

Weitere experimentelle Untersuchungen über den Catecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson- und Chorea-Syndrom)

W. BIRKMAYER und M. MENTASTI

Neurologische Abteilung des Alterskrankenhauses der Stadt Wien-Lainz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. BIRKMAYER)

Eingegangen am 2. November 1966/15. März 1967

In früheren Untersuchungen konnten wir feststellen, daß beim Parkinson-Syndrom in bestimmten subcorticalen Hirnregionen bestimmte biogene Monoamine (*Dopamin*, *Noradrenalin*, *Serotonin*) in geringerer Menge vorhanden waren als in Gehirnen von nicht Parkinson-Kranken [8, 1]. Während die Funktionsausfälle, die durch den Noradrenalin- und Serotoninmangel hervorgerufen werden, noch nicht exakt analysiert werden konnten, wurde experimentell gezeigt, daß der Dopamin-Mangel die Akinese des Parkinson-Kranken zur Folge hat. Durch Zufuhr des precursors L-Dopa kam es bei einem gewissen Prozentsatz der Parkinson-Kranken zu einer verschieden lang andauernden Zunahme der aktiven Beweglichkeit [5]. Dieser kinetische Dopa-Effekt wurde von verschiedenen Nachuntersuchern bestätigt [11, 10, 13, 7, 18], GREER u. WILLIAMS [12] und in letzter Zeit FEHLING [9] konnten hingegen keine Besserung der Parkinson-Symptome nach L-Dopa feststellen.

Ergebnisse

Abb. 1 zeigt den Dopa-Effekt auf eine Willkürbewegung bei einem Parkinson-Kranken, objektiviert mit dem physiological acceleration Transducer (Fa. Philips). Die Beschleunigungsfähigkeit bei einem geraden Stoß steigt in diesem Versuch von 0,8 G nach 50 mg L-Dopa i.v. auf 1,7 G. In der Folge wurden sämtliche Glieder der Catecholaminsynthese bei Parkinson- und Chorea-Kranken verabreicht und der kinetische Effekt beobachtet bzw. registriert (Abb. 2).

1. *Phenylalanin*, 50 mg i.v., zeigte bei 30 Parkinson-Kranken keinerlei kinetische Effekte [4].

2. *M-Tyrosin*, 50 mg i.v., zeigte bei 30 Parkinson-Kranken keine kinetischen Effekte, sondern es kam nur zu einem Anstieg des Blutdruckes [6].

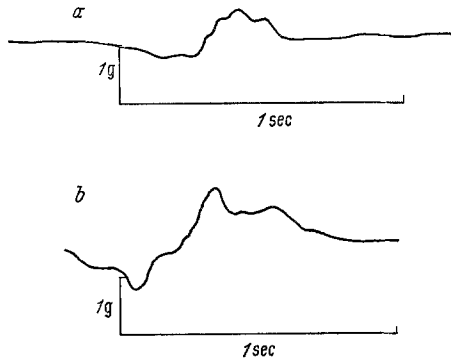


Abb.1 a und b. Messung der Beschleunigungsfähigkeit eines Parkinson-Kranken bei einem geraden Stoß nach vorn vor und nach L-Dopa. a Leerwert: Beschleunigung 0,8 G ($G = 9 \cdot 81$) Zeit bis zum Höhepunkt der Beschleunigung: 0,25 sec. b 30 min nach 50 mg L-Dopa i.v. Beschleunigung 1,7 G Zeit bis zum Höhepunkt der Beschleunigung: 0,13 sec

