

Zur differentiellen Therapie des Morbus Parkinson unter besonderer Berücksichtigung von iatrogenen Schädigungsmöglichkeiten

W. Gehlen

Universitäts-Nervenklinik Bonn-Venusberg (Direktor: Prof. Dr. H.J. Weitbrecht)

Eingegangen am 8. Januar 1974

Differential Treatment of Parkinson's Disease,
with Special Reference to the Possibility of Iatrogenic Disorders

Summary. The introduction of new drugs has recently made considerable progress possible in the treatment of patients suffering from Parkinson's disease. Side effects and symptoms of incompatibility are a serious problem, however, particularly if different drugs are combined. The effects and side effects of various drugs and other treatments used in Parkinson's disease are described in this paper. A closer study is given of the synergistic and antagonistic effects of drug combinations and concomitant medication, while the dangers of possible iatrogenic disorders are pointed out. Finally, the main guidelines and points of importance to be borne in mind in the treatment of patients with Parkinson's disease are summed up.

Key words: Parkinsonism — Therapy — Side Effects — Incompatibility.

Zusammenfassung. Bei der Behandlung von Parkinsonkranken sind durch die Einführung neuer Medikamente wesentliche Fortschritte erzielt worden. Andererseits stellen die Nebenwirkungen und Inkompatibilitätserscheinungen, vor allem bei Medikamentenkombinationen ein ernstes Problem dar. Es werden die Wirkungen und Nebenwirkungen verschiedener Antiparkinsonmittel und Behandlungsverfahren im Hinblick auf die Symptomatologie des Parkinsonismus beschrieben. Des näheren werden die synergistischen und antagonistischen Effekte bei Kombinationsbehandlungen und Begleitmedikationen diskutiert und auf die Gefahren hinsichtlich einer iatrogenen Schädigungsmöglichkeit hingewiesen. Abschließend werden zusammenfassend die wichtigsten Richtlinien und Gesichtspunkte genannt, die vor und während einer Behandlung von Parkinsonkranken beachtet werden sollten.

Schlüsselwörter: Parkinsonismus — Therapie — Nebenwirkungen — Inkompatibilität.

In den letzten 4 Jahren wurden in der Universitäts-Nervenklinik Bonn 248 Patienten mit einer Parkinsonschen Erkrankung betreut. Die medikamentöse Einstellung erfolgte in der Regel stationär. Späterhin wurden zahlreiche ambulante Nachuntersuchungen durchgeführt, in Einzelfällen bis zu 20 Untersuchungen pro Patient.

Im Rahmen dieser Langzeitbehandlung zeigte sich immer deutlicher, daß mit der Einführung neuer Therapiearten die Parkinsonsymptomatik in den meisten Fällen gut gebessert werden kann. Jedoch stellt die Beherrschung der durch die Therapie verursachten Nebenwirkungen heute ein ernstes Problem dar. Besondere Schwierigkeiten können die bei einer Kombinationstherapie möglichen Inkompatibilitätserscheinungen, antagonistischen Effekte und Verstärkungen von Nebenwirkungen bereiten. Hierbei ist die Gefahr einer iatrogenen Schädigung besonders groß, zumal nach Abnahme der postencephalitischen Parkinsonformen mit ihrem früheren Altersgipfel die Parkinsonsche Krankheit in zunehmendem Maße bei älteren, in ihrer Widerstandskraft häufig geschwächten Patienten auftritt.

Zur Zeit leiden in Deutschland etwa 200000 Patienten an einem Morbus Parkinson [127]. Im Jahre 1817 wurden von James Parkinson erstmals alle wichtigen Symptome der Parkinsonschen Erkrankung zusammenfassend genannt [68]. Die Ausdrücke Parkinsonismus und Parkinsonsyndrom wurden 1893 von Brissaud geprägt [108]. Heute werden ätiologisch folgende Formen unterschieden: der postencephalitische Parkinsonismus (P.), der arteriosklerotische P., der idiopathische, familiär gehäuft auftretende P., der posttraumatische P. und der toxisch bedingte P., welcher z.B. nach Intoxikationen mit Kohlenmonoxyd, Schwefelkohlenstoff, Quecksilber, Blei oder Mangan auftreten kann. Selten sind auch Tumore oderluetische Erkrankungen Ursache eines P. In zunehmendem Maße werden heute medikamentös bedingte Parkinsonsymptome angetroffen. Die Morbidität wird in der Literatur mit 1—2% angegeben. 8% aller chronischen, zur Invalidität führenden Krankheiten sind durch einen Morbus Parkinson bedingt [67].

Die erste wirksame Therapie des Morbus Parkinson wurde 1867 von Ordenstein erwähnt. Dieser behandelte Parkinsonkranke mit Belladonnaalkaloïden [64, 109]. Die Einführung synthetischer Anticholinergica zur Behandlung des Morbus Parkinson in der zweiten Hälfte der 40er Jahre dieses Jahrhunderts stellte einen wesentlichen Fortschritt dar [126]. 1947 wurden erstmals von Spiegel u. Mitarb. stereotaktische Hirnoperationen beim Menschen durchgeführt [112]. Im Jahre 1959 wurden biochemische Veränderungen beim Morbus Parkinson beschrieben.

Bei Parkinsonkranken fand sich eine starke Herabsetzung des Dopaingehaltes im Nucleus caudatus, Putamen und in der Substantia nigra sowie eine Serotoninverminderung in den Basalganglien [6, 9, 11 bis 14, 31, 58, 59]. Zu Beginn der 60er Jahre wurden L-Dopa erstmals Parkinsonkranken gegeben. Bei der i.v. L-Dopa-Gabe sah man eine deutliche Besserung, vor allem der Akinese. Späterhin wurde in zunehmendem Maße auf die orale L-Dopa-Therapie übergegangen [2—4, 17, 20, 22, 29, 32, 35, 42, 43, 46, 52, 57, 67, 79, 89, 96, 100—104, 108, 118, 121, 123, 124, 127, 130, 136, 137]. Seit einigen Jahren wird in zahlreichen Kliniken eine Therapie

mit L-Dopa in Kombination mit einem im Blut wirksamen Decarboxylasehemmer durchgeführt [8, 28, 33, 40, 47, 70, 75, 82, 105, 110, 111, 113, 128, 131].

1969 berichteten Schwab u. Mitarb., daß sich bei einem Parkinsonkranken, der wegen einer Grippe mit einem Adamantinpräparat behandelt wurde, die Parkinsonsymptomatik besserte [107]. Die günstige Beeinflußbarkeit des Morbus Parkinson mit Adamantinpräparaten konnte in den folgenden Jahren bestätigt werden [25, 37–39, 84, 120, 122].

