

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Symposiumsbericht 40 Jahre L-DOPA:

75 Jahre Oleh Hornykiewicz

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (2)

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in

EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

SYMPOSIUMSBERICHT 40 JAHRE L-DOPA: 75 JAHRE OLEH HORNKYIEWICZ

P. Merl, T. Brücke

Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien

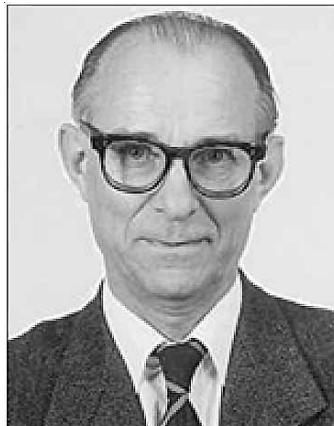
EINLEITUNG

Am 19. November 2001 fand in den Räumlichkeiten der Gesellschaft der Ärzte in Wien ein Symposium zum 40jährigen Jubiläum der Beschreibung der Wirksamkeit von L-DOPA auf die Parkinson'sche Erkrankung statt. Zur gleichen Zeit feierte einer der beiden Entdecker dieses Effektes, **Univ.-Prof. Oleh Hornykiewicz**, seinen 75. Geburtstag. Im Zentrum der Veranstaltung stand die Würdigung der Leistung dieses bedeutenden Forschers durch Schüler und Kollegen, die in ihren Vorträgen die Bedeutung und Folgen dieser Entdeckung belegten. Dies wird nicht zuletzt durch die erfolgte Nominierung für den Nobelpreis unterstrichen.

Bereits in der Einleitung zum Abend durch **Univ.-Prof. L. Deecke** aus Wien wurde betont, daß die Assoziation zwischen Dopamin und Parkinsonismus, die durch die Entdeckung Hornykiewiczs geklärt wurde, in der Medizin einen beispielhaften Charakter einnimmt. Erstmals konnte die biochemische Pathogenese einer neurologischen Erkrankung klargestellt werden, was Ärzte in die Lage versetzte, die Therapie dieser Erkrankung gezielt zu bewältigen. Dies hatte revolutionäre Auswirkungen auf die Patienten und ihre Beschwerden.

BIOCHEMIE DER PARKINSON-KRANKHEIT AUS HEUTIGER SICHT

Univ.-Prof. Steven Kish (Toronto), ein Schüler Prof. Hornykiewiczs aus der Zeit, als dieser das Clarke-Institut in Toronto leitete, beleuchtete die biochemischen Zusammenhänge der Parkinsonkrankheit. Er erinnerte in diesem Zusammenhang, daß die Untersuchung von Birkmayer und Hornykiewicz erstmals die Auswir-



Oleh Hornykiewicz

kungen von L-1,3-dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) auf die Akinese bei Parkinsonpatienten beschrieb [1]. Dieser Entdeckung lagen vorangegangene Untersuchungen zugrunde, die erstmals stark herabgesetzte Konzentrationen von Dopamin im Gehirn verstorbener Parkinsonpatienten beschrieben [2]. Diese Ergebnisse wurden in weiterführenden Untersuchungen verfeinert und als Zentrum der zerebralen Dopaminverluste die Substantia nigra identifiziert. Eine genaue Beschreibung der klinischen Symptome wurde mit neuropathologischen Veränderungen korreliert [3]. Aus den Ergebnissen von Prof. Hornykiewicz dieses Themas betreffend leitet sich der Schluß ab, daß stark vermindertes striatales Dopamin im Gehirn Parkinsonkranker die entscheidende pathologische Veränderung darstellt. Die Untersuchungen von Hornykiewicz und seinem Team galten über lange Zeit als fundiert und insofern unanfechtbar. Erst 11 Jahre später wurden von Fahn und Mitarbeitern ähnliche Untersuchungen durchgeführt und Hornykiewiczs Arbeiten teilweise repliziert, bestätigt und mit dem Ziel einer noch genaueren Beschreibung der Vorgänge auf zellulärer Ebene publiziert [4]. Folgende Aspekte der biochemischen Hintergründe bei der Parkinsonerkrankung wurden von Prof. Kish gesondert behandelt.

Dopaminverluste sind neuronalen Verlusten nicht gleichbedeutend

Der Rückgang an Dopamin in den Basalganglien korreliert nicht notwendigerweise mit dem Ausmaß des Untergangs dopaminerger Neurone. Dieser Schluß ergibt sich aus Ergebnissen der Messung von verschiedenen Markern dopaminerger Nervenendigungen. Diese Messungen können dreierlei Marker für die Aktivität dopaminerger Neurone erfassen:

- Die Konzentration des Transmitters Dopamin
- Enzymaktivität der dopaminsynthetisierenden Enzyme (Tyrosinhydroxilase, Dopadecarboxilase)
- An den Nervenendigungen lokalisierte Transportsysteme (Dopamintransporter an der Zellmembran – DAT, vesikulärer Monoamintransporter – VMAT2)

Ergebnisse aus Untersuchungen, die sich auf eine dieser Methoden stützen, zeigen, daß diese Marker nicht immer miteinander korrelieren [5]. So korreliert z. B. der Rückgang an Dopaminkonzentration in Nucleus caudatus und Putamen beim gesunden Menschen zwar mit dem Alter, kann jedoch nicht mit einem adäquaten Rückgang an Enzymen des Dopaminhaushalts in Einklang gebracht werden. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund wäre: Der Rückgang an Dopamin korreliert zwar mit dem Neuronenuntergang, es wäre aber möglich, daß die anderen Marker dopaminerger Aktivität gleichzeitig einer kompensatorischen Hochregulation unterliegen und daher nicht im selben Ausmaß reduziert gemessen werden.