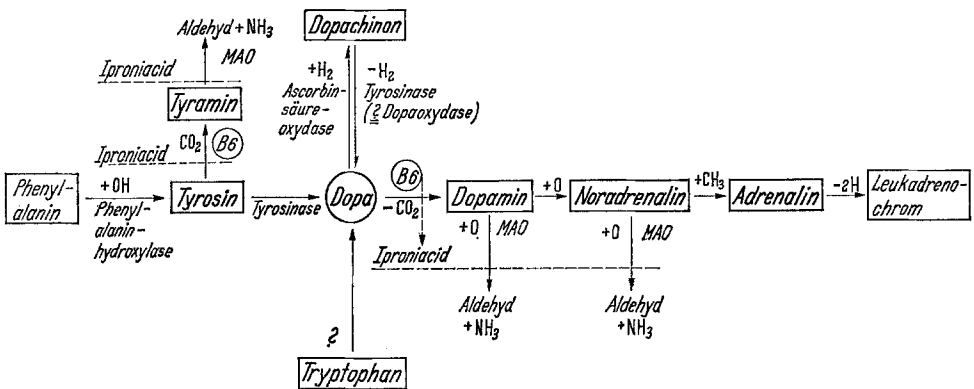


Abb.2

3. *P-Tyrosin* (200 mg i.v.) zeigte bei 15 Parkinson-Kranken keinerlei kinetische Effekte, bei 6 Chorea-Kranken kam es zu einer fallweise dramatischen Aktivierung der choreatischen Bewegungsunruhe (siehe Tabelle).

4. *P-Tyrosin* (200 mg i.v.) + *NADH* (Nicotinamid-adenindinucleotiddiphosphat) 20 mg i.v., zeigte bei 15 Parkinson-Kranken nach 30 min einen verschieden stark ausgeprägten kinetischen Effekt. Abb.3 zeigt bei einem Parkinson-Kranken die Zunahme der Beschleunigungsfähigkeit eines geraden Stoßes. Der Leerwert beträgt 0,5 G, erreicht in 0,6 sec, 60 min nach 200 mg *P-Tyrosin* + 20 mg *NADH* steigt die Beschleunigungsfähigkeit auf 1,5 G, die in 0,2 sec erreicht wird.

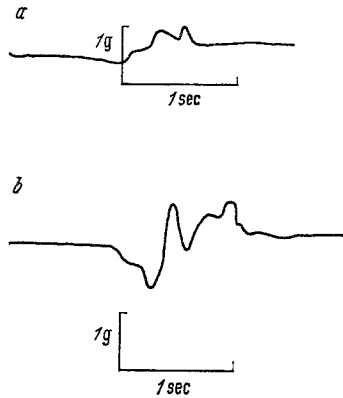


Abb.3 a und b. Messung der Beschleunigungsfähigkeit eines Parkinson-Kranken bei einem geraden Stoß nach vorn vor und nach P-Tyrosin und NADH. a Leerwert: Beschleunigung 0,5 G Zeit bis zum Höhepunkt der Beschleunigung: 0,6 sec. b 60 min nach 200 mg P-Tyrosin + 20 mg NADH i.v. Beschleunigung 1,5 G Zeit bis zum Höhepunkt der Beschleunigung: 0,2 sec

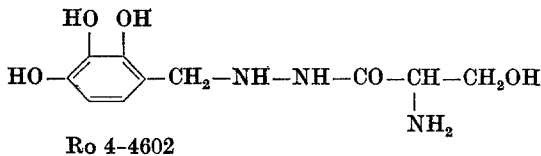
Tabelle. *Bewegungseffekt bzw. Sedierungseffekt nach verschiedenen Pharmaka*

Parkinson-Kranke	Effekt nach 200 mg P-Tyrosin + NADH i.v.	Alpha-methyl P-Tyrosin 200 mg i.v.	Ro 4-4602 + L-Dopa
H. M., 65 J., weibl.	+++	---	+++
R. A., 60 J., weibl.	+++	---	+++
D. E., 77 J., weibl.	++	---	++
K. M., 52 J., weibl.	++	---	++
Ch. A., 55 J., weibl.	+	---	++
T. A., 70 J., weibl.	+++	---	+++
F. M., 71 J., weibl.	+	---	++
K. F., 72 J., männl.	±	±	±
R. F., 68 J., männl.	++	---	++
St. R., 49 J., männl.	+++	---	++
H. J., 71 J., männl.	+	---	+
K. L., 54 J., weibl.	++	---	++
E. M., 53 J., weibl.	+++	---	++
F. K., 69 J., weibl.	+	±	+
W. M., 72 J., weibl.	±	±	±

