

## Melanozyteninhibierender Faktor in der Therapie des Parkinsonismus

F. GERSTENBRAND, W. POEWE, G. RANSMAYR,  
Innsbruck (Österreich)

### *Einleitung*

Die mögliche Rolle von Peptiden als Transmittermodulatoren im zentralen Nervensystem hat in den letzten 10 Jahren die neurobiochemische und neuropharmakologische Forschung zunehmend beschäftigt. Inzwischen gilt eine Reihe von Oligopeptiden als gesicherte oder wahrscheinliche Neurotransmitter oder Neuromodulatoren, ohne daß jedoch ihre mögliche pathophysiologische Rolle bei neurologischen Erkrankungen schon sicher abgeschätzt werden könnte. Die umfangreichsten klinisch-therapeutischen Ergebnisse betreffen allerdings eine Peptidsubstanz, deren Neurotransmitter- oder Neuromodulatorfunktion beim Menschen noch keineswegs als gesichert angesehen werden kann. Es handelt sich um das Tripeptid Prolyl-leucyl-Glycinamid (PLG-NH<sub>2</sub>), das 1971 von NAIR et al. (12) synthetisch dargestellt wurde und in vivo und in vitro hemmend auf die Freisetzung des melanozytenstimulierenden Hormons (MSH) wirkt (2), so daß es auch als melanozyteninhibierender Faktor (MIF) bezeichnet wurde. Tierexperimentelle Studien von PLOTNIKOFF und Mitarbeitern (13, 14, 15) konnten eine L-Dopa-potenzierende sowie Oxotremorin- und Deserpidin-antagonistische Wirkung von MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) auch bei hypophysektomierten Tieren nachweisen, so daß eine von der MSH-Hemmung unabhängige ZNS-Wirkung des Peptides angenommen werden mußte. Diese Befunde bildeten zusammen mit der Beobachtung erhöhter MSH-Plasmaspiegel beim Parkinson-Syndrom (16) sowie einer Verschlechterung von Parkinson-Symptomen durch MSH-Injektionen (5) die Grundlage für die Anwendung von MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) beim Parkinson-Syndrom.

KASTIN und BARBEAU (11) berichteten als erste über eine Verbesserung vor allem von Rigor und Tremor nach intravenöser Verabreichung von 20–40 mg MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) bei 8 Parkinson-Patienten. Später wurden positive Wirkungen von MIF auf das Parkinson-Syndrom auch von FISCHER et al. (6) und CHASE et al. (3) mitgeteilt.

## *Eigene Ergebnisse*

In unserer eigenen Arbeitsgruppe verabreichten wir MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) erstmals in höheren Dosen von 400 mg täglich als 24-Stunden-Dauertropf-Infusion bei 10 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom verschiedenen Schweregrades (7, 8). In dieser ersten Untersuchung wurde MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) als Monotherapie über 10 Tage verabreicht und die Wirksamkeit anhand einer erweiterten Webster-Rating-Skala, einer Schwestern-Rating-Skala, von Schriftproben und psychologischen Tests beurteilt. Bei allen 9 Patienten, die die Behandlung beendeten, konnte eine globale klinische Verbesserung erfaßt werden, die in 2 Fällen als gering, in 2 Fällen als mäßig und in 5 Fällen als deutlich einzustufen war (s. Tab. 1). Die deutlichsten Verbesserungen betrafen Rigor und Akinese, etwas weniger den Tremor. Bemerkenswert war ein stimmungsaufhellender Effekt der Behandlung mit MIF bei 5 Patienten. In einem 4wöchigen Nachbeobachtungszeitraum überdauerte der positive Behandlungseffekt bei 8 Patienten die 10tägige Therapie mit MIF ohne zusätzliche Gabe von Antiparkinsonmitteln, wobei 5 Patienten noch nach 4 Wochen einen gegenüber dem Ausgangswert verbesserten Parkinson-Status aufwiesen. Nach Einsetzen klinischer Verschlechterung wurden bei 3 Patienten zweimal 200 mg MIF täglich als Bolusinjektion verabreicht, womit die ursprüngliche Verbesserung nach 3–5 Tagen wieder erreicht werden konnte (Abb. 1).