Heute sind zahlreiche nichtsynthetische und synthetische Antiparkinsonmittel bekannt, die in unterschiedlichem Ausmaß die Symptome der Parkinsonschen Krankheit bessern, andererseits auch unterschiedliche Nebenwirkungen zeigen. Dies hat dazu geführt, daß heute meist eine Kombinationstherapie durchgeführt wird. Im folgenden sollen die wichtigsten Antiparkinsonmittel nach ihrer chemischen Zugehörigkeit unter besonderer Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Inkompatibilitätserscheinungen besprochen werden.

Nicht-synthetische Antiparkinsonmittel

Zu dieser Gruppe gehören vor allem die Belladonnaalkaloide und -gesamtextrakte (Atropin, Hyocynamin, bulgarische Kur, Homburg 680 u.a.). Des weiteren zählen zu dieser Gruppe Datura stramonium, Curare, Nicotin und Rauwolfia-Präparate [109]. Diese Medikamente werden heute im Rahmen der Antiparkinsonbehandlung nur noch selten angewendet, da die Wirkungsdosis und die toxische Dosis nahe beieinander liegen und zahlreiche Nebeneffekte bekannt sind. Zu nennen wären vor allem: Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Magenbeschwerden, Verstopfung, Miktionssstörungen, Verwirrtheitszustände sowie Tachykardien und vereinzelt Bewußtseinstrübungen [109].

Die übrigen Antiparkinsonmittel lassen sich unterteilen in synthetische Anticholinergica, L-Dopa-Präparate und Adamantinderivate. Darüber hinaus sind weitere Medikamente zur Zusatzmedikation geeignet.

Anticholinergica

Die synthetischen Anticholinergica wirken in erster Linie auf die Plussymptome des Parkinsonsyndroms wie Rigor und Tremor und nicht auf die Minussymptome wie Akinese und Bradyphrenie [126]. Die einzelnen Präparate zeigen darüber hinaus eine unterschiedliche Wirksamkeit auf die Plussymptome Rigor und Tremor. Wir können die Feststellung von Völler u. Kapp bestätigen, daß Akineton® und Osnervan® besonders gut den Rigor und Tremarit® besonders gut den Tremor beeinflußt [126]. Mit Artane®, Aturbal®, Cogentinol® und Keithon® kann der Rigor meist ebenfalls günstig beeinflußt werden. Die Dosis

muß wie bei allen Parkinsonkranken individuell ermittelt werden. Akineton® geben wir bis zu 8 mg, Osnervan® bis zu 15 mg und Tremarit® bis zu 45 mg pro die. Als Kontraindikation muß in erster Linie das Glaukom genannt werden. Friedman u. Neumann berichten über 3 Patienten, bei denen es nach Artane®-Gabe zu einer Erblindung kam [36]. Bei diesen Patienten bestand ein Engwinkelglaukom, das zu spät diagnostiziert wurde. Daher sollte unseres Erachtens bei allen Parkinsonkranken vor einer Einstellung auf Anticholinergica eine Augenuntersuchung zum Ausschluß eines Glaukoms durchgeführt werden.

Alle Nebenwirkungen der synthetischen Anticholinergica entsprechen denen der nichtsynthetischen Antiparkinsonmittel. Die Nebenwirkungen sind aber in der Regel weniger stark ausgeprägt. Eine Harnretention zwingt häufig zur Dosisreduktion oder zum Absetzen der Anticholinergica. Vor Beginn einer Therapie mit Anticholinergica sollte eine eingehende kardiale Untersuchung erfolgen. Eine Herzinsuffizienz und pectangiöse Beschwerden gelten als Kontraindikation. Daher darf in diesen Fällen eine Therapie mit Anticholinergica erst nach entsprechender Vorbehandlung erfolgen. Bei einer Niereninsuffizienz muß auf die Kumulationsgefahr geachtet werden. Psychische Störungen wie Verwirrheitszustände oder delirante Syndrome sind ebenfalls als Kontraindikation für eine Anticholinergicatherapie anzusehen, zumal Anticholinergica diese psychischen Störungen hervorrufen können.

Nach Duvoisin bekommen etwa 20% aller Patienten unter anticholinergischer Therapie eine zeitweise Verwirrtheit (zit. in [60]). Deuschauer gab 11 Patienten Akineton® und Soventoletten® [24]. Bei 5 dieser Patienten kam es zu Psychosen deliranter Prägung.

Adamantintherapie¹

Die Einführung der Adamantintherapie stellte eine wesentliche Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar, da Adamantin nicht nur die Plusssymptome Rigor und Tremor, sondern auch die Minussymptome Akinese und Bradyphrenie günstig beeinflussen kann. Die Wirksamkeit läßt zwar bei einem Teil der Patienten nach einiger Zeit nach und ist insgesamt gesehen bei weitem nicht so stark wie unter einer L-Dopa-Therapie, doch stellen die nur geringen Nebenwirkungen einen wesentlichen Vorteil gegenüber den anderen medikamentösen Therapiearten dar [37–39, 53, 57, 95, 100, 120, 122]. Der genaue Wirkungsmechanismus von Adamantin ist z.Z. noch nicht bekannt, doch scheint Adamantin eine Dopaminfreisetzung im Gehirn hervorzurufen [51, 129].

1 In Deutschland sind z.Z. folgende Präparate im Handel: Contenton® = 1-Adamantyl-Aminsulfat (Amantadinsulfat); PK-Merz® = 1-Adamantyl-Aminsulfat (Amantadinsulfat); Symmetrel® = 1-Adamantanamin-hydrochlorid (Aman-tadin HCl); Virofral® = 1-Amino-adamantan HCl.

Völler fand bei 90 Patienten unter Amantadinbehandlung eine deutliche Besserung des Rigors, der Akinese und der Bradyphrenie. Der Tremor hingegen konnte weniger gut beeinflußt werden [122]. Besonders wichtig erscheint uns die Beobachtung, daß eine Kombination mit L-Dopa den therapeutischen Effekt verstärkte, eine Kombination mit Anticholinergica hingegen zu erheblichen Nebenwirkungen führte, während der Behandlungserfolg weitaus geringer war [126]. Umbach u. Oppel stellten fest, daß durch Amantadingabe L-Dopa eingespart werden kann [120]. Hacohen u. Gurtner berichteten, daß eine Kombinationsbehandlung im Vergleich zur reinen Adamantinbehandlung kaum wesentlich erfolgreicher, möglicherweise aber etwa weniger gut verträglich sei [53]. Fünfgeld wies besonders auf die schnelle Besserung, und zwar schon 1—2 Tage nach Beginn der Adamantintherapie hin [38]. An Nebenwirkungen werden Mundtrockenheit, Hypotonien, Knöchelödeme und Verwirrtheitszustände beschrieben [25, 37—39, 95]. Der von Diehl geäußerte Verdacht einer nephrotoxischen Schädigung durch Adamantin [25] konnte späterhin nicht bestätigt werden.

