

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. BRÜCKE) und der Neurologischen Abteilung der Stadt Wien-Lainz (Vorstand: Doz. Dr. W. BIRKMAYER)

## **Der L-Dioxyphenylalanin (=L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese**

Von

**W. BIRKMAYER und O. HORNYKIEWICZ**

*(Eingegangen am 21. Juli 1962)*

Die Akinese stellt neben Rigor und Tremor ein Kardinalsymptom des Parkinson-Syndroms dar. Wenn man die klinisch wahrnehmbaren Phänomene ganz allgemein in Plus- und Minussymptome einteilt — womit man nur ihre Position in einem Koordinatensystem wiedergibt, aber nichts über die Genese des Symptoms oder seine topische Zuordnung aussagt —, so stellt die Akinese ein klassisches Beispiel für ein Minussymptom dar. Andere Symptome des Parkinsonismus, wie Rigor, Tremor, Blickkrämpfe, Speichelfluß, Talggesicht, Schweißausbrüche, gesteigerter Freßtrieb, dranghafte Affekthandlungen, sind demgegenüber zweifellos Plussymptome. Im europäischen Schrifttum wird die Akinese von allen Experten — von KLEIST (1918), FOERSTER (1921), GAMPER (1936), BOSTROEM (1939) bis HASSLER (1953) — als ein spezifisches Phänomen vom Parkinson-Rigor getrennt. Diese Unterscheidung ist wichtig, denn trotz mancher Wechselwirkungen zwischen Rigor und Akinese verhalten sich die beiden Phänomene auch therapeutisch different. Während es oft gelingt, durch medikamentöse oder operative Eingriffe den Rigor günstig zu beeinflussen, stand man der Akinese bisher ziemlich hilflos gegenüber.

Die Beobachtung, daß Reserpin beim Menschen zu einem parkinson-ähnlichen, betont hypokinetischen Zustandsbild führt, hat in letzter Zeit den eigentlichen Anstoß zu klinischen, experimentell-pharmakologischen und biochemischen Studien über das Parkinson-Problem gegeben.

Reserpin entleert nicht nur die peripheren Organe, sondern auch das Gehirn von ihrem Noradrenalin und Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin)-Gehalt (HOLZBAUER u. VOGT 1956; PLETSCHER, SHORE u. BRODIE 1956). Ein Versuch, mit dem Serotonin-Antagonisten LSD 25 die Plus-Symptomatik des Parkinson-Syndroms zu beeinflussen, ergab eine Besserung des Rigors und Tremors erst bei einer Dosierung, die schon halluzinogen wirkte (BIRKMAYER 1958). Als ein anderes körpereigenes Amin, das Dopamin (= 3-Hydroxytyramin), welches in der Synthese des Noradrenalins seine unmittelbare Vorstufe darstellt, im tierischen Gehirn entdeckt (MONTAGU 1957) und seine Freisetzung durch Reserpin nachgewiesen wurde (CARLSSON,

LINDQUIST, MAGNUSON u. WALDECK 1958) und kurz darauf BERTLER u. ROSENGREN (1959) die nahezu ausschließliche Lokalisation dieses Amins im Neostriatum aufzeigen konnten, wendete sich das Interesse diesem Stoff zu. Denn die spezifische Lokalisation des Dopamins in den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems und sein Verschwinden nach Reserpingaben, legte die Vermutung nahe, daß beim Parkinsonsyndrom mit seiner extrapyramidalen Symptomatik eine Störung des Dopaminstoffwechsels im Gehirn vorliegen könnte. Untersuchung des Dopamingehaltes im Gehirn normaler und parkinsonkranker Patienten ergab tatsächlich einen erheblichen Dopamin-Mangel im Neostriatum von Patienten, die an Morb. Parkinson und postencephalitischem Parkinsonismus erkrankt waren (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960). Es konnte darüber hinaus festgestellt werden, daß die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin im Gehirn von Parkinsonkranken ebenfalls herabgesetzt ist, allerdings bei weitem nicht so stark wie die des Dopamins (BERNHEIMER, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1961). Der Vorschlag des einen von uns (HORNYKIEWICZ), die Parkinson-Symptomatik durch Erhöhung der Dopamin-konzentration im Gehirn der Erkrankten günstig zu beeinflussen, führte zu einem positiven Ergebnis: i.v. Injektion der Dopaminvorstufe L-Dioxyphenylalanin (= L-DOPA), das im Gegensatz zu Dopamin leicht ins Gehirn eindringt, hatte bei parkinsonkranken Patienten einen prompten Anti-Akinese-Effekt zur Folge (BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1961<sup>1</sup>).

Von diesem L-DOPA-Effekt bei der Parkinson-Akinese ausgehend, haben wir eine eingehendere experimentelle Studie zur Klärung des Wirkungsmechanismus dieses Effektes und Feststellung seiner praktischen Anwendbarkeit unternommen. Darüber soll im folgenden berichtet werden.

### Ergebnisse

Zu den folgenden Untersuchungen wurden stationäre Patienten, die entweder an Morb. Parkinson oder postencephalitischem Parkinsonismus erkrankt waren, herangezogen. Während der Versuchsdauer wurde bei allen Patienten die übliche Anti-Parkinson-Therapie, die sich vor allem gegen Rigor und Tremor richtet, aufrechterhalten. Sämtliche Ergebnisse sind in der Tabelle (S. 562) übersichtlich dargestellt.

**L-DOPA-Effekt bei der Parkinson-Akinese.** Die Wirkung von i.v. appliziertem L-DOPA auf die Parkinson-Akinese wurde bereits kurz beschrieben (BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1961). 50—100 mg L-DOPA, am verträglichsten als i.v. Infusion in 200 ml physiolog. Kochsalzlösung, zeigten einen bei gleichen Patienten stets reproduzierbaren, bei verschiedenen Patienten in verschiedenen Graden und verschiedener Dauer auftretenden kinetischen Effekt. Patienten, die nicht in der Lage waren, sich ohne Hilfe aus dem Liegen aufzusetzen, aus dem Sitzen aufzustehen oder die vom Stehen nicht zum Gehen starten konnten, brachten diese Leistungen nach L-DOPA leichter, meist ohne fremde Hilfe, zustande. Die Mimik und die Mitbewegungen kehrten wieder, die aphonische und

<sup>1</sup> Dieser kinetische Effekt des L-DOPA wurde von uns im Juli 1961 in einem Bewegungsfilm festgehalten, der für Interessenten kurzfristig (leihweise) zur Verfügung gestellt werden kann.

