

Wirkungsvergleich von L-Dopa und der Kombination L-Dopa + Decarboxylasehemmer beim Parkinson-Syndrom

E. Schneider, P.-A. Fischer, P. Jacobi und H. Maxion

Psychiatrische und Neurologische Klinik der Universität Frankfurt/Main,
Neurologische Abteilung (Leiter: Prof. Dr. P.-A. Fischer)

Eingegangen am 25. November 1972

Comparison of Effects of Levodopa and the Combination of Levodopa
and a Decarboxylase Inhibitor in Parkinson's Disease

Summary. In a group of 70 parkinsonian patients 40 were treated with levodopa and 30 with the combination of levodopa and an inhibitor of peripheral decarboxylase (Ro 4-4602) in the ratio 4:1. At regular intervals these patients were subjected clinically, neuropsychologic, and electromyographic examinations. After 3 months of treatment the two modes of administration showed approximately the same effect on the clinical symptoms. There is a significantly more rapid improvement under treatment with the combination. The decarboxylase inhibitor reduces the equivalent dose of levodopa to $\frac{1}{5}$. Treatment with levodopa alone is often limited by gastrointestinal intolerance. Under the combination gastrointestinal intolerance and hypotension are very slight, whereas abnormal involuntary movements are more frequent and severe.

Key words: Parkinsonism — Levodopa — Decarboxylase Inhibitor Combination — Comparison of Therapy Effect.

Zusammenfassung. Von 70 Parkinson-Kranken wurden 40 mit L-Dopa und 30 mit der Kombination L-Dopa/Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602) im Verhältnis 4:1 behandelt und zu festgelegten Terminen klinisch, testpsychologisch und elektromyographisch untersucht. Nach 3monatiger Therapie haben beide Verfahren einen etwa gleich positiven Effekt auf die klinische Symptomatik. Die Besserung tritt bei der Kombinationsbehandlung jedoch signifikant schneller ein. Die gleichzeitige Gabe eines Decarboxylasehemmers reduziert die äquivalente L-Dopa-Dosis auf $\frac{1}{5}$. Die reine L-Dopa-Therapie wird häufig durch gastrointestinale Intoleranzen erscheinungen limitiert. Diese Nebenwirkungen spielen bei der Kombinationsbehandlung ebenso wie hypotone Kreislaufregulationsstörungen eine nur geringe Rolle, während extrapyramidale Hyperkinesen häufiger und in stärkerer Ausprägung auftreten.

Schlüsselwörter: Parkinsonismus — L-Dopa — Decarboxylasehemmerkombination — Therapievergleichsvergleich.

Einleitung

Die Wirksamkeit von L-Dopa auf das Parkinson-Syndrom ist seit den ersten Behandlungsversuchen (Birkmayer u. Hornykiewicz, 1961; Barbeau, 1961) nicht mehr umstritten. Zahlreiche Publikationen be-

stätigen den positiven Effekt der Substanz auf die verschiedenen Symptome dieser Erkrankung. Die Besserung wird auf die Bildung von Dopamin zurückgeführt, das beim Parkinson-Kranken in den Basalganglien des Gehirns vermindert ist (Ehringer u. Hornykiewicz, 1960). Die Behandlung der Erkrankung wird jedoch durch eine Reihe von Nebenwirkungen — Erbrechen, hypotone Kreislaufstörungen, Arrhythmen und exogene Psychosen — erschwert und teilweise limitiert. Die Nebenwirkungen werden erklärt durch die Tatsache, daß eine Decarboxylierung der Substanz nicht nur in den Basalganglien erfolgt, sondern ebenso in extracerebralen Organen (Pletscher *et al.*, 1970; Pletscher u. Bartholini, 1971) stattfindet. Dieses Dopamin vermag die Bluthirnschranke nicht zu penetrieren. Da der überwiegende Teil des oral zugeführten L-Dopa in der Peripherie in Dopamin, teilweise auch in Noradrenalin, umgewandelt wird, waren zur Erzielung therapeutisch wirksamer Blutspiegel große Mengen von L-Dopa notwendig. Eine entscheidende Änderung dieser Situation trat durch die Verwendung eines Decarboxylasehemmers, einem Hydrazinderivat (Ro 4-4602) ein. Diese Substanz verhindert die Decarboxylierung von L-Dopa zu Dopamin in der Peripherie, ohne selbst — bei den üblichen Dosierungen — in nennenswertem Maße die Bluthirnschranke zu penetrieren. Damit wird dem Gehirn L-Dopa in einer entscheidend höheren Konzentration angeboten, was mit einer Zunahme des Dopamingehaltes der Basalganglien (Bartholini *et al.*, 1967; Bartholini u. Pletscher, 1968, 1969; Bartholini *et al.*, 1971), speziell im Corpus striatum einhergeht (Pletscher *et al.*, 1970). Die Penetration von L-Dopa in das Gehirn wird zusätzlich noch dadurch erleichtert, daß der Decarboxylasehemmer auch in den Wänden der Hirncapillaren wirksam ist, wo die Decarboxylase normalerweise als enzymatische Schranke wirkt (Constantinidis *et al.*, 1968, 1970; Pletscher u. Bartholini, 1971).

Die Kombination von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer läßt daher eine verbesserte enterale Resorption von L-Dopa, eine niedrigere therapeutische Dopa-Dosis, eine Verminderung der durch die Bildung von Katecholaminen in extracerebralen Organen hervorgerufenen Nebenwirkungen und eine verbesserte Wirksamkeit der Substanz im Gehirn auf Grund einer selektiv stärkeren Anreicherung in den extrapyramidalen Zentren erwarten (Bartholini *et al.*, 1971).

Die ersten positiven Erfahrungen mit der Kombinationsbehandlung wurden von Birkmayer u. Mentasi (1967), Birkmayer (1967) sowie Siegfried *et al.* (1969a, b) und Tissot *et al.* (1969) mitgeteilt. Inzwischen sind eine Reihe weiterer Veröffentlichungen erschienen (Birkmayer, 1969; Birkmayer *et al.*, 1971; Gauthier *et al.*, 1970; Siegfried, 1970, 1971; Kaufmann *et al.*, 1970; Tissot u. Gauthier, 1971; Wajsbort *et al.*, 1971; Barbeau bzw. Barbeau *et al.*, 1971, 1972; Gatringer u. Steinhäusl, 1972;

Rinne *et al.*, 1972; Stammler u. Vielhaber, 1972; Wälzholz u. Schönfelder, 1972; Fischer *et al.*, 1973), die die günstigen Effekte dieses Behandlungsprinzips belegen. Die Ergebnisse sind nicht voll vergleichbar, weil L-Dopa nicht von allen Untersuchern in einem einheitlichen Mischungsverhältnis zum Decarboxylasehemmer angewandt wurde.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der unterschiedlichen Wirksamkeit einer alleinigen L-Dopa-Behandlung und einer Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Dabei erschien neben dem unterschiedlichen Verhalten der Nebenwirkungen, die hinsichtlich der Hyperkinesen in der Literatur nicht einheitlich beurteilt werden, besonders der zeitliche Verlauf bezüglich der Schnelligkeit der Befundänderungen von Interesse.

