

L-Dopa aus den Bohnen *Vicia faba* und *Mucuna pruriens* als Wirkstoff gegen Morbus Parkinson

Barbara M. Brauckmann^a Klaus Peter Latté^b

^aDepartement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schweiz

^bBerlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Mucuna pruriens · *Vicia faba* · Markus Guggenheim · Morbus Parkinson · L-Dopa

Keywords

Mucuna pruriens · *Vicia faba* · Markus Guggenheim · Parkinson's disease · L-dopa

Zusammenfassung

Levodopa (L-Dopa) wurde 1913 von Markus Guggenheim aus den Samen von *Vicia faba*, der Acker- oder Saubohne, isoliert und erstmals detailliert strukturell aufgeklärt; zusätzlich entwickelte er eine chemische Synthese für diese Substanz. Die therapeutische Bedeutung von L-Dopa für die Behandlung von Morbus Parkinson als Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin wurde in den 1960er-Jahren in ersten Studien am Menschen erkannt. Später wurde die Wirksamkeit von L-Dopa durch Kombination mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmstoff weiter erhöht. Aufgrund von Komplikationen in der Langzeit-Therapie, insbesondere durch das Auftreten von Dyskinesien und die Abnahme der Wirksamkeit im Laufe der Zeit, haben verschiedene Forschungsgruppen nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten mit weniger Nebenwirkungen gesucht. Die Bohnen von *Mucuna pruriens*, der Juckbohne, bekannt aus der altindischen Ayurveda-Medizin, wurden aufgrund ihres hohen L-Dopa-Gehaltes als geeignet ausgewählt. Diese enthalten noch grössere Mengen an L-Dopa als die Samen von *V. faba*. Extrakte aus *M. pruriens* zeigten in Tierstudien und in ersten Studien am Menschen starke Anti-Parkinson-Wirkungen mit weniger Nebenwirkungen als synthetisches L-Dopa. Ausserdem wurden neuroprotektive Aktivitäten *in vitro* beschrieben, die den in den Samen ebenfalls enthaltenen Tetrahydroisochinolinin zugerechnet werden. Heute ist in Indien ein Präparat mit *M. pruriens* zugelassen. *M. pruriens* könnte auch in Europa zukünftig in der Behandlung von Morbus Parkinson eine wichtige Rolle spielen, allerdings sind vor einer Zulassung unbedingt weitere klinische Studien mit hohen Fallzahlen notwendig, um die Wirksamkeit und Sicherheit noch besser zu belegen.

Summary

L-Dopa Deriving from the Beans of Vicia faba and Mucuna pruriens as a Remedy for the Treatment of Parkinson's Disease

Levodopa (L-dopa) was isolated and first structurally elucidated in detail from the beans of *Vicia faba*, the broad bean, by Markus Guggenheim in 1913, followed by the development of a chemical synthesis for this compound. The therapeutical potential of L-dopa for the treatment of Parkinson's disease as a precursor of the neurotransmitter dopamine was realized in the 1960s, when first trials with patients were conducted. Later on, the efficacy of L-dopa was further increased by the concomitant application of a peripheral decarboxylase inhibitor. Due to long-term complications of synthetic L-dopa, especially dyskinesia and a decrease of efficacy with time, several research groups looked for alternative treatments with fewer side effects. The beans of *Mucuna pruriens*, the cowhage or velvet bean, known from ancient Indian Ayurvedic medicine, have been identified as a rich source of L-dopa. The seeds of *M. pruriens* contain even more L-dopa than the bean of *V. faba*. *M. pruriens* extracts showed high antiparkinsonian activities with fewer side effects than synthetic L-dopa in animals and in first studies with humans. Also, neuroprotective properties *in vitro* were reported which are attributed to tetrahydroisoquinoline derivatives also present in the seeds. Today, an *M. pruriens* preparation is approved in India. *M. pruriens* extracts might also become a valuable remedy for the treatment of Parkinson's disease in Europe, but more clinical trials with high numbers of patients are urgently needed prior to an approval in order to further demonstrate the efficacy and safety.

Bohenschalen von *Vicia faba*: Ursprünglich gegen Harnwegsinfektionen

Der Begriff «Bohne» umschreibt eine 150–200 Arten umfassende Pflanzengruppe, die in tropischen und subtropischen Ländern beheimatet ist und inzwischen überall auf der Erde kultiviert wird. Bohnengewächse gehören zur Familie der Leguminosen (Hülsenfrüchtler) und bilden sehr eiweissreiche Früchte. Die Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*) stammt ursprünglich aus der Neuen Welt und kam im 16. Jahrhundert durch die Spanier nach Europa. Zuvor war in der Alten Welt nur die Acker- oder Saubohne (*Vicia faba*) bekannt.

Die reifen und von den Samen befreiten, getrockneten Fruchtschalen der Gartenbohne sind aufgrund ihrer harntreibenden Wirkung Bestandteil vieler Blasen- und Nierentees. Angaben zu einem Einsatz gegen Rheuma, Gicht oder Hautunreinheiten fanden sich bereits in der «Materia medica» des Dioskurides oder den Schriften der Hildegard von Bingen. Leonhard Fuchs schrieb in seinem «New Kreutterbuch» von 1543 im Kapitel 269 über die «Krafft und Würckung» der «Welsch Bonen»: «Dise Bonen seind zu essen wie die Erbs / so man die schotten mit den körnern *seudt*. Sie treiben den harn / machen aber gantz schwer unnd unrüwig schläf» (Abb. 1). Ebenfalls zur «Ausleitung» bei Harnwegsinfektionen werden Bohnen in der Traditionellen Chinesischen oder Tibetischen Medizin empfohlen.

Biogene Amine aus *Vicia faba*: Zunächst «nutzlos»

Dass der Inhaltsstoff Dihydroxyphenylalanin von *V. faba* die Basis für ein Levodopa(L-Dopa)-Mittel gegen Morbus



Abb. 1. Leonhard Fuchs, «De Historia stirpium ...», Leonharto Fuchsio, Basileae in officina ..., M.D. x LII., p 389, 'Faba 388c', Cap. CXLIII (Copyright: IPW, ETH Zürich).

Parkinson legte, ist insbesondere Dr. Markus Guggenheim (1885–1970) zu verdanken, der 1918 zum Leiter der wissenschaftlichen Abteilung der Firma F. Hoffmann-La Roche in Basel ernannt wurde [1]. Damals konzentrierten sich die Forscher des Unternehmens zur Gewinnung von Arzneimitteln vor allem auf Pflanzenextrakte und andere Naturstoffe.