Die Frage nach einem direkten quantitativen Zusammenhang zwischen dopaminerger Zelluntergang und niedriger Dopaminkonzentration konnte bisher nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Um hier zu definitiven Ergebnissen zu gelangen, müßte ein spezifischer Marker für dopaminerger Nervenendigungen

gefunden werden, der keiner regulativen Änderung unterliegt. Aus diesen Überlegungen leiten sich zwei wesentliche Konsequenzen ab:

1. Der Schluß auf dopaminergen Zelluntergang aufgrund biochemischer Marker ist problematisch und nicht unbedingt zulässig.
2. Daher ist auch die Interpretation von Studien der dopaminergen Aktivität, die Drogenabhängige, normales Altern oder neuroprotektive Medikamente untersuchen, unsicher.

Serotonin in der Parkinsonerkrankung

Aus der Sorge heraus, es könnte sich bei den Dopaminergebnissen um *post mortem* aufgetretene Artefakte handeln, untersuchte Hornykiewicz in der Folge seiner Entdeckung auch die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin und fand die Werte dieser Neurotransmitter in den Gehirnen verstorbenen Parkinsonkranken ebenso vermindert [6]. Diese Befunde wurden seither durch Analysen neurochemischer und neuropathologischer Parameter im Gehirn verstorbenen Patienten sowie anhand bildgebender Verfahren (SPECT/PET) vertieft. Die erbrachten Ergebnisse sind inkonsistent. Es konnte zwar ein Rückgang der Serotonin-Konzentration in den Basalganglien von Parkinsonpatienten bestätigt werden, dieser Rückgang stimmt jedoch in den neuropathologischen Studien nicht mit einem proportionalen Rückgang serotonerge Raphezellen überein. Jene Studien, welche in bildgebenden Verfahren β -CIT zur Darstellung von Serotonin-Transportern als Marker für serotonerge Verluste einsetzen, ergaben Hinweise für einen moderaten Rückgang von Serotonin-Transportern. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß β -CIT kein spezifischer Marker für Serotonin-Transporter ist [7].

Depression und Parkinson

Die klinische Signifikanz serotonerge Unterfunktion bei der Parkinson'schen Erkrankung (IPD) besteht in Verände-

rungen von Stimmung, Kognition und Schlafrhythmus. Schrag postuliert, daß diese zur Depression führenden Veränderungen die Lebensqualität bei der IPD wesentlicher beeinflussen als die motorischen Defizite [8]. In diesem Zusammenhang betonte Prof. Kish, daß diese klinisch relevanten Symptome nicht durch die Gabe dopaminerger Medikation verbessert werden können. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Serotonin-Konzentration und Depression bei der IPD wurde durch Paulus und Jellinger bestätigt [9]. Hornykiewicz selbst bemerkte zu diesem Thema bereits 1973: „Obwohl diese Ergebnisse keinesfalls einen direkten Zusammenhang zwischen Serotonin/Noradrenalin im Hirnstamm und endogener Depression beweisen, so stehen sie zumindest nicht im Widerspruch zu dieser Möglichkeit“ [10]. In seinen weiteren Bemerkungen ging Prof. Kish auf die Frage nach der Bedeutung von Depression für die Parkinsonerkrankung ein. Tatsächlich wird das Vorkommen endogener Depression beim Parkinsonpatienten wahrscheinlich überschätzt, wobei Neurologen leichter zu dieser Diagnose neigen. Auch wurde z. B. in Untersuchungen zum Thema fälschlicherweise übersehen, daß motorische Kriterien für die Diagnose klinischer Depression beim Parkinsonpatienten nicht geeignet sind. Im Gegensatz zu früher sehr hoch angesetzten Werten liegt die Diagnoserate von Psychiatern für klinische Depression bei Parkinsonpatienten bei strukturierten klinischen Interviews wesentlich niedriger. Dies sollte zumindest ein Überdenken bisher hoch angesetzter Inzidenzen für Depression bei Parkinsonpatienten bewirken.

Zusammenfassung

Zusammenfassend hielt Prof. Kish folgende Aussagen fest:

- Die klinische Signifikanz niedriger Dopaminkonzentration in den Basalganglien für die Parkinsonerkrankung ist unangefochten etabliert.

- Vorliegende Studien zeigen, daß die Abnahme der Konzentration eines Transmitters nicht unbedingt mit einem gleichartigen Verlust an Neuronen einhergehen muß.
- Untersuchungen zur Serotonin-Konzentration in den Basalganglien Parkinsonkranker bestätigen niedrige Werte.
- Die Inzidenz von Depression beim Parkinsonkranken muß mit geeigneten Maßstäben gemessen werden.

MPTP-PARKINSONISMUS – EIN MODELL FÜR DIE ERFORSCHUNG DER IPD

Univ.-Prof. Christian Pifl (Wien) referierte in seinem Vortrag über den MPTP-Parkinsonismus. Diese Form des Parkinsonismus stellt ein Modell dar, das in den vergangenen Jahren intensiv für die Beforschung der idiopathischen Parkinsonerkrankung (IPD) herangezogen wird. Ursprünglich wurde die Wirkung des 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridins (MPTP) als schwerwiegende Erkrankung bei jungen Patienten nach Drogenmißbrauch entdeckt. Die Substanz entstand als Verunreinigung bei der Drogenherstellung. Klinisch präsentierte sich die Patienten mit allen Kardinalsymptomen der IPD: Rigor, Tremor und Akinese. Auch das Ansprechen auf L-DOPA in der Behandlung sprach für wesentliche Parallelen zur IPD. Bei weiterer Untersuchung zeigte auch der histopathologische Befund die gleichen Veränderungen für beide Erkrankungen an.