Untersuchungsgut und Methoden

Das von uns untersuchte Kollektiv besteht aus 70 Patienten, von denen 40 mit L-Dopa allein und 30 mit L-Dopa in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602) behandelt wurden. Einzelheiten bezüglich Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung sind aus der Tab. 1 zu entnehmen. 6 Patienten waren stereotaktisch operiert worden, 4 davon doppelseitig. Die Dauer der Erkrankung schwankte zwischen 1–23 Jahren, die Schwere der Parkinson-Symptomatik zwischen einem isolierten Tremor einer Extremität und völliger Bewegungsunfähigkeit. Die Kranken wurden in der Reihe ihres Eintreffens in der Klinik in die Studie aufgenommen. Aus der Gruppe der mit L-Dopa behandelten Patienten wurden nach einem Jahr 10 Kranke auf die Kombinationsbehandlung umgestellt. Auch für diese Patienten beträgt die hier ausgewertete Beobachtungszeit 3 Monate.

Tabelle 1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Parkinson-Patienten

	Zahl der Patienten	männlich	weiblich	Alter	Dauer der Erkrankung
L-Dopa	40	16	24	$\bar{x} 61,4$ J. (46–76 J.)	$\bar{x} 5,3$ J. (1–23 J.)
L-Dopa + Decarboxylasehemmer	30	10	20	$\bar{x} 64,4$ J. (48–78 J.)	$\bar{x} 5,6$ J. (1–22 J.)

Alle Patienten wurden in einheitlicher Weise untersucht, wobei besonderer Wert auf die gleichzeitige Erfassung neurologischer, psychiatrischer, elektromyographischer und testpsychologischer Daten gelegt wurde. Die erhobenen Befunde, einschließlich Anamnese-, Befindens- und Sozialdaten wurden in einer für die elektronische Datenverarbeitung und statistischen Analyse geeigneten Form dokumentiert. Die Basisuntersuchung erfolgte vor Behandlungsbeginn, nachdem mindestens 3 Tage vorher alle übrigen antiparkinsonistisch wirksamen Medikamente abgesetzt worden waren. Kontroll-Untersuchungen wurden 2, 4, 8 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn vorgenommen.

Die subjektiven Beschwerden der Erkrankten erfaßten wir in skalierteter Form (nicht vorhanden, leicht, mittel, stark, sehr stark), die neurologischen Befunde wurden mit einer an die Webster-Scale angelehnten, jedoch erweiterten Beurteilung

geschätzt. Die daraus resultierenden Zahlenwerte (fehlendes bzw. geringes Symptom = niedriger Zahlenwert) ergaben durch Summation einen Schätzwert der Schwere des Gesamt-Syndroms. Dabei waren maximal 50 Punkte zu erreichen. Von den psychischen Befunden registrierten wir Stimmung, Antieb, Kontakt, Rapport, Umstelltüpflichkeit, Reizbarkeit und Kritikfähigkeit. Außerdem wurden Hirnorganische Leistungsfähigkeit und Wesensänderung gesondert beurteilt. Daneben erfolgte eine globale Einschätzung der Schwere des Gesamt-Syndroms und der verbliebenen Leistungsfähigkeit auf Grund einer allgemeinen Beeinträchtigungsskala.

Die elektromyographische Untersuchung wurde am *M. abductor pollicis* der stärker betroffenen Seite vorgenommen, sofern eine Seitendifferenz nachweisbar war. Die Untersuchung berücksichtigte Art und Ausmaß der spontanen Aktivität bei möglichst guter willkürlicher Entspannung (Tremor), Art und Ausmaß bei passiver Dehnung des Muskels (Rigor), maximale Willküraktivität, insbesondere die Zeitdauer, bis 100 mV aufsummiert wurden (Kraft) und die Dauer der silent period sowie den Aktivitätsablauf nach Beendigung der silent period bis 300 msec nach Reizsetzung.

Gleichzeitig wurden alle Kranken mit 12 psychometrischen Verfahren untersucht, wobei das Schwergewicht auf der Erfassung psychomotorischer Funktionen lag, aber auch intellektuelle und affektive Funktionen erfaßt wurden. Eine Übersicht über die angewandten Verfahren gibt die Tab. 2. Bezüglich der Einzelheiten

Tabelle 2. Übersicht der verwendeten Tests

Psychomotorik

Purdue Pegboard (Tiffin, 1968)

Minnesota rate of manipulation test (modifiziert) (Ziegler, 1939)

Stift-Tapping (z. B. Guilford, 1947)

2-Punkt-Tapping (z. B. Abramsky, Lavy u. Carmon, 1971)

Steadiness-Test (Sägemusternachzeichnen)

(In Anlehnung an Fleishman u. Ellison, 1962)

Intelligenz

Hawie-Wortschatz-Test (Wechsler, 1956)

Figure-Reasoning-Test (Daniels, 1962)

Stimmung und Affektivität

Hamburger D-Skala (v. Kerekjarto, 1969)

Befindlichkeitsskala (v. Zerssen u. Mitarb., 1970)

Dependency-Scale (Navran, 1954)

Eysenck-Persönlichkeitsinventar

(Eysenck u. Eysenck, 1964; dt. Bearbeitung von Eggert, 1971)

Farbpyramidentest (Kurzform)

(Pfister, 1946; Heiß u. Hiltmann, 1951)

des Vorgehens verweisen wir auf eine frühere Publikation (Fischer *et al.*, 1971). Zu den vorgesehenen Untersuchungsterminen wurden außerdem bei allen Kranken ein EEG und EKG abgeleitet sowie eine Reihe von laborchemischen Untersuchungen vorgenommen.

Bei der Gruppe der Kranken, die L-Dopa allein erhielten, gingen wir so vor, daß die Initialdosis von 125 mg täglich um diese Menge gesteigert wurde, bis ein optimaler Effekt erzielt worden war oder Nebenerscheinungen eine weitere Steigerung verhinderten bzw. eine Dosisreduktion erforderlich machten. Die Erhaltungsdosis schwankte zwischen 2–5 g und betrug im Mittel 4,0 g.

Die andere Patienten-Gruppen erhielt L-Dopa in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer. Die Kombination lag in einem Verhältnis von 4:1 in Kapsel-form vor [200 mg L-Dopa + 50 mg Ro 4-4602 = N-(DL-seryl)-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazin]. Die Anfangsmedikation von einer Kapsel wurde alle 3–4 Tage um dieselbe Menge gesteigert. Die Durchschnittsdosis für L-Dopa lag nach 3 Monaten bei 740 mg mit einer Schwankungsbreite von 400–1000 mg, die Menge des Decarboxylasehemmers bei einem Viertel der L-Dopa-Dosis. Nach 6 Uhr abends wurde keine Kapsel verabreicht.