Guggenheim beschäftigte sich jahrelang mit proteinogenen Aminen und ihrer Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. Besondere Aufmerksamkeit widmete er den «Pharmakotherapeutischen Wirkungen des Acetylcholins und Prostigmis in biochemischer Betrachtung». Zwei 1913 erschienene Untersuchungen von Torquato Torquati, der sich mit «einer stickstoffhaltigen Substanz in den Keimlingen und grünen Hülsen von *V. faba*» beschäftigt hatte, regten ihn an, dessen Versuchsanordnung zu reproduzieren. Dafür besorgte er sich Pflanzenmaterial direkt vor Ort.

Eine Anekdote besagt, dass Guggenheim von seinem Labor aus ein Gemüsebeet mit Bohnen sehen konnte. Die Ehefrau des Firmengründers Fritz Hoffmann hatte es anlegen lassen, weil dieser Bohnengerichte schätzte. Nachdem der Chemiker die Erlaubnis erhalten hatte, einige Exemplare zu Testzwecken zu pflücken, «erntete» sein Assistent am nächsten Morgen rund 10 kg davon. Es wurde berichtet, dass die Hausfrau dies nur wenig goutierte [2].

Nach einigen Modifikationen gelang es Guggenheim, Kristalle zu produzieren und 1913 aus Bohnen der *V. faba* die chemische Substanz L-Dopa (L-Dioxyphenylalanin, 3-Hydroxytyrosin 2-Amino-3-(3,4-dihydroxy-phenyl)propansäure (IUPAC)) zu isolieren, deren Struktur aufzuklären und einen Syntheseweg abzuleiten [3] (Abb. 2). Die Herstellungsmethode wurde optimiert, sodass sich die

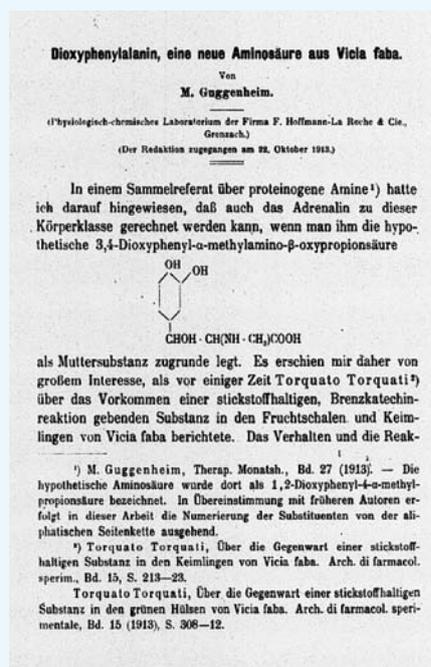


Abb. 2. Titelseite der Publikation «Dioxyphenylalanin, eine neue Aminosäure aus *Vicia faba*» von M. Guggenheim (Roche-Archiv).

Substanz zu Forschungszwecken verkaufen liess. Ein Jahr später wurde ein Patent darauf erhalten.

Zunächst ging Guggenheim davon aus, dass es sich bei der Substanz um einen Vorläufer von Adrenalin handelt, jedoch zeigte die intravenöse Zufuhr von 20 mg L-Dopa weder pharmakologische Auswirkungen auf den Blutdruck oder die Lungenfunktion von Kaninchen noch beeinflusste die Substanz Organe wie Uterus und Eingeweide des Tieres. Daher entschloss er sich zum Selbstversuch. Die orale Dosierung von 2,5 g zog lediglich starkes Erbrechen nach sich, was in ähnlicher Form bereits von den Botanikern des 16. Jahrhunderts beschrieben wurde. In den 376 Seiten seines 1920 erschienenen Buches über biogene Amine widmete er L-Dopa schliesslich nur 2 Sätze und verlor bis zu seiner Pensionierung 1948 das Interesse an der Aminosäure, nachdem sie in späteren Untersuchungen nicht einmal antibakterielle Wirkungen bewiesen hatte.

L-Dopa: Endlich ein Mittel gegen Morbus Parkinson

Der Name Parkinson-Krankheit geht auf den Londoner Chirurgen, Paläonthologen und Politiker James Parkinson zurück, der im Jahr 1817 «An Essay on the Shaking Palsy» (Abhandlung über die Schüttellähmung) veröffentlichte, in der er erstmals das Krankheitsbild von sechs auf der Strasse beobachteten Parkinson-Patienten beschrieb. Er war der Erste, der die verschiedenen Symptome auf eine gemeinsame Ursache im Gehirn zurückführte. Bei Parkinson-Kranken degenerieren die Nervenzellen, die von der Substantia nigra (durch seinen hohen Eisen- und Melanin-Gehalt dunkel gefärbter Kernkomplex im Mittelhirn) zum Striatum (Streifenkörper) führen. Dadurch nimmt die für die Reizweiterleitung in den präsynaptischen Nervenzellen zur Verfügung stehende Menge des Neurotransmitters Dopamin stetig ab. Dies hat eine Störung des Gleichgewichts mit anderen Transmittern wie insbesondere Acetylcholin zur Folge, sodass sich allmählich die klassischen Krankheitssymptome wie Bewegungsarmut, erhöhter Muskeltonus und Zittern manifestieren.

Doch erst ab etwa 1950 versuchte die medizinische Forschung, die Pathophysiologie und Pathogenese von Morbus Parkinson im Detail aufzuklären und eine wirksame medikamentöse Behandlung zu finden.

Nachdem 1958/59 der schwedische Wissenschaftler Arvid Carlsson, der im Jahr 2000 zusammen mit Paul Greengard und Eric Kandel den Nobelpreis für Medizin und Physiologie erhielt, seine grundlegende Arbeit über das Dopamin publiziert hatte, spielten dabei zwei Ärzte eine wesentliche Rolle: Einerseits der Neurologe und Psychiater Walther Birkmayer, der an der neurologischen Station am Kaiser-Jubiläums-Spital in Lainz/Wien tätig war. Seine medizinische Forschung beruhte damals auf Literaturrecherchen, klinischen Beobachtungen und

Sektionen an Hirnen von Parkinson-, Multiple-Sklerose- und Schlaganfall-Patienten. Der andere Wissenschaftler namens Oleh Hornykiewicz arbeitete am Pharmakologischen Institut in Wien [4]. 1960 veröffentlichten Herbert Ehringer und Hornykiewicz ihre Arbeit über die Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen [5]. Diese Erkenntnisse bildeten die Basis für eine wirksame Therapieform. Im Sommer 1960 behandelte Birkmayer 20 an postencephalitischem Parkinson oder Morbus Parkinson leidende Patienten mit einzelnen In-vitro-Injektionen von 50 bis 150 mg L-Dopa. Wenige Minuten nach der Spritze löste sich die Unbeweglichkeit für Stunden; ein Effekt, der sich allerdings zunächst nicht wiederholen liess. Die Arbeiten wurden nach 1961 vor allem über Kooperationen in den USA weitergeführt.