Der MPTP-Parkinsonismus läßt sich durch Verabreichen von MPTP im Tierversuch induzieren und hat in diesem Zusammenhang wesentlich zur Entwicklung neuer Substanzen für die Therapie der IPD beigetragen. So konnte erstmals die Wirksamkeit der Substanz BH-T 920, einer dopaminagonistischen Substanz, im

MPTP-Tierversuch demonstriert werden. Deren Nachfolgesubstanz, das Pramipexol (Sifrol®), wird in der Parkinsontherapie weltweit klinisch eingesetzt.

Parallelen und Unterschiede zwischen MPTP und IPD

Als biochemischer Leitbefund des MPTP-Parkinsonismus findet man massive Dopaminverluste in den Basalganglien. Dies betrifft v. a. Nucleus caudatus, Putamen und Substantia nigra, die zwischen 94 % und 99 % ihres Dopamingehalts einbüssen. Auch die Tyrosinhydroxylase, das Schlüsselenzym des Dopaminhaushalts, ist in ihrer Aktivität bei beiden Krankheiten zwischen 98 % und 96 % reduziert.

Ein Unterschied zwischen MPTP-Parkinsonismus und IPD betrifft die Verteilung des Dopaminmangels in den Basalganglien. Der Dopaminmangel im MPTP-Modell gleicht eher dem postenzephalitischen Parkinson, bei dem die Dopaminverluste Nucleus caudatus und Putamen gleichermaßen betreffen. Bei der IPD betrifft die Dopaminreduktion vorwiegend das Putamen, während der Nucleus caudatus eher verschont bleibt. Die subregionale Untersuchung der Dopaminepletion im Putamen zeigt jedoch für MPTP-Parkinsonismus und IPD ähnliche Verteilungsmuster, wobei im Putamen immer der kaudale Abschnitt stärker betroffen ist als der rostrale, und im kaudalen Abschnitt des Putamens der dorsale Anteil stärker als der ventrale. Dieses Verteilungsmuster wird als mediodorsales Muster bezeichnet.

Da erst massiver Dopaminmangel klinisch manifest wird, eignet sich der MPTP-Parkinsonismus gut zur Untersuchung der präklinischen Vorgänge bei der Entstehung des Parkinsonismus. Um dies zu untersuchen, verabreicht man im Tierversuch gezielt MPTP über längere Zeit, ohne daß sich eine Symptomatik einstellt,

und erreicht damit doch eine bedeutende Depletion des Dopamins in Putamen, Nucleus caudatus und Substantia nigra. Bei diesen Untersuchungen zeigten sich zusätzlich zu den Dopaminverlusten auch signifikante kortikale Noradrenalinverluste bei den Versuchstieren, wobei sich das Muster des Noradrenalinverlustes zwischen symptomatischen und asymptomatischen Tieren kaum unterschied. Dies läßt den Schluß zu, daß noradrenerge Verluste für das Entstehen der Leitsymptome bei der Parkinsonerkrankung eine untergeordnete Rolle spielen.

Aus dem MPTP-Modell konnten wesentliche Schlüsse für die Pathogenese der IPD gezogen werden. Die Veränderung der verschiedenen Systeme mit signifikanten Verlusten an Dopamin und Noradrenalin gehen in kortikalen und subkortikalen Regionen für MPTP und IPD parallel. Dabei stehen kortikal die Regionen mit signifikanten Verlusten an Noradrenalin im Vordergrund, während subkortikal Dopaminverluste den großen Anteil ausmachen.

Biochemische Pathogenese des MPTP-Parkinsonismus

Als lipophile Substanz kann MPTP die Blut-Hirn-Schranke ungehindert passieren. Im Gehirn wird es durch MAO-B zum Kation MPP⁺ verstoffwechselt. Mit dem Dopamintransporter, der normalerweise den Rücktransport von Dopamin in die Nervenendigungen bewerkstellt, wird MPP⁺ in die dopaminerigen Neuronen aufgenommen und akkumuliert dort. In der Nervenendigung interferiert die Substanz mit der Atmungskette der Nervenfaser und führt zu einem ATP-Mangel, der wiederum zum vermehrten Auftreten von neurotoxischen Sauerstoffradikalen führen kann.

Auch an noradrenergen Neuronen interferiert das MPP⁺ in gleicher Weise mit dem Zellstoffwechsel über den dortigen Noradrenalintranspor-

ter. Es wurde festgestellt, daß MPP⁺ eine wesentlich höhere Affinität zum Noradrenalintransporter als zum analogen Dopamintransporter hat. Die Transportkapazität des Dopamintransporters für MPP⁺ ist jedoch 10fach höher. Ordnet man nun die Regionen des Gehirns nach molarer Konzentration des Dopamins, so sind die Verluste im noradrenergen System in Regionen mit niedriger Konzentration von Dopamin besonders hoch. Von den noradrenergen Verlusten sind, wie bereits erwähnt, vor allem kortikale Regionen betroffen. In Regionen mit höherer Dopaminkonzentration, allen voran Putamen, Nucleus caudatus und Substantia nigra, stehen jedoch die Dopaminverluste weit im Vordergrund.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich ein Modell für die Ursache dieses Musters ableiten: Durch die erhöhte Kapazität des Dopamintransporters für den MPP⁺-Transport wird in Gebieten mit hoher Konzentration an dopaminerigen Nervenfasern indirekt eine Neuroprotektion auf die noradrenergen Fasern ausgeübt, während diese Protektion in Gebieten mit niedriger dopaminerger Innervation nicht wirkt und daher anteilmäßig vermehrt noradrenerge Fasern zugrundegehen. So erklärt sich aber auch, warum bei niedriger MPTP-Konzentration in Gebieten mit geringer dopaminerger Innervation bereits früh noradrenerge Verluste ausgeprägt sind.