Ergebnisse

Von den 40 Kranken, die mit L-Dopa allein und den 30 Kranken, die mit dem Kombinationspräparat behandelt wurden, schieden 14 bzw. 7 Patienten aus dem Therapieversuch aus. Auf die Gründe soll bei der Darstellung der Nebenwirkung eingegangen werden. Die mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich daher im folgenden auf 26 Kranke mit alleiniger L-Dopa-Behandlung und 23 Kranke mit der Kombinationsbehandlung. Patienten, die — aus welchen Gründen auch immer — eine anticholinergische Zusatzmedikation erhielten, wurden den Therapieversagern zugeordnet.

Die Tab. 3 mit einer Übersicht über den Verlauf der skaliert erfaßten klinischen Merkmale zeigt, daß der Ausprägungsgrad der Parkinson-Symptomatik in den beiden Therapie-Gruppen etwa gleich ist. Die nach 3 Monaten Behandlungsdauer erzielte Besserung der Gesamt-Symptomatik erreicht ebenfalls etwa den gleichen Stand. Es läßt sich eine ziemlich kontinuierliche Besserung aller Symptome während der Beobachtungszeit feststellen. Der entscheidende Unterschied liegt in der Geschwindigkeit, mit der sich die Symptomatik bessert. Bei den Kranken mit der Kombinationsbehandlung ist die Besserung in den ersten beiden Wochen ausgeprägter. Dabei wird ein Besserungsgrad erreicht, der bei reiner L-Dopa-Behandlung erst nach 4 Wochen zu beobachten ist. Statistisch drückt sich das in dem unterschiedlichen Signifikanzniveau nach 14-tägiger Behandlung aus. Entsprechend dieser generellen Besserung der neurologischen Symptomatik tritt auch eine Erleichterung in der Bewältigung von Aufgaben des täglichen Lebens wie z.B. Aufstehen, Ankleiden, Knöpfen, Waschen und Essen ein. Den Verlauf dieser Funktionen haben wir in Abb. 1 dargestellt. Die Zusammenfassung dieser Funktionen erscheint gerechtfertigt, nachdem

Tabelle 3. Entwicklung der neurologischen Symptomatik während des Beobachtungszeitraumes (Mittelwerte der durch Skalierung erfassten Merkmale)

Untersuchungszeitpunkt	Brady- Rigidität	Haltung	Mitschwingen der Arme	Gang	Ruhe- tremor	Facies	Sprache	Schrift	Summenwert der neurolog. Symptomatik (Summenwert- differenzen gegen Null- betgrund)	Signifikanz- entscheidung (Summenwert- differenzen gegen Null- betgrund)
I. Patienten mit L-Dopa- Behandlung n = 26										
Vor der Behandlung	2,50	1,78	2,27	3,72	2,15	0,88	2,12	1,62	2,20	19,24
2 Wochen	2,15	1,37	1,96	2,52	1,73	0,58	1,81	1,27	1,85	15,24
4 Wochen	1,70	0,88	1,38	1,96	1,23	0,37	1,19	1,08	1,39	11,18
8 Wochen	1,28	0,71	1,00	1,62	1,12	0,34	1,12	0,64	1,20	9,03
12 Wochen	1,38	0,62	1,42	1,56	0,85	0,28	1,23	0,85	1,08	9,20
II. Patienten mit L-Dopa + Decarboxylase- hemmer n = 23										
Vor der Behandlung	2,43	1,42	2,00	3,70	2,08	0,91	2,04	1,65	2,73	18,96
2 Wochen	1,83	0,81	1,43	1,91	1,47	0,50	1,00	0,82	2,04	11,81
4 Wochen	1,57	0,91	1,12	1,70	1,16	0,34	1,12	0,87	1,70	10,49
8 Wochen	1,39	0,55	0,95	1,78	1,04	0,34	1,07	0,82	1,60	9,54
12 Wochen	1,52	0,66	0,91	1,43	1,12	0,31	0,91	0,70	1,70	9,26

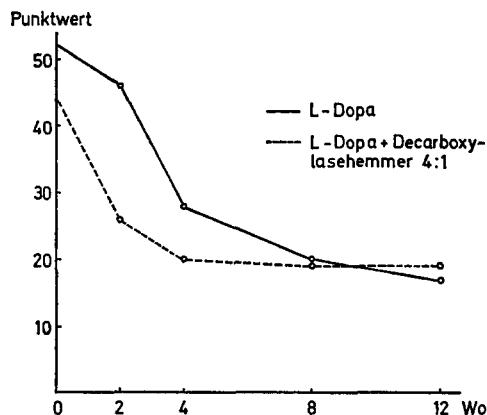


Abb. 1. Verlauf der Beeinträchtigung von Verrichtungen des täglichen Lebens (Aufstehen, Ankleiden, Knöpfen, Waschen, Essen)

Tabelle 4. Entwicklung der feinen Fingerbeweglichkeit (Pegboard Assembly)

	Vor Behandlung	2 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
L-Dopa (n = 26)	14,80 (6,8)	18,82 (5,8)	19,53 (7,8)	20,88 (7,1)	21,60 (7,4)
L-Dopa + Decarboxylasehemmer (n = 23)	9,35 (6,11)	13,22 (7,0)	13,78 (7,3)	14,47 (7,6)	14,69 (7,2)

eine Einzeldarstellung einen nahezu parallelen Verlauf der Einzelleistungen ergeben hat. In beiden Gruppen kommt es zu einer deutlichen, statistisch hochsignifikanten Besserung, die nach 8 Wochen sowohl mit reiner L-Dopa-Behandlung als auch mit dem Kombinationspräparat etwa den gleichen Stand erreicht. Unterschiedlich ist jedoch auch hier der zeitliche Eintritt der Besserung. Bei der L-Dopa-Behandlung erfolgt sie langsam gleitend (nach 2 Wochen $p < 0,1$), während sie bei dem Kombinationspräparat einen schnellen, sprunghaften Charakter zeigt (nach 2 Wochen $p < 0,01$). Der gegen Ende der Beobachtungszeit etwas günstiger erscheinende Effekt von L-Dopa (Untersuchung nach 12 Wochen) steht zwar in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß auch die Bradykinese in dieser Gruppe etwas besser ansprach, doch ist dieser Unterschied gegenüber dem Kombinationspräparat statistisch nicht abzusichern.