Tabelle

Medikation Dosierung	Zahl der Fälle	Kinetischer Effekt	Nebenerscheinungen
D-DOPA, 50—100 mg i.v.	4	0	keine
Dopamin, 5—10 mg i.v.	5	0	Blutdrucksteigerung Kopfschmerzen
O-Methyl-DOPA 50—100 mg i.v.	5	0	keine
DOPS, 100—200 mg i.v.	3	0	keine
5-HTP, 50—100 mg i.v.	6	0	bei 100 mg Erbrechen Blutdruckabfall, Kollaps
5-HTP (50 mg) + Vit. B <sub>6</sub> (300 mg) i.v.	4	0	keine
L-DOPA, 50—150 mg i.v.	21	+ bis +++	Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
L-DOPA, 100 mg oral oder rectal	15	+ bis ++	keine
L-DOPA (50 mg) + Vit. B <sub>6</sub> (300 mg) i.v.	7	+ bis +++	Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
Vitamin B <sub>6</sub> , 300 mg tgl. i.v.	4	+	keine
Marplan, 30 mg tgl. oral	8	+	keine
Marplan, 30 mg tgl. oral nach 2 Wochen L-DOPA, 50 mg i.v.	15	+ bis +++	nach der 4. DOPA- Infusion starkes Er- brechen, Kollaps
Marplan, 20 mg tgl. oral nach 2 Wochen L-DOPA, 100 mg tgl. oral	4	+ bis ++	geringe Übelkeit
Marplan, 20 mg tgl. oral nach 2 Wochen L-DOPA, 100 mg tgl. rectal	4	++	keine
Ro-4/2637, 25 mg, 3 × tgl.	17	+	keine
Ro-4/2308, 25 mg, 3 × tgl.	11	+	keine
Ro-3/1620, 3 × tgl. 1 Tabl.	10	+	keine
Ro-4/2637, 25 mg, 3 × tgl. nach 10 Tagen L-DOPA, 50 mg i.v.	15	+ bis +++	Nach der 4. L-DOPA- Infusion Übelkeit und Erbrechen, Kollaps
Ro-4/2637, 25 mg, 3 × tgl. L-DOPA, 100 mg tgl. oral	10	+	leichte Übelkeit
Ro-4/2637, 25 mg, 3 × tgl. nach 10 Tagen 5-HTP, 50 mg i.v.	4	0	keine
Ro-4/2308, 25 mg, 3 × tgl. 50 mg L-DOPA i.v.	8	+ bis +++	nach der 4. L-DOPA- Infusion, Übelkeit, Erbrechen, Kollaps
Ro-4/2308, 25 mg, 3 × tgl. 100 mg L-DOPA oral	5	+	leichte Übelkeit

Tabelle (Fortsetzung)

Ro-3/1620, 1 Tabl. 3× tgl. nach 2 Tagen L-DOPA, 50 mg, i.v.	8	+ bis +++	nach der 4. L-DOPA- Infusion, Übelkeit und Erbrechen
Pervitin, 15 mg tgl. i.v.	3	+	Blutdrucksteigerung 20—40 mm Hg
Amphetamin, 15 mg tgl. i.v.	3	+	Übelkeit
Pervitin, 15 mg tgl. i.v. 50 mg L-DOPA, i.v.	2	++	Kopfdruck, Schwitzen, stärkere Blutdruck- steigerung (um 40 mm Hg)
Versch. MAO-Hemmer, so.. 50 mg L-DOPA, i.v. 0,2 g Coffein, i.v.	10	+ bis +++	bei wiederholten Gaben leichte Übelkeit
Versch. MAO-Hemmer, s. o. 50 mg L-DOPA, i.v. 0,24 g Euphyllin i.v.	12	+ bis +++	bei wiederholten Gaben Übelkeit und Erbrechen
Versch. MAO-Hemmer, s. o. 50 mg L-DOPA, i.v. 15 mg i.v. Regitin, 1 Std vor L-DOPA	4	+ bis +++	keine

Der Beurteilung des *kinetischen Effektes* wurde folgende Bewertungsskala zugrunde gelegt:

— — — = Völlige Unbeweglichkeit; — — = Aktive Beweglichkeit der Extremitäten; — = Selbständiges Aufsetzen im Bett; ± = Langsames Aufstehen ohne Gehfähigkeit; + = Langsames Aufstehen, langsames Gehen (mäßiger kinetischer Effekt); ++ = Rasches Aufstehen, keine Startschwierigkeiten, vorhandene Mitbewegungen, deutliche Sprache, keine Propulsion (guter kinetischer Effekt); +++ = Freie Aktivität, vorhandene Mitbewegungen, Rock ausziehen, Knopf zumachen (sehr guter kinetischer Effekt).

Die Ausgangslage der untersuchten Fälle schwankte von — — — bis +, d. h. die Parkinsonkranken, an denen der kinetische Effekt untersucht wurde, waren teilweise völlig unbeweglich (— — —), teilweise konnten sie langsam aufstehen und langsam gehen (+). Als kinetisch wirksam wurde eine Substanz nur dann bezeichnet, wenn sie eine Besserung um mindestens einen Grad in der obigen Bewertungsskala brachte. Bei der Austestung wurden nur Patienten verwendet, die auf L-DOPA wiederholt einen reproduzierbaren kinetischen Effekt zeigten.

durch Palilalie undeutliche Sprache wurde wieder deutlich und kräftig. Dieser L-DOPA-Effekt wurde etwa  $\frac{1}{2}$  Std nach der i.v. Injektion sichtbar; er erreichte innerhalb von 2—3 Std seinen Höhepunkt und hielt in abnehmender Intensität etwa 24 Std an. Eine flüssigere Spontanmotorik blieb meist noch länger bestehen. Bei leichten Fällen war die Anti-Akinese-Wirkung des L-DOPA im allgemeinen besser als bei alten, schweren Fällen, die manchmal nur mäßig oder gar nicht reagierten. Bei unseren Patienten, die — wie erwähnt — mit den üblichen Anti-Parkinson-Mitteln weiterbehandelt wurden, hatten i.v. Injektionen

von L-DOPA keinen sichtbaren Effekt auf den Rigor. Der Tremor wurde in manchen Fällen etwas verstärkt. Peroral oder rectal verabreichtes L-DOPA hatte in der Dosierung von 100—200 mg, 1 × tgl., prinzipiell den gleichen Effekt auf die Akinese wie i.v. Injektionen. Nebenerscheinungen traten nach peroraler und rectaler Gabe nur selten ein; in vereinzelten Fällen sahen wir eine Unverträglichkeit auf oral gegebenes L-DOPA, die sich in Übelkeit und Erbrechen äußerte. Häufiger und schwerer waren die Nebenwirkungen nach i.v. Gabe von L-DOPA. Besonders nach wiederholter i.v. Applikation bekamen die Patienten recht häufig Brechreiz, Erbrechen, Schweißausbrüche, kleinen frequenten Puls; diese Erscheinungen dauerten bis 2 Std nach der Applikation von L-DOPA an, der kinetische Effekt des L-DOPA blieb dabei trotzdem voll erhalten.