Zusammenfassung

Prof. Pifl leitet folgende Schlüsse für die IPD aus dem MPTP-Modell ab:

- Die ähnlichen neurochemischen Befunde legen für die IPD und das MPTP-Modell eine ähnliche Pathogenese nahe. Das MPTP-Modell ermöglicht somit einen Erklärungsversuch für die Pathogenese der IPD.
- Aufgrund der Unterschiede im Verteilungsmuster der Verluste der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin kann die IPD nicht auf MPTP zurückgeführt werden.

- Die Existenz von Neurotoxinen, die einen ähnlichen Pathomechanismus auslösen können, ist denkbar. Solche Substanzen könnten endogen erzeugt oder exogen zugeführt werden und als Substrate des Dopamintransporters neurotoxisch wirken. In den Gehirnen verschiedener Spezies, u. a. des Menschen, wurden bereits Neurotoxine identifiziert, die für eine solche Wirkung in Frage kämen. In solchen Fällen entstehen Substanzen, die über den Dopamintransporter in die dopaminergen Nervenendigungen gepumpt werden und dort auch, wie bereits im Tieversuch geprüft, neurotoxische Effekte auslösen können.
- Die unterschiedliche Affinität der Transportsysteme von Dopamin und Noradrenalin für MPP⁺ legt den Schluß nahe, daß selektive Dopaminwiederaufnahmehemmer als Neuroprotektiva therapeutische Ansätze liefern könnten.

EIN ANATOMISCHER HINWEIS AUF UNTERSCHIEDLICHE SIGNALVERARBEITUNG DURCH GABA-REZEPTOREN

Univ.-Prof. Sperk (Innsbruck) referierte in seinem Vortrag über Untersuchungen über die heterogene Zusammensetzung von GABA_A-Rezeptoren in Basalganglienkernen. Dies liefert einen anatomischen Hinweis für eine unterschiedliche Signalverarbeitung durch GABA-Rezeptoren.

Innerhalb der Basalganglien nimmt die γ -Aminobuttersäure (GABA) eine besondere Rolle als inhibitorisch wirksamer Transmitter lokaler Neuronenkreisschaltungen und Projektionsbahnen ein. Man unterscheidet bei diesen GABAergen Projektionsbahnen die sogenannte direkte und indirekte Bahn. Die direkte Bahn verläuft vom Striatum zum Nucleus

entopeduncularis – bei Primaten entspricht dies der Pars interna des Globus pallidus – und zur Pars reticulata der Substantia nigra. Die indirekte Bahn verbindet das Striatum mit dem externen Anteil des Globus pallidus. Die schnellen hyperpolarisierenden Aktionspotentiale dieser Neurone werden über GABA_A-Rezeptoren vermittelt. Diese ligandengetriggerten Chloridkanäle sind aus 5 Untereinheiten aufgebaut, die sich jeweils wieder aus der Information unterschiedlicher Gene ableiten, wodurch sich eine hohe Zahl von Kombinationsmöglichkeiten ergibt. Durch immunzytochemische Methoden war es möglich, die Verteilung von 12 hauptsächlichen Subtypen der Untereinheiten der GABA_A-Rezeptoren ($\alpha 1-5$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ) in den Basalganglien und assoziierten Gebieten des limbischen Systems im Hirn der Ratte zu untersuchen. Immunreaktivität für eine weitere Untereinheit ($\alpha 6$) wurde nicht beobachtet.

Ergebnisse

Im Striatum, dem Nucleus accumbens und Tuberulum olfactorium wurden starke diffuse Anreicherungen für die Untereinheiten $\alpha 2$, $\alpha 4$, $\beta 3$ und δ festgestellt. Die Immunreaktivität der Untereinheiten $\alpha 1$, $\beta 2$ und $\gamma 2$ war an den Interneuronen dieser Gebiete stark eingeschränkt festzustellen. Im Gegensatz dazu zeigen Globus pallidus, der Nucleus entopeduncularis, das ventrale Pallidum, der Nucleus subthalamicus und die Pars reticulata der Substantia nigra dichte Netzwerke von Dendriten vermutlich lokaler Projektionsneurone, die sich kräftig mit den Immunreaktivitäten der Untereinheiten $\alpha 1$, $\beta 2$ und $\gamma 2$ anfärbten. Der Globus pallidus, der entopedunculare Nukleus, das ventrale Pallidum, der Nucleus subthalamicus und die Pars reticulata der Substantia nigra zeigen darüber hinaus im Vergleich mit anderen Hirnanteilen starke Anreicherung für die $\gamma 1$ -Untereinheit. In der Pars compacta und ventralen tegmentalalen

Area konnten zahlreiche vermutlich dopaminerige Neurone identifiziert werden, die die Untereinheiten $\alpha 3$, $\gamma 3$ und/oder δ exprimieren.

Zusammenfassung

Die heterogene Verteilung verschiedener GABA_A-Rezeptoruntereinheiten zwischen unterschiedlichen Kernen der Basalganglien legt den Schluß auf unterschiedlich aufgebaute und sich daher wahrscheinlich auch funktionell unterscheidende GABA_A-Rezeptoren in den verschiedenen Kernen der Basalganglien nahe [11]. In Zukunft erscheint deshalb eine gezielte pharmakologische Beeinflussung dieser unterschiedlichen Rezeptorsubtypen denkbar, was auch für die Therapie der Parkinson'schen Erkrankung wichtig werden könnte.