Von den apparativ erhobenen Befunden soll beispielhaft nur ein Maß für die Handmotorik (Pegboard-Assembly) dargestellt werden. Da die L-Dopa-Gruppe bereits vor der Behandlung in dem schwierigen Test

der feinen Fingerbeweglichkeit erheblich besser war, mußte bei der Beurteilung der Besserungseffekte überwiegend von Differenzwerten ausgegangen werden. In beiden Gruppen tritt im Verlauf eine ausgeprägte Besserung ein (Tab. 4). Dabei bessert sich die L-Dopa-Gruppe — absolut gesehen — noch mehr als die Gruppe mit dem Kombinationspräparat, prozentual betrachtet tritt jedoch bei den Kranken, die das Kombinationspräparat erhielten, ein gleich großer Effekt ein. Zum Untersuchungszeitpunkt nach 12 Wochen ist eine Besserung um 47%

Tabelle 5. Entwicklung der Willküraktivität, gemessen in Zeit (Sekunden), die benötigt wird, bis 100 mV bei kräftigster Innervation des Daumens elektromyographisch aufsummiert sind. (Für die Untersuchung nach 12 Wochen liegen in Gruppe II aus technischen Gründen keine Werte vor)

I. Patienten mit L-Dopa-Behandlung					
Pat. Nr.	vor der Behandlung	2 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
1	7,7	3,2	2,4	2,0	2,7
2	9,0	3,0	2,7	3,2	3,0
8	1,9	1,7	2,2	—	1,7
9	2,9	2,5	3,5	3,5	2,5
15	3,0	2,0	2,7	2,5	2,2
17	2,5	3,0	1,6	2,5	1,7
20	2,0	2,5	2,0	2,5	3,0
22	1,6	2,5	1,7	3,0	1,8
23	1,5	1,7	1,8	1,3	1,7
24	2,0	1,2	1,6	1,5	1,5
S	3,41	2,33	2,22	2,44	2,18
\bar{x}	2,67	0,66	0,61	0,74	0,58

II. Patienten mit L-Dopa-Behandlung in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer

Pat. Nr.:	vor der Behandlung	2 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
3	1,6	1,7	2,0	2,0	—
4	2,5	1,8	2,0	3,0	—
5	6,0	3,0	3,5	4,0	—
6	3,5	3,0	2,5	1,8	—
8	2,8	2,5	2,5	3,0	—
18	2,0	4,5	2,5	4,0	—
21	3,0	1,5	1,7	1,5	—
24	2,0	2,5	2,0	1,5	—
26	5,3	2,0	1,5	1,5	—
29	4,9	1,4	2,5	1,5	—
S	3,36	2,39	2,27	2,38	—
\bar{x}	1,53	0,94	0,56	1,03	—

eingetreten, in der L-Dopa-Gruppe von 46%. Der größte relative Anstieg erfolgt in den ersten beiden Wochen, wobei der Effekt mit dem Kombinationspräparat mit 41% den von L-Dopa mit 24% übertrifft. Erwartungsgemäß nimmt diese zunächst ausgeprägtere Besserung unter der Kombinationsbehandlung im Verlauf der Therapie relativ ab.

Von den elektromyographischen Untersuchungsergebnissen wollen wir uns auf die Darstellung des Verlaufs der Kraft beschränken. Als Maß der extrapyramidalen Parese haben wir die Zeit herangezogen, die benötigt wird, um bei kräftigster Innervation des Daumes eine bestimmte Menge elektrischer Spannung elektromyographisch aufzunehmen (Myointegration). Da diese Befunde nicht von allen Kranken vollständig vorliegen, haben wir uns auf die im Verlauf durchgehend untersuchten beschränkt. Wie aus der Tab. 5 zu ersehen ist, ergibt sich ein weitgehend paralleler Verlauf für die beiden Behandlungsgruppen, die auch von einem praktisch gleichen Niveau starten.

Die Mittelwerte zeigten in Übereinstimmung mit den übrigen Befunden die positive Beeinflussung der Symptomatik durch die Therapie an. Die in Tab. 5 aufgeführten Einzelwerte machen die z. Teil starken intraindividuellen Verlaufsschwankungen deutlich.

Neben diesen vorwiegend die Motorik betreffenden Maßen sind auch die Wirkung der Substanz auf die Stimmung und das Antriebsverhalten der Parkinson-Kranken von Bedeutung. Wie die Abb. 2 zeigt, liegt bei den Patienten vor der Behandlung eine depressive Befindlichkeitsstörung (B-Skala) vor, die sich im Laufe der Behandlung sowohl unter reiner L-Dopa-Gabe als auch dem Kombinationspräparat bessert. Besonders bemerkenswert erscheint die Feststellung, daß es während der Kombinationsbehandlung zum 8-Wochen-Termin zu einem Absinken des Depressionswertes unter das Normalniveau kommt. Die Tatsache einer generellen Besserung der Stimmung gilt für das Gesamtkollektiv.

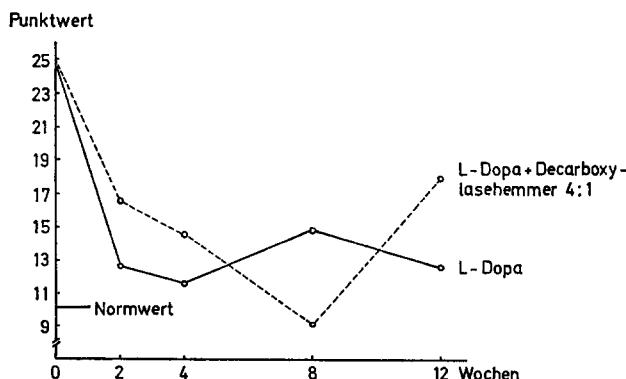


Abb. 2. Veränderungen der Befindlichkeit (B-Skala)

Korrelationsstatistische Untersuchungen lassen Positionsverschiebungen und Vertauschungen in den Rangplätzen der Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeiten erkennen. Es lässt sich praktisch nicht voraussagen, wie ein Kranke bei der nächsten Untersuchung sein wird (Fischer *et al.*, 1971, 1973). Ausgesprochen depressives Verhalten kann mit guter Stimmung wechseln und umgekehrt.

Die komplexe Reaktionszeit als Maß für die visuellmotorische Koordination und damit die hirnorganische Leistungsfähigkeit zeigt ebenfalls einen deutlichen Trend zur Besserung in beiden Behandlungsgruppen. In der L-Dopa-Gruppe sinkt die Zeit von 51,9 sec auf 43,4 sec zum 3-Monats-Termin, in der Hemmer-Gruppe von 72,2 sec auf 60,2 sec. Entsprechend dem schlechteren Ausgangsniveau sind die Endwerte in der mit dem Kombinationspräparat behandelten Gruppe höher. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Stimmung ist der zeitliche Verlauf ziemlich gleichförmig, d.h. es gibt kaum größere Schwankungen in der Leistungsfähigkeit von der einen Untersuchung zur anderen. Ein einmal erreichtes Niveau wird praktisch nicht bemerkenswert unterschritten.