**D-DOPA-Wirkung.** L-DOPA wird durch die L-DOPA-Decarboxylase zu Dopamin decarboxyliert (HOLTZ, HEISE u. LÜDTKE 1939). Dieses Enzym wurde in vielen Geweben, darunter auch im ZNS nachgewiesen (HOLTZ u. WESTERMANN 1956). D-DOPA wird jedoch, im Gegensatz zu dem linksdrehenden Isomeren, im Organismus nicht bzw. nicht direkt (HOLTZ u. CREDNER 1944; MURPHY u. SOURKES 1961) zu Dopamin decarboxyliert. Wir haben daher versucht festzustellen, welchen Effekt D-DOPA auf die Parkinson-Akinese ausübt. Die Untersuchung zeigte, daß D-DOPA — im Gegensatz zu L-DOPA — keinen Anti-Akinese-Effekt hatte. Bei keinem der vier untersuchten Patienten, die auf L-DOPA immer prompt reagierten, wurde mit 50 bzw. 100 mg D-DOPA i.v. irgendeine Beeinflussung der Akinese gesehen. Diese Dosen von D-DOPA hatten auch keine Nebenwirkungen.

**Dopamin-Wirkung.** Aus L-DOPA entsteht im Organismus zuerst Dopamin. An 5 Patienten wurde daher der Effekt von i.v. Gaben von Dopamin untersucht. Injiziert wurden 5 und 10 mg des Hydrochlorids. Wegen der Nebenwirkungen des Dopamins auf den Blutdruck mußten die Injektionen besonders langsam (etwa 10 min Dauer) erfolgen. In keinem der untersuchten Fälle konnte durch Dopamin ein günstiger Einfluß auf die Parkinson-Symptomatik beobachtet werden. Meist kam es zu einer leichten Verstärkung des Tremors. Höhere Dosen von Dopamin konnten wegen der Nebenwirkungen, besonders auf den Kreislauf, nicht verabreicht werden. Die fehlende Wirkung von Dopamin auf die Parkinson-Akinese steht im Einklang mit der bekannten Tatsache, daß Amine vom Typ des Dopamins die Blut-Hirn-Schranke nur schlecht bzw. überhaupt nicht passieren können. Darin unterscheiden sie sich wesentlich von den entsprechenden Aminosäuren (im Fall des Dopamins L-DOPA), deren gutes Eindringungsvermögen ins Hirngewebe bekannt ist.

**4-Hydroxy-3-Methoxy-D,L-Phenylalanin (=3-O-Methyl-DOPA).** L-DOPA kann im Gewebe durch das Enzym Catechol-O-Methyl-Transferase in 3-O-Methyl-DOPA übergeführt werden (AXELROD 1959). 3-O-Methyl-DOPA wird in vivo nicht zu O-Methyl-Dopamin decarboxyliert (vgl. SOURKES, HENEAGE u. TRANO 1952). In unseren Versuchen mit i.v. Gaben von 3-O-Methyl-DOPA (100 bzw. 50 mg) zeigte dieses DOPA-Derivat keine wie immer geartete Wirkung auf die Parkinson-Akinese.

**D,L-Threo- $\beta$ -3,4-Dioxyphenylserin (=DOPS).** Aus Tierversuchen geht hervor, daß aus dem Dopamin, das aus L-DOPA entsteht, zum Teil auch Noradrenalin gebildet wird (CARLSSON 1959). Diese Reaktion wird durch die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase katalysiert. Noradrenalin kann aber auch, zumindest in vitro, direkt aus DOPS durch Decarboxylierung gebildet werden (BLASCHKO, BURN u. LANGEMANN 1950). In drei ausgewählten Fällen, die auf L-DOPA immer gut ansprachen, hatte DOPS in der Dosis bis zu 300 mg i.v. keinen Effekt auf die Parkinson-Akinese.

**D,L-5-Hydroxytryptophan (=5-HTP).** Wie einleitend erwähnt, findet man in Gehirnen von Parkinsonkranken auch weniger Serotonin als in Gehirnen normaler Patienten. Die Abnahme des Serotonin-Gehaltes betrifft besonders die Stammganglien, den Thalamus, Hypothalamus und die Substantia nigra. 5-HTP, die unmittelbare Vorstufe von Serotonin, dringt leicht ins Gehirn ein und wird dort zu Serotonin decarboxyliert. Die 5-HTP-Decarboxylase ist mit der DOPA-Decarboxylase identisch (WESTERMANN, BALZER u. KNEILL 1958). Wir untersuchten an 16 Patienten den Einfluß von 5-HTP auf die Parkinson-Symptomatik. Der Stoff wurde i.v. gegeben. 50 mg 5-HTP wurden meist anstandslos vertragen, bei 100 mg kam es oft zu Nausea, Erbrechen, Blutdruckabfall. In keinem Fall haben wir nach 5-HTP einen eindeutigen kinetischen Effekt gesehen. Auch Rigor und Tremor blieben unbeeinflusst. Bei der Hälfte der Patienten konnten durch 5-HTP *Blickkrämpfe* kurzzeitig zum Sistieren gebracht werden. Bei Patienten mit dranghaften, triebhaften Handlungen — und nur bei solchen — trat auf 5-HTP eine Sedierung ein; sie wurden ruhig und schliefen 1—2 Std. Es kam dabei ein typisches Schlaf-EEG zustande. Im Gegensatz zu der zum Teil sedierenden Wirkung von 5-HTP bei Parkinsonkranken führten 50 mg dieses Stoffes bei zwei Fällen von Chorea Huntington zu einer dramatischen Exacerbation der motorischen Unruhe, die tagelang anhielt; es scheint daher nicht ausgeschlossen, daß Serotonin bei der Symptomatik der Chorea Huntington eine gewisse Rolle spielt.

**Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin).** Vitamin B<sub>6</sub> wird im Organismus zu Pyridoxalphosphat, dem Coenzym der DOPA- bzw. 5-HTP-Decarboxylase, umgewandelt. Die Beeinflussung der Parkinson-Symptomatik durch Vitamin B<sub>6</sub> ist bereits bekannt (JOLLIFFE 1940; BIRKMAYER u. SCHMID 1950). An einer Reihe von Patienten wurde untersucht, ob durch Vorbehandlung bzw. gleichzeitige Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> die L-DOPA bzw. 5-HTP-Wirkung auf die Parkinson-Symptomatik verstärkt werden kann. BALZER u. HOLTZ (1956) haben gezeigt, daß durch Vitamin B<sub>6</sub> die Blutdruckwirkung von L-DOPA an Katzen potenziert wird. Es wurden 300 mg i.v. Vitamin B<sub>6</sub> (tgl. bzw. einmalig zusammen mit den anderen Stoffen) gegeben. Es konnte dadurch keine sichtbare Steigerung des L-DOPA-Effektes auf die Parkinson-Akinese erzielt werden. Auch die oben beschriebenen Wirkungen von 5-HTP wurden durch Vitamin B<sub>6</sub> nicht beeinflusst.

**Amphetamin-Wirkung.** Die günstige Wirkung von Amphetamin und Pervitin auf die Parkinson-Symptomatik ist seit langem bekannt (SOLOMON, MITCHELL u. PRINZMETAL 1937; DAVIS u. STEWARD 1938; MATTHEWS 1938). Beide Stoffe sind ebenso wie Dopamin, Phenylalkylamine und werden wie dieses zu den sympathikomimetischen Aminen gerechnet. Es lag uns daran, die Amphetamin- und Pervitin-Wirkung auf die Parkinson-Symptomatik mit der von L-DOPA zu vergleichen. Bei dieser vergleichenden Untersuchung konnte folgendes beobachtet werden: Während L-DOPA bei den zu dieser Untersuchung herangezogenen Patienten stets den beschriebenen vollen Anti-Akinese-Effekt zeigte, bot die Amphetamin- und Pervitin-Wirkung ein anderes Bild dar. Durch diese wurde vor allem, ähnlich wie beim Normalen, die psychisch-affektive Aktivität der Patienten angeregt. Die größere Aktivität und geistige Frische vollzog sich aber nur in einem Bewegungsrahmen, der schon vor der Medikation vorhanden war. Eine Steigerung des Bewegungsumfanges

wie nach L-DOPA, eine wesentliche Beschleunigung oder die Fähigkeit zu motorischen Vollzügen, die vorher nicht möglich waren, trat auf Amphetamin und Peritin nicht ein.

**Monoaminoxidase (= MAO)-Hemmer.** Viele MAO-Hemmer sind imstande, den Abbau von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin durch die MAO in vivo zu hemmen. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß MAO-Hemmer in vivo zu einer Steigerung des Noradrenalin-, Serotonin- und Dopamingehaltes im Gehirn führen (PLETSCHER 1957; UDENFRIEND, WEISSBACH u. BOGDANSKI 1957; HOLZER u. HORNYKIEWICZ 1959). Da die Konzentration aller dieser Amine, besonders aber die des Dopamin, im Gehirn von Parkinsonkranken herabgesetzt ist, erschien es wünschenswert, die Wirkung von MAO-Hemmern auf die Parkinson-Symptomatik zu studieren.

Wir verwendeten folgende MAO-hemmende Stoffe<sup>1</sup>: Marplan, Ro 2308, Ro 2637 und ein Harman-Derivat (Ro 3-1620). Die ersten drei Stoffe gehören in die Gruppe der langwirkenden MAO-Hemmer und sind alle chemisch Hydrazinderivate. Ihre MAO-hemmende Wirkung tritt erst nach mehrtägiger Vorbehandlung ein, sie hält jedoch relativ lange (mehrere Tage) an. Das verwendete Harman-Derivat ist ein kurzwirkender MAO-Hemmer; seine Wirkung auf die MAO setzt kurz nach der Applikation ein und klingt nach einigen Stunden wieder ab.

Über die Wirkung dieser Stoffe auf die Parkinson-Akinese kann aus unseren Versuchen folgendes geschlossen werden: Alle verwendeten MAO-Hemmer hatten einen klinisch erfassbaren Anti-Akinese-Effekt. Dieser muß jedoch, verglichen mit dem L-DOPA-Effekt, als „sehr mäßig“ bezeichnet werden. Der Prozentsatz der nicht reagierenden Fälle war in der „MAO-Hemmer“-Gruppe höher als in der „L-DOPA“-Gruppe. Bei leichteren, ambulanten Patienten gelang es aber manchmal, durch Anwendung der MAO-Hemmer allein eine zufriedenstellende kinetische Wirkung zu erzielen.

**MAO-Hemmer + L-DOPA.** Wie erwähnt, sind die MAO-Hemmer auch in vivo in der Lage, durch ihre MAO-hemmende Aktivität den Abbau des Dopamins und anderer Amine zu hemmen. Es war daher zu erwarten, daß L-DOPA an Patienten, die mit MAO-Hemmern vorbehandelt wurden, einen stärkeren und längerdauernden kinetischen Effekt ausüben würde als ohne MAO-Hemmer-Vorbehandlung.

Bei Verwendung der langdauernden MAO-Hemmer Marplan, Ro 2308 und Ro 2637 wurden die Patienten 10 Tage vor der ersten L-DOPA-Injektion mit dem entsprechenden Stoff vorbehandelt. Bei dem Harman-Derivat (Ro 3-1620) war eine langdauernde Vorbehandlung wegen der sofortigen Wirkung dieses Stoffes nicht nötig; in diesem Fall wurde bereits 2 Tage nach Beginn der Applikation mit L-DOPA-Infusionen begonnen. Alle MAO-Hemmer wurden peroral gegeben. L-DOPA wurde i.v. infundiert. Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigte, daß durch alle verwendeten MAO-Hemmer der L-DOPA-Effekt auf die Parkinson-Akinese potenziert und verlängert wurde. Man erreichte mit Dosen von 50 mg i.v. pro Woche L-DOPA einen kinetischen Effekt, der einerseits viel stärker war als der Effekt des MAO-Hemmers oder des L-DOPA allein, andererseits auch viel länger anhielt als der Effekt von L-DOPA allein. Nach wiederholten L-DOPA-Infusionen stellten sich meist die gleichen Nebenwirkungen ein (Nausea, Vomitus, Schweißausbrüche, Kollaps) wie auf Gaben von L-DOPA allein; sie waren jedoch bei MAO-vorbehandelten Patienten viel intensiver. Diese oft sehr unangenehmen Nebenerscheinungen konnten stark abgeschwächt werden, wenn zugleich mit L-DOPA

<sup>1</sup> Marplan = 1-Benzyl-2-(5-methyl-3-isoxazolylcarbonyl)-hydrazin; Ro 2308 = N<sup>1</sup>-d-Hydroxypropionyl-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-isopropyl-hydrazin; Ro 2637 = p-Toluolsulfosäure-N<sup>1</sup>-benzylhydrazin.