Die Anwendung von Adamantinpräparaten ist besonders bei leichteren Parkinsonsyndromen und im Beginn der Erkrankung indiziert [95, 97]. Die maximale Dosis schwankt nach den verschiedenen Autoren zwischen 2—3 mal 100 mg täglich. Da die Nebenwirkungen der Anticholinergica durch zusätzliche Adamantingabe verstärkt werden können, sollte Adamantin nicht als Grippemittel bei Parkinsonkranken eingesetzt werden, die auf Anticholinergica eingestellt sind. Danielczyk verwendet Adamantin-Infusionen bei Parkinsonkranken mit akinetischen Krisen [21]. Er fand beim idiopathischen Morbus Parkinson ausgezeichnete und beim arteriosklerotischen Morbus Parkinson weniger gute Resultate. Adamantinpräparate sind bei schweren psychischen Störungen, Anfallsleiden, bei schweren Nieren- und Lebererkrankungen und bei Herzrhythmusstörungen nur mit Vorsicht und unter genauer Überwachung anzuwenden. Auf die Verordnung von Sympathicomimetica sollte während der Adamantin-Therapie verzichtet werden. Bei einer Hypotonie sind zudem Mineralcorticoide (z.B. Astonin®-H) meist wirksamer.

L-Dopa-Therapie²

Mit Hilfe der L-Dopa-Therapie ist es möglich, die Minussymptome des Morbus Parkinson, vor allem die Akinese und die Bradyphrenie, auch bei stärkerer Ausprägung des Krankheitsbildes erheblich zu bessern. Leider kommt es unter einer voll wirksamen L-Dopa-Therapie häufig zu erheblichen Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion

2 In Deutschland sind z.Z. folgende Präparate im Handel: Larodopa®, Brocadopa®, Helfo®-dopa, Levodopa®.

oder in manchen Fällen auch zum Absetzen des Präparates zwingen. Hierbei handelt es sich in erster Linie um gastrointestinale, kardiovaskuläre und neuropsychiatrische Nebenwirkungen [81, 125]. Die meisten Patienten klagen während der Einstellung auf L-Dopa selbst bei langsamer Dosissteigerung über Übelkeit und berichten vereinzelt auch über Erbrechen. Langrall u. Clifford fanden diese Nebeneffekte bei einer Behandlung von 1533 Parkinsonpatienten mit L-Dopa in über 60% der Fälle [78]. An kardiovaskulären Nebenwirkungen sind in erster Linie orthostatische Hypotonien, kardiale Arrhythmien und Tachykardien zu nennen [7, 18, 48, 49, 78, 83, 101, 125, 130, 133, 134, 137]. Auf neuropsychiatrischem Gebiet kommt es zu Hyperkinesen und zu Psychosen unterschiedlicher Ausprägung. Die Hyperkinesen lassen sich gut mit Neuroleptica behandeln, doch verstärken diese Präparate die Parkinsonsymptomatik. Ähnliches gilt für die in ihrer Ausgestaltung unterschiedlichen Psychosen, die in etwa 10–20% aller mit L-Dopa behandelten Patienten gesehen werden [5, 16, 17, 57, 100, 101, 114, 137]. Hierbei handelt es sich um Verwirrtheitszustände, toxische Delirien, Unruhezustände und Agitiertheit, Psychosen mit Wahneinfällen und Halluzinationen und um affektive Störungen. Während früher diese Nebenwirkungen sofort zu einem Behandlungsabbruch oder zur Gabe von Neuroleptica zwangen, scheint heute durch L-Tryptophangabe eine Beherrschung dieser Zustände in Einzelfällen möglich zu sein [16, 41]. Bei Parkinsonkranken mit anamnestisch bekannten psychischen Auffälligkeiten — wie Verwirrtheits- und Unruhezuständen und Psychosen paranoiden oder halluzinativen Charakters darf keine L-Dopa-Therapie durchgeführt werden. Auch dekompensierte Formen endokrinologischer, renaler, hepatischer und kardialer Erkrankungen gelten als Kontraindikationen für eine L-Dopa-Therapie.

Während ein Teil der Nebenwirkungen unter L-Dopa-Gabe subjektiv unangenehm, jedoch nicht gefährlich ist, zwingen andere Nebenwirkungen zum sofortigen Eingreifen. Vor allem die kardiovaskulären Nebenwirkungen sind nicht ungefährlich. Bei der akinetischen Form des Morbus Parkinson findet sich häufig ein niedriger Blutdruck [7]. Da L-Dopa bei oraler Gabe den Blutdruck senkt, kann es bei der Behandlung dieser Patienten zu einer alarmierenden Zunahme der Hypotonie mit der Gefahr eines Herzinfarktes oder eines ischämischen cerebralen Insultes kommen [15]. Patienten mit einer akinetischen Form des Morbus Parkinson sind häufig über lange Zeit vor Beginn der Therapie körperlich inaktiv. Nach Wiedererlangen der Beweglichkeit durch L-Dopa kann sich eine bis dahin kompensierte coronare Insuffizienz verstärken und zu einem Herzinfarkt führen. Bei einer von uns mit L-Dopa behandelten 67-jährigen Patientin trat 3 Wochen nach Beginn der L-Dopa-Therapie

diese Komplikation auf. Im Rahmen eines Herzinfarktes entwickelte sich bei dieser Patientin darüber hinaus ein cerebraler ischämischer Insult.

Die L-Dopa-Dosis muß individuell ermittelt werden. Parkinsonkranke über 65 Jahre tolerieren meist nur niedrigere L-Dopa-Dosen als jüngere [45]. Patienten mit arteriosklerotischem Parkinsonismus zeigen eine schlechtere Ansprechbarkeit auf eine L-Dopa-Therapie als die übrigen Parkinsonpatienten [44]. Eine sehr langsame Steigerung der L-Dopa-Dosis erlaubt keine höhere Dosierung als eine schnellere Dosissteigerung [45]. Die bei unseren Patienten notwendige Durchschnittsdosis lag bei 2,5–3,5 g täglich.