Die 10 Patienten, die nach erfolgreicher einjähriger L-Dopa-Behandlung auf das Kombinationspräparat umgestellt wurden, zeigten eine geringe, statistisch jedoch nicht signifikante Besserung u.a. von Tremor, Rigor und Bradykinese. Einige der Kranken gaben eine während der reinen L-Dopa-Behandlung von ihnen nicht beobachtete ungleichmäßige Wirkung der Substanz an. Im Vordergrund standen Angaben über ziemlich abrupt auftretende akinetische Zustandsbilder, meist als völlige Steifheit beschrieben. Klinisch war eine Verstärkung des Rigors während dieser Zeit nicht feststellbar.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der L-Dopa-Behandlung stellen einen nicht unwesentlichen limitierenden Faktor dieser Therapieform dar. Alle Kranken, bei denen aus unterschiedlichen Gründen heraus (ungenügende Wirksamkeit von L-Dopa, Zusatzmedikation durch den Hausarzt, die Klinik oder den Patienten selbst) eine Zusatzbehandlung mit anticholinergen Substanzen oder Adamantinen durchgeführt wurde, haben wir der Gruppe der Therapieversager zugerechnet. Wie wir in einer früheren Publikation bereits mitgeteilt haben, findet der Therapieabbruch gewöhnlich in den ersten 3 Behandlungsmonaten statt (Fischer *et al.*, 1973). Die häufigste Ursache des Therapieabbruchs der mit reinem L-Dopa behandelten Gruppe waren gastrointestinale Intoleranzerscheinungen, die mit starker Übelkeit und nicht beherrschbarem Erbrechen einhergingen. Dahinter rangieren hypotone Kreislaufstörungen sowie exogenpsychotische Zustandsbilder, wobei unterschiedliche Kombinationen der Nebenwirkungen durchaus geläufig sind.

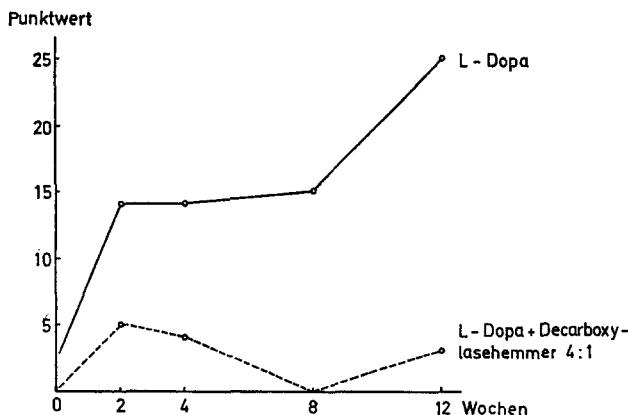


Abb. 3. Gastrointestinale Nebenwirkungen während der Behandlung. Der Punkt-wert berücksichtigt Häufigkeit und Schwere des Symptoms

Einen Vergleich der Häufigkeit von Übelkeit und Brechreiz gibt die Abb. 3. Unter reiner L-Dopa-Behandlung kommt es in einer zunehmenden Zahl von Fällen zu entsprechenden Symptomen. Nach 12 Wochen klagen 70% darüber, in der mit dem Kombinationspräparat behandelten Gruppe nur 9%. Dieser Unterschied wird noch dadurch verdeutlicht, daß ein Therapieabbruch wegen Erbrechens bei gleichzeitiger Gabe des Decarboxylasehemmers überhaupt nicht erforderlich war.

Betrachtet man unabhängig von den unmittelbaren Gründen, die zur Beendigung der L-Dopa-Behandlung zwangen, die Kranken der Versagergruppe, so fällt auf, daß die durchschnittlich 3 Jahre älter sind, 4 von 6 Patienten enthält, die stereotaktisch operiert worden waren (3 davon doppelseitig). Darüberhinaus sind sie in ihrer hirnoragnischen Leistungsfähigkeit stärker beeinträchtigt, zeigen eine ausgeprägte hirnorganisch bedingte Wesensänderung und haben mehr Verwirrtheitszustände in der Vorgeschichte. Fragebogentests zeigen höhere Depressionswerte an, und das Intelligenzniveau liegt niedriger. Abgesehen von einem stärker ausgeprägten Tremor ergeben sich bezüglich der übrigen neurologischen Befunde keine Unterschiede. Aus der Gruppe der Kranken, die mit dem Kombinationspräparat behandelt wurden, schieden 7 Patienten aus. Bei einem konnte ursächlich ein ausgedehntes frontales Meningoem diagnostiziert werden, eine Patientin bekam eine akute Hepatitis. Obwohl die restlichen 5 Kranken ein etwas geringeres Durchschnittsalter haben (61,8 gegenüber 64,4 J.) als die erfolgreich behandelten Patienten, wird die Bedeutung psychoorganischer Veränderungen für den Therapieabbruch noch deutlicher. Die Patienten hatten ein niedrigeres Intelligenzniveau, eine langsamere komplexe Reaktionszeit,

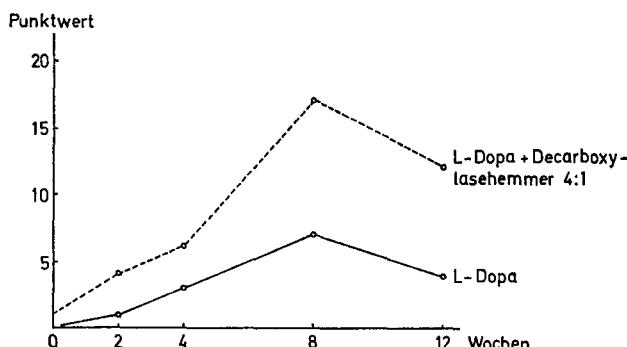


Abb. 4. Häufigkeit von Hyperkinesen während des Beobachtungszeitraumes. Der Punktwert berücksichtigt Häufigkeit und Schwere des Symptoms

höhere Depressionswerte in der Befindlichkeitsskala und eine stärkere Beeinträchtigung der feinen Fingerbeweglichkeit. Der Ruhetremor war in dieser Gruppe ebenfalls stärker ausgeprägt. 3 der Kranken hatten bereits vorher bzw. bekamen unabhängig von der durchgeführten Behandlung Verwirrtheitszustände. Durch die stärker ausgeprägte Antriebssstörung kam die Wirkung der Substanz nicht zum Tragen, obwohl eine Besserung der Einzelsymptome, wie etwa Rigor, Tremor und auch Akinese, eintrat. Die Kranken blieben inaktiv im Bett liegen und waren von außen kaum anzuregen. 2 kamen durch eine Pneumonie, einer nach einer gastrointestинаlen Blutung bei Zwerchfellhernie und nachfolgendem Marasmus ad exitum.

Ein weiteres störendes, bisweilen quälendes Symptom, sind die Hyperkinesen, die im wesentlichen in 2 Formen in Erscheinung treten. Einmal kommt es zu choreatischen Bewegungen mit Schwerpunkt im oralen Bereich, aber auch zu generalisierten choreatischen Syndromen mit gleichzeitiger allgemeiner Tonusreduktion. Eine andere Form dokumentiert sich in sehr schmerzhaften, langsamen, krampfartigen Erscheinungen im Bereich der Waden- und Fußmuskulatur. Abb. 4 zeigt den Verlauf der Hyperkinesen, wobei Häufigkeit und Ausmaß berücksichtigt sind. Während es bei reiner L-Dopa-Behandlung innerhalb des hier berücksichtigten Beobachtungszeitraumes in etwa 19% der Fälle zu Klagen über Hyperkinesen kommt, sind sie bei Gabe des Kombinationspräparates bereits nach 8 Wochen in 39% der Fälle vorhanden. Durch eine Reduktion der Dosis tritt zwar vorübergehend eine leichte Abnahme der Frequenz ein, doch wissen wir aus unseren Langzeiteobachtungen, daß die Hyperkinesen noch bis zu einem Jahr eine Progredienz zeigen und dann bei der Hälfte der Kranken feststellbar sind. Daraus ist zu schließen, daß neben der Höhe der L-Dopa-Dosis auch der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle spielt (Fischer *et al.*, 1973).