Chorea-Kranke	Effekt nach 200 mg P-Tyrosin i.v.	Alpha-methyl P-Tyrosin 200 mg i.v.	Ro 4-4602 allein
S. M., 53 J., weibl.	+++	---	++
F. K., 73 J., weibl.	++	---	+++
K. M., 66 J., weibl.	+++	---	+++
S. M., 48 J., weibl.	++	---	+
H. M., 54 J., weibl.	+	---	++
D. J., 61 J., männl.	+++	---	+++

+ Zunahme der aktiven Beweglichkeit bzw. Zunahme der choreatischen Bewegungsunruhe; — Zunahme der Akinese bzw. Sedierung bei choreatischer Unruhe.

5. *Alpha-methyl-P-Tyrosin*, 200 mg täglich i.v., zeigte bei 15 Parkinson-Kranken nach 1–3 Tagen eine bedeutende Zunahme der Akinese [8]. Die gleiche Substanz bewirkte bei 6 Chorea-Kranken schon am 1. Tag eine Sedierung der choreatischen Unruhe ohne affektive und vegetative Nebeneffekte.



6. *Ro 4-4602* (Aminosäurehydrazinderivat, Hoffman-La Roche) dreimal 150 mg täglich oral, zeigte bei 15 Parkinson-Kranken einen mäßigen kinetischen Effekt, führte in Kombination mit L-Dopa i.v. zu einer Verlängerung und Intensivierung des L-Dopa-Effektes (Tabelle). Bei 6 Chorea-Kranken löste die gleiche Dosis schon am 2. Tag eine derartige Zunahme der choreatischen Unruhe aus, daß das Präparat sofort abgesetzt werden mußte.

Besprechung

Sichergestellt ist beim Parkinson-Syndrom ein erniedrigter Dopamin-gehalt im N. caudatus, Putamen und in der S. nigra [14]. Als Ursache dieses Dopamin-Defizites käme prinzipiell ein vermehrter Abbau durch die *Monoaminoxidase* (MAO) oder eine gestörte Synthese in Frage. BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ [3] konnten in den entsprechenden Hirnregionen von Parkinson-Kranken eine normale MAO-Aktivität finden, wodurch ein vermehrter Abbau als Ursache des Dopamin-Mangels unwahrscheinlich ist. Auch unsere Bestimmungen der Homovanillinsäure, als Abbauprodukt des Dopamins, im Liquor cerebrospinalis ergaben bei Parkinson-Kranken enorm niedrige Werte, was gleichfalls gegen einen vermehrten Abbau durch die MAO spricht [2]. Damit scheint das Schwergewicht der Pathogenese des Dopamin-Mangels auf einer *insuffizienten Synthese* zu beruhen. Diese Annahme wird bestärkt durch unsere Versuche mit *Alpha-methyl-P-Tyrosin*, welches die Synthese von Tyrosin zu L-Dopa inhibiert (SPECTOR [17]) und klinisch eine beträchtliche Zunahme der Akinese erbrachte. Diesen klinischen Ergebnissen entsprechen auch die tiérexperimentellen Befunde von PORTER [16], der zeigen konnte, daß nach *Alpha-methyl-P-Tyrosin*-Applikation der Dopamingehalt im Mäusegehirn lange Zeit erniedrigt war. In enger Korrelation mit dieser Blockade der Tyrosinase durch *Alpha-methyl-P-Tyrosin* steht der positive kinetische Effekt nach Applikation von P-Tyrosin + NADH bei unseren

Parkinson-Kranken. NADH als Koenzym der Tyrosinase kann in Verbindung mit P-Tyrosin bei Parkinson-Kranken eine dem L-Dopa-Effekt analoge kinetische Wirkung herbeiführen. Diese beiden Befunde, die Blockade der Tyrosinase durch Alpha-methyl-P-Tyrosin, einhergehend mit Zunahme der Akinese, und der Substitution durch das Coenzym NADH + P-Tyrosin, einhergehend mit einer Verbesserung der Akinese, weisen darauf hin, daß der Defekt der Catecholaminsynthese beim Parkinson-Syndrom auf eine Insuffizienz der Tyrosinase bezogen werden könnte.