Coffein (0,2 g) oder Euphyllin (0,24 g) infundiert, oder die Patienten 1 Std vor der L-DOPA-Infusion mit Regitin (15 mg i.v.) vorbehandelt wurden.

**Blutdruckwirkung von L-DOPA und 5-HTP.** Es war naheliegend, anzunehmen, daß der Dopamin- und Serotonin-Mangel in Gehirnen von Parkinsonkranken auf einer Insuffizienz der L-DOPA- bzw. 5-HTP-Decarboxylase beruht; denn die Decarboxylierung von L-DOPA bzw. 5-HTP, die durch dieses Enzym katalysiert wird, stellt die letzte Stufe in der Biosynthese diese Amine dar. Die Möglichkeit einer Insuffizienz der L-DOPA-Decarboxylase im parkinsonkranken Organismus wurde vor allem durch den Befund von BARBEAU u. SOURKES (1961) nahegelegt, daß bei Parkinsonkranken nach Belastung mit L-DOPA eine im Vergleich zum Normalen stark verminderte Ausscheidung von Dopamin im Harn gefunden wird. [BARBEAU u. SOURKES (1960) haben früher schon festgestellt, daß die Dopaminausscheidung im Harn Parkinsonkranker gegenüber der Norm stark vermindert ist; siehe auch BARBEAU, MURPHY u. SOURKES 1961). Die Blutdruckwirkung von L-DOPA bei Tieren ist seit langem bekannt. HOLTZ u. CREEDNER (1942) haben nachgewiesen, daß der Blutdruckeffekt von L-DOPA (Katze: Blutdrucksteigerung — Meerschweinchen und Kaninchen: Blutdrucksenkung) auf das gebildete Dopamin zurückzuführen ist. Dafür spricht auch, daß der blutdrucksenkende Effekt von L-DOPA am Meerschweinchen durch MAO-Hemmer verstärkt werden kann (HORNYKIEWICZ 1958). Aus diesem Verhalten ergibt sich die Möglichkeit, durch Unterschiede in der Blutdruckwirkung von L-DOPA bzw. 5-HTP an normalen und parkinsonkranken Menschen eine eventuell vorhandene Insuffizienz der L-DOPA-Decarboxylase im Organismus von Parkinsonkranken aufzudecken.

Es wurde daher je einer Gruppe von Parkinsonkranken und normalen Kontrollpersonen 50 mg L-DOPA bzw. 5-HTP langsam i.v. injiziert und der Blutdruck in Abständen von 10 min 3 Std lang kontrolliert. Die verwendeten Dosen von L-DOPA und 5-HTP führten bei den normalen Kontrollpersonen zu einer mäßigen Blutdrucksenkung, die im Mittel 20 mm Hg betrug. Die Reaktion parkinsonkranker Patienten auf die gleiche Dosis L-DOPA und 5-HTP entsprach der Reaktion der Kontrollpersonen, d. h. auch bei Parkinsonkranken kam es zu einem Blutdruckabfall, der im Mittel 20 mm Hg betrug. Zusatz von Vitamin B<sub>6</sub> zu den L-DOPA- und 5-HTP-Injektionen hatte keinerlei verstärkenden Effekt auf die Blutdruckwirkung dieser Stoffe, so daß auch unter diesen Bedingungen keine unterschiedliche Reaktion zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden konnte.

#### Besprechung der Ergebnisse

Von den Substanzen, die in der vorliegenden Untersuchung auf ihre Wirkung auf die Parkinson-Akinese getestet wurden, erwiesen sich bloß L-DOPA, Amphetamin und einige MAO-Hemmer als in verschiede-

nem Grade wirksam. D-DOPA, Dopamin, 3-O-Methyl-DOPA, DOPS 5-HTP und Vitamin B<sub>6</sub> hatten keine vergleichbare Wirkung.

Das Fehlen einer Anti-Akinese-Wirkung von D-DOPA erscheint bedeutungsvoll; denn zum Unterschied von L-DOPA wird D-DOPA von der Decarboxylase nicht zu Dopamin decarboxyliert. Der Befund, daß nur *das* DOPA-Isomer, das in vivo leicht zu Dopamin umgewandelt wird, eine Anti-Akinese-Wirkung besitzt — zusammen mit dem Dopamin-Mangel im Neostriatum von Parkinsonkranken —, spricht dafür, daß *Dopamin* der eigentliche *Anti-Akinese-Stoff* ist. — Das injizierte L-DOPA verteilt sich gleichmäßig auf alle Gewebe des Organismus; es entsteht daraus nicht nur im Gehirn, sondern auch in vielen peripheren Organen Dopamin. Es wäre denkbar, daß der Anti-Akinese-Effekt des L-DOPA auf einer peripheren Wirkung des daraus entstehenden Dopamins beruht. Gegen eine solche Möglichkeit spricht jedoch unser Befund, daß i. v. injiziertes Dopamin keine kinetische Wirkung hatte. Das spricht für einen zentralen Angriffspunkt des L-DOPA bzw. Dopamins, denn peripher injiziertes Dopamin ist kaum in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Die Tremor-verstärkende Wirkung von L-DOPA könnte dagegen peripher bedingt zu sein, denn sie wurde auch durch Dopamin-Injektionen hervorgerufen.

Eine andere Möglichkeit, die L-DOPA-Wirkung bei der Parkinson-Akinese zu erklären, wäre die Annahme, daß dieses durch die Einwirkung der Catechol-O-Methyl-Transferase im Gehirn zu 3-O-Methyl-DOPA methyliert wird und daß erst dieses methylierte L-DOPA-Derivat die Anti-Akinese-Wirkung entfaltet. Diese Möglichkeit konnte durch den direkten Nachweis ausgeschlossen werden, daß 3-O-Methyl-DOPA keine Anti-Akinese-Wirkung besaß.