Da die meisten Patienten nach einer L-Dopa-Therapie nach einigen Jahren unter starken Nebenwirkungen litten, wurde der Wirkstoff mit Decarboxylase-Hemmern wie Benserazid kombiniert. Auch hier war Birkmayer massgeblich an den experimentellen Arbeiten dazu beteiligt. Nach Carbidopa wurde 1973 in der Schweiz Madopar® eingeführt. Zur Vorbeugung gegen das «L-Dopa-Langzeit-Syndrom» wird heutzutage üblicherweise die Behandlung nicht mit L-Dopa, sondern mit Dopaminrezeptor-Agonisten begonnen. Dennoch vertragen viele Parkinson-Patienten einzelne synthetische Parkinsonmittel schlechter oder gar nicht. Nicht nur Nebenwirkungen wie Dyskinesie (unwillkürliche Bewegungen), Schwankungen der Motorik sowie möglicherweise sogar DNA-Schäden, sondern auch die relativ hohen Kosten für das synthetische L-Dopa oder dessen mangelnde Haltbarkeit bei höheren Temperaturen veranlassten in der Folge viele Wissenschaftler, nach anderen Quellen für die Substanz zu suchen.

Eine andere Bohnenart rückt ins Rampenlicht: *Mucuna pruriens*

Zwar finden sich in den letzten Jahren zahlreiche Publikationen, die über die Anwendung von wiederum *V. faba* als natürliche L-Dopa-Quelle berichteten [6, 7]. Beispielsweise überprüften Forscher um H. Apaydin [8] in ihren Untersuchungen die Auswirkungen bohnenhaltiger Nahrung auf die Symptome von Parkinson-Kranken. Nahmen die Betroffenen täglich dreimal 250 g gekochte Saubohnen zu sich, erhöhten sich die täglichen «on-Zeiten» um das Vierfache, die «off-Zeiten» verkürzten sich drastisch und die nächtliche Schlafzeit verlängerte sich ebenfalls.

Um die Behandlungserfolge von solch hohem Bohnenkonzum unabhängig zu machen, wurde nicht nur nach Wegen gesucht, L-Dopa möglichst stark aufzukonzentrieren. Allmählich begannen insbesondere indische Wissenschaftler, den Hinweisen im indischen Schrifttum auf eine

andere Bohnenart nachzugehen. In den alten ayurvedischen Texten finden sich zwar nur eher indirekte Hinweise auf die Parkinson'sche Erkrankung, doch kann anhand unterschiedlicher Bezeichnungen für «das Zittern» auf diese geschlossen werden. Die Beschreibungen beziehen sich vor allem auf die im Zusammenhang mit diesem Tremor stehenden Symptome, welche aufgrund von Ungleichgewichten der drei biologischen Kräfte, der «Doshas», zustandekommen. Morbus Parkinson wird daher inzwischen als «Kampavata» (durch vata verursachtes Zittern) betitelt. Bei den Recherchen nach geeigneten traditionellen Heilmitteln stiessen etliche Forscher auf *M. pruriens*. Diese Leguminose, auch bekannt als Kappikacchu, wird im Sanskrit Atmagupta (= «besitzt verborgene Eigenschaften») genannt [9].

Auf der Suche nach alternativen Therapien untersuchte Ende der 1980er-Jahre der indische Universitätsprofessor B.V. Manyam in den USA, welche Pflanzen bisher weltweit zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit verwendet wurden. In der Literatur fanden sich Angaben zu Stechapfel (*Datura stramonium*, Wirkung: anticholinergisch), Juckbohne (*M. pruriens*) und Acker- und Saubohne (*V. faba*) mit einem hohen Gehalt an L-Dopa (Wirkung: dopaminagonistisch), Mutterkornpilz (*Claviceps purpurea*, Wirkung: dopaminagonistisch) und einer südamerikanischen Lianenart (*Banisteria caapi*, Wirkung: MAO-inhibitorisch). Die Beschreibungen der neurologischen Krankheiten Vata rogas in der Sanskrit-Literatur und die pharmakologischen Behandlungsansätze des alten indischen Medizinalsystems mit *M. pruriens* waren auch ihm bekannt. Aufgrund deren Verträglichkeit gegenüber den anderen Pflanzen entschied er sich für die Entwicklung eines pharmazeutischen Produktes aus dem Pulver der geschälten Bohne [10, 11].

Mucuna-Pulver: Vom ersten Screening zum Präparat

Manayath Damodaran und Raghaviah Ramaswamy vom University Biochemical Laboratory, Chempauk, Madras, Indien, prüften ursprünglich Pflanzenextrakte auf das Vorhandensein von L-Dopa, da diese Aminosäure ein Vorläufer des Catecholamins Adrenalin und von Melanin ist. Nur die Samen von *M. pruriens* wiesen nennenswerte Konzentrationen auf. Zur Aufreinigung verwendeten die beiden Wissenschaftler das Versuchsprotokoll Guggenheims und konnten etwa 30 g L-Dopa aus 2 kg rohen Bohnen isolieren; eine etwa sechsfache Menge dessen damaliger Ausbeute [11].

Im Laufe der letzten Jahre befassten sich weitere Arbeitsgruppen mit der Gewinnung von L-Dopa aus *M. pruriens*. In einem im Mai 1966 erteilten United States Patent wurde beschrieben, wie aus *Mucuna*-Bohnen oder anderem L-Dopa enthaltenden Material durch Wasserextrak-

tion bei niedrigen Temperaturen und anschliessender Aufkonzentration und Kühlung L-Dopa-Kristalle gewonnen werden können [12, 13].

Daxenbichler vom Agricultural Research Service, U.S. Department of Agriculture, und seine Kollegen [14] berichteten im gleichen Jahr über ihre Untersuchung von 724 Spezies aus 135 Familien und 447 Genera. Von den aus Zentralamerika, den südlichen USA, Afrika und Japan stammenden Pflanzen enthielten nur vier *Mucuna*-Spezies der Abteilung Stizolobium bedeutende Mengen von L-Dopa.

In einem Vergleich verschiedener *Mucuna*-Präparate mit standardisiertem L-Dopa/Carbidopa (LD/CD) zeigte sich, dass die Wirkung des Bohnenpräparates schneller einsetzte und länger anhielt, ohne dabei die Nebenwirkungsrate zu erhöhen [15].

Nach etlichen Studien an Parkinson-Kranken entstand vor einigen Jahren schliesslich ein *Mucuna*-Extrakt, der die Zulassung der Indian Food and Drug Administration erhielt und nun vertrieben wird [16]. In Deutschland versuchte eine Firma einen ähnlichen Weg mit einem eigenen Präparat zu beschreiten [17].