Bei den Kranken, die nach einjähriger L-Dopa-Behandlung auf die Kombinationsbehandlung umgestellt wurden, ließ sich bei gleichzeitigem Verschwinden von Übelkeit und Erbrechen eine weitere, wenn auch nicht sehr ausgeprägte Zunahme der Häufigkeit und des Ausmaßes der Hyperkinesen feststellen.

Die Hyperkinesen wurden von den Kranken erstaunlicherweise sehr gut toleriert, so daß sie sich meist einer Dosisreduktion widersetzen, die zwangsläufig auch mit einer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik einhergeht. Eine Ausnahme bilden hier die schmerzhaften, länger dauernden Kontraktionen der Unterschenkel- und teilweise auch der Nackenmuskulatur.

Besprechung der Ergebnisse

Unsere Befunde belegen, daß sowohl die alleinige L-Dopa-Behandlung als auch die Kombinationstherapie [L-Dopa + Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602) im Verhältnis von 4:1] eine günstige Beeinflussung der Parkinson-Symptomatik bewirkt. Dabei ist zu unterscheiden zwischen der Anzahl der Kranken, die aus einem unausgelesenen Krankengut überhaupt auf die Behandlung anspricht und dem Ausmaß einer möglichen Besserung. Nach unseren Ergebnissen läßt sich bei beiden Behandlungsverfahren die Parkinson-Symptomatik nur bis zu einem bestimmten Grad positiv beeinflussen, der von Fall zu Fall variiert. Pletscher *et al.* (1970) sowie Pletscher u. Bartholini (1971) wiesen nach, daß es unter der Kombinationsbehandlung zu einer selektiv stärkeren Anreicherung von Dopamin in den extrapyramidalen Regionen des Gehirns kommt. Dies führt entgegen den Erwartungen jedoch nicht zu einer größeren therapeutischen Wirksamkeit. In beiden Patientengruppen wird bei primär gleicher Ausgangssituation bezüglich der Schwere der Parkinson-Symptomatik im Verlauf eines Vierteljahres eine etwa 50%ige Besserung erzielt. Die durch Skalierung erfaßten Mittelwerte der neurologischen Symptome sinken von 19,24 (L-Dopa-Gruppe) bzw. 18,96 (Hemmer-Gruppe) auf 9,20 bzw. 9,26 Punkte. Damit erweisen sich die therapeutischen Effekte in ihrem Ausmaß als nicht allein abhängig von der Penetration des L-Dopas in das Gehirn bzw. in die Stammganglien, sondern scheinen durch die zugrundeliegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen limitiert zu werden.

Nach etwa 3 Monaten wird in beiden Behandlungsgruppen das gleiche Leistungsniveau erreicht, die Besserung der Symptomatik tritt bei der Kombinationsbehandlung jedoch statistisch signifikant schneller ein. Dies gilt für die klinische Symptomatik, die feinmotorischen Leistungen und die subjektive Einschätzung der Leistungsfähigkeit durch die Kranken selbst. Diese Beobachtung ist damit zu erklären, daß bei der Kombinationstherapie die äquivalente L-Dopa-Dosis von 800 mg bereits

nach 2 Wochen verabfolgt wird, während bei reiner L-Dopa-Behandlung wegen der Notwendigkeit der langsameren Dosierungssteigerung die entsprechende Menge von 4 g erst nach 4 Wochen erreicht ist.

Entscheidende Unterschiede zwischen der alleinigen L-Dopa- und der Kombinationstherapie ergeben sich bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen. In Übereinstimmung mit den Mitteilungen in der Literatur (Birkmayer u. Mentasi, 1967; Birkmayer, 1967, 1969, 1971; Siegfried bzw. Siegfried *et al.*, 1969, 1970, 1971; Tissot *et al.*, 1969, 1971; Gauthier *et al.*, 1970, 1971; Barbeau bzw. Barbeau *et al.*, 1971, 1972; Gatringer u. Steinhäusl, 1972; sowie Rinne *et al.*, 1972; Wälzholz u. Schönfelder, 1972; Stammel u. Vielhaber, 1972) bewirkt die Kombination mit einem Decarboxylasehemmer einen drastischen Rückgang der gastrointestinalen Begleiterscheinungen, die die reine L-Dopa-Therapie oft erschweren oder limitieren. Die gleichen Feststellungen konnten wir auch bezüglich hypotoner Kreislaufstörungen machen. Im Gegensatz zur L-Dopa-Gruppe, in der ein Abbruch der Therapie neben Erbrechen auch wegen hypotoner Kreislaufregulationsstörungen notwendig war, spielen diese Gründe in der mit der Kombination behandelten Gruppe keine Rolle.

Ein besonderes Problem stellen die Hyperkinesen dar, die sowohl unter reiner L-Dopa-Behandlung als auch bei Kombination mit dem Decarboxylasehemmer auftreten. Bei unseren kombiniert behandelten Patienten sind sie ungleich häufiger und treten vor allem auch zeitlich viel eher als unter reiner L-Dopa-Behandlung auf. Zu vergleichbaren Feststellungen kamen Barbeau *et al.* (1971) sowie auch Rinne *et al.* (1972), während Birkmayer (1969, 1971), Siegfried (1969, 1971), Siegfried *et al.* (1969), Tissot *et al.* (1969), Gauthier *et al.* (1970) und auch Gatringer u. Steinhäusl (1972) eher eine Abnahme von Hyperkinesen beobachten konnten. Diese unterschiedliche Häufigkeit von Hyperkinesen scheint mit der Relation L-Dopa: Hemmer zusammenzuhängen. Die einzelnen Untersucher haben unterschiedliche Kombinationen von L-Dopa mit dem Decarboxylasehemmer vorgenommen (1:1, 4:1, 3:2, 2:1). Tissot u. Gauthier (1971) glauben, daß auch die verschieden starke Hemmung der peripheren Decarboxylase eine Rolle spiele. Sie sahen weniger Hyperkinesen bei kompletter Hemmung der Decarboxylase mit Ro 4-4602 als bei unvollständiger Hemmung mit Ro 8-1756. Sie meinen darüberhinaus, einen Zusammenhang mit dem unterschiedlichen Ansprechen von Rigor und Akinese gefunden zu haben. Je besser der Rigor anspreche, umso eher sei mit Hyperkinesen von choreiformen Charakter zu rechnen. Bei den Vergleichen der einzelnen Ergebnisse wurden die zeitlichen Verhältnisse nicht immer genügend berücksichtigt. Wir halten dies für notwendig, da bekannt ist, daß bei zunehmender Dauer der Behandlung auch die Hyperkinesen häufiger auftreten (Yahr, 1969; Barbeau, 1970; Fischer *et al.*, 1973). Bei der Kombinations-

behandlung läßt sich das frühere Vorkommen von Hyperkinesen auf das schnellere Erreichen einer therapeutisch wirksamen L-Dopa-Dosis zurückführen. Die stärkere Ausprägung der Hyperkinesen scheint dagegen Folge der im höheren Maße in die Stammganglien penetrierenden L-Dopa-Menge zu sein. Die Hyperkinesen zeigen damit eine relative Überdosierung an.