Aus L-DOPA entsteht im Gehirn, wie man aus Tierversuchen weiß, nicht nur Dopamin, sondern zum geringen Teil auch Noradrenalin (siehe CARLSSON 1959). Es war daher im vorliegenden Fall nicht a priori auszuschließen, daß der Anti-Akinese-Effekt des L-DOPA zumindest teilweise auf einer Anreicherung auch des Noradrenalins im Gehirn von Parkinsonkranken beruhen konnte. Wir haben versucht, diese Möglichkeit durch Gabe von Threo- $\beta$ -3,4-Dioxyphenylserin, DOPS, zu prüfen; aus in vitro Versuchen ist es bekannt, daß dieses durch Gewebshomogenate direkt — ohne Zwischenschaltung von Dopamin — zu Noradrenalin decarboxyliert wird (BLASCHKO, BURN u. LANGEMANN 1950). DOPS hatte in unseren Versuchen keinen Anti-Akinese-Effekt beim Parkinsonsyndrom des Menschen. Dieser Befund scheint daher die Beteiligung des Noradrenalins an dem Anti-Akinese-Effekt des L-DOPA eher unwahrscheinlich zu machen. Es muß allerdings vermerkt werden, daß, unseres Wissens, bisher nicht einwandfrei nachgewiesen wurde, daß DOPS auch in vivo zu Noradrenalin umgewandelt wird.

Durch diese Versuche wird die kinetische Wirkung des L-DOPA beim Parkinsonsyndrom im wesentlichen auf das daraus entstehende Dopamin eingeschränkt (wobei eine Mitbeteiligung von O-methylierten Stoffwechselprodukten des Dopamins und Noradrenalins vorläufig nicht ausgeschlossen werden kann). Die Versuche mit MAO-Hemmern unterstützen eine solche Annahme. Zwar könnte der schwache Anti-Akinese-Effekt der MAO-Hemmer auch auf einer Erhöhung des Noradrenalin- bzw. Serotoninspiegels im Gehirn beruhen, oder durch ihre psychisch aktivierende Wirkung erklärt werden; die wesentliche Verstärkung und Verlängerung des kinetischen L-DOPA-Effektes durch MAO-Hemmer weist jedoch nachdrücklich darauf hin, daß für diesen Effekt ein aus dem L-DOPA entstandenes Amin verantwortlich gemacht werden muß. Aus der relativen Promptheit, mit der der L-DOPA-Effekt eintritt, muß auf Dopamin als den eigentlichen pharmakodynamisch wirkenden Stoff geschlossen werden.

Interessant in diesem Zusammenhang ist die bekannte Anti-Parkinson-Wirkung von Amphetamin. Dieser Stoff wird, ebenso wie Dopamin, zu den sympathikomimetischen Aminen gezählt. Amphetamin gehört, zusammen mit L-DOPA, zu den wenigen Stoffen, mit denen es gelingt, bei Tieren die Reserpin-Hypokinese zu durchbrechen. CARLSSON (1959) hat daher vermutet, daß Amphetamin und verwandte Weckamine (Pervitin) das Gehirn-Dopamin und -Noradrenalin bis zu einem gewissen Grad funktionell ersetzen können. Der klinische Vergleich der L-DOPA- und Amphetaminwirkung auf die Parkinson-Akinese macht es allerdings wahrscheinlicher, daß beide Stoffe verschiedene Angriffspunkte besitzen. In diesem Zusammenhang muß daran erinnert werden, daß Amphetamin, im Gegensatz zu L-DOPA, eine ausgesprochen psychisch aktivierende Wirkung entfaltet; dieser Faktor mag viel zu seiner Anti-Parkinson-Wirkung beitragen.

Die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse in bezug auf die Biochemie des Parkinsonsyndroms des Menschen zusammenfassend, kann folgendes geschlossen werden: Die nahezu ausschließliche Anhäufung von Dopamin in den Zentren des extrapyramidalen Systems, bes. im Neostriatum, deutet auf eine Funktion dieser Substanz bezüglich der extrapyramidalen Motorik hin. Der Mangel von Dopamin, den EHRINGER u. HORNYKIEWICZ (1960) im Neostriatum von parkinsonkranken Patienten gefunden haben und vor allem der kinetische Effekt, den zugeführtes L-DOPA auf die Parkinson-Akinese hat (BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1961), möchten wir dahin gehend interpretieren, daß der Dopamingehalt in den Neostriatum-Zellen eine notwendige Voraussetzung für das normale Funktionieren dieser Zentren ist (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960) und daß sein Fehlen im Neostriatum mit dem Symptom der Akinese eng verknüpft ist. Wir möchten daher den *Dopaminmangel im Neostriatum*

als spezifisch für die Parkinson-Akinese ansprechen. Diese Hypothese steht in einem gewissen Widerspruch zu der These HASSLERS (1953), der die Parkinson-Akinese auf das Zugrundegehen von Zellelementen in der Substantia nigra bezieht. (Der Dopamingehalt der Substantia nigra beim Parkinsonsyndrom scheint ebenfalls vermindert zu sein, allerdings nicht so stark wie im Neostriatum [BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1962 b]). Man könnte jedoch die Hypothese HASSLERS mit der hier aufgestellten bis zu einem gewissen Grad vereinbaren. Denn man könnte sich vorstellen, daß das Zugrundegehen von Zellelementen in der Substantia nigra, zu denen das Neostriatum Efferenzen aussendet, zu einer Art „Inaktivitätsatrophie“ im Neostriatum führt. Diese Atrophie durch Inaktivität müßte im vorliegenden Fall allerdings bloß biochemisch sein, denn typische histologische Veränderungen im Neostriatum von Parkinsonisten kommen nicht vor. Der günstige L-DOPA-Effekt auf die Parkinson-Akinese, der ja trotz der Zerstörung der Substantia nigra eintritt, könnte durch Aktivierung der motorischen Großhirnrinde, hervorgerufen durch den erhöhten Dopamingehalt im Neostriatum — und via Pallidum — erklärt werden (HASSLER, pers. Mitteilung).

Die Parkinson-Akinese scheint sich von anderen Antriebsstörungen biochemisch grundlegend zu unterscheiden, denn es ist uns nicht gelungen, bei anderen Syndromen von motorischer Hemmung — wie Antriebsstörung bei gehemmten Melancholikern, stuporöse Zustände bei Katatonie — durch L-DOPA eine Aufhebung der Antriebslosigkeit und motorischen Hemmung zu erzielen.

Es fällt nicht leicht, über die Ursache des Dopamin-Mangels im Neostriatum von Parkinsonkranken zu diskutieren. Es könnte sich dabei wie bereits erwähnt, um eine Art „biochemischer Inaktivitätsatrophie“ der Dopamin-haltigen Neostriatum-Zellen handeln. Wie schon in den „Ergebnissen“ hervorgehoben, sprechen Befunde von BARBEAU u. SOURKES (1961) dafür, daß eine gewisse Insuffizienz der L-DOPA-Decarboxylase im Organismus des Parkinsonkranken vorliegen könnte. Diesem Befund steht allerdings die prompte Wirkung von L-DOPA auf die Akinese und auch die mitgeteilten Befunde über die Blutdruckwirkung von L-DOPA bei gesunden und parkinsonkranken Menschen entgegen. Die direkte Bestimmung der L-DOPA-Decarboxylase-Aktivität im Gehirn des Menschen stößt leider auf große methodische Schwierigkeiten (vgl. LANGEMANN u. ACKERMANN 1961). Eine entsprechende Untersuchung konnte jedoch vorläufig keine Anhaltspunkte für eine verminderte Aktivität der L-DOPA-Decarboxylase im Nucleus caudatus von Parkinsonkranken aufdecken (BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ 1962a). Die Möglichkeit, daß im Gehirn von Parkinsonkranken ein erhöhter Abbau des Dopamins durch die Monoaminoxidase stattfindet, scheidet ebenfalls aus; die Aktivität der Monoaminoxidase im Gehirn von Par-

kinsonkranken liegt im Bereich der Norm (BERNHEIMER, BIRKMEYER u. HORNKYIEWICZ 1962). Es muß daher vorläufig noch die Möglichkeit offengelassen werden, daß die Speichermöglichkeit der Zellen des Neostriatums für Dopamin beim Parkinson-Syndrom herabgesetzt ist, womit jedoch nichts über die Ursache für ein solches Geschehen ausgesagt wird.

Es ist interessant, daß MCGEER, BOULDING, GIBSON u. FOULKES (1961) mitgeteilt haben, daß L-DOPA-Gaben den Reserpin- und Phenothiazin-Parkinson praktisch nicht beeinflussen konnten. Die Autoren haben D,L-DOPA peroral in Dosen bis 32 g im Tag gegeben. Dieser mangelnde Effekt von D,L-DOPA auf den medikamentösen Parkinson ist verwunderlich, denn wir haben beim echten Parkinsonsyndrom auch bei peroraler Gabe einen günstigen Effekt von L-DOPA auf die Akinese gesehen. Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß bei Patienten, die mit Reserpin bzw. mit Phenothiazinen vorbehandelt wurden, peroral gegebenes DOPA nicht resorbiert bzw. von Zellen nicht aufgenommen wird. Wir haben bei einigen Parkinsonpatienten, bei denen durch chronische Verabreichung von Reserpin bzw. Phenothiazinen die Symptomatik bis zu völliger Akinese verstärkt wurde, durch *i.v.* Gaben von L-DOPA (50 mg) die maximale Parkinson- + Reserpin- bzw. Phenothiazin-Akinese vorübergehend völlig aufheben können.

BARBEAU (1961) hat mitgeteilt, daß nach oralen Gaben von L-DOPA der Parkinson-Rigor reduziert werden konnte. Wir haben demgegenüber bei *i.v.* Gaben von L-DOPA bei der üblichen Prüfung des Muskeltonus keine wesentliche Reduktion des Rigors feststellen können. Es erscheint jedoch möglich, daß der Rigor durch L-DOPA über seine Anti-Akinese-Wirkung beeinflusst wird. Daß der Rigor durch die Durchführungsmöglichkeit von Willkürbewegungen sekundär reduziert werden kann, ist schon bekannt und wurde bereits von GERSTMANN u. SCHILDER (1921) beschrieben.

Die Erfolge der stereotaktischen Operationen (siehe HASSLER 1961), betreffen hauptsächlich den Rigor und Tremor. Die Akinese als ein Minus-Symptom wird durch operative Eingriffe kaum beeinflusst. Bei leichteren Fällen allerdings — vor allem am Beginn der Erkrankung — kann durch Beseitigung des Rigors der Kineserest freigemacht werden, wodurch natürlich die aktive Beweglichkeit zunimmt. Das gleiche, wenn auch in viel geringerem Maße, kann durch medikamentöse Hemmung des Rigors mit einem der geläufigen Anti-Parkinson-Mittel erzielt werden. Wenn jedoch nach Beseitigung des Rigors keine aktive Beweglichkeit vorhanden ist, dann läßt sich diese Akinese — nach dem heutigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten — nur durch Gaben von L-DOPA, bzw. L-DOPA kombiniert mit MAO-Hemmern, günstig beeinflussen.

### Zusammenfassung

1. Ausgehend von der Beobachtung, daß im Gehirn von Patienten, die an Morb. Parkinson und postencephalitischem Parkinsonismus erkrankt waren, ein Mangel an Dopamin (3-Hydroxytyramin), Noradrenalin und Serotonin (5-Hydroxytryptamin) herrscht, wurde der Einfluß einer Reihe von Stoffen, die in den Katecholamin- und Serotonin-Stoffwechsel eingreifen, klinisch beim Parkinson-Syndrom untersucht. Folgende Stoffe wurden getestet: Dopamin, L-Dioxyphenylalanin (= L-DOPA), D-DOPA, D,L-3-Methoxy-DOPA, D,L-Threo- $\beta$ -3,4-Dioxyphenylserin, D,L-5-Hydroxytryptophan (= 5-HTP), Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin), Amphetamin, Pervitin und verschiedene Hemmer der Monoaminoxidase (= MAO-Hemmer).

2. L-DOPA erwies sich als einziger dieser Stoffe bei der Parkinson-Akinese als *kinetisch voll wirksam*. MAO-Hemmer, Amphetamin und Pervitin hatten eine mäßige kinetische Wirkung. Alle anderen Stoffe waren kinetisch unwirksam.

3. Aus der Anti-Akinese-Wirkung des L-DOPA, das die unmittelbare Vorstufe des Dopamins darstellt, wird geschlossen, daß das Dopamin, das im Neostriatum des Menschen in besonders hohen Mengen vorkommt, eine notwendige Voraussetzung für das normale Funktionieren dieser extrapyramidalen Zentren ist, und daß der *Dopamin-Mangel* im Neostriatum *spezifisch* für die Parkinson-Akinese ist.

4. Die Ursachen des Dopamin-Mangels im Gehirn von Parkinson-kranken sowie die Möglichkeiten einer Therapie der Parkinson-Akinese mit L-DOPA und MAO-Hemmern werden diskutiert.

Der Firma Hoffmann-La Roche u. Co., A. G., Basel wird für die großzügige Überlassung von L-DOPA, D-DOPA, 5-HTP, Vitamin B 6 (Benadon) und der MAO-Hemmer, der Firma Stickstoffwerke Linz für D,L-3-Methoxy-DOPA gedankt.

### Literatur

- AXELROD, J.: The metabolism of catecholamines in vivo and in vitro. *Pharmacol. Rev.* **11**, 403—408 (1959).
- BALZER, H., u. P. HOLTZ: Beeinflussung der Wirkung biogener Amine durch Hemmung der Aminoxydase. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **227**, 547—558 (1956).
- BARBEAU, A.: Biochemistry of Parkinson's disease. VIIth Int. Congr. of Neurology, Rome 1961.
- , and T. L. SOURKES: Some biochemical aspects of extrapyramidal diseases. In: *Extrapyramidal System and Neuroleptics*, p. 101—107. Montreal 1960.
- — Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. *Int. Symp. on Monoamines and C.N.S.* Geneva 1961.
- G. F. MURPHY and T. L. SOURKES: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* **133**, 1706—1707 (1961).
- BERNHEIMER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und Parkinson-kranker Menschen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **243**, 295 (1962a).

- BERNHEIMER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: In Vorbereitung.
- W. BIRKMAYER u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.* **39**, 1056—1059 (1961).
- — — Verhalten der Monoaminoxydase im Gehirn des Menschen nach Therapie mit Monoaminoxydase-Hemmern. *Wien. klin. Wschr.* **74**, 558—559 (1962).
- BERTLER, Å., and E. ROSENGREN: Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia* (Basel) **15**, 10—11 (1959).
- BIRKMAYER, W.: Unveröffentlichte Beobachtung.
- , u. O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 787—788 (1961).
- , u. S. SCHMID: Über den Einfluß des Pyridoxins auf Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Klin. Med.* **5**, 417—421 (1950).
- BLASCHKO, H., J. H. BURN and H. LANGEMANN: The formation of noradrenaline from dihydroxyphenylserine. *Brit. J. Pharmacol.* **5**, 431—437 (1950).
- BOSTROEM, A.: Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Hb. Inn. Med.* V/1. S. 668—710 (1939).
- CARLSSON, A.: The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* **11**, 490—493 (1959).
- M. LINDQUIST, T. MAGNUSSON and B. WALDECK: On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* **127**, 471 (1958).
- DAVIS, P. L., and W. B. STEWARD: The use of benzedrine sulfate in postencephalitic Parkinsonism. *J. Amer. med. Ass.* **110**, 1890—1892 (1938).
- EHRINGER, H., u. HORNYKIEWICZ: 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).
- FOERSTER, O.: Zur Analyse und Pathophysiologie der striären Bewegungsstörungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **73**, 1—170 (1921).
- GAMPER, E.: Paralysis agitans. *Hb. d. Neurologie* XVI, S. 757—827. Berlin: Springer 1936.
- GEBSTMANN, J., u. P. SCHILDER: Zur Frage der Micrographie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **67**, 347—355 (1921).
- HASSLER, R.: Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. In: *Hb. Inn. Med.* V/3, S. 676—904. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- Motorische und sensible Effekte umschriebener Reizungen und Ausschaltungen im menschlichen Zwischenhirn. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 148—171 (1961).
- HOLTZ, P., u. K. CREDNER: Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin im Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopa-decarboxylase. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **200**, 356—388 (1942).
- Über die Konfigurationsänderung des d-Dioxyphenylalamins im Tierkörper. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **280**, 39—48 (1944).
- R. HEISE u. K. LÜDTKE: Fermentativer Abbau von L-Dioxyphenylalanin (DOPA) durch Niere. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **191**, 87—118 (1939).
- , u. E. WESTERMANN: Über die Dopadecarboxylase und Histidindecaboxylase des Nervengewebes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **227**, 538—546 (1956).
- HOLZBAUER, M., and M. VOGT: Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat. *J. Neurochem.* **1**, 8—11 (1956).
- HOLZER, G., u. O. HORNYKIEWICZ: Über den Dopamin-(Hydroxytyramin)-Stoffwechsel im Gehirn der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **237**, 27—33 (1959).

- HORNYKIEWICZ, O.: The action of dopamine on the arterial blood pressure of the guinea pig. *Brit. J. Pharmacol.* **13**, 91—94 (1958).
- JOLLIFFE, N.: Effects of vitamin B<sub>6</sub> in Paralysis Agitans. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **66**, 54—59 (1940).
- KLEIST, K.: Zur Auffassung der subcortikalen Bewegungsstörungen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **59**, 790—801 (1918).
- LANGEMANN, H., u. H. ACKERMANN: Über die Aktivität der Aminosäuren-Decarboxylasen im Gehirn des Menschen. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **19**, 399—406 (1961).
- MATTHEWS, R.: Symptomatic treatment of chronic encephalitis with benzedrine sulphate. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 448—452 (1938).
- MCGEER, P. L., J. E. BOULDING, W. C. GIBSON and E. G. FOULKES: Drug-induced extrapyramidal reactions. *J. Amer. med. Ass.* **177**, 665—670 (1961).
- MONTAGU, K. A.: Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature (Lond.)* **180**, 244—245 (1957).
- MURPHY, G. F., and T. L. SOURKES: The action of antidecarboxylases on the conversion of 3,4-dihydroxyphenylalanine to dopamine in vivo. *Arch. Biochem.* **93**, 338—343 (1961).
- PLETSCHER, A.: Wirkung von Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid auf den Stoffwechsel von Catecholaminen und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1532—1534 (1957).
- , P. A. SHORE and B. B. BRODIE: Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **116**, 84—89 (1956).
- SOLOMON, P., R. MITCHELL and M. PRINZMETAL: The use of benzedrine sulfate in postencephalitic Parkinson's disease. *J. Amer. med. Ass.* **108**, 1765—1770 (1937).
- SOURKES, T., P. HENEAGE and Y. TRANO: Enzymatic decarboxylation of isomers and derivatives of dihydroxyphenylalanine. *Arch. Biochem.* **40**, 185—193 (1952).
- UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH and D. F. BOGDANSKI: Biochemical findings relating to the action of serotonin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **66**, 602 (1957).
- WESTERMANN, E., H. BALZER u. J. KNELL: Hemmung der Serotoninbildung durch Methyl-Dopa. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **234**, 194 bis 205 (1958).

Doz. Dr. W. BIRKMAYER,

Neurologische Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz (Österreich)

Dr. O. HORNYKIEWICZ,

Pharmakologisches Institut der Universität Wien IX, Währingerstr. 13a (Österreich)