Bisher vorliegende Untersuchungsergebnisse zu *Mucuna pruriens*

Botanische Charakterisierung von *Mucuna pruriens*

Als eine ein-, selten zweijährige Kletterpflanze erreicht *M. pruriens* (L.) DC. aus der Familie der Fabaceae (Hülsenfrüchtler) eine Höhe von 3 bis 18 m. An ihren langen, dünnen und behaarten Zweigen befinden sich unterseits graufilzig behaarte eiförmige oder elliptische Blätter, die bis zu 46 cm gross werden können und vorne eine kurze, steife Spitze besitzen. In langen Büscheln hängender Trauben befinden sich 6–30 weisse bis dunkelviolette Schmetterlingsblüten. Die Hülsenfrüchte sind dick und lederartig und S-förmig gebogen, 5–10 cm lang und 1,5–1,8 cm breit, längs gerippt und je nach Varietät samtig behaart oder mit steifen Brennhaaren versehen, die bei Kontakt zu Hautirritationen führen («Juckbohne»). In jeder Hülse befinden sich 4–6 eiförmige, schwarze oder intensiv braune (oder auch weissliche) Samen [18] (Abb. 3–5).

Inhaltsstoffspektrum von *Mucuna pruriens*

Nach ersten Hinweisen auf Alkaloide in den 1950er-Jahren wurden in neueren Untersuchungen neben L-Dopa Tetrahydroisochinolin-Derivate in Mengen von >2% isoliert [19], die biogenetisch als Kondensationsprodukte von L-Dopa und einem Aldehyd bzw. Keton unter Zyklisierung entstehen, wie in Versuchen an Zellkulturen gezeigt werden konnte [20]. Ferner wurden geringe Mengen an Indol-



Abb. 3. Früchte von *M. pruriens*
(Copyright: Centro Internacional de
Agricultura Tropical, Kolumbien).

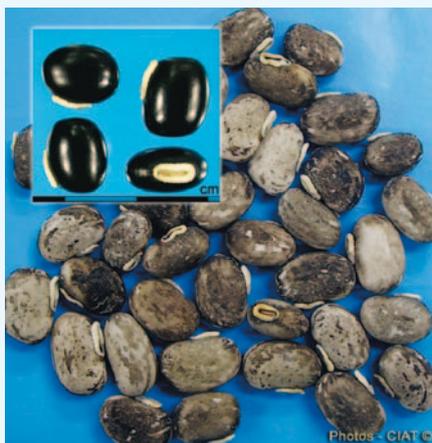


Abb. 4. Samendroge von *M. pruriens*
(Copyright: Centro Internacional de
Agricultura Tropical, Kolumbien).

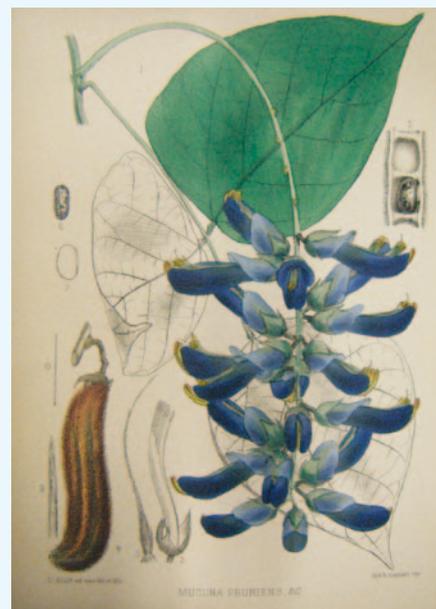


Abb. 5. Historische Abbildung aus: Bentley
R, Trimen H, Blair D, «Medicinal Plants»,
Seite und Tafel 78, Band II. London, 1880
(Copyright: IPW, ETH Zürich).

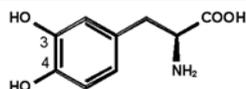
Tab. 1. Charakteri-
stische, bisher aus
der Samendroge von
M. pruriens isolierte
Verbindungen

Inhaltsstoff	Literatur
L-Dopa (syn. L-Dopa)	13, 21–26
<i>Tetrahydroisochinolin-Derivate</i>	
L-3-Carboxy-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin	14, 22, 25, 27, 28
3-Carboxy-1-methyl-6,7,-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin	25, 28
(-)-3-Carboxy-1,1-dimethyl-6,7,-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin	25
(-)-3-Carboxy-1,1-dimethyl-7,8-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin	25
<i>Tryptamin-Derivate</i>	
5-Methoxy-tryptamin	29
N,N-Dimethyl-tryptamin	30
5-Hydroxy-N,N-dimethyl-tryptamin (Bufotenin)	30
5-Methoxy-N,N-dimethyl-tryptamin	21, 29–31
N,N-Dimethyl-tryptamin-N-oxid (Artefakt?)	30
5-Oxy-indol-3-alkylamine ^a	30
β-Carbolin ^a	30
<i>Dihydropyrazin-Derivate</i>	
Stizolamine (3,4-Dihydro-5-(hydroxy-methyl)-4-methyl-3-oxypyrazinyl-guanidin)	22

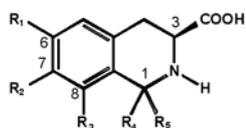
^aGenaue Struktur nicht bekannt.

Derivaten (<0,001%, bezogen auf das Trockengewicht) mit zum Teil psychoaktiven Eigenschaften strukturell charakterisiert [21], ebenso ein Dihydropyrazin-Derivat, das Stizolamin [22]. In Tabelle 1 sind diese Verbindungen aufgeführt; Strukturformeln von wichtigen Substanzen sind in Abbildung 6 dargestellt. Des Weiteren wurden Proteine, Fettsäuren und Zucker identifiziert [19, 26, 32–34]. Aufgrund des hohen Protein- und Stärkegehaltes von bis zu 31 bzw. 52% [26, 33] und einer für die menschliche Ernährung vorteilhaften Zusammensetzung der Proteine werden Samen von *M. pruriens* nach Hitzebehandlung (Kochen oder Röstung) und einer damit einhergehenden Zerstö-

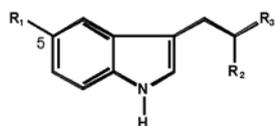
rung der Indolalkaloide, von L-Dopa, von Tetrahydroisochinolin und eventuell vorkommenden cyanogenen Glykosiden und weiteren antinutritiven Inhaltsstoffen als Nahrungsmittel verwendet [26, 34]. Die in den Proteinen enthaltenen Aminosäuren entsprechen bezüglich des Gehaltes der von der FAO/WHO vorgesehenen Zusammensetzung, wobei nur die schwefelhaltigen Aminosäuren mengenmässig zu gering sind oder fehlen [34]. Beim Kochen, das bis zu 14 h dauert, entweichen zahlreiche Alkylbenzol-Verbindungen und polyzyklische Kohlenwasserstoffe [35].