ZELLZYKLUSAKTIVIERUNG ALS MÖGLICHER INITIATOR FÜR NEURODEGENERATION

Frau **Univ.-Prof. Hörtnagl** (Berlin) beschäftigt sich mit möglichen Auslösern von Apoptose. Sie betonte in ihrem Referat, daß Zellzyklusaktivierung als Auslöser einer Neurodegeneration möglicherweise im Zusammenhang mit vielen Erkrankungen, wie z. B. Morbus Alzheimer, Down-Syndrom, IPD und ALS, eine bedeutende Rolle spielt. Ethylcholin Azridium (AF64A) ist eine wichtige Substanz in der Erforschung der Neurodegeneration am cholinergen System. Für die Wirkung des cholinergen Neurotoxins AF64A liegen bereits Ergebnisse aus *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Studien vor.

In vitro induziert AF64A sowohl den Untergang sogenannter humaner Neuroblastomzellen (SK-N-MC) als auch den Untergang nichtneuronaler Zellen, einer embryonalen Nierenzelllinie. Apoptose entwickelt sich zwischen 15 und 20 Stunden nach

Gabe von AF64A, wobei sichtbare Zeichen für beginnende Apoptose erst nach 24 Stunden auftreten. Der Zelltod tritt nach ca. 72 Stunden ein. Auf ultrastruktureller Ebene zeigen sich eine Kondensation und Marginalisierung des Chromatins, Fragmentierung der Kerne und die Bildung apoptotischer Körperchen.

Für die Initiation der Apoptose scheint ein Eintritt der neuronalen Zelle in eine Zellteilung auslösend zu sein. Für die Unterdrückung des Zellzyklus ist das sogenannte Retinoblastomprotein von zentraler Bedeutung. Dieses liegt in gesunden Neuronen in gering phosphoriliertem Zustand vor und wirkt auf den Zellzyklus inhibitorisch. AF64A bewirkt innerhalb von 12 Stunden eine volle Phosphorilierung und Aufhebung des inhibitorischen Effekts des Retinoblastomproteins. Transkriptasen werden aktiv, und die Zelle tritt in die Zellteilung ein.

In vivo führte die Zufuhr von AF64A im Tierversuch zu einer hohen Inzidenz von Apoptose. Dabei sind sowohl Neurone als auch Glia betroffen. Die Zahl apoptotischer Zellen hat nach 2–3 Tagen ihren Höhepunkt erreicht. Eine Woche nach Gabe von AF64A wurden keine weiteren Hinweise auf Apoptoseinduktion mehr gefunden.

Die vorherige Zugabe von Zink bewirkt eine fast komplettete Unterdrückung des apoptotischen Vorgangs. Der Radikalfänger Tempol bewirkt eine effektive Zellprotektion nach Apoptoseinduktion mit AF64A. Im Gegensatz dazu sind Cycloheximid und Actinomycin D nur teilweise protektiv wirksam.

Zusammenfassung

Es zeigt sich, daß AF64A, eine neurotoxische Substanz, die *in vitro* ihre Wirkung zeigt, die gleiche Kapazität zur Induktion programmierten Zelluntergangs *in vivo* besitzt. Dieses Ergebnis ist von den bisher bekannten Effekten auf die septohippokampale Bahn unabhängig [12].

Zukünftige Untersuchungen werden Klarheit darüber bringen, ob die Einleitung der Zellteilung tatsächlich auslösend in Richtung einer Apoptose wirkt. Weiters wird zu klären sein, ob Radikalfänger und Neurotrophine, wie das Olumycin, effektiv zur Neuroprotektion einsetzbar sind.

und kann auch in der klinischen Routine eingesetzt werden.

Untersuchung von Dopamin-D2-Rezeptoren

SPECT-Untersuchungen von Dopamin-D2-Rezeptoren können mit dem Tracer ^{123}I -Iodobenzamid (IBZM), einem D2-Antagonisten mit hoher Affinität, durchgeführt werden. Da D2-Rezeptoren im Striatum vorwiegend postsynaptisch lokalisiert sind, kann durch solche Untersuchungen der postsynaptische Schenkel dopaminerger Synapsen beurteilt werden. Dadurch kann z. B. die pharmakologische Beeinflussung von D2-Rezeptoren durch Neuroleptika erfaßt und eine Aussage über degenerative Prozesse im Striatum getroffen werden.

Parkinsonsyndrom bzw. Multisystemdegenerationen

Aus autoptischen Untersuchungen weiß man, daß bei etwa 2 von 10 klinisch als Parkinsonsyndrom diagnostizierten Patienten in Wirklichkeit andere pathologische Prozesse bestanden haben. Bei diesen Prozessen handelt es sich häufig um sogenannte Multisystematrophien (MSA), bei denen neben einer Degeneration dopaminerger Neuronen auch GABAerge Neuronen im Striatum, weiters häufig auch Nervenzellen im Cerebellum oder Hirnstamm oder Zellgruppen, die für die Blutdruckregulation verantwortlich sind, zugrundegehen. Bei diesen Patienten wird häufig ein nur schlechtes Ansprechen auf eine Dopa-Therapie und eine relativ rasche Progredienz der Symptomatik beobachtet. IBZM-SPECT-Untersuchungen zeigen bei der Parkinson'schen Erkrankung typischerweise einen unauffälligen Befund, da die postsynaptischen Strukturen im Striatum erhalten sind. Patienten mit Multisystematrophien oder anderen degenerativen Prozessen, die auch das Striatum erfassen, wie z. B. die progressive supranukleäre Blicklähmung (PSP), können

durch Untersuchungen der D2-Rezeptoren mittels IBZM-SPECT von Patienten mit Parkinson'scher Erkrankung dadurch abgegrenzt werden, daß bei ihnen eine mäßig bis deutlich verminderte IBZM-Bindung im Striatum gemessen wird. Die Ursache dafür liegt in der Degeneration GABAerger Neuronen im Striatum, die selbst Dopamin-D2-Rezeptoren tragen und die Signale der nigrostriären dopaminergen Verbindung erhalten.