L-Dopa ist z.Z. das effizienteste Medikament zur Behandlung des Morbus Parkinson [136]. Nur ca. $\frac{1}{4}$ aller Patienten sprechen auf die L-Dopa-Therapie nicht an oder tolerieren diese Therapie selbst bei sorgfältiger Einstellung nicht [82]. L-Dopa bewirkt nicht nur eine Besserung der Akinese und des Rigors, sondern auch des Tremors. Der Tremor wird erst nach längerer Behandlungsdauer und in geringerem Ausmaße gebessert als die Minussymptomatik [67, 89, 100, 126]. Da zuerst die Akinese, dann der Rigor und erst später der Tremor gebessert werden, kann sich vorübergehend der Tremor sogar verstärken. Wir sahen diese Tremorzunahme mehrmals etwa 3–4 Wochen nach Beginn der L-Dopa-Therapie. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Rigor sich eben gebessert und durch die nachlassende Rigidität konnte sich der Tremor vorübergehend stärker entfalten. Über ähnliche Beobachtungen berichtete auch Gerstenbrand [42]. Durch eine weitere langsame Dosiserhöhung nahm dann der Tremor jedoch wieder ab und ging in bezug auf seine Intensität deutlich unter das Niveau vor Beginn der Therapie zurück. In zahlreichen Fällen ist man jedoch gezwungen, zusätzlich gegen den Tremor Anticholinergica zu geben [61]. Hierbei bewährte sich besonders das Tremarit®. Eine gleichzeitige Gabe von Soventol® C morgens und Soventol® abends konnte diesen Effekt noch verbessern.

Bei einer geringen Toleranz gegenüber L-Dopa konnte durch eine gleichzeitige Gabe eines Adamantinpräparates die L-Dopa-Gesamtdosis niedriger gehalten werden. Unter der Kombinationstherapie von Anticholinergica und L-Dopa wie auch von Adamantinderivaten und L-Dopa konnten wir keine verstärkten Nebenwirkungen beobachten.

Anders verhielt es sich jedoch in zahlreichen Fällen, bei denen die Patienten ohne unser Wissen zusätzliche Medikamente einnahmen. Bei 6 Patienten sahen wir eine abrupte Verschlechterung des Krankheitsbildes nach Einnahme Vitamin B₆-haltiger Medikamente. Vitamin B₆ wirkt als Codecarboxylase und beschleunigt wahrscheinlich bereits im

Blut die Umwandlung von Dopa in Dopamin. Dopamin kann aber nicht die Blut-Hirnschranke überwinden. Hunter u. Mitarb. sahen bereits nach einer Gabe von nur 2–20 mg Vitamin B₆ täglich einen deutlichen Wirkungsverlust von L-Dopa [63]. Andere Autoren bestätigten die Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik bei Patienten, die auf L-Dopa eingestellt waren und Vitamin B₆ erhielten [17, 30]. Früher wurde Vitamin B₆ als Antiparkinsonmittel empfohlen und eine günstige Wirkung vor allem auf den Tremor beschrieben [34, 71, 109]. Wahrscheinlich ist hierin die Ursache für die häufig folgenschwere Verordnung von Vitamin B₆-enthaltenden Medikamenten auch bei auf L-Dopa eingestellten Parkinsonkranken zu sehen. Besonders erwähnenswert erscheint uns, daß Vitamin B₆ nicht nur in zahlreichen Polyvitaminpräparaten [44, 56, 76], sondern auch in vielen anderen Medikamenten enthalten ist. In erster Linie sind hier Antiemetica, Antibiotica und Medikamente gegen Leberleiden zu nennen. Da es unter einer L-Dopa-Therapie häufig zum Auftreten von Übelkeit und Brechreiz kommt, liegt die Verordnung von Antiemetica besonders nahe. Es muß eindringlich darauf hingewiesen werden, daß keine Vitamin B₆-enthaltenden Antiemetica wie z.B. Vomex A®-Chronoceps, Vertigo-Vomex®, Nolaid® oder Nomina®-B₆ bei auf L-Dopa eingestellten Parkinsonpatienten verordnet werden dürfen. Kein Vitamin B₆ enthalten z.B. die Präparate Vomex A®, Emesan®, Nomina® oder Rodavan®.

Bei der Verordnung von Antibiotica muß bedacht werden, daß die meisten Chloramphenicol-Präparate auch Vitamin B₆ enthalten (z.B. Leukomycin®-Dragees und -Tabletten, Nevimycin® 500S, Paraxin® 500S und 250S und Chloramphenicol mehrerer anderer Firmen). Ähnliches gilt für Leberpräparate wie Hepabionta®, Essentiale®, Hepasteril®-Dragees, Hepatecton®, Hepatic Pharmaton®, Hepa-Tissan®, Hepatogen SH 50®-Kapseln oder Hepatosolut®. Aber auch andere Medikamente wie z.B. Nicene®, das bei Harnwegsinfektionen gegeben werden kann, enthalten Vitamin B₆. Es sollte daher bei der Verordnung eines jeden Medikamentes bei einem auf L-Dopa eingestellten Parkinsonpatienten erst überlegt werden, ob dieses Medikament Vitamin B₆ enthält und falls dies der Fall ist, sollte ein ähnlich wirksames, aber Vitamin B₆-freies Präparat verordnet werden.

Da Parkinsonkranke häufig unter Schlafstörungen leiden und tagsüber oft reizbar, unruhig und ängstlich sind, erhalten sie in vielen Fällen beruhigende Medikamente. Hierbei wird oft nicht bedacht, daß *Neuroleptica* je nach ihrer neuroleptischen Potenz ein unterschiedlich starkes medikamentöses Parkinsonsyndrom hervorrufen bzw. bei einem vorhandenen Parkinsonismus die Symptome verstärken [3, 23, 27, 65, 94, 98, 106]. Folgende Neuroleptica werden nach unseren Erfahrungen be-

sonders gerne wegen des sedierenden und z.T. auch antiemetischen Effektes verordnet: Truxal®, Decentan®, Taractan®, Lyogen®, Omca®, Haloperidol®, Megaphen® und Sedaraupin®. Bei Tranquilitzergabe konnte hingegen keine ungünstige Beeinflussung der Parkinsonsymptomatik festgestellt werden.