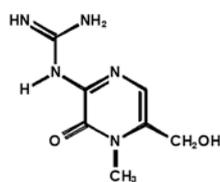
L-Dopa (syn. Levodopa)



1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-Derivate



Tryptamin-Derivate



Stizolamine

Abb. 6. Strukturformeln von charakteristischen Inhaltsstoffen der Samendroge von *M. pruriens*.

Untersuchungen zur Wirksamkeit von *Mucuna pruriens* bei Morbus Parkinson

Alle Teile von *M. pruriens* werden in der Volksmedizin verwendet [36]. Die Samen werden traditionell angewendet unter anderem bei Wurmerkrankungen, Dysenterie, Diarrhoe, Schlangenbissen, Tuberkulose, Impotenz, rheumatischen Beschwerden, Muskelschmerzen, Diabetes, verschiedenen Krebserkrankungen, Sterilität, Gonorrhoe, Schwäche, Dysmenorrhoe, Gicht und auch Morbus Parkinson [36].

In den letzten Jahren sind die Samen von *M. pruriens* eingehend untersucht worden, wobei sich die Testungen *in vitro* und zum Teil *in vivo* an tierexperimentellen Modellen im Wesentlichen auf die in der Volksmedizin beschriebenen Aktivitäten konzentrieren [37]. In westlichen Ländern ist in den letzten Jahren die Wirkung von Extrakten von *M. pruriens* bei Morbus Parkinson in den Vordergrund gerückt, sodass in diesem Beitrag nur hierüber berichtet wird.

Prinzipiell können in der Therapie des Morbus Parkinson verschiedene therapeutische Ansätze unterschieden werden, auf die Samenextrakte von *M. pruriens* Einfluss nehmen:

Ausgleich des Dopamin-Mangels in der Substantia nigra
Wirkungen am Tier: In verschiedenen tierexperimentellen Studien konnten für Samenextrakte von *M. pruriens* deut-

liche dopaminerge Aktivitäten gezeigt werden (Kasten 1), die auf eine Wirksamkeit der Extrakte bei Morbus Parkinson hinweisen.

Klinische Studien: In einer frühen klinischen Studie an 15 Patienten mit Depressionen wurde festgestellt, dass eine durch Chlorpromazin (Dopamin-Antagonist) induzierte Hyperprolaktinämie durch eine Zubereitung aus Samen von *M. pruriens* aufgehoben werden konnte [45].

In verschiedenen Studien wurde die Wirkung von Samenextrakten von *M. pruriens* bei Morbus Parkinson untersucht. In einer anderen Studie [46] nahmen 23 Parkinson-Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 20 Wochen in einer steigenden Dosierung bis auf 4×15 g/Tag ein Pulver aus *M. pruriens* in Flüssigkeit suspendiert peroral ein (entsprechend einer Tagesdosis von ca. 3 g L-Dopa). Nach Studienende war die Morbidität

- Reduktion des durch Oxotremorin ausgelösten Tremors bei Mäusen und Ratten [38, 39], ebenso durch Tacrin bei Ratten [40].
- Verringerung der durch Reserpin verursachten Rigidität, Hypokinese und Katatonie bei Ratten [38].
- Verkürzung der Zeit bis zum Beginn der Beweglichkeit (Reduktion der Akinese), festgestellt im «Stepping-Test» an Ratten, die zuvor durch eine halbseitige Läsion des Nigrostriatums mit 6-Hydroxydopamin geschädigt wurden [40].
- Halbseitige Läsion des Nigrostriatums durch 6-Hydroxydopamin: Ausgleich der Bewegungsstörungen bei Ratten und Mäusen durch Extrakte aus *M. pruriens* [39–41]. Der Gehalt an Dopamin und L-Dopa wird signifikant wiederhergestellt, ebenso auch von Norepinephrin und Serotonin [42].
- Durch Haloperidol (Dopamin-D₂-Rezeptorantagonist) ausgelöste Katalepsie bei Ratten wird ausgeglichen bzw. aufgehoben [43].
- MPTP(1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Hydrochlorid)-Behandlung bei Mäusen führt zu einem Verlust von Tyrosinhydroxylase-positiven Zellen, was durch einen Extrakt aus *M. pruriens* nicht verhindert wird [40].
- Verbesserung der kognitiven Leistung [44].
- Erhöhung der motorischen Aktivität an gesunden Mäusen [31]; bei Ratten wurden keine Hypermotilität oder stereotypes Verhalten beobachtet [40].
- An gesunden Ratten nach oraler Gabe eines Extraktes aus *M. pruriens*: Dopamin-Gehalt in Kortex erhöht, andere Neurotransmitter in anderen Hirnarealen unverändert [11].

Kasten 1. Übersicht über tierexperimentelle Ergebnisse mit Samenextrakten aus *M. pruriens* im Zusammenhang mit Morbus Parkinson.

reduziert, eine signifikante Verbesserung der Krankheits-symptome wurde beobachtet. Auffallend war, dass weniger Nebenwirkungen auftraten im Vergleich zu der Häufigkeit von Nebenwirkungen von synthetischem L-Dopa.

An 60 Patienten (46 männlich, 14 weiblich; durchschnittliches Alter 59 Jahre) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines Pulvers aus *M. pruriens*, peroral eingenommen als Suspension in Wasser, mithilfe eines offenen Studiendesigns 12 Wochen lang untersucht [16]. Als geeignete Dosis zur Kontrolle der Symptome erwies sich eine Menge von durchschnittlich 45 g Pulver aus *M. pruriens*. Eine signifikante Verbesserung der Symptome wurde beobachtet, gemessen mithilfe der Hoehn-und-Yahr-Skala und der UPDRS-Scores (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Stimmung und Verhalten, Aktivität des täglichen Lebens, Motorik), wobei besonders die Patienten von der Behandlung profitierten, die zuvor noch nicht mit synthetischem L-Dopa behandelt worden waren. Nur wenige Nebenwirkungen traten bei einzelnen Patienten auf, hauptsächlich gastrointestinaler Art und Brechreiz, Erbrechen und/oder Schlaflosigkeit und Dyskinesien.