Chorea Huntington

Auch bei der Chorea Huntington besteht eine Degeneration GABAerger Neuronen im Striatum. In frühen Stadien der Erkrankung können im CT und MRI unter Umständen noch normale morphologische Befunde erhoben werden, während in der IBZM-SPECT-Untersuchung schon zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Verminderung der Bindung im Striatum nachgewiesen werden kann. In diesem Fall kann diese Untersuchung neben der molekulargenetischen Abklärung zur Sicherung der Diagnose beitragen.

Klassische und atypische Neuroleptika

Eine Untersuchung des Effektes von Neuroleptika an zentralen Dopamin-D2-Rezeptoren ist durch die IBZM-SPECT-Untersuchung möglich. Bei Patienten, die auf ein sogenanntes klassisches Neuroleptikum eingestellt sind, sind je nach Höhe der Tagesdosis bis zu 80 % oder mehr der Rezeptoren durch das Medikament besetzt. Aufgrund des sogenannten „Massenwirkungsgesetzes“ wird deshalb die Bindung von IBZM um 80 % reduziert. Auf diese Weise kann der Okkupationsgrad der Rezeptoren bestimmt und damit der Effekt dieser Medikamente direkt an ihrem Wirkort quantifiziert werden. Dies ist deshalb von Bedeutung, da das Auftreten von parkinsonähnlichen Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie vom Ausmaß der D2-

Rezeptorblockade im Striatum abhängig ist. Untersuchungen der Okkupanz von Dopamin-D2-Rezeptoren im Striatum durch verschiedene klassische Neuroleptika mit IBZM-SPECT zeigten einen kurvilinearen dosisabhängigen Besetzungsgrad dieser Bindungsstellen, der bei höheren Neuroleptikadosen etwa 80 % erreicht. Wie in verschiedenen PET- und SPECT-Studien gezeigt werden konnte, treten extrapyramidale parkinsonähnliche Nebenwirkungen erst bei einem höheren Okkupationsgrad der D2-Rezeptoren im Striatum auf. Es korreliert also das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen mit der *in vivo* gemessenen Rezeptorokkupanz. In letzter Zeit wurde eine zunehmende Zahl sogenannter atypischer Neuroleptika zur Behandlung der Schizophrenie auf den Markt gebracht, deren Vorteil in einer niedrigeren Rate von parkinsonähnlichen Nebenwirkungen liegt. Schon länger in Verwendung war Clozapin (Leponex®), das lange Zeit das einzige antipsychotisch gut wirksame Medikament praktisch ohne extrapyramidale Nebenwirkungen war. Brückes Arbeitsgruppe konnte mit Untersuchungen der D2-Rezeptorokkupanz im Striatum mittels IBZM-SPECT zeigen, daß Clozapin im Vergleich zu den sogenannten klassischen Neuroleptika eine nur geringe blockierende Wirkung auf D2-Rezeptoren im Striatum aufweist, was die niedrige Rate an parkinsonähnlichen Nebenwirkungen erklärt. Ähnliche Untersuchungen der neueren atypischen Neuroleptika zeigten zwar bei allen Substanzen niedrigere D2-Rezeptorblockaden im Striatum als bei der Behandlung mit Haldol, dem Prototyp der klassischen Neuroleptika, allerdings waren die Unterschiede bei einigen dieser Substanzen nicht sehr ausgeprägt. Klinische Ergebnisse zeigen auch, daß diese Medikamente doch zum Teil extrapyramidale Nebenwirkungen auslösen können. Eine Ausnahme scheint die Substanz Quetiapin (Seroquel®) zu bilden, bei der kaum extrapyramidale Nebenwirkungen beobachtet werden und die sich

auch in den SPECT-Untersuchungen so verhält wie Clozapin (Leponex®). Im großen und ganzen korreliert die Potenz zur Rezeptorblockade im Striatum recht gut mit der klinisch beobachteten Nebenwirkungsrate.

Untersuchungen von Dopaminwiederaufnahmestellen

Dopamintransporter können mit der Substanz ^{123}I - β -CIT, einem Kokainabkömmling, im SPECT untersucht werden. Die Anwendung dieses Tracers ermöglicht erstmals eine Untersuchung des präsynaptischen Schenkels des dopaminergen Systems im SPECT.

Parkinson'sche Erkrankung

Dopamintransporter sind im Striatum an dopaminergen Nervenendigungen lokalisiert und gehen bei der Parkinson'schen Erkrankung mit der Degeneration dieser Nervenendigungen verloren. Es kann deshalb mit dem Tracer β -CIT eine Früh- bzw. unter Umständen eine präklinische Diagnose der Parkinson'schen Erkrankung gestellt werden. Es zeigt sich dabei eine deutliche Abnahme der Bindung dieses Liganden, vor allem im hinteren Anteil des Striatums, das dem Putamen entspricht, wo die Degeneration am stärksten ausgeprägt ist. Es wird typischerweise außerdem eine starke einseitige Betonung dieser reduzierten β -CIT-Bindung festgestellt.