Ziel einer zweiten Studie mit MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) war es, die von BARBEAU (1) berichtete L-Dopa-Potenzierung in einer Kombinationsbehandlung zu untersuchen (9). 7 Parkinson-Patienten mit einer L-Dopa-Vorbehandlung von mind. 6 Monaten (durchschnittlich 3,2 Jahre) in einer Dosis zwischen 400 und 750 mg L-Dopa erhielten über 10–15 Tage 400 mg oder zweimal 200 mg MIF i. v. als Bolusinjektion zusätzlich zur bisherigen Therapie. Bei allen Patienten konnte eine zusätzliche Verbesserung der Parkinson-Symptome festgestellt werden, wobei Rigor und Akinese wiederum etwas besser als der Tremor beeinflusst wurden (s. Abb. 2). Beachtenswert war der Zeitverlauf der MIF-Wirkung im motorischen Test. Die Wirkung war ca. 1 Stunde nach der Injektion maximal ausgeprägt, über 3–4 Stunden anhaltend, um dann langsam nachzulassen. Im Beispiel der Abb. 3 lag der Testscore noch nach 24 Stunden 20% über dem Ausgangsniveau. Auch in dieser zweiten klinischen Studie mit MIF wurde als Nebeneffekt eine Stimmungsaufhellung beobachtet, während unerwünschte Nebenwirkungen ausblieben.

TABELLE 1. Zusammenstellung der Behandlungsergebnisse mit PLG-NH<sub>2</sub> (MIF) 400 mg als 24-h-Dauertropfinfusion bei 10 unbehandelten Parkinson-Patienten (aus 8).

Patienten- zahl	Initialen	Alter	Geschlecht	Diagnose	Schweregrad vor nach Behandlung						allgemeine klinische Besserung %	psychischer Zustand vor nach Behandlung		Depot- Wirkung	Bemerkungen
					A	R	T	A	R	T					
1	F. R.	47	M	P. a.	3	3	0	1	1	0	75	D	N	+	-
2	J. F.	67	M	P. a.	3	3	3	1	2	2	50	D	N	±	-
3	J. K.	61	M	P. a./T	1	1	3	0	0	2	75	D	Hm	+	eine 2. Behand- lungsrunde hatte denselben Effekt
4	E. W.	70	M	P. a.	1	3	2	0	2	1	50	N	N	+	eine i. v. Verabrei- chung hatte die gleiche Wirkung
5	J. D.	66	M	P. a.	4	4	1	3	3	1	25	D	N	-	-
6	P. K.	62	W	P. a.	3	3	0	1	2	0	75	N	N	+	-
7	M. S.	67	W	P. a./T	2	2	3	2	2	3	0	D	D	-	Unterbrechung der Studie. Der Patient lehnt die weitere Be- handlung ab
8	L. H.	64	M	P. a.	1	2	1	0	1	0	75	N	N	+	-
9	Th. Z.	60	M	P. a.	2	2	2	1	1	1	75	D	N	+	-
10	B. S.	68	W	P. a./T	2	1	4	1	1	3	25	D	D	±	rasche Verschlechte- rung des Tremors nach Einstellung der Therapie

Psychologische Zustände: D = depressiv, N = normal, Hm = hypomanisch, P. a. = Paralysis agitans, A = Akinese, T = Tremor, R = Rigidität, M = männlich, W = weiblich

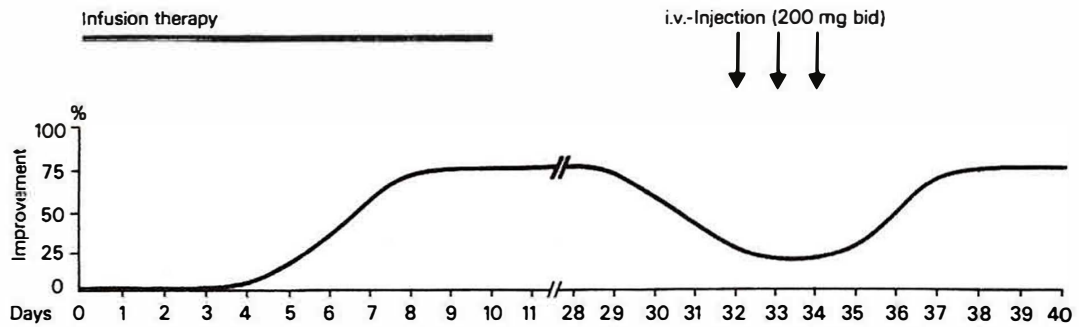


Abbildung 1. »Depot-Effekt« von PLG-NH<sub>2</sub> (MIF) bei einem 47-jährigen Parkinson-Patienten nach 10-tägiger Behandlung mit täglich 400 mg als 24h-Dauertropfinfusion (aus 8).

### Diskussion

Die eigenen Untersuchungen und die Berichte anderer Autoren dokumentieren übereinstimmend eine positive Wirkung von intravenös verabreichtem MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) auf die Symptomatik des Parkinson-Syndroms. Diese Wirkung kommt sowohl in einer Monotherapie mit MIF zum Ausdruck (3, 6, 7, 8, 10, 11) als auch in der Potenzierung der Effektivität einer vorbestehenden L-Dopa-Therapie (1, 9, 10). Der MIF-Effekt überdauerte die 24-Stunden-Grenze nach einer einmaligen Gabe (7, 8, 9, 11, 15), was bei der sehr kurzen Halbwertszeit des Peptides besonders beachtenswert ist. Als durchaus erwünschter Nebeneffekt einer MIF-Behandlung ist eine stimmungsaufhellende Wirkung sowie eine Vigilanzsteigerung wiederholt dokumentiert worden (6, 7, 8, 9, 10, 17), wohingegen unerwünschte Nebenwirkungen derzeit zu vernachlässigen sind.

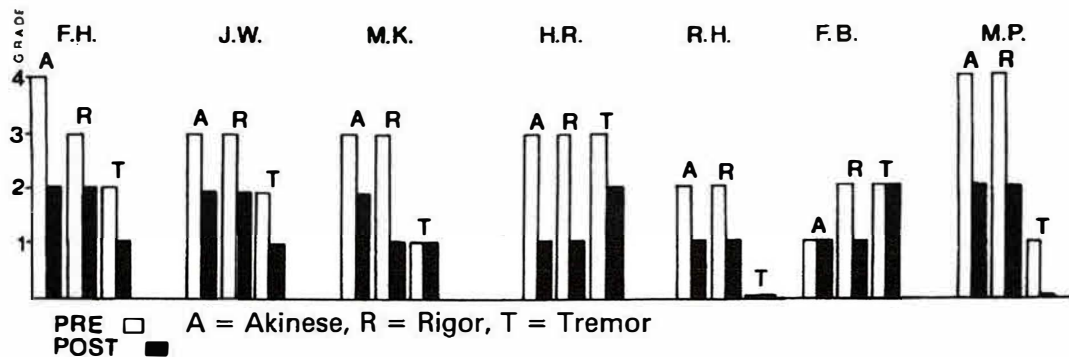


Abbildung 2. Behandlungsergebnisse mit PLG-NH<sub>2</sub> (200 mg/d) in Kombination mit einer vorbestehenden L-Dopa-Therapie bei 7 Parkinson-Patienten (aus 9).