Bei einer Hypertoniebehandlung eines Parkinsonkranken wird häufig nicht bedacht, daß in den meisten Antihypertonica *Reserpin* enthalten ist. Carlsson beobachtete 1957 einen dramatischen Effekt von L-Dopa auf die Wirkung des Reserpin [19]. Reserpin entlädt die Depots biogener Amine und es kann infolge Dopaminmangels an den Rezeptoren kein Dopamin wirksam werden [23]. Jurna beschreibt ein Modell für die Analyse von Antiparkinsonmitteln, das auf der durch Reserpin verursachten Rigidität bei der Ratte basiert [66]. Bei einer sehr stark ausgeprägten Parkinsonsymptomatik kann evtl. der Reserpineffekt fehlen, da dann kein Dopamin zur Freisetzung mehr zur Verfügung steht. Es scheint sich dabei um die gleichen Fälle zu handeln, die auch wegen einer zu schweren Schädigung der Substantia nigra auf L-Dopa nicht ansprechen und unter der Rubrik der Therapieversager zu führen sind [14]. Die Hochdruckbehandlung bei Parkinsonkranken gestaltet sich auch insofern schwierig, als nicht nur Reserpin, sondern auch *alpha-Methyl-Dopa* kontraindiziert ist. Strang beschrieb bei 2 Patienten das Auftreten eines Parkinsonsyndroms unter Methyl-Dopa-Therapie, nachdem schon zuvor in der Literatur über 3 Fälle berichtet worden war [115]. Die Hypertoniebehandlung mit *Guanethidin* ist aus anderen Gründen nur mit äußerster Vorsicht durchzuführen. Guanethidin und L-Dopa sollen synergistisch wirken und daher ist bei Beginn der L-Dopa-Therapie zumindest eine beträchtliche Reduzierung der Dosis dieses Antihypertonicums erforderlich [63]. Da die meisten Kombinationspräparate Reserpin oder alpha-Methyl-Dopa enthalten [26, 132] und die Neuronenblocker meist zu stark wirken, kommen nur wenige Medikamente für die Hypertoniebehandlung bei einem Parkinsonkranken in Betracht. Wir haben besonders gute Erfahrungen mit einem Kombinationapräparat gemacht, das aus einem Mineralocorticoidantagonisten und einem Salureticum besteht (Aldactone® 50-Saltucin®).

Auch die Behandlung der bei Parkinsonkranken meist vorliegenden Hypotonie kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Kapp u. Leickert teilen mit, daß aufgrund des Wirkungsmechanismus von L-Dopa bei gleichzeitiger Gabe von *Sympathicomimetica* wegen einer möglichen Wirkungsverstärkung dieser Präparate Vorsicht geboten sei [68]. Darüber hinaus hatten wir im Rahmen der Langzeitbeobachtung den Eindruck, daß auch nach Gabe höherer Dosen eines Sympathicomimeticums unter genauer Kreislaufüberwachung keine deutliche Blutdruckanhebung

festgestellt werden konnte. Wir konnten jedoch eine gute Beeinflussung der Hypotonie durch die Gabe eines Mineralocorticoids erreichen (Astonin®-H).

Die meisten Parkinsonkranken leiden an depressiven Verstimmungen [86, 88], die sich nur z.T. unter einer L-Dopa-Therapie bessern [50, 105]. Da unter Reserpingabe Depressionen auftreten bzw. sich verstärken können [1, 54, 58, 80], ist auch aus diesem Grunde die Verordnung eines reserpinhaltigen Medikamentes kontraindiziert. Häufig ist bei depressiven Parkinsonkranken eine Zusatztherapie mit Antidepressiva erforderlich. Gehemmt-depressiven Patienten geben wir meist ein Desipraminpräparat wie z.B. Pertofran®, während wir agitiert-depressiven Patienten ein Amitryptilinpräparat wie z.B. Laroxyl®, Saroten® oder Tryptizol® verordnen. Bei stärker ausgeprägten Unruhezuständen bevorzugen wir Limbatril®, das gute Effekte bei fehlenden Nebenwirkungen zeigte. Bei Patienten mit ausgeglichener Antriebslage hat sich die Gabe eines Imipraminpräparates bewährt [50, 83]. Vor der Gabe tricyclischer Antidepressiva führen wir bei den Parkinsonkranken in der Regel eine Digitalisierung durch, zumal erst vor kurzem über eine negativ-inotrope Myokardwirkung der Phenothiacine und tricyclischen Thymoleptica berichtet wurde [87].

Falls ein Parkinsonkranke eine *Narkose* erhalten muß, sollte die Sensibilisierung des Myokards durch Cyclopropan und Halothan beachtet werden, die in Verbindung mit L-Dopa zu Herzarrhythmien führen kann. Diese Arrhythmien können, wie auch die durch alleinige L-Dopa-Gabe hervorgerufenen Arrhythmien, durch Gabe von Beta-Rezeptorenblockern beseitigt werden [69].

Hunter *u. Mitarb.* behandelten 20 herzkranke Patienten unter genauer Beobachtung mit L-Dopa [62]. Bei diesen Patienten handelte es sich um Zustände nach Herzinfarkten, um Herzhypertrophien und um Patienten mit einem Schenkelblock oder mit Extrasystolen. Ein Patient verstarb nach 8 Wochen, wobei der Zusammenhang mit L-Dopa fraglich war. Ein Patient bekam unter zunehmender körperlicher Belastung erneut pectanginöse Beschwerden. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß die durch eine L-Dopa-Therapie bei Herzkranken auftretenden Risiken akzeptabel seien. Die Autoren empfehlen aber eine länger-dauernde stationäre Einstellung. Des weiteren nannten Hunter *u. Mitarb.* die Medikamente, die gefahrlos zusammen mit L-Dopa gegeben werden können [63]. Sie nannten u.a. Digoxin, Diuretica, Barbiturate, Insulin, Ampicillin, Antacida, Prednisolon und Thyroxin.

Besonders erwähnenswert erscheint uns, daß bei einer Umstellung der Antiparkinsonmittel auf keinen Fall eine therapeutische Lücke entstehen darf. Es kann sonst im Rahmen einer zwischenzeitlich auftretenden Immobilität zu Komplikationen kommen. Gefürchtet werden

vor allem Pneumonien, Decubiti oder Frakturen [20, 46]. Es muß eindringlich darauf hingewiesen werden, daß nach der Einstellung auf L-Dopa in der Regel erst nach 2–3 Wochen ein therapeutischer Effekt bei der üblichen langsamen Dosissteigerung erwartet werden kann.

Es sollte eine mindestens 6monatige Behandlungsdauer mit L-Dopa abgewartet werden, bevor diese Therapieart als ineffektiv eingestellt wird, da sich die Symptomatik bis zum Ablauf dieses Zeitraumes noch bessern kann [40, 84].

Wir sind wie auch Poeck [97] und Umbach [118] der Meinung, daß die Ersteinstellung auf L-Dopa in der Regel stationär durchgeführt werden sollte, zumal bei atypischen Parkinsonsyndromen vor Beginn der Therapie neuroradiologische und hirnszintigraphische Untersuchungen zum Ausschluß eines symptomatischen Parkinsonismus durchgeführt werden sollten [64, 72, 92, 116]. Bei akinetischen Formen mit einer deutlich ausgeprägten Bradyphrenie empfiehlt sich aus differentialdiagnostischen Gründen eine eingehende Schilddrüsenfunktionsprüfung.

