patienten auch des Tremors. Die Besserung wurde mit 20% eingestuft und war 2 bis 3 Tage nachweisbar. Eine Dosiserhöhung von 20 bis 40 mg PLG auf 400 mg durch unsere Arbeitsgruppe [35, 36] sowie auch Barbeau [37] erbrachte eine eindrucksvolle Bestätigung der therapeutischen Wirkung.

In der ersten eigenen Studie erhielten 10 Patienten 400 mg PLG als 24 Stunden-Infusion über 10 Tage ohne zusätzliche Anti-Parkinson-Therapie. Bei 9 Patienten, die die Behandlung abschließen konnten, war ein positiver therapeutischer Effekt nachweisbar. 7 zeigten eine Verbesserung von Akinese und Rigor zwischen 50 und 75%. Die Tremorwirksamkeit war geringer. Ein Depot-Effekt ließ sich über 3 Wochen nachweisen. In ergänzenden Untersuchungen haben Barbeau [37] und die eigene Arbeitsgruppe [38] den L-Dopa-potenzierenden Effekt von MIF nachgewiesen. Durch intravenöse Injektionen von 200 bzw. 400 mg PLG bei stabil auf L-Dopa eingestellten Parkinson-Patienten zeigte sich nach kurzer Zeit der positive Therapieeffekt, der bis zu 24 Stunden anhielt. In Abbildung 2 ist das Leistungsprofil im motorischen Test über 24 Stunden nach einer intravenösen Injektion von 200 mg PLG bei einem Patienten aus der eigenen Studie dargestellt [38].

Weitere Substanzen mit Peptid-Struktur, die in hohen Konzentrationen in der Substantia nigra bzw. im Striatum nachgewiesen wurden, ist die Substanz P [39], ein Undekapeptid, und die Enkephaline [40]. Bei den letzteren handelt es sich um die Pentapeptide Methionin-Enkephalin (Met-EK) und Leucin-Enkephalin (Leu-EK), die jene Rezeptoren zu stimulieren scheinen, die künstlich von Opiaten aktiviert werden. Die Enkephalin-Rezeptoren sind ebenfalls in hoher Konzentration im Striatum nachweisbar. Die Bedeutung dieser Substanzen für die Therapie der extrapyra-

midalen Erkrankungen ist noch nicht überblickbar, wegen des raschen Abbaus der Enkephaline liegen bisher keine verwertbaren klinischen Erfahrungen vor. Ein Methionin-Enkephalin Analogon mit verlängerter Halbwertszeit wird derzeit als Morphin-Agonist bei Schmerzzuständen erprobt [41]. Eine klinische Anwendbarkeit könnte aufgrund der herabgesetzten Turnover-Rate auch beim Parkinson-Syndrom möglich werden.

Das Cytidin-Diphosphat-Cholin (CDP-Cholin)

Durch die Untersuchungen von Manaka und Mitarbeitern [10] konnte der positive Effekt von CDP-Cholin auf den Phospholipid Metabolismus nigro-striataler Neurone nachgewiesen werden. Im Tierversuch kam es unter CDP-Cholin-Applikation zu einem signifikant geringerem Dopamin-Abfall im Striatum nach experimenteller Degeneration von Nervenzellen der Pars compacta der Substantia nigra. Es wurde eine Wirksamkeit von CDP-Cholin sowohl auf die Dopamin-Produktion in nigro-striatalen Neuronen wie auch auf die Transportaktivität von Dopamin in diesen Neuronen postuliert. In eigenen Untersuchungen über die Wirksamkeit von CDP-Cholin beim Parkinson-Syndrom konnte ein positiver Effekt, vor allem in Kombination mit L-Dopa nachgewiesen werden [11].

LITERATUR

- [1] Birkmayer W., O. Hornykiewicz: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. Klin. Wschr. 73, 787 (1961).
- [2] Barbeau A.: Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. Int. Congr Neurol., Rom 1961.
- [3] Gerstenbrand F., K. Pateisky, P. Prosenz: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. Psychiat. Neurol. (Basel) 146, 246 (1963).
- [4] Cotzias G. C., M. H. van Woert, L. M. Schiffer: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. New. Engl. J. Med. 276, 374 (1967).
- [5] Fabn S., D. B. Calne: Considerations in the management of parkinsonism. Neurology 28, 5 (1978).
- [6] Calne D. B.: Developments in the pharmacology and therapeutics of parkinsonism. Ann. Neurol. 1, 111 (1977).
- [7] Barbeau A.: Six years of high-level Levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. Arch. Neurol. 33, 333 (1976).
- [8] McDowell F. H., R. D. Sweet: The »onf-off« Phenomenon. In Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. (Eds): Advances in parkinsonism, Basle, Editiones Roche, p. 603 (1976).