Beachtung verdienen die psychotropen Effekte von L-Dopa. Die günstige Wirkung der L-Dopa-Behandlung auf Stimmung, Antriebsverhalten und hirnorganische Leistungsfähigkeit war einer Reihe von Untersuchern schon frühzeitig aufgefallen (Cotzias *et al.*, 1968; McDowell, 1970; Goodwyn-Austen *et al.*, 1969; Kaeser *et al.*, 1970; Mawdsley, 1970; Meyer, 1970; O'Brien *et al.*, 1971; Stern, 1969; Völler *et al.*, 1970; Van Woert, 1970; Yahr *et al.*, 1969, 1970). In eigenen Untersuchungen haben wir diese Eindrücke sowohl bei oraler (Fischer *et al.*, 1971; Fischer u. Schneider, 1971; Fischer *et al.*, 1973) als auch niedrig dosierter intravenöser Applikation von L-Dopa (Schneider *et al.*, 1972) objektivieren können. Prinzipiell sind die während der Kombinationsbehandlung nachweisbaren Veränderungen von Stimmung, Antrieb und hirnorganischer Leistungsfähigkeit gleichartig. Uns erscheint jedoch von Interesse, daß wir für die Gruppe der mit der Kombination behandelten Patienten zum 8-Wochen-Nachuntersuchungstermin in Fragebogentests einen Depressionsmittelwert feststellten, der unter dem Normwert für Gesunde liegt. In Übereinstimmung mit den klinischen Befunden ist hierin der Ausdruck einer therapieabhängigen Stimmungsanhebung zu diesem Zeitpunkt zu sehen.

Literatur

- Abramsky, O., Lavy, S., Carmon, A.: A test for objective evaluation of motor performance in patients receiving L-Dopa for Parkinson's disease. *J. neurol. Sci.* **12**, 105—108 (1971).
- Barbeau, A.: Biochemistry of Parkinson's disease. In: *Proceedings of the 7th int. neutrol. Congr.* Vol. 2, pp. 925—927. Rom: Societă Grafica Romana 1961.
- Barbeau, A.: Dopamine and disease. *Canad. med. Ass. J.* **103**, 824—832 (1970).
- Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Mars, H.: Treatment of Parkinson's disease with levodopa and Ro 4-4602. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2**, 353—359 (1971).
- Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Mars, H.: Comparative study of dopa alone or associated with Ro 4-4602. In: *Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson*, pp. 451—454. J. de Ajuriaguerra et G. Gauthier, eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Barbeau, A.: Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease. *Canad. med. Ass. J.* **106**, 1169—1174 (1972).
- Bartholini, G., Bates, H. M., Burkhard, W. P., Pletscher, A.: Increase of cerebral catecholamines by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase. *Nature (Lond.)* **215**, 852—853 (1967).
- Bartholini, G., Pletscher, A.: Cerebral accumulation and metabolism of ¹⁴C-Dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **161**, 14—20 (1968).

- Bartholini, G., Pletscher, A.: Effect of various decarboxylase inhibitors on the cerebral metabolism of dihydroxyphenylalanine. *J. Pharm. Pharmacol.* **21**, 323—324 (1969).
- Bartholini, G., Pletscher, A., Kuruma, I.: Metabolism of L-Dopa after inhibition of extracerebral decarboxylase and metabolism fate of L-3-O-methyldopa. In: Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson, pp. 85—97. J. de Ajuriaguerra and G. Gauthier, eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 787—788, (1961).
- Birkmayer, W., Mentasi, M.: Weitere Untersuchungen über den Catecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **210**, 29—35 (1967).
- Birkmayer, W.: Die Bedeutung des Monoamin-Metabolismus für die Pathologie des extrapyramidalen Systems. *Ars Med. (Liestal)* **57**, 814—831 (1967).
- Birkmayer, W.: Experimentelle Ergebnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602). *Wien. klin. Wschr.* **81**, 677—679 (1969).
- Birkmayer, W., Linauer, W., Mentasi, M.: Traitement à la L-Dopa combinée avec un inhibiteur de la decarboxylase (Ro 4-4602). In: Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson, pp. 435—441. J. de Ajuriaguerra and G. Gauthier, eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Constantinidis, J., Bartholini, G., Tissot, R., Pletscher, A.: Accumulation of dopamine in the parenchyma after decarboxylase inhibition in the capillaries of brain. *Experientia (Basel)* **24**, 130—131 (1968).
- Constantinidis, J., Bartholini, G., Geissbühler, F., Tissot, R.: La barrière capillaire enzymatique pour Dopa au niveau de quelques noyaux du tronc cérébral du rat. *Experientia (Basel)* **26**, 381—383 (1970).
- Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Gellene, R., Arouson, R. B., Mena, I.: Long term effects of Dopa on Parkinsonism: A proposal. In: Third Symposium of Parkinson's disease, Edinburgh 1968, 178—181. Edinburgh-London: Livingstone Ltd. 1969.
- Daniels, J. C.: Figure reasoning test, 2. Aufl. London: Crosby Lockwood & Son Ltd. 1962.
- Eggert, D.: Untersuchung zur psychometrischen Eignung eines neuen Fragebogens der neurotischen Tendenz und der Extraversion von Eysenck. *Praxis d. klin. Psychol.*, Bd. II, Hrsg. von E. Duhm. Göttingen: Hogrefe 1971.
- 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.* **38**, 1236—1239 (1960).
- Fischer, P.-A., Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H.: Verlaufsuntersuchungen während der L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms. *Pharmakopsychiat.* **4**, 136—148 (1971).
- Fischer, P.-A., Schneider, E.: Langzeitbeobachtungen über das psychische Verhalten von Parkinson-Kranken unter L-Dopa-Therapie. Vortrag V. Weltkongreß für Psychiatrie, Mexiko vom 28. 11. bis 4. 12. 1971.
- Fischer, P.-A., Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H.: Langzeitstudie zur Effektivität der L-Dopa-Therapie bei Parkinson-Kranken. *Nervenarzt* (im Druck).
- Fischer, P.-A., Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H.: Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602) in der Relation 4:1. *Med. Welt* (im Druck).
- Fleishman, E. A., Ellison, G. D.: A factor analysis of fine manipulative tests. *J. appl. Psychol.* **46**, 96—105 (1962).