Da im tierischen Organismus die Tyrosinase vorwiegend in melaninhaltigen Zellen produziert wird und gerade diese Produktionsstätten in der *S. nigra* bei der Parkinson-Krankheit zugrunde gehen, wäre die defekte Tyrosinase-Aktivität auch durch den morphologischen Befund erklärbar. Die Medikation eines Aminosäurehydrazinderivates (Ro 4-4602), das nach PLETSCHER [15] zu einer Anreicherung von L-Dopa im tierischen Gehirn führt, bewirkt eine Verlängerung des kinetischen Effektes durch L-Dopa. Bei der normalen i.v. Zufuhr von L-Dopa bewirkt die Decarboxylase im Blut und in der Leber eine Synthese zu Dopamin, welches als biogenes Amin die Blut-Hirnschranke nicht durchdringen kann. Durch diese periphere Decarboxylasewirkung gelangen nur kleine Mengen von L-Dopa ins Gehirn und bewirken dort durch Substitution den kinetischen Dopa-Effekt. Durch die Decarboxylase-Hemmung mittels Ro 4-4602 im peripheren Kreislauf gelangt mehr L-Dopa ins ZNS (PLETSCHER) und die Verstärkung und Verlängerung des kinetischen Dopa-Effektes wird dadurch verständlich.

Der *Antagonismus zwischen Parkinson- und Chorea-Krankheit* wird seit langem diskutiert. Pharmakodynamisch ist dieses gegensätzliche Verhalten zwischen Parkinson- und Chorea-Kranken immer wieder demonstrabel. Atropin und Scopolamin, die bei der Parkinson-Krankheit therapeutische Effekte zeigen, bewirken eine Zunahme der choreatischen Unruhe. Auch in unserer Untersuchungsreihe konnte dieses antagonistische Verhalten auf gleiche pharmakologische Stoffe bestätigt werden. *Alpha-methyl-P-Tyrosin* sediert die choreatische Unruhe und verstärkt die Parkinson-Akinese. Ro. 4-4602 bessert die Parkinson-Akinese und verstärkt die choreatische Unruhe. Das gleiche antagonistische Verhalten zeigt sich nach Applikation von p-Tyrosin, das die choreatische Unruhe verstärkt in Verbindung mit NADH die Parkinson-Akinese verbessert. Auf Grund dieser Befunde kann man sich vorstellen, daß die Ursache der Parkinson-Akinese auf einen Dopamin-Mangel beruht, der durch eine insuffiziente Tyrosinase-Aktivität entsteht. Die choreatische Bewegungsunruhe könnte durch eine enthemmte Freisetzung der Transmittersubstanz Dopamin zustande kommen.

Untersuchungen über die Höhe der Homovanillinsäurewerte im Liquor cerebrospinalis der Chorea-Kranken sind im Gange.

Zusammenfassung

1. Der kinetische Effekt von L-Dopa bei der Parkinson-Akinese konnte durch Erfassung der kinetischen Energie mit dem physiological acceleration Transducer (Philips) objektiviert werden.

2. P-Tyrosin + NADH bewirkten beim Parkinson-Kranken eine dem Dopa-Effekt analoge Steigerung der aktiven Beweglichkeit. P-Tyrosin allein führte bei Chorea-Kranken zu einer Zunahme der choreatischen Bewegungsunruhe.

3. Alpha-methyl-P-Tyrosin bewirkt bei Parkinson-Kranken eine Zunahme der Akinese, bei Choreatikern eine Sedierung der Bewegungsunruhe.