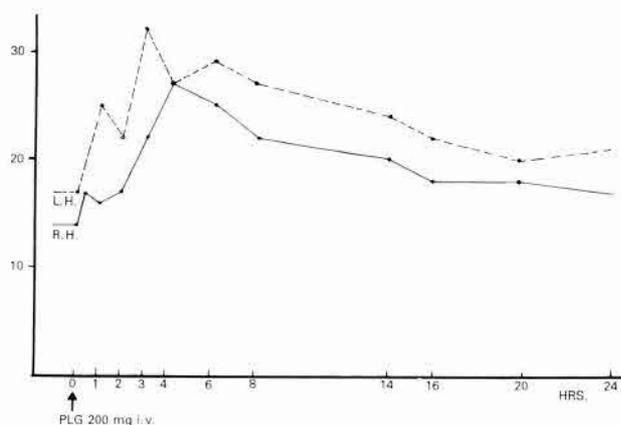


Abb. 2 Leistungsprofil im Feinmotoriktest nach Grünberger, Patient M.K., 61 Jahre, Parkinson-Syndrom. Verabreichung von 200 mg PLG als Bolusinjektion i.v., Verlauf über 24 Std. (LH = linke Hand, RH = rechte Hand).

- [9] Ebringer H., O. Hornykiewicz: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* 38, 1236 (1960).
- [10] Manaka S. et al.: Mechanism of Action of CDP-Choline in Parkinsonism. *Experientia* 30, 179 (1974).
- [11] Rainer J., F. Gerstenbrand, C. Kozma: CDP-Cholin in der Therapie des Parkinson-Syndroms. Vortrag, Ges. Nervenärzte und Psychiater, Wien, 9.5.1977.
- [12] Greer M., G. H. Collins, A. H. Anton: Cerebral catecholamines after levodopa therapy. *Arch. Neurol.* 25, 461 (1971).
- [13] Rinne U. K., V. Somninen: Brain catecholamines and their metabolites in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 28, 107 (1973).
- [14] Düby J. E., G. C. Cotzias, P. S. Papavasiliou: Injected apomorphine and orally administered levodopa in parkinsonism. *Arch. Neurol.* 27, 474 (1972).
- [15] Cotzias G. C. et al.: Treatment of Parkinson's disease with aporphines. Possible role of growth hormone. *New Engl. J. Med.* 294, 567 (1976).
- [16] Corrodi H. et al.: Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 409 (1973).
- [17] Calne D. B. et al.: Bromocriptine in parkinsonism. *Brit. med. J.* 4, 442 (1974).
- [18] Calne D. B. et al.: Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* I, 735 (1978).
- [19] Lieberman A. et al.: The antiparkinsonian efficacy of bromocriptine. *Neurology* 26, 405 (1976).
- [20] Lieberman A. et al.: Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *New Engl. J. Med.* 295, 1400 (1976).
- [21] Lieberman A. et al.: Studies on the antiparkinsonian efficacy of lergotrile. *Neurology* 25, 459 (1975).
- [22] Gerstenbrand F., P. Prosenz: Über die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Monoaminoxidasehemmern allein und in Kombination mit L-Dopa. *Praxis* 54, 1373 (1965).
- [23] Birkmayer W., L. Ambrozi et al.: Implications of combined treatment with »Madopar« and L-deprenil in Parkinson's disease. A long-term study. *Lancet* I, 439 (1977).
- [24] Birkmayer W., P. Riederer et al.: The potentiation of the anti-kinetic effect of L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, deprenil. *J. Neural Transm.* 36, 303 (1975).
- [25] Marsden C. D. et al.: Peripheral β -adrenergic receptors concerned with tremor. *Clin. Sci.* 33, 53 (1967).
- [26] Young R. R. et al.: Beta-adrenergic mechanism in action tremor. *New Engl. J. Med.* 293, 950 (1975).
- [27] Barcroft H., E. Peterson, R. S. Schwab: Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 2, 154 (1952).
- [28] Owen D. A. L., C. D. Marsden: Effect of adrenergic β -blockade on parkinsonian tremor. *Lancet* II, 1259 (1965).
- [29] Ambramsky O., A. Carmon, S. Lavy: Combined treatment of parkinsonian tremor with propranolol and Levodopa. *J. neurol. Sci.* 14, 491 (1971).
- [30] Thompson M. K.: Effect of oxprenolol on parkinsonian tremor. *Lancet* II, 388 (1972).