Untersuchungen von Brückes Arbeitsgruppe und die Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen, daß eine sehr gute Korrelation zwischen der Bindungsabnahme von β -CIT im SPECT und dem klinischen Schweregrad der Parkinson'schen Erkrankung besteht. Von den einzelnen Hauptsymptomen korrelieren Bradykinese, Rigor und axiale Symptomatik gut mit der gemessenen Bindungsabnahme, nicht aber der Tremor. Dies zeigt, daß für den Tremor offensichtlich andere pathogenetische Grundlagen bestehen. Bei Patienten mit Hemi-

parkinson, bei denen die Symptomatik auf eine Körperhälfte beschränkt ist, zeigt sich im β -CIT-SPECT eine deutlicher ausgeprägte Bindungsabnahme kontralateral zur Symptomatik, aber auch ipsilateral eine deutliche Läsion im Putamen. Es ist also mit dieser Untersuchungstechnik nicht nur eine Frühdiagnose der Erkrankung möglich, sondern es kann auch die präklinische (ipsilaterale) Läsion erfaßt werden.

Differentialdiagnose der Parkinson'schen Erkrankung zu „lower body Parkinson“, essentiellem Tremor, MSA und PSP

Die SPECT-Untersuchung mit β -CIT hilft vor allem bei nicht eindeutiger klinischer Zuordnung, z. B. zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von zerebrovaskulären Erkrankungen mit parkinsonähnlicher Symptomatik („lower body Parkinson“) bzw. zur Abgrenzung von Patienten mit essentiellem Tremor. Eine Unterscheidung von Patienten mit Multisystematrophie (MSA) bzw. progressiver supranukleärer Blicklähmung (PSP) von Patienten mit Parkinson gelingt allein mit dieser Technik nicht, doch kann eine Kombination einer IBZM-SPECT-Untersuchung (postsynaptisch) mit einer β -CIT-SPECT-Untersuchung (präsynaptisch) in diesen Fällen die Diagnose erleichtern bzw. sichern. Bei Patienten mit MSA oder PSP sind typischerweise sowohl die IBZM als auch die β -CIT-Bindung vermindert, da sowohl prä- als auch postsynaptische Strukturen bei diesen Erkrankungen degenerieren.

Messung der Progressionsrate

Bei Patienten mit Parkinson'scher Erkrankung kann durch eine β -CIT-SPECT-Untersuchung das Ausmaß der dopaminergen Degeneration bestimmt und in Verlaufsuntersuchungen die Progressionsrate der Erkrankung gemessen werden. Dies ist vor allem im Hinblick auf eventuelle neuroprotektive Therapien wich-

tig und interessant. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Progression der dopaminergen Degeneration bei der Parkinson'schen Erkrankung in den Frühstadien der Erkrankung rascher verläuft und sich in späteren Stadien verlangsamt. Dabei zeigt sich eine jährliche prozentuale Abnahme der Dopamintransporterdichte im Striatum, die bei atypischen Parkinsonsyndromen, wie MSA oder PSP, etwa doppelt so hoch ist wie bei Parkinsonpatienten in der Frühphase der Erkrankung und die in späteren Phasen der Parkinson'schen Erkrankung kaum noch nachweisbar ist. Der Beginn der Symptomatik fällt mit einem Verlust von 50–60 % der dopaminergen Nervenenden im Putamen zusammen. Beide Befunde unterstreichen die Notwendigkeit des Einsatzes neuroprotektiver Therapiestrategien frühzeitig im Krankheitsverlauf. Der Verlust von 50–60 % der Nervenenden steht in gewissem Gegensatz zu einem Verlust von 70–80 % der Dopaminkonzentration im Striatum bei Krankheitsbeginn und weist darauf hin, daß die Zahl der überlebenden dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra zu diesem Zeitpunkt höher ist als früher angenommen wurde.

40 JAHRE L-DOPA-THERAPIE DER IPD

Univ.-Prof. Poewe (Innsbruck) würdigte in seinem Vortrag noch einmal die Leistung von Prof. Hornykiewicz. Die Entdeckung des Dopaminverlustes im Striatum und des L-DOPA-Effekts legten die Grundlage für eine kausale Therapie der Parkinsonerkrankung. In der Folge stellte er die Bedeutung von L-DOPA in der Pharmakotherapie der IPD dar.

Die symptomatische Wirksamkeit von L-DOPA ist nach wie vor Meßlatte und Goldstandard für die Wirksamkeit anderer Pharmakotherapien

der Parkinsonerkrankung. Inzwischen schließt die Pharmakotherapie auch die zwischenzeitlich entwickelten Dopaminagonisten ein, die jedoch in ihrer Wirksamkeit dem L-DOPA unterlegen sind. Auch in bezug auf Nebenwirkungen halluzinatorischer und psychotischer Natur hat L-DOPA nach wie vor das beste Profil.

Aufgrund seiner unmittelbaren und eindrucksvollen Wirksamkeit kommt L-DOPA die Rolle des diagnostischen Tests in der Differenzierung der Parkinsonerkrankung von anderen Krankheiten zu.

Zum Thema der Langzeitkomplikationen wies Prof. Poewe auf die Problematik der Wirkungsfluktuationen und Peak-Dose-Dyskinesien hin. Es ist wichtig herauszustreichen, daß die Therapie mit L-DOPA die Progression der motorischen Behinderung der Parkinsonerkrankung nicht verlangsamt. Es ist jedoch erwiesen, daß die Latenzen der klinischen Symptome wirkungsvoll verzögert werden. Dies hat wesentlichen Einfluß darauf, wie lange es dauert, bis die Patienten in ein neues Stadium der Erkrankung eintreten. Klinische Studien zeigen, daß L-DOPA die Mortalität, und dabei vor allem die Frühmortalität der Parkinsonerkrankung innerhalb der ersten 5–10 Krankheitsjahre senkt.