Neben den beschriebenen konservativen Behandlungsmöglichkeiten ist auch heute noch in vielen Fällen die stereotaktische Operation die Methode der Wahl, und zwar bei Parkinsonkranken mit vorherrschendem Tremor [10, 75, 85, 94, 99, 117]. Weitere Voraussetzungen sind ein guter Allgemeinzustand und die Tatsache, daß durch eine konservative medikamentöse Behandlung die Symptomatik nicht mehr unter Kontrolle gebracht werden kann [91]. Als absolute Kontraindikationen für die Stereotaxie werden schwere Psychosyndrome mit nächtlichen Unruhezuständen, Verwirrtheit, Antriebs- und intellektuellen Störungen und reine Akinesen angegeben. Zu den relativen Kontraindikationen zählen die fortgeschrittenen Arteriosklerosen und schwere Herz- und andere interne Erkrankungen. Die Mortalität im Rahmen einer stereotaktischen Operation liegt nach neuen großen Statistiken zwischen 0,99 und 11,4% [109]. Stellar *u.* *Mitarb.* fanden bei fast 3000 stereotaktischen Operationen eine Mortalität von 1,4% und eine Morbidität von 4,6% [114]. Die Besserung des Tremors durch die Operation wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Mundinger *u.* Riechert sahen nach stereotaktischen Eingriffen in 50,9% der Fälle eine Beseitigung und in 29,9% eine Besserung des Tremors [91]. Rezidive traten in 18,6% der Fälle auf. Bettag beschreibt eine Besserung des Tremors durch stereotaktische Operationen in 60–70% der Fälle und weist ebenfalls auf die Rezidivgefahr hin [10]. Auch nach den stereotaktischen Operationen ist häufig noch eine medikamentöse Therapie erforderlich. Nach Laitinen sprechen aber thalamotomierte Patienten weniger auf die L-Dopa-Therapie an als nicht operierte Patienten [77]. Andere Autoren konnten diese Beobachtung jedoch nicht bestätigen [60, 119, 135].

Bei allen Parkinsonpatienten sind neben der spezifischen Antiparkinsontherapie noch weitere Behandlungsmaßnahmen erforderlich. In erster Linie sollte beim arteriosklerotischen Parkinsonismus, bei latenter und manifester Herzinsuffizienz und bei älteren Parkinsonkranken eine Digitalisierung erfolgen [73].

Darüber hinaus müssen die von verschiedensten Autoren beschriebenen allgemeinen Behandlungsmaßnahmen wie krankengymnastische Übungen mit Atemgymnastik, beschäftigungstherapeutische Behandlungen und eine besonders intensive psychologische Führung durchgeführt werden. Bei der psychologischen Betreuung sollte die prämorbid Wesensart von Parkinsonkranken berücksichtigt werden [74]. Da es bei Parkinsonkranken nach fieberhaften Infektionen häufig zur erheblichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Zunahme der Parkinsonsymptomatik kommt, sollten alle Parkinsonkranken gegen Grippe geimpft werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die neuen Therapiearten die Parkinsonsche Krankheit heute bedeutend erfolgreicher als früher behandelt werden kann, daß aber andererseits die zahlreichen iotrogenen Schädigungsmöglichkeiten eine besonders intensive Langzeitüberwachung erforderlich machen.

Zusammenfassend sollten folgende Gesichtspunkte vor der medikamentösen Einstellung von Parkinsonkranken berücksichtigt werden:

1. Vor der Einstellung auf ein Antiparkinsonmittel sollte eine eingehende internistische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Herz-, Kreislauf-, Leber- und Nierenfunktion durchgeführt werden. Häufig ist eine Digitalisierung erforderlich.
2. Bei akinetischen Formen des Morbus Parkinson muß differentialdiagnostisch an eine Hypothyreose gedacht werden, die zu entsprechenden Untersuchungen Veranlassung geben sollte.
3. Eine augenärztliche Untersuchung muß vor allem zum Ausschluß eines Glaukoms durchgeführt werden.
4. Bei einer Halbseitensymptomatik oder bei erheblichen psychischen Veränderungen sollte eine neuroradiologische und hirnszintigraphische Untersuchung zum Ausschluß eines symptomatischen Parkinsonismus veranlaßt werden.
5. Ein Rigor der Nackenmuskulatur wird häufig als Nackensteife verkannt. Bei entsprechender Untersuchung auf weitere Ausdehnung des Rigors kann meist auf eine Lumbalpunktion verzichtet werden.

Bei der medikamentösen Einstellung von Parkinsonkranken haben sich folgende Richtlinien bewährt:

1. Nichtsynthetische Antiparkinsonmittel sollten wegen der erheblichen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen angewendet werden.

2. Synthetische Anticholinergica sind besonders im Rahmen einer Kombinationstherapie mit L-Dopa geeignet; weniger gut verträglich scheinen sie bei Kombination mit einem Adamantinpräparat zu sein.

3. Adamantinpräparate sind bei leichteren Parkinsonformen und zu Beginn der Erkrankung indiziert. Eine Kombinationstherapie mit L-Dopa ist in vielen Fällen vorteilhaft.

4. L-Dopa stellt heute die wirksamste Therapie beim Parkinsonismus dar, besonders gut geeignet sind akinetische Formen.

5. Bei auf L-Dopa eingestellten Parkinsonkranken sollte eine Hypotoniebehandlung mit einem Mineralocorticoidpräparat und nicht mit einem Sympathicomimeticum und eine Hypertoniebehandlung mit einem Salureticum in Kombination mit einem Aldosteronantagonisten erfolgen. Kontraindiziert sind Reserpin-enthaltende und alpha-Methyl-Dopa-enthaltende Medikamente. Eine Behandlung mit Guanethidin ist risikoreich. Bei einer Hypertoniebehandlung sollte der blutdrucksenkende Effekt von L-Dopa berücksichtigt werden. Weiterhin sind Vitamin B₆-enthaltende Medikamente und Neuroleptica kontraindiziert.

6. Bei mangelnder Ansprechbarkeit auf L-Dopa sollte diese Therapie frühestens nach 6 Monaten eingestellt werden.

7. Beim Auftreten von L-Dopa-Psychosen sollte ein Therapieversuch mit L-Tryptophan unternommen werden.

8. Bei Herzarrhythmien unter L-Dopa können nach Digitalisierung Beta-Rezeptorenblocker gegeben werden.

9. Hyperkinesen unter L-Dopa sollten zu einer Dosisreduktion Veranlassung geben. Die L-Dopa-Dosis muß individuell ermittelt werden. Bei kooperativen und intelligenten Patienten können nach entsprechender Aufklärung kleinere Dosisvariationen von dem Patienten selbst vorgenommen werden.