4. Ein Aminohydrazinderivat (Ro. 4-4602, Hoffmann-La Roche) als starker Hemmstoff der Decarboxylase bewirkt beim Parkinson-Kranken eine Verlängerung und Intensivierung des kinetischen L-Dopa-Effektes.

5. Die Möglichkeit, die defekte Dopamin-Synthese bei der Parkinson-Krankheit auf eine insuffiziente Aktivität der Tyrosinase zu beziehen, wird auf Grund dieser Ergebnisse diskutiert.

Literatur

1. BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung des 5-Hydroxytryptamin im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson Syndrom. *Klin. Wschr.* **77**, 558—559 (1962).
2. — — — Homovanillinsäure im Liquor cerebrospinalis. Untersuchungen beim Parkinson Syndrom und anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Wien. klin. Wschr.* **78**, 417—419 (1966).
3. —, u. O. HORNYKIEWICZ: Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn Normaler und Parkinson Menschen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **243**, 295 (1962).
4. BIRKMAYER, W.: Experimentelle Befunde und neue Aspekte bei extrapyramidalen Erkrankungen. *Wien. Z. Nervenheilk.* **23**, 128—139 (1966).
5. —, u. O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (Dopa) Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 787—788 (1961).
6. — — Weitere experimentelle Untersuchungen beim Parkinson Syndrom und Reserpin Parkinsonismus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 367—381 (1964).
7. CARLSSON, A.: Evidence for a role of dopamine in extrapyramidal functions. *Acta neuroveg. (Wien)* **26**, 484—493 (1964).
8. EHRINGER, H., u. O. HORNYKIEWICZ: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1236—1239 (1960).
9. FEHLING, C.: Treatment of Parkinsons syndrome with L-Dopa. A double blind study. *Acta neurol. scand.* **42**, 367—372 (1966).
10. FRIEDHOFF, A. J., L. HEKIMIAN, M. ALPERT u. E. TOBACH: Dihydroxyphenylalanine in extrapyramidal disease. *J. Amer. med. Ass.* **184**, 285—286 (1963).
11. GERSTENBRAND, F., u. K. PATEISKY: Über die Wirkung von L-DOPA auf die motorischen Störungen beim Parkinson-Syndrom. *Wien. Z. Nervenheilk.* **20**, 90—100 (1962).

12. GREER, M., and M. WILLIAMS: Dopamine metabolism in Parkinson disease. *Neurology (Minneapolis)* **13**, 73—76 (1963).
13. HIRSCHMANN, J., u. K. MAYER: Neue Wege zur Beeinflussung extrapyramidaler motorischer Störungen. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 599—601 (1964).
14. HORNYKIEWICZ, O.: Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin in der S. nigra des normalen und parkinsonkranken Menschen. *Wien. klin. Wschr.* **75**, 309—312 (1963).
15. PLETSCHER, A., K. F. GEY u. W. P. BURKHARD: Beeinflussung des cerebralen Stoffwechsels von 5-Hydroxytryptamin durch Decarboxylase-Hemmung. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **21**, 46—50 (1963).
16. PORTER, C. C., J. A. TOTARO, A. BURCIN, and E. R. WYNOSKY: The effect of the optical isomers of Alpha-methyl-p-tyrosin upon brain and heart catecholamines in the mouse. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 583—590 (1966).
17. SPECTOR, S., A. SJOERDSMA, and S. UDENFRIED: Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by Alpha-methyl-tyrosine an inhibitor of tyrosinehydroxylase. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **147**, 86—95 (1965).
18. UMBACH, W., u. D. BAUMANN: Die Wirksamkeit von L-DOPA bei Parkinson Patienten mit und ohne stereotaktische Eingriffe. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 281—292 (1964).

Prof. Dr. W. BIRKMAYER
Neurologische Abteilung
des Alterskrankenhauses
der Stadt Wien-Lainz
A-1-Wien/Österreich