- [31] Kissel P., P. Tridon, J. M. André: Levopa-propranolol therapy in parkinsonian tremor. *Lancet* I, 403 (1974).
- [32] Gerstenbrand F., H. J. Hoppe, C. Kozma, J. Rainer: Behandlung des durch Parkinson'sche Krankheit bedingten Tremors mit Bupranolol. In: K. H. Rahn, A. Schrey: Betablocker, Urban und Schwarzenberg München, S. 65 (1978).
- [33] Shuster S. et al.: Melanocyte-stimulating hormone and parkinsonism. *Lancet* I, 463 (1973).
- [34] Kastin A. J., A. Barbeau: Preliminary clinical studies with L-prolyl-l-leucyl-glycine amide in Parkinson's disease. *Canad. med. Ass. J.* 107, 1079 (1972).
- [35] Gerstenbrand F., H. Binder et al.: Infusionstherapie mit MIF (Melanocyte Inhibiting Factor) beim Parkinson-Syndrom. *Wien. Klin. Wschr.* 87, 822 (1975).
- [36] Gerstenbrand F. et al.: Infusion therapy with MIF (melanocyte inhibiting factor) in Parkinson's disease. In: Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. (Editors): *Advances in Parkinsonism*, Basle Editiones Roche, p. 456 (1976).
- [37] Barbeau A.: Potentiation of L-dopa effect by intravenous L-prolyl-l-leucyl-glycine amide in man. *Lancet* II, 683 (1975).
- [38] Gerstenbrand F., W. Poewe, F. Aichner, C. Kozma: Clinical utilization of MIF-I. Vortrag, International Symposium. »Central nervous System Effects of Hypothalamic Hormones and other Peptides«. 1.-3. Mai, 1978.
- [39] Davis J., A. Dray: Substance P in the substantia nigra. *Brain Res.* 107, 623 (1976).
- [40] Kosterlitz H. W. (Ed.): *Opiates and endogenous opioid peptides*. Elsevier, Amsterdam, 1976, p. 57.
- [41] Hill R., D. Roemer: Einige pharmakodynamische Eigenschaften von Enkephalinen. Referat, 3. Jahresversammlung der Gesellschaft zum Studium des Schmerzes für Deutschland, Österreich und die Schweiz, Basel, 30. Juni-2. Juli 1978.
- [42] Binder H., F. Gerstenbrand, J. Grünberger, E. Gründig, H. Schubert: Erfahrungen mit einem L-Dopa-Retard-Präparat in der peroralen Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt* 47, 656 (1976).
- [43] Agid Y., P. Pollak, A. M. Bonnet, F. Lhermitte: Bromocriptine associated with a peripheral Dopamine blocking agent in the treatment of Parkinsonism. Vortrag, 6th International Symposium on Parkinson's Disease, Quebec, Canada, 24.-27. Sept. 1978.
- [44] Liebermann A. N., M. Kupersmith, J. Casson, R. Durso, S. H. Foo, M. Khayali, T. Tartaro: Bromocriptine and Lergotrile: comparative efficacy in Parkinson's Disease. Vortrag, 6th International Symposium on Parkinson's Disease, Quebec, Canada, 24.-27. Sept. 1978.
- [45] Gerstenbrand F., J. Rainer, W. Poewe: Influence of β -adrenergic blocking agents on rigidity and akinesia. Vortrag, 6th International Symposium on Parkinson's Disease, Quebec Canada, 24.-27. Sept. 1978.

Univ.-Prof. Dr. med. F. Gerstenbrand,
Dr. med. W. Poewe und Dr. med. J. Rainer
Univ.-Klinik, für Neurologie
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Sonderdruck aus

Pharmako- therapie

Zeitschrift für Klinik und Praxis



Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen