

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke)  
und der Neurologischen Abteilung  
des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz  
(Vorstand: Prim. Doz. Dr. W. Birkmayer)

## Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese

Von W. Birkmayer und O. Hornykiewicz

Rigor, Tremor und Akinese stellen die Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms dar. Während der Rigor durch vielerlei Medikamente gut zu beeinflussen ist, der Tremor mit atropinähnlich wirkenden Stoffen einigermaßen beruhigt werden kann, stellte die Akinese therapeutisch ein bisher unlösbares Problem dar. Als wir vor 6 Jahren von M. Bleuler die Reserpintherapie der Chorea übernahmen, sahen wir bei Ueberdosierung das bekannte Parkinson-Syndrom auftreten. Da Reserpin unter anderem auch Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin) freisetzt, versuchten wir in der Folge durch Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn und Liquor von Parkinson-Kranken Anhaltspunkte für den Serotoninstoffwechsel bei dieser Erkrankung zu gewinnen. Trotz eines negativen Resultates dieser Untersuchung, bestärkte uns ein klinisches Experiment in der Auffassung, daß beim Parkinsonismus eine Störung des Serotoninstoffwechsels vorliegen könnte. Wir injizierten versuchsweise einem Parkinson-Kranken im Blickkrampf 25 mg Marsilid (= Iproniazid, ein Hemmer der Monoaminoxidase) intravenös. Das Resultat war, daß der Blickkrampf, der bei diesem Patienten gewöhnlich nur einige Stunden anhielt, nach der Injektion von Marsilid 3 Tage in bedrohlicher Stärke andauerte. Da also Stoffe, die den Stoffwechsel des Serotonins (und anderer Amine) beeinflussen (Reserpin, Marsilid), klinisch einen deutlichen Einfluß auf das Krankheitsbild des Parkinsonismus ausübten, waren wir von der Bedeutung dieser Amine für diese Erkrankung überzeugt. Damals schon wurde auch vorgeschlagen (durch W. B. 1958), das Verhalten des Serotonins im Gehirn von Parkinson-Kranken zu untersuchen, was jedoch zu jener Zeit aus technischen Gründen nicht unternommen werden konnte.

Als nun im Jahre 1959 Bertler und Rosengren zeigen konnten, daß Dopamin (3-Hydroxytyramin), das als die unmittelbare Vorstufe des Noradrenalins seit längerer Zeit bekannt war, im Gehirn von Tieren eine sehr spezifische, sich fast ausschließlich auf die Kerne des Neostriatums beschränkende Verteilung besitzt, hat der eine von uns (O.H.) vorgeschlagen, die Verteilung dieses Amins im Gehirn normaler und parkinsonkranker Menschen zu untersuchen. Diesem Vorschlag lag der Gedanke zugrunde, daß die spezifische Verteilung des Dopamins in den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems möglicherweise Ausdruck einer spezifischen Funktion des Dopamins in diesen Zentren ist. Die Parkinson-Krankheit mit ihren bekannten Störungen des extrapyramidalen Systems schien daher besonders geeignet, die Bedeutung des Gehirndopamins zu studieren. Neben dem Verhalten des Dopamins wurde auch die Verteilung des Noradrenalins und schließlich auch die des Serotonins untersucht. Diese Untersuchungen (Ehringer und Hornykiewicz 1960; Bernheimer, Birkmayer und Hornykiewicz 1961) ergaben, daß beim Parkinsonismus (Morbus Parkinson, postencephalitischer Parkinsonismus) die Konzentration von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im Gehirn stark vermindert ist; besonders stark nimmt aber die Konzentration des Dopamins im Nucleus caudatus und im Putamen ab. (Auch im Harn von Parkinson-Kranken nimmt die Konzentration des Dopamins im Vergleich zu Kontrollen ab [Barbeau, Murphy und Sourkes 1961].)

Auf diesen Ergebnissen basierend schlug der eine von uns (O.H.) vor, in einer Serie von Versuchen Parkinson-Kranken L-3,4-Dioxyphenylalanin (= L-DOPA), die unmittelbare Vorstufe des Dopamins, zu verabreichen. Dopamin selbst dringt wegen des Nichtüberschreitens der Blut-Hirn-

Schranke kaum ins Gehirn ein, während L-DOPA, das die Blut-Hirn-Schranke leicht passiert, im Gehirn leicht zu Dopamin dekarboxyliert wird; auf diese Weise wurde versucht, die erniedrigte Dopaminkonzentration im Gehirn der Parkinson-Kranken zu erhöhen. Degkwitz, Frowein, Kulenkampf und Mohs hatten 1960 bei Geisteskranken und beim Normalen L-DOPA intravenös verabreicht und — wie aus Tierversuchen bekannt (Carlsson, Lindquist und Magnusson (1957) — unter anderem zeigen können, daß die sedierende Wirkung von Reserpin durch L-DOPA wirkungsvoll aufgehoben wurde. Die Autoren gaben 50 bis 350 mg intravenös, wobei als Nebenerscheinungen meist Uebelkeit, Herzklopfen, Schweißausbruch, Angstgefühl und Erbrechen auftraten.

Wir lösten, wie Degkwitz und Mitarbeiter, L-DOPA in siedend heißer physiologischer NaCl-Lösung und injizierten 50, 100 bzw. 150 mg langsam intravenös. Das Patientengut bestand sowohl aus leichteren als auch schwereren Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus und Morbus Parkinson. Der Effekt einer einmaligen intravenösen L-DOPA-Gabe beim Parkinson-Syndrom bestand, kurz gesagt, vor allem in einer gänzlichen Aufhebung bzw. wesentlichen Verringerung der Akinese. Patienten, die sich aus dem Liegen nicht aufsetzen, aus dem Sitzen nicht aufstehen, vom Stehen nicht zum Gehen starten konnten, brachten diese Leistungen nach L-DOPA-Gaben leicht zustande. Sie gingen mit normalen Mitbewegungen, konnten sogar laufen und springen. Die stimmlose, aphonische Sprache mit der durch Palilalie undeutlichen Artikulation, wurde wie beim Normalen kräftig und deutlich. Die Patienten waren kurzfristig imstande, motorische Leistungen auszuführen, die mit keinem anderen Medikament vorher in annäherndem Ausmaß erreicht wurden. Dieser DOPA-Effekt erreichte innerhalb von 2 bis 3 Stunden seinen Höhepunkt und hielt in verringertem Ausmaß 24 Stunden an. Bei einzelnen Patienten, insbesondere bei den leichteren Fällen, blieb eine flüssigere Spontanmotorik auch länger bestehen. Wir sahen diesen Effekt bisher bei allen untersuchten Parkinson-Kranken (20 Fälle), jedoch in verschiedenem Grade; am geringsten war der Effekt beim arteriosklerotischen Parkinson. Der DOPA-Effekt selbst war dosisabhängig; 50 mg hatten die geringste, 150 mg die stärkste Antiakinesewirkung. Als Nebenwirkung trat bei zu rascher Injektion und bei höherer Dosierung (150 mg) Schweißausbruch und Erbrechen auf. Der Blutdruck stieg durchschnittlich um 10 bis 20 mm Hg, die Herzfrequenz um etwa 10 Schläge pro Minute an. Eine zusätzliche Injektion von 300 mg Vitamin B<sub>6</sub> bzw. 1000 mg Vitamin C erbrachte keine Steigerung des Effektes. Vorbehandlung der Patienten mit einem Monoaminoxidasehemmer (Marplan — Hoffmann-La Roche) verstärkte und verlängerte den Antiakineseeffekt des L-DOPA sehr deutlich. Barbeau und Sourkes (1961) und Barbeau (1961) haben gefunden, daß durch perorale chronische Gabe von L-DOPA der Parkinson-Rigor günstig beeinflusst werden kann. Bei der von uns angewandten Methode einer einmaligen intravenösen Gabe von L-DOPA konnten wir keinen nennenswerten Einfluß von L-DOPA auf den Rigor beobachten.

**Zusammenfassung:** Auf Grund der Untersuchungen von Hornykiewicz und Mitarbeitern, die im Nucleus caudatus und Putamen von Parkinson-Kranken einen besonders starken Mangel an Dopamin erbrachten, wurde bei solchen Patienten das die Blut-Hirn-Schranke leicht passierende L-DOPA, die unmittelbare Vorstufe von Dopamin, intravenös injiziert (50 bis 150 mg). Das Resultat bestand in einer völligen Aufhebung bzw. Verringerung der Akinese. Dieser DOPA-Effekt dauerte etwa 3 Stunden in voller Stärke an und verschwand dann nach und nach meist innerhalb von 24 Stunden. Er konnte beliebig oft, und durch gleiche Dosen in gleicher Stärke, reproduziert werden. Rigor und Tremor wurden nach unseren bisherigen Erfahrungen durch eine einmalige Gabe nicht nennenswert beeinflusst. Dieser DOPA-Effekt der vorübergehenden Aufhebung der Akinese ist zweifellos Ausgangspunkt für eine rationelle Therapie dieses Zustandsbildes, wenn es gelingt, diesen Effekt langfristiger zu

gestalten. Eine Kombination mit Monoaminoxidasehemmern erscheint hierbei aussichtsreich.

Anmerkung bei der Korrektur: Versuche mit 5-Hydroxytryptophan, der Vorstufe von Serotonin, weisen darauf hin, daß auch dem Gehirnserotonin beim Parkinson-Syndrom eine — noch näher zu definierende — Rolle zukommt. Nach unseren vorläufigen Befunden scheint jedenfalls auch die intravenöse Injektion von 5-Hydroxytryptophan zu einer Besserung gewisser Ausfallserscheinungen des Parkinsonismus zu führen.

Literatur: Barbeau, A.: VIIIth International Congress of Neurology, Rome, Sept. 1961. — Barbeau, A., Murphy, G. F. und Sourkes, T. L.: Science, 133 (1961), S. 1706. — Barbeau, A. und Sourkes: Persönliche Mitteilung. — Bernheimer, H., Birkmayer, W. und Hornykiewicz, O.: Klin. Wschr., 39 (1961), 1056. — Bertler, A. und Rosengren, E.: Experientia, 15 (1959), S. 10. — Carlsson, A., Lindquist, M. und Magnusson, T.: Nature, 180 (1957), S. 1200. — Degkwitz, R., Frowein, R., Kulenkampff, C. und Mohs, U.: Klin. Wschr., 33 (1969), S. 120. — Ehringer, H. und Hornykiewicz, O.: Klin. Wschr., 33 (1960), S. 1236.

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals  
(Vorstand: Prof. Dr. H. Siedek)

## Beitrag zum Wirkungsmechanismus und zur Indikationsstellung einer Persantinbehandlung

Von H. Hammerl und H. Siedek

Mit 1 Abbildung

Der fließende Uebergang der klinischen Erscheinungsformen der Koronarerkrankungen, von der Angina pectoris ambulatoria ohne wesentlichen anatomischen Befund bis zum Koronarinfarkt mit letalem Ausgang, zwingt zu einer, dem jeweiligen Fall angepaßten individuellen Beurteilung und Therapie. Dazu kommt, daß in ätiologischer Hinsicht im Einzelfall humorale und nervöse Faktoren von der gleichen ursächlichen Bedeutung sein können wie stenosierende Prozesse an den Koronarien selbst. Weiters ist bekannt, daß auch vegetative Funktionsstörungen oder neuroreflektorische Vorgänge, welche meist als Begleit- und Folgezustände der Koronarerkrankungen aufgefaßt werden, das primäre Krankheitsgeschehen darstellen und zu anatomischen Veränderungen am Herz führen können. Erwähnt sei auch die Rolle des Blutdruckes, da die Erfahrung am Krankenbett zeigt, daß im Gegensatz zu früheren Lehrmeinungen gerade hypotone Regulationslagen Angina pectoris-Anfälle und Koronarthrombosen auslösen können. Berücksichtigt man, daß der Konstitutions-typ und die jeweilige vegetative Ausgangslage für den Ablauf des Krankheitsgeschehens von Bedeutung sind, kann man ermessen, daß sowohl die Behandlung als auch die Beurteilung des therapeutischen Effektes auf Schwierigkeiten stoßen kann.

Gewisse Rückschlüsse über die therapeutische Wirkung koronarweiternder Substanzen können aus den Ergebnissen von Tierversuchen, welche sich meist mit der Herzleistung, der Durchblutung des Herzmuskels und dem Sauerstoffverbrauch desselben beschäftigen, abgeleitet werden. Schwieriger in Durchführung und Beurteilung sind Untersuchungen über den Herzstoffwechsel bzw. über die Zellatmung des Herzmuskels.

Eine Reihe derartiger Berichte liegen von dem als Persantin in den Handel gebrachten 2,6-Bis-(diäthanolomino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)-pyrimidin, welches inzwischen auch therapeutisch auf breiter Basis Verwendung findet, vor. So berichtet Thorn über den Schutz der Glykogenreserve des Herzmuskels, welche sonst bei Anoxieversuchen im Tierexperiment besonders stark abfällt, durch Persantingaben. Die Aufhebung des anoxischen Herzstillstandes mit voller rhythmischer Kontraktionsfähigkeit am Vorhof des Meer-schweinchenherzens unter Persantin wird von Siess auf die Erhaltung bzw. Restitution der Vorräte an energiereichem Phosphat, wobei das Pyrimidopyrimidin-Derivat vom Myokard als energieliefernder Wasserstoffakzeptor verwendet werden kann, zurückgeführt. Eine Steigerung der Myokard-durchblutung nach Persantingaben konnten neuerdings Hensel und Mitarbeiter bei Katzen mittels Wärmeleitsonde nachweisen.

In Bestätigung dieser Tierversuche fanden Knipping und Mitarbeiter bei Verabreichung dieses Pyrimidopyrimidin-Derivates als Ausdruck einer vermehrten Koronardurchblutung einen Anstieg des Sauerstoffgehaltes im Koronar-venenblut sowie eine signifikante Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme, welche von den Autoren auf eine Besserung der Herzleistungsbreite zurückgeführt wird. Auch Peel und Mitarbeiter beobachteten einen dosisabhängigen, selektiv koronarweiternden Effekt von Persantin bei intravenöser Applikation.

Bei Patienten mit pektangiosen Beschwerden konnte Greif die sonst bei Durchführung des Master-Testes auftretende Vermehrung der Katecholamine durch Gaben von Persantin verhindern. Eine durch Herzdekomensation hervorgerufene Erhöhung der Brenztraubensäurewerte im Serum zeigte nach Persantingaben eine deutliche Tendenz zur Verminderung. Bei Bestimmung der physikalischen Kreislaufgrößen (Brömser-Ranke) kommt es nach eigenen Beobachtungen (Hammerl, Klein, Pichler) zu einer von Dosierung und Ausgangslage abhängigen Beeinflussung des Herzminuten- und Schlagvolumens.

In den letzten Jahren haben die Fermentbestimmungen für die klinische Diagnostik der Koronarerkrankungen eine zunehmende Bedeutung erfahren. Wenn auch die anfänglichen Erwartungen nicht voll erfüllt worden sind, so geben diese Untersuchungen doch eine gewisse Auskunft über pathologische Veränderungen am Herzmuskel. So hat Wollheim darauf hingewiesen, daß man auf Grund der Befunde von Cain Fermentanomalien schon bei leichtesten Graden hypoxämischer Zellschädigungen, welche sich an den Mitochondrien abspielen, finden kann. Man müßte auch bei der sogenannten unkomplizierten Angina pectoris mit solchen, auf wenige Zellen oder Zellgruppen beschränkte Fermentverschiebungen rechnen. Wir selbst konnten bei Patienten mit ausgeprägten Koronarinsuffizienzkurven im Ekg bei künstlichen Fieberstößen ausgeprägte, kurz dauernde Anstiege der Serumtransaminase beobachten (Hammerl und Pichler). Bei Probanden mit normalem Ekg bleiben diese Fermentveränderungen aus. Da in allen Fällen, also auch bei extrem hohen Anstiegen, 10 Stunden nach Verabfolgung der pyrogenen Substanzen die Ausgangswerte wieder erreicht wurden, kann man Nekrosen des Herzmuskels als Ursache der beschriebenen Fermentschwankungen ausschließen. Auf Grund der von uns gefundenen Abhängigkeit der Fermentanstiege von der Koronardurchblutung muß man annehmen, daß bei einer bereits bestehenden schlechten Versorgung des Herzmuskels ein gewisser Reiz bzw. eine Blockierung des Zellstoffwechsels vorliegt (Brunns), wodurch im Fieber besonders ausgeprägte SGOT-Anstiege auftreten. Es scheinen demnach gewisse pathologische-anatomische Veränderungen am Herzen nötig, um die erwähnten Fermentschwankungen auszulösen, wobei für die Regulation der lokale Reiz einer bestehenden Hypoxämie, welche im Fieber sich noch verstärkt wird, eine Rolle spielt. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß auch von Tierversuchen her akute Fermentanstiege mit einer raschen Rückkehr zu den Ausgangswerten bei Sauerstoffmangel und orthostatischem Kollaps bekannt sind (Gerlach). Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen Koronardurchblutung und Fermentanstieg veranlaßten uns, gleichzeitig mit den pyrogenen Substanzen, Persantin, dessen koronarweiternder Effekt eingangs besprochen wurde, zu verabreichen.

Versuchs-anordnung: Nach Abnahme des Blutes für den Ausgangswert der SGOT von nüchternen Patienten wurden 0,2 g Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi (Pyrexal) bzw. 2 ml einer pyrogenen Substanz pflanzlichen Ursprungs (Chargenbezeichnung RF 2077, Dr. W. Schwabe, Karlsruhe) intravenös verabreicht. Die weiteren Blutabnahmen fanden nach 1, 2, 4, 6, 8 und 10 Stunden statt. Die Bestimmung der SGOT erfolgte nach der Methode von Karmen, Wroblewsky und La Due. 5 bis 5 Tage später folgte ein neuerlicher Fieberstoß, wobei 1 Stunde nach Applikation der pyrogenen Substanz 1 Ampulle Persantin intravenös verabreicht wurde.