In einer randomisierten, kontrollierten doppelblinden Studie wurde ein Pulver aus *M. pruriens*, in Wasser suspendiert, an 9 Parkinson-Patienten (4 männlich, 5 weiblich, durchschnittliches Alter 62,2 Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer von 12,4 Jahren und L-Dopa-Vorbehandlung) im Cross-over-Design auf die Wirksamkeit untersucht [15]. Die Patienten erhielten eine Einzeldosis von 200 mg synthetischem L-Dopa + 50 mg Carbidopa oder 15 g oder 30 g eines Extraktes von *M. pruriens* (entsprechend 1000 bzw. 2000 mg L-Dopa-Gesamtgehalt oder 100 bzw. 200 mg an verfügbarem L-Dopa im Gehirn zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmstoff). Es zeigte sich, dass eine Zubereitung (30 g) zu einem wesentlich schnelleren Wirkungseintritt führte im Vergleich zu synthetischem L-Dopa (34,6 vs. 68,5 min). Die mittlere «on-Zeit» (Dauer von guter Beweglichkeit) war bei einer Zubereitung aus *M. pruriens* (30 g) um 22% länger als bei synthetischem L-Dopa (204 vs. 167 min). Die maximale L-Dopa-Konzentration im Plasma und auch die Bioverfügbarkeit für L-Dopa waren bei der Zubereitung aus *M. pruriens* höher. Ein Patient beendete vorzeitig die Studie aufgrund von kurzandauerndem Erbrechen bei der 30-g-Dosis. Signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens von Dyskinesien oder der Verträglichkeit wurden nicht festgestellt, was allerdings bei dem gewählten Studiendesign (Einmalgabe) auch nicht zu erwarten ist.

In einer Phase-I-Studie [47] wurden 30 g eines Pulvers aus *M. pruriens*, in Wasser suspendiert, an 5 gesunden Probanden als orale Einzeldosis getestet, die ca. 1 g L-Dopa entspricht. Die maximale L-Dopa-Konzentration im Plasma war 1,56 µg/ml nach 83 min. Im Vergleich zu einer Gabe von synthetischem L-Dopa waren die Plasmaspiegel, die

Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit nicht signifikant unterschiedlich. Auffallend war, dass bei Gabe der Zubereitung aus *M. pruriens* keine ausgeprägten L-Dopa-Plasmapeaks beobachtet wurden (eventuell sind damit dann auch die geringeren Nebenwirkungen der Zubereitung aus *M. pruriens* erklärbar). Die Einzeldosis wurde in dieser Studie gut vertragen, allerdings berichteten 2 Studienteilnehmer über Magenprobleme bzw. Schmerzen am Körper.

Zusätzliche Wirkung aufgrund möglicher neuroprotektiver Effekte

Oxidative Schäden im Gehirn von Morbus-Parkinson-Patienten scheinen zum Krankheitsgeschehen beizutragen: So treten Lipid- und Protein-Peroxidationsprodukte in der Substantia nigra in erhöhtem Masse auf; es gibt auch Hinweise auf oxidative Schädigungen der DNA und RNA. Post mortem wurde festgestellt, dass die Eisen- und Kupferionen-Konzentrationen im Gehirn von Parkinson-Patienten erhöht sind, was ebenfalls zu oxidativen Schäden führt [48, 49]. L-Dopa scheint bei längerer Gabe die oxidativen Prozesse möglicherweise durch toxische Metabolite weiter zu unterstützen [49, 50]. Bisher liegen einige In-vitro-Ergebnisse für Zubereitungen aus *M. pruriens* vor, die auf neuroprotektive Wirkungen hinweisen (Kasten 2). In vivo konnten in Untersuchungen an durch MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Hydrochlorid) geschädigten Mäusen keine neuroprotektiven Effekte durch einen Samenextrakt aus *M. pruriens* beobachtet werden [40]. Neuroprotektive Wirkungen am Menschen konnten bisher für keinen in der Morbus-Parkinson-Therapie eingesetzten Arzneistoff im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression gezeigt werden [55], auch nicht für Samenextrakte aus *M. pruriens*. Grund

- Antioxidative Wirkung, zum Teil wurden Radikalfängereigenschaften gegen spezielle Radikale, wie Superoxid- und Hydroxyl-Radikale, ermittelt [51–54].
- Hemmung der durch Eisenammoniumsulfat induzierten Oxidation von Deoxyribose-Zuckern [54].
- Hemmung der Lipidperoxidation [52–54].
- Neuroprotektion dopaminerger Neurone gegen 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Ion (MPP⁺), ein starkes Gift für dopaminerge Neurone [29].
- Schutz der Plasmid- und Genom-DNA vor Cu²⁺- und/oder Fe²⁺-induzierten oxidativen Schäden; Chelatisierung von Cu²⁺- und Fe²⁺-Ionen [49, 54].
- Erhöhung der Aktivität des Mitochondrien-Komplex I im Gehirn (postmortale Untersuchung an Ratten) [42].

Kasten 2. Übersicht über In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis von neuroprotektiven Wirkungen von Samenextrakten aus *M. pruriens*.

dafür dürfte sein, dass bei Diagnose von Morbus Parkinson bereits ca. 70% der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra der Patienten untergegangen sind.

Verbesserung der kognitiven Leistung

An Ratten konnte eine Verbesserung der Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit nach Gabe eines Samenextraktes aus *M. pruriens* festgestellt werden [44]. Da bei Morbus Parkinson auch kognitive Funktionen beeinträchtigt sein können, könnte mit einem Extrakt aus *M. pruriens* ein zusätzlicher Effekt erzielt werden.

Unerwünschte Wirkungen von *Mucuna pruriens*

Verschiedene Untersuchungen zur akuten Toxizität von Extrakten aus *M. pruriens* an Nagern [16] ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen, allerdings wurde über ZNS-Wirkungen in höheren Dosierungen berichtet [39]. Keine Verhaltensauffälligkeiten traten in chronischen Toxizitätsstudien mit einer Studiendauer von 52 Wochen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf [11, 16].

Die Inkubation eines Samenextraktes aus *M. pruriens* in verschiedenen Dosierungen mit Plasmid-DNA führte zu keinen DNA-Veränderungen, was als Anzeichen für ein Fehlen von mutagenen Effekten für den Extrakt in vitro angesehen wird [54].

Aus der Ayurveda ist bekannt, dass eine Überdosis an Samenextrakten aus *M. pruriens* zu toxischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Dystonie, Müdigkeit, Tremor, Durst oder Ohnmachtsanfällen führen kann [16]. Miller [26] hatte 1920 in seinen Untersuchungen berichtet, dass bei der Einnahme von 2,5 g Samendroge (var. *utilis*) Erbrechen und starkes Unwohlsein ausgelöst wurden. Infante et al. [56] haben Fälle von Überdosierungen in Mosambik nach Verzehr von unbehandelten Samen von *M. pruriens* beschrieben, bei denen Psychosen ausgelöst wurden. Ursache war eine mangelhafte Aufbereitung der *Mucuna*-Samen aufgrund von Wassermangel, wodurch L-Dopa und Indolalkaloide nicht zerstört worden waren.