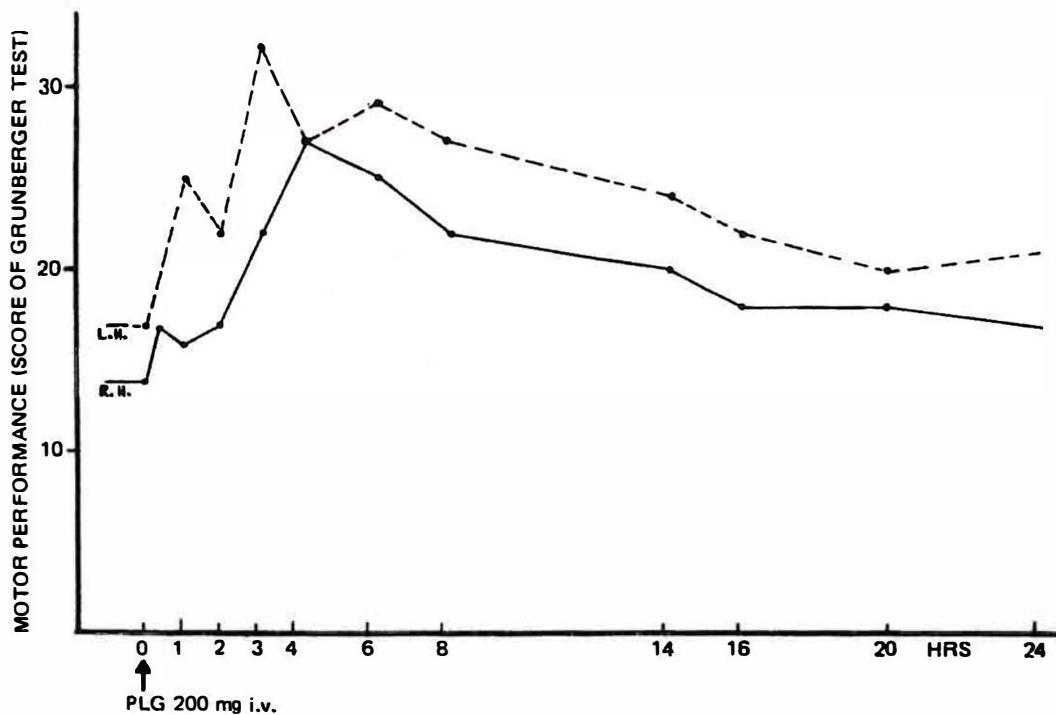


Abbildung 3. Zeitverlauf der L-Dopa-potenzierenden Wirkung einer einmaligen i. v. Injektion von 200 mg PLG-NH<sub>2</sub> bei einer 61jährigen Parkinson-Patientin (L-Dopa-Substitutionsbehandlung und mit 4 × 125 mg Madopar) im Feinmotoriktest nach GRÜNBERGER (L. H. = linke Hand; R. H. = rechte Hand).

Der Wirkungsmechanismus von MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) beim Parkinson-Syndrom ist ungeklärt, eine postsynaptische Wirkung, vielleicht über die Modulation von Dopamin-Rezeptoren scheint derzeit am wahrscheinlichsten. In diesem Zusammenhang ist der Nachweis spezifischer Bindungsstellen für PLG-NH<sub>2</sub> im Striatum der Ratte von besonderem Interesse (4).

Wenn trotz der zahlreichen positiven klinischen Erfahrungen MIF (PLG-NH<sub>2</sub>) noch nicht zu einem Parkinson-Therapeutikum geworden ist, dürfte dies in erster Linie am Fehlen oral wirksamer Analoga liegen.

## LITERATUR

- (1) BARBEAU, A.: Potentiation of Levodopa effect by intravenous L-prolyl-l-leucyl-glycine-amide in man. *Lancet* II/1975, 683-684.
- (2) CELIS, M. E., S. TALEISNIK, R. WALTER: Regulation of formation and proposed structure of the factor inhibiting the release of melanocyte-stimulating hormone. *Proc. natn. Acad. Sci.* 68: 1428-1433 (1971).