Der derzeitige Stand des Wissens gibt keinen eindeutigen Aufschluß über die Frage, ob L-DOPA unter Umständen ein neurotoxisches Potential besitzt. Diese Frage wird in zukünftigen Untersuchungen zu klären sein.

ABSCHLUSS

In seinen Abschlußworten ließ **Prof. Hornykiewicz** noch einmal die Chronologie der gemachten Entdeckungen Revue passieren [13]. Er erwähnte dankend alle Kollegen und Mitarbeiter, die zur Entdeckung der Effekte des L-DOPA beigetragen haben.

Die Arbeit an der Thematik Dopamin nahm für Hornykiewicz bereits in der zweiten Hälfte der 50er Jahre ihren Anfang. Die Katecholaminforschung stellte damals einen Brennpunkt des wissenschaftlichen Interesses dar. Ursprünglich mit der Erforschung peripherer Effekte des Dopamins beschäftigt [14], wandte er sich nach der Veröffentlichung mehrerer Forschungsergebnisse den physiologischen Effekten des Dopamins im Gehirn zu. Unter den Arbeiten, die Hornykiewicz anregten, sich der Forschung am Gehirn Parkinson-kranker zuzuwenden, waren u. a. die Entdeckungen von Carlsson über die Auswirkungen von Reserpin und L-DOPA auf die Konzentration von Dopamin im Gehirn [15, 16]. In Zusammenarbeit mit H. Ehringer wurden in *Post-mortem*-Studien bereits 1960 die ersten grundlegenden Erkenntnisse über die Dopamindefizite im Gehirn gewonnen [2]. Die Ergebnisse aus der Zusammenarbeit mit Ehringer legten den Versuch einer Substitution der Dopamindefizite mit L-DOPA am Parkinsonkranken nahe. Zu diesem Zweck ergab sich im Verlauf des Jahres 1961 die Zusammenarbeit mit W. Birkmayer, dem damaligen Vorstand der neurologischen Abteilung am Krankenhaus Lainz. In einer klinischen Studie an seiner Abteilung wurden nach Applikation von L-DOPA i.v. erstmals die spektakulären Effekte auf die Symptomatik der Parkinsonerkrankung beschrieben. Prof. Hornykiewicz bemerkte, wie selbst die beteiligten Forscher von der Deutlichkeit der Ergebnisse überrascht waren. Sie fanden in der bedeutenden Publikation vom November 1961 ihren Nie-

derschlag [1] und wurden offiziell in einer Veranstaltung am 10. November in der „Gesellschaft der Ärzte in Wien“ der Öffentlichkeit vorgestellt. Die weltweite wissenschaftliche Gemeinschaft reagierte schnell und mit Enthusiasmus, der bis heute anhält, auf die Entdeckung.

Die Referenten des Abends waren sich über die herausragende Bedeutung der vor 40 Jahren gemachten Entdeckungen des Dopaminverlustes im Striatum und des L-DOPA-Effektes bei der Parkinson'schen Erkrankung einig. Wiederholt wurde im Rahmen der Veranstaltung betont, daß die Verleihung des Nobelpreises angemessen gewesen wäre.

Diese Meinung wird in den Worten Prof. Kishs adäquat zusammengefaßt: „Keine andere Entdeckung hatte je größeren Einfluß auf Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung. Es ist schwer vorstellbar, daß es eine Zeit gegeben hat, in der Patienten mit Parkinsonerkrankung nicht mit L-DOPA behandelt worden sind.“

Literatur

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of L-3,4-dihydroxyphenylalanine (=DOPA) on akinesia in parkinsonism. 1961. Wien Klin Wochenschr 2001; 113: 851–4.
2. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytryptamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin Wochenschr 1960; 38: 1236–9.
3. Bernheimer H, Birkmayer W, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. J Neurol Sci 1973; 20: 415–55.
4. Fahn S, Libsch LR, et al. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. J Neurol Sci 1971; 14: 427–55.
5. Guttman M, Stewart D, et al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. Neurology 2001; 56: 1559–64.
6. Bernheimer H, Birkmayer W, et al. Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. Klinische Wochenschrift 1961; 39: 1056.
7. Bruecke T, Kornhuber J, et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [123I]beta-CIT. Binding kinetics in the human brain. J Neural Transm Gen Sect 1993; 94: 137–46.
8. Schrag A, Jahanshahi M, et al. What contributes to depression in Parkinson's disease? Psychol Med 2001; 31: 65–73.
9. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1991; 50: 743–55.
10. Hornykiewicz O. Dopamine in the basal ganglia. Its role and therapeutic implications (including the clinical use of L-DOPA). Br Med Bull 1973; 29: 172–8.
11. Schwarzer C, Berresheim U, et al. Distribution of the major gamma-aminobutyric acid(A) receptor subunits in the basal ganglia and associated limbic brain areas of the adult rat. J Comp Neurol 2001; 433: 526–49.
12. Rinner WA, Pifl C, et al. Induction of apoptosis in vitro and in vivo by the cholinergic neurotoxin ethylcholine aziridinium. Neuroscience 1997; 79: 535–42.
13. Hornykiewicz O. How L-DOPA was discovered as a drug for Parkinson's disease 40 years ago. Wien Klin Wochenschr 2001; 113: 855–62.
14. Hornykiewicz O. The action of dopamine on the arterial blood pressure of the guinea pig. Br J Pharmacol 1958; 13: 91–4.
15. Carlsson A, Lindquist M et al. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature 1957; 180 (1200).
16. Carlsson A, Lindquist M et al. On the presence of 3-hydroxytryptophane in brain. Science 1958; 127 (471).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Patrick Merl
Wilhelminenspital der Stadt Wien
Neurologische Abteilung
1171 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: PaM@nextra.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)