10. Zu Beginn der L-Dopa-Therapie kann es zu einer Tremorzunahme kommen. Darauf sollte der Patient vor Therapiebeginn hingewiesen werden.

11. Bei depressiven Parkinsonpatienten können auch unter einer L-Dopa-Therapie Thymoleptica vom Typ des Desipramins, Imipramins und Amitryptilins gegeben werden. Auch Tranquillizer sind nicht kontraindiziert.

12. L-Dopa kann mit folgenden Präparaten gleichzeitig gegeben werden: Digoxin, Diuretica, Barbituraten, Insulin, Ampicillin, Prednisolon und Thyroxin.

13. Bei der Änderung der Parkinsontherapie darf auf keinen Fall eine therapeutische Lücke entstehen. Mit besonderer Sorgfalt muß auf den unterschiedlichen Wirkungseintritt der Antiparkinsonmittel geachtet werden.

14. Bei vorherrschendem Tremor ist nach Ausschöpfung der medikamentösen Möglichkeiten oft eine stereotaktische Operation die Methode der Wahl. Nach der Operation wird häufig zusätzlich eine medikamentöse Therapie erforderlich sein.

15. Alle Parkinsonpatienten sollten einmal jährlich gegen Grippe geimpft werden.

16. Weitere therapeutische Maßnahmen wie Krankengymnastik, Atemübungen, psychologische Betreuung durch den behandelnden Arzt und Aufklärung über die Lebensführung müssen auch unter der medikamentösen Therapie beibehalten werden.

Literatur

1. Achor, R. W. P., Hanson, N. O., Gifford, R. W., Jr.: Hypertension treated with *Rauwolfia serpentina* (whole root) and with reserpine. *J. Amer. Med. Ass.* **159**, 841 (1955)
2. Aebert, K.: Was leistet L-Dopa bei der Behandlung der Parkinson-Akinese. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 483—487 (1967)
3. Albert, E.: Zur Therapie und Problematik des Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt* **42**, 225—241 (1971)
4. Barbeau, A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease: A critical review of nine year's experience. *Canad. med. Ass. J.* **101**, 59—68 (1969)
5. Barbeau, A.: Dopamine and disease. *Canad. med. Ass. J.* **17**, 824—832 (1970)
6. Barbeau, A., McDowell, F. H.: L-Dopa and Parkinsonism. Philadelphia: F. A. Davis Comp. 1970
7. Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Boucher, R., Nowaczynski, W., Genest, J.: Renin-aldosteron system in Parkinson's disease. *Science* **165**, 291—292 (1969)
8. Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Mars, H.: Treatment of Parkinson's disease with Levodopa and Ro 4-4602. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 353—359 (1971)
9. Bente, D., Stoerger, R., Tautz, N. A.: Klinische, elektroenzephalographische und biochemische Aspekte des L-Dopa-Effektes. *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 265—267 (1966)
10. Bettag, W.: Indikationen und Ergebnisse der Stereotaxie. *Med. Welt* **24**, 966—969 (1973)
11. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Verteilung des 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.* **39**, 1056—1059 (1961)
12. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Homovanillinsäure im Liquor cerebrospinalis. Untersuchungen beim Parkinson-Syndrom und anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Wien. klin. Wschr.* **78**, 417—419 (1966)
13. Bernheimer, H., Hornykiewicz, O.: Dopaminumsatz im Gehirn von normalen und parkinsonkranken Menschen. *Wien. Z. Nervenheilk.* **23**, 110—114 (1966)
14. Birkmayer, W.: Weitere experimentelle Untersuchungen beim Parkinson Syndrom und Reserpin Parkinsonismus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 367—381 (1964)
15. Birkmayer, W.: Pharmakotherapie der extrapyramidalen Syndrome. Deutsch-Französ. Neurologen-Tagung, München 8.—10. Okt. 1970
16. Birkmayer, W., Neumayer, E.: Die Behandlung der Dopa-Psychosen mit L-Tryptophan. *Nervenarzt* **43**, 76—78 (1972)

17. Brogden, R. N., Speight, T. M., Avery, G. S.: Levodopa: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses with particular reference to Parkinsonism. *Drugs* **2**, 262—400 (1971)
18. Calne, D. B., Brennan, J., Spears, A. S. D., Stern, G. M.: Hypotension caused by L-Dopa. *Brit. med. J.* **1970 I**, 474—475
19. Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T.: 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature (Lond.)* **180**, 1200 (1957)
20. Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Gellen, R., Aronson, R. B.: Parkinsonism and Dopa. *Trans. Ass. Amer. Physcs.* **81**, 171—182 (1968)
21. Danielczyk, W.: Die Behandlung von akinetischen Krisen. *Med. Welt* **24**, 1278—1282 (1973)
22. Degkwitz, R.: L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms und Wirkungsweise der Neuroleptika. *Med. Klin.* **64**, 1451—1456 (1969)
23. Degkwitz, R.: Medikamentöses Parkinson-Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 882 (1972)
24. Deschauer, A.: Erfahrungen bei der Behandlung des Parkinsonsyndroms mit KL 373 in Kombination mit Soventoletten. *Ärztl. Wschr.* **10**, 694—696 (1955)
25. Diehl, L. W.: Nil nocere! Nebenwirkungen bei der Amantadin-Therapie des Parkinson-Syndroms. *Münch. med. Wschr.* **10**, 445—447 (1972)
26. Distler, A.: Medikamentöse Langzeittherapie der Hypertonie. *Therapiewoche* **23**, 1012—1028 (1973)
27. Ditfurth, H. v.: Extrapiramidale Symptome bei der Anwendung von Neuroleptica. *Nervenarzt* **38**, 151—155 (1967)
28. Dunner, D. L., Brodie, K. H., Goodwin, F. K.: Plasma dopa response to Levodopa administration in man: Effects of a peripheral decarboxylase inhibitor. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 212—217 (1971)
29. Duvoisin, R., Barrett, R., Schear, M., Hoehn, M., Yahr, M.: The use of L-Dopa in Parkinsonism. In: F. Y. Gillingham and I. M. Donaldson: 3. Symposium on Parkinson's Disease, pp. 185—192. Edinburgh: Livingstone LTD 1969
30. Duvoisin, R. C., Yahr, M. D., Coté, L. D.: Pyridoxine reversal of L-Dopa effects in Parkinsonism. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **94**, 81—84 (1969)
31. Ehringer, H., Hornykiewicz, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1236—1239 (1960)
32. Feise, G., Paal, G., Dimou, E.: Erfahrungen bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. *Fortschr. Med.* **90**, 261—266 (1972)
33. Ferel, D.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Dekarboxylasehemmer (Ro 4-4602). *Schweiz. med. Wschr.* **102**, 88—94 (1972)
34. Finke, H.: Über die Behandlung des Parkinsonschen Syndroms mit hohen Dosen Vitamin B₆. *Münch. med. Wschr.* **22**, 637—639 (1954)
35. Fischer, P.-A., Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H.: Langzeitstudie zur Effektivität der L-Dopa-Therapie bei Parkinson-Kranken. *Nervenarzt* **44**, 128—135 (1973)
36. Friedman, Z., Neumann, E.: Benzhexol-induced blindness in Parkinson's Disease. *Brit. med. J.* **1972 I**, 605
37. Fünfgeld, E. W.: Adamantylaminsulfat — ein Pharmakon zur Parkinson-Behandlung mit neuartigem Wirkungsprinzip. *Med. Klin.* **65**, 1703—1706 (1970)
38. Fünfgeld, E. W.: Amantadin-Wirkung bei Parkinsonismus. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 1834—1836 (1970)
39. Fünfgeld, E. W.: Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms mit Amantadinsulfat. *Münch. med. Wschr.* **114**, 1064 (1972)