- (3) CHASE, T. N., A. C. WOODS, M. A. LIPTON, C. E. MORRIS: Hypothalamic releasing factors and Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 31: 55-56 (1974).
- (4) CHIU, S., Y. W. WONG, R. MISHRA: Characteristics of L-leucyl-glycineamide (PLG) binding in mammalian brain. *Can. Fed. Biol. Sci.* 23: 165 (1980).
- (5) COTZIAS, G. C., M. H. VAN WOERT, L. M. SCHIFFER: Aromatic amino acids and modifications of Parkinsonism. *New Engl. J. Med.* 276: 374-379 (1967).
- (6) FISCHER, P.-A., E. SCHNEIDER, P. JACOBI, H. MAXION: Effect of melanocyte-stimulating hormone-release inhibiting factor (MIF) in Parkinson's syndrome. *Eur. Neurol.* 12: 360-368 (1974).
- (7) GERSTENBRAND, F., H. BINDER, C. KOZMA, St. PUSH, Th. REISNER: Infusions-therapie mit MIF (Melanocyte Inhibiting Factor) beim Parkinson-Syndrom. *Wien. klin. Wschr.* 87: 822-823 (1975).
- (8) GERSTENBRAND, F., H. BINDER, J. GRÜNBERGER, C. KOZMA, St. PUSCH, Th. REISNER: Infusion therapy with MIF (Melanocyte Inhibiting Factor) in Parkinson's disease. In: *Advances in Parkinsonism*, edited by W. BIRKMAYER and O. HORNYKIEWICZ. Editiones «Roche» Basle, 1976, pp. 456-461.
- (9) GERSTENBRAND, F., W. POEWE, F. AICHNER, C. KOZMA: Clinical utilization of MIF-I. In: *Central nervous system, effects of hypothalamic hormones and other peptides*, edited by COLLU et al., Raven Press, New York, 1979, pp. 415-426.
- (10) GONCE, M., A. BARBEAU: Essais physiologiques avec le M.I.F.-I. dans la maladie de Parkinson. *Revue neurol.* 134: 141-150 (1978).
- (11) KASTIN, A. J., A. BARBEAU: Preliminary clinical studies with L-prolyl-l-leucyl-glycineamide in Parkinson's disease. *Canad. med. Ass. J.* 107: 1079-1081 (1972).
- (12) NAIR, R. M. G., A. J. KASTIN, A. V. SCHALLY: Isolation and structure of hypothalamic MSH release-inhibiting hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43: 1376-1381 (1971).
- (13) PLOTNIKOFF, N. P., A. J. KASTIN, M. S. ANDERSON, A. V. SCHALLY: Dopa potentiation by a hypothalamic factor, MSH release-inhibiting hormone (MIF). *Life Sci.* 10: 1279-1283 (1971).
- (14) PLOTNIKOFF, N. P., A. J. KASTIN, M. S. ANDERSON, A. V. SCHALLY: Deserpidine antagonism by a tripeptide, L-prolyl-l-leucyl-glycineamide. *Neuroendocrinology* 11: 67-71 (1973).
- (15) PLOTNIKOFF, N. P., A. J. KASTIN: Oxotremorine antagonism by prolyl-leucyl-glycine-amide administered by different routes and with several anticholinergics. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2: 417-419 (1974).
- (16) SHUSTER, S., A. J. THODY, S. K. GOOLAMALI, J. L. BURTON, N. PLUMMER, D. BATES: Melanocyte-stimulating hormone and Parkinsonism. *Lancet* I/1973, 463-464.
- (17) SCHNEIDER, E., P.-A. FISCHER, P. JACOBI, W. REH: Der Einfluß von MIF (Melanozyteninhibierender Faktor) auf Psychomotorik und Stimmungsverhalten von Parkinsonkranken. *Arzneim.-Forsch.* 28: 1296-1297 (1978).

WISSENSCHAFTLICHER DIENST

«ROCHE»

# Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Parkinsonismus

13. Zentraleuropäisches Neurologisches  
Symposion Heidelberg

23.-25. Juni 1983

Herausgegeben von

Prof. Dr. H. GÄNSHIRT

unter Mitarbeit von Dr. P. BERLIT und Dr. G. HAACK

Neurologische Klinik,  
Klinikum der Universität Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder anderem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

©1983, Editiones «Roche», Basel,  
Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen

Satz, Druck und Einband: Mayr Miesbach, Druckerei und Verlag GmbH

ISBN 3-88878-013-6

EDITIONES «ROCHE»