- Gattringer, B., Steinhäusl, H.: Vorteile der Kombinationsbehandlung (L-Dopa und Decarboxylasehemmer) des Parkinson-Syndroms. Wien. med. Wschr. **122**, 369—371 (1972).
- Gauthier, G., de Ajuriaguerra, J., Simona, B., Constantinidis, J., Eisenring, J.-J., Krassoievitch, M., Yanniotis, G., Tissot, R.: Therapeutique du syndrome parkinsonien par la L-Dopa associée à des inhibiteurs de la decarboxylase. Rev. neurol. **123**, 297—319 (1970).
- Godwin-Austen, R. B., Tomlinson, E. B., Frears, C. C., Kok, H. W. L.: Effects of L-Dopa in Parkinson's disease. Lancet **1969 II**, 165—168.
- Guilford, J. P.: In: A. W. Melton: Apparatus tests. AAF aviation psychology research program reports, 1947, 4. Washington: US Gov. Print. off.
- Heiss, R., Hiltmann, H., (Hrsg.): Der Farbpyramidentest nach Max Pfister. Bern: Huber 1951.
- Kaeser, H. E., Ferel, D., Wurmser, P.: Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. Schweiz. med. Wschr. **100**, 805—813 (1970).
- Kerekjarto, M. v.: Hamburger Depressionsskala (HDS). Bern-Stuttgart: Huber (in Vorbereitung).
- Kaufmann, W., Butz, P., Wiesendanger, M.: Effekt einer kombinierten Behandlung von Parkinson-Patienten mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602). Quantitative Analyse der Bradykinese mittels Reaktionszeitmessungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **197**, 85—100 (1970).
- Mc Dowel, F. H.: Changes in behaviour and mentation. In: L-Dopa and Parkinsonism. A. Barbeau and F. H. Mc Dowel, eds. Philadelphia: Davis 1970.
- Mawdsley, C.: Treatment of Parkinsonism with Laevo-Dopa. Brit. med. J. **1970**, 331—337.
- Meier, M. J., Martin, W. E.: Intellectual changes associated with levodopa therapy. J. Amer. med. Ass. **213**, 465—466 (1970).
- Navran, L.: A rationally derived MMPI scale to measure dependence. J. cons. Psychol. **18**, 192 (1954).
- O'Brien, Ch. P., Di Giacomo, J. N., Fahn, St., Schwarz, G. A.: Mental effects of high-dosage levodopa. Arch. gen. Psychiat. **24**, 61—64 (1971).
- Pletscher, A., Bartholini, G., Gey, K. F., Jenni, A.: Die biochemischen Grundlagen für die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. Schweiz. med. Wschr. **100**, 797—804 (1970).
- Pletscher, A., Bartholini, G., Da Prada, M.: Influence of drugs on monoamines in the basal ganglia. In: Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson, pp. 73—84. J. de Ajuriaguerra and G. Gauthier, eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Pletscher, A., Bartholini, G.: Selective rise in brain dopamine by inhibition of extra-cerebral levodopa decarboxylation. Clin. Pharmacol. Ther. **12**, 344—352 (1971).
- Rinne, U. K., Sonninen, V., Siirtola, T.: Treatment of Parkinson's disease with L-Dopa and decarboxylase inhibitor. Z. Neurol. **202**, 1—20 (1972).
- Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H., Fischer, P.-A.: Neuropsychologische und elektromyographische Untersuchungen zur psychotropen Kurzzeitwirkung von L-Dopa. Pharmakopsychiat. **5**, 120—128 (1972).
- Siegfried, J., Ziegler, W. H., Regli, F., Fischer, C., Kaufmann, W., Perret, E.: Treatment of parkinsonism with L-Dopa in association with a decarboxylase inhibitor. First objective results. Pharmacol. Clin. **2**, 23—26 (1969).
- Siegfried, J.: Traitement du parkinsonisme avec la L-Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase. Méd. et Hyg. (Genève) **870**, 543—545 (1969).
- Siegfried, J., Klaiber, R., Perret, E., Ziegler, W.H.: Behandlung des Morbus Parkinson mit L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Dtsch. med. Wschr. **94**, 2678—2681 (1969).

- Siegfried, J.: Deux ans d'expérience avec la L-Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase. *Rev. neurol.* **4**, 243—248 (1970).
- Siegfried, J.: La L-Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase dans le traitement actuel de la maladie de Parkinson. In: *Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson*, pp. 443—449. J. de Ajuriaguerra and G. Gauthier, eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Stammer, A., Vielhaber, K.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **40**, 564—568 (1972).
- Stern, G. M.: Parkinsonism. *Brit. med. J.* **1969 II**, 541—542.
- Tiffin, J.: *Purdue Pegboard Examiner Manual*. 3. Aufl. Chicago: Sci. Res. Ass. Inc. 1968.
- Tissot, R., Gauthier, G.: Therapeutique du syndrome parkinsonien par la L-Dopa associée à des inhibiteur de la decarboxylase. In: *Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson*, 455—464. J. de Ajuriaguerra und G. Gauthier, eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Tissot, R., Gaillard, J.-M., Guggisberg, M., Gauthier, G., de Ajuriaguerra, J.: Thérapeutique du syndrome de parkinson par la L-dopa "per os" associée à un inhibiteur de la decarboxylase (Ro IV 46.02). *Presse méd.* **77**, 619—621 (1969).
- Völler, G. W., Deze, J., Gundlach, U.: Ein Beitrag zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. *Med. Welt* **21**, 409—412 (1970).
- Wälzholz, U., Schönfelder, H.: Fortschritte in der Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa durch Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Ergebnisse einer Langzeitstudie. *Nervenarzt* **43**, 531—532 (1972).
- Wajshart, J., Hemli, J. A., Alfandari, I., Yahel, M., Siegfried, J.: Utilisation de très petites doses d'inhibiteur de la decarboxylase "Ro 4.4602" en combinaison avec la L-Dopa. In: *Monoamines noyaux gris centraux et syndrome de parkinson*, pp. 465—466. J. de Ajuriaguerra u. G. Gauthier eds. Genève: Georg u. Cie. S.A. 1971.
- Wechsler, D.: *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*, 3. Aufl., Dt. Bearbeitung, Hrsg. von C. Bondy. Bern-Stuttgart: Huber 1964.
- Woert, M. H. van, Heninger, G., Rathey, U., Bowers, M. B.: L-Dopa in senile dementia. *Lancet* **1970**, 573—574.
- Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Schear, M. J., Barret, R. E., Hoehn, M. M.: Treatment of Parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol. (Chic.)* **21**, 343—354 (1969).
- Yahr, M. D.: Psychiatric aspects of L-Dopa treatment. In: *L-Dopa and Parkinsonism*. A. Barbeau and F. H. Mc Dowel, eds. Philadelphia: Davis 1970.
- Zerssen, D. v., Koeller, D. M., Rey, E. R.: Die Befindlichkeits-Skala (B-S) — ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. *Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.)* **20**, 915—918 (1970).
- Ziegler, W. A.: *Minnesota rate of manipulation tests: Manual*. Minneapolis, Minn.: Educ. Test. Bur. 1939.

Dr. E. Schneider
Prof. Dr. P.-A. Fischer
Dipl.-Psych. Jacobi
Dr. H. Maxion
Neurologische Abteilung der Psychiatrischen
und Neurologischen Universitätsklinik
6000-Frankfurt/M-Niederrad
Heinrich Hoffmann-Str. 10
Bundesrepublik Deutschland