Literatur

- 1 Löffler W: Markus Guggenheim, 1885–1970. Bull Schweiz Akad Med Wiss 1971;27:167–169.
- 2 Amrein R: The History of Madopar. (Teil I: Levodopa, Teil II: Madopar.) Focus on Parkinson's Disease 2004;16(suppl A):A7–A12.
- 3 Guggenheim M: Dioxypyphenylalanin, eine neue Aminosäure aus *Vicia faba*. Roche-Laborarbeit No. 7. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 1913;88:276–284 (Separat-Abdruck).
- 4 Götz W: Geschichte der Therapie des Morbus Parkinson. Pharm Unserer Zeit 2006;35:190–196.
- 5 Ehringer H, Hornykiewicz O: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin Wschr 1960;38:1236–1239.
- 6 Rabey JM, Vered Y, Shabtai H, Graff E, Harsat A, Korczyn AD: Broad bean (*Vicia faba*) consumption and Parkinson's disease. Adv Neurol 1993;60:681–684.
- 7 Rabey JM, Vered Y, Shabtai H, Graff E, Korczyn AD: Improvement of parkinsonian features correlate with high plasma levodopa values after broad bean (*Vicia faba*) consumption. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:725–727.
- 8 Apaydin H, Ertan S, Ozekmekçi S: Broad bean (*Vicia faba*) – a natural source of L-dopa prolongs 'on' periods in patients with Parkinson's disease who have 'on-off' fluctuations. Mov Disord 2000;15:164–166.
- 9 Foley PB: Beans, Roots and Leaves (Part III) – a History of the Chemical Therapy of Parkinsonism. Marburg, Tectum, 2003.

Fazit

Einige Autoren äusserten die Vermutung, dass neben L-Dopa auch andere Inhaltsstoffe im Samenpulver aus *M. pruriens* an der Wirkung beteiligt sein könnten [29, 38–40]. Hierfür kommen zyklisierte L-Dopa-Derivate, die Tetrahydroisochinoline, infrage, für die neuromodulatorische und neuroprotektive Effekte in vitro nachgewiesen worden sind [57]. Der Gehalt an psychoaktiven Indol-Verbindungen ist gering, sodass hiervon keine Gefährdung der Gesundheit ausgehen dürfte. In den letzten Jahren gab es immer wieder Versuche, die mit der Behandlung auftretenden Wirkungsverluste und Dyskinesien von oralem L-Dopa durch neuartige Darreichungsformen im Sinne einer konstanten dopaminergen Stimulation zu reduzieren, z.B. durch intraduodenale Applikation von L-Dopa, kontrollierte L-Dopa-Freisetzung oder transdermale Applikation von L-Dopa-Prodrugs in Form von Estern [58]. Alternativ werden heute in frühen Stadien des Morbus Parkinson bevorzugt Dopamin-Agonisten, gegebenenfalls in Kombination mit L-Dopa, zur Behandlung eingesetzt [59]. Samenextrakte aus *M. pruriens* könnten in der zukünftigen Morbus-Parkinson-Therapie eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund des hohen L-Dopa-Gehaltes ist von einer Selbstmedikation mit Samenextrakten aus *M. pruriens*, z.B. als Nahrungsergänzungsmittel, unbedingt abzuraten [37]. Für ein in Europa zugelassenes Arzneimittel müssten die vorliegenden Daten in phytochemischer, pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht vervollständigt werden und klinische Studien mit höheren Patientenzahlen vorliegen.

Dank

Unser Dank gilt dem Archiv der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, für die Einsicht in historische Dokumente (siehe Literaturstellen 1–5).

Disclosure Statement

The authors state that there are no conflicts of interest to declare.

- 10 Manyam BV: Paralysis agitans and levodopa in 'Ayurveda': ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 1990;5:47-48.
- 11 Manyam BV, Dhanasekaran M, Hare TA: Effect of antiparkinson drug HP-200 (*Mucuna pruriens*) on the central monoaminergic neurotransmitters. *Phytother Res* 2004;18:97-101.
- 12 Wysong DV: Recovery of 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-l-alanine from velvet beans. US Patent 3,253,023 (1966).
- 13 Riccardi GJ: Recovery of L-Dopa from R-Dopa containing materials. US Patent 3,941,835 (1976).
- 14 Daxenbichler ME, van Etten CH, Hallinan EA, Earle FR, Barclay AS: Seeds as sources of L-Dopa. *J Med Chem* 1971;14:463-465.
- 15 Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, Watt H, Timmermann L, Van der Giessen R, Lees AJ: *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1672-1677.
- 16 N.N.: An alternative medicine treatment for Parkinson's Disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in Parkinson's Disease Study Group. *J Altern Complement Med* 1995;1:249-255.
- 17 Van der Giessen R, Olanow CV, Lees A, Wagner H: Method for preparing *Mucuna pruriens* seed extract. US Patent 7,470,441, 2008.
- 18 Wilmot-Dear CM: A revision of *Mucuna* (Leguminosae-Phaseoleae) in China and Japan. *Kew Bull* 1984;39:23-65.
- 19 Siddhuraju P, Becker K, Makkar HPS: Studies on the nutritional composition and anti-nutritional factors of three different germ-plasm seed materials of an under-utilized tropical legume, *Mucuna pruriens* var. *utilis*. *J Agric Food Chem* 2000;48:6048-6060.
- 20 Saito K, Obata-Sasamoto H, Hatanaka SI, Noguchi H, Sankawa U, Komamine A: Conversion of dopa to tetrahydroisoquinolines and stizolobic acid in a callus culture of *Stizolobium hassjoo*. *Phytochem* 1982;21:474-476.
- 21 Szabo NJ: Indolealkylamines in *Mucuna* species. *Trop Subtrop Agroecosyst* 2003;1:295-307.
- 22 Yang X, Zhang X, Zhou R: Determination of L-Dopa content and other significant nitrogenous compounds in the seeds of seven *Mucuna* and *Stizolobium* species in China. *Pharm Biol* 2001;39:312-316.
- 23 Damodaran M, Ramaswamy R: CCLXI. Isolation of 1-3-4-dihydroxy-phenylalanine from the seeds of *Mucuna pruriens*. *Biochem* 1937;31:2149-2152.
- 24 Miller ER: Dihydroxyphenylalanine, a constituent of the velvet bean. *J Biol Chem* 1920;44:481-486.
- 25 Misra L, Wagner H: Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* seeds. *Phytochemistry* 2004;65:2565-2567.
- 26 Siddhuraju P, Vijayakumari K, Janardhanan K: Chemical composition and protein quality of the little-known legume, velvet bean (*Mucuna pruriens* (L.) DC.). *J Agric Food Chem* 1996;44:2636-2641.
- 27 Bell EA, Nulu JR, Cone C: L-Dopa and L-3-carboxy-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, a new imino acid, from seeds of *Mucuna mutisiana*. *Phytochemistry* 1971;10:2191-2194.
- 28 Siddhuraju P, Becker K: Rapid reversed-phase high performance liquid chromatographic method for the quantification of L-Dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), non-methylated and methylated tetrahydroisoquinoline compounds from *Mucuna* beans. *Food Chem* 2001;72:389-394.
- 29 Misra L, Wagner H: Extraction of the bio-active principles from *Mucuna pruriens* seeds. *Ind J Biochem Biophys* 2007;44:56-60.
- 30 Ghosal S, Singh S, Bhattacharya SK: Alkaloids of *Mucuna pruriens* - chemistry and pharmacology. *Planta Med* 1971;19:279-284.
- 31 Szabo NJ, Tebbett IR: The chemistry and toxicity of *Mucuna* species; in Flores B, Eilittä M, Myhrman R, Carew L, Carsky R (eds): *Mucuna* as a Food and Feed Crop: Current Uses and the Way Forward. Tegucigalpa, CIDICCO, 2002, pp 120-141.
- 32 Misra L, Wagner H: Lipid derivatives from *Mucuna pruriens* seeds. *Ind J Chem* 2006;45B:801-804.
- 33 Betancur-Ancona DA, Chel-Guerrero LA, Bello-Pérez LA, Dávila-Ortiz G: Isolation of velvet bean (*Mucuna pruriens*) starch: physicochemical and functional properties. *Starch* 2002;54:303-309.
- 34 Pugalanthi M, Vadivel V, Siddhuraju P: Alternative food/feed perspectives of an under-utilized legume *Mucuna pruriens* var. *utilis* - a review. *Plants Food Hum Nutr* 2005;60:201-205.
- 35 Mwatseteza JF, Torto N: Profiling volatile compounds from *Mucuna* beans by solid phase microextraction and gas chromatography-high resolution time of flight mass spectrometry. *Food Chem* 2010;119:386-390.
- 36 Sathiyarayanan L, Arulmozhi S: *Mucuna pruriens* Linn. A comprehensive review. *Pharmacog Rev* 2007;1:157-162.
- 37 Latté KP: *Mucuna pruriens* (L.) DC - die Juckbohne. *Z Phytother* 2008;29:199-206.
- 38 Nath C, Gupta GP, Bhargava KP, Lakshmi V, Singh S, Popli SP: Study of antiparkinsonian activity of *Mucuna prurita* hook. *Ind J Pharmacol* 1981;13:94-95.
- 39 Rajendran V, Joseph T, David J: Reappraisal of dopaminergic aspects of *Mucuna pruriens* and comparative profile with L-Dopa in cardiovascular and central nervous system in animals. *Ind Drugs* 1996;33:465-472.
- 40 Kasture S, Pontis S, Pinna A, Schintu N, Spina L, Longoni R, Simola N, Ballero M, Morelli M: Assessment of symptomatic and neuroprotective efficacy of *Mucuna pruriens* seed extract in rodent model of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2009;15:111-122.
- 41 Hussain G, Manyam BV: *Mucuna pruriens* proves more effective than L-DOPA in Parkinson's disease animal model. *Phytother Res* 1997;11:419-423.
- 42 Manyam BV, Dhanasekaran M, Hare TA: Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phytother Res* 2004;18:706-712.
- 43 Aswar U, Aswar M, Bodhankar SL, Thakurdesai PA: Effect of *Mucuna pruriens* on haloperidol induced sensitization of catalepsy. *Pharmacologyonline* 2006;2:356-362.
- 44 Poornachandra MN, Khanam S, Shivandanda BG, Shivananda TN, Dris R: *Mucuna pruriens* (L.) DC - a novel drug for learning and memory retrieval. *J Food Agric Environm* 2005;3:13-15.
- 45 Vaidya RA, Sheth AR, Aloorkar SD, Rege NR, Bagadia VN, Devi PK, Shak LP: The inhibitory effect of the cowhage plant - *Mucuna pruriens* - and L-DOPA on chlorpromazine-induced hyperprolactinaemia in man. *Neurol (India)* 1978;26:177-178.
- 46 Vaidya AB, Rajagopalan TG, Mankodi NA, Antarkar DS, Tathed PS, Purohit AV, Wadia NH: Treatment of Parkinson's disease with cowhage plant - *Mucuna pruriens* Bak. *Neurol India* 1978;26:171-176.
- 47 Mahajani SS, Doshi VJ, Parikh KM, Manyam BV: Bioavailability of L-DOPA from HP-200 - a formulation of seed powder of *Mucuna pruriens* (Bak): a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Phytother Res* 1996;10:254-256.
- 48 Berg D, Youdim MBH, Riederer P: Redox imbalance. *Cell Tissue Res* 2004;318:201-213.
- 49 Tharakan B, Dhanasekaran M, Mize-Berge J, Manyam BV: Anti-Parkinson botanical *Mucuna pruriens* prevents levodopa induced plasmid and genomic DNA damage. *Phytother Res* 2007;21:1124-1126.
- 50 Radad K, Gille G, Rausch WD: Short review on dopamine agonists: insight into clinical and research studies relevant to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 2005;57:701-712.
- 51 Rajeshwar Y, Kumar GPS, Gupta M, Mazumder UK: Studies on in vitro antioxidant activities of methanol extract of *Mucuna pruriens* (Fabaceae) seeds. *Eur Bull Drug Res* 2005;13:31-39.
- 52 Tripathi YB, Upadhyay AK: Antioxidant property of *Mucuna pruriens*. *Linn Curr Sci* 2001;80:1377-1378.
- 53 Tripathi YB, Upadhyay AK: Effect of the alcohol extract of the seeds of *Mucuna pruriens* on free radicals and oxidative stress in albino rats. *Phytother Res* 2002;16:534-538.
- 54 Dhanasekaran M, Tharakan B, Manyam BV: Antiparkinson drug - *Mucuna pruriens* shows antioxidant and metal chelating activity. *Phytother Res* 2008;22:6-11.
- 55 Schapira AHV: Neuroprotection in PD - a role for dopamine agonists? *Neurology* 2003;61(suppl 3):S34-S42.
- 56 Infante ME, Perez AM, Simao MR, Manda F, Baquete EF, Fernandes AM: Outbreak of acute toxic psychosis attributed to *Mucuna pruriens*. *Lancet* 1990;336:1129.
- 57 Okuda K, Kotake Y, Ohta S: Parkinsonism-preventing activity of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives in C57BL mouse in vivo. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1401-1403.
- 58 Le Witt P: New developments in levodopa therapy. *Neurology* 2004;62(suppl 1):S9-S16.
- 59 Barone P: Clinical strategies to prevent and delay motor complications. *Neurology* 2003;61(suppl 3):S12-S16.