40. Gehlen, W., Eisenlohr, J. J.: Quantitative Rigormessung bei Morbus Parkinson. Myointegration zur Therapiekontrolle von L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (Ro 8-0576). *Nervenarzt* **45**, 22—29 (1974)
41. Gehlen, W., Müller, J.: Zur Therapie der Dopa-Psychosen mit L-Tryptophan. *Dtsch. med. Wschr.* (im Druck)
42. Gerstenbrand, F.: Failures of L-Dopa treatment. In: L-Dopa and Parkinsonism, ed. by A. Barbeau and F. H. McDowell, pp. 16—20. Philadelphia: F. A. Davis Comp. 1970
43. Gerstenbrand, F., Pateisky, K.: Über die Wirkung von L-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinson-Syndrom. *Wien. Z. Nervenheilk.* **20**, 90—100 (1962)
44. Godwin-Austen, R. B., Bergmann, S., Frears, C. C.: Effect of age and arteriosclerosis on the response of Parkinsonian patients to Levodopa. *Brit. med. J.* **1971 IV**, 522—524
45. Godwin-Austen, R. B., Frears, C. C., Bergmann, S.: Incidence of side effects from Levodopa during the introduction of treatment. *Brit. med. J.* **1971 I**, 267—268
46. Godwin-Austen, R. B., Tomlinson, E. B., Frears, C. C., Kok, H. W. L.: Effects of L-Dopa in Parkinson's disease. *Lancet* **1969 I**, 165—168
47. Görlich, J., Markus, E.: L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms. (Vergleich von reinem L-Dopa und dem Kombinationspräparat L-Dopa + Decarboxylasehemmer.) *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 1246—1248 (1972)
48. Goldberg, L. I., Whitsett, T. L.: Side-effects of L-Dopa-Cardiovascular Disturbance, pp. 491—495. Proc. 4th Bel-Air Symposium. Ed. de Ajuriaguerre, Genova 1971
49. Goldberg, L. I., Whitsett, T. L.: Cardiovascular effects of Larodopa. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 376—382 (1971)
50. Goodwin, F. K., Murphy, D. L., Brodie, K. H. H., Bunney, W. E.: Levedopa: Alterations in behavior. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 383—396 (1971)
51. Grelak, R. P., Clark, R., Stump, J. M., Vernier, V. G.: Amantadine-Dopamine interaction: Possible mode of action in Parkinsonism. *Science* **169**, 203—204 (1970)
52. Gründig, E., Gerstenbrand, F., Oberhummer, J., Simanyi, M., Schedl, R., Weiss, J.: Biochemische Aspekte der L-Dopa-Wirkung bei Parkinsonpatienten. *Z. Neurol.* **203**, 73—90 (1972)
53. Hacohen, H., Gurtner, B.: Klinische Prüfung des Therapieeffektes von Amanitadin-HCl bei Morbus Parkinson. *Schweiz. med. Wschr.* **102**, 583—586 (1972)
54. Harris, T. H.: Depression induced by Rauwolfia compounds. *Amer. J. Psychiat.* **113**, 950 (1957)
55. Heinonen, O. P., Heinonen, P.: *Remedia Germanica* 1970, S. 494. Frankfurt a.M.: Verlag Remedia Germanica
56. Helwig, B.: *Moderne Arzneimittel*, S. 1554—1567. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsges. 1972
57. Hirschmann, J.: Zur Therapie des Parkinson-Syndroms. *Med. Welt* **24**, 976—979 (1973)
58. Hornykiewicz, O.: Neuere Aspekte der biochemischen Pharmakologie des Parkinson-Syndroms. *Wien. Z. Nervenheilk.* **23**, 103—109 (1966)
59. Hornykiewicz, O.: Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems. *Pharmakopsychiat.* **1**, 6—17 (1968)

60. Hughes, R. C., Polgar, J. G., Weightman, D., Walton, J. N.: L-Dopa in Parkinsonism and the influence of previous thalamotomy. *Brit. med. J.* **1971 I**, 7–13
61. Hughes, R. C., Polgar, J. P., Weightman, D., Walton, J. N.: Levodopa in Parkinsonism: the effect of withdrawal of anticholinergic drugs. *Brit. med. J.* **1971 II**, 487–491
62. Hunter, K. R., Laurence, D. R., Hollman, A., Stern, G. M.: Levodopa in Parkinsonian patients with heart-disease. *Lancet* **1971 I**, 932–934
63. Hunter, K. R., Stern, G. M., Laurence, D. R.: Use of Levodopa with other drugs. *Lancet* **1970 II**, 1283–1285
64. Iizuka, J.: Heutiger Stand der Diagnose und Therapie beim Parkinson-Syndrom. *Z. präklin. Geriat.* **9**, 187–197 (1973)
65. Jurna, I.: Ursachen medikamentös bedingter Parkinson-ähnlicher Symptome. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 1941–1944 (1969)
66. Jurna, J.: Reserpine rigidity in the rat—a model for the analysis of Anti-parkinson drugs. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **259**, 181 (1968)
67. Kaeser, H. E., Ferel, D., Wurmser, P.: Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. *Schweiz. med. Wschr.* **100**, 805–813 (1970)
68. Kapp, W., Leickert, K. H.: Das Parkinson-Syndrom. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1971
69. Katz, R. L., Lord, C. L., Eakins, K. E.: Anaesthetic-Dopamine cardiac arrhythmias and their prevention by beta adrenergic blockade. *J. Pharmacol. Ther.* **158**, 40–45 (1967)
70. Kaufmann, W., Butz, P., Wiesendanger, M.: Effekt einer kombinierten Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-Dopa und einem Decarboxylase-hemmer (Ro 4-4602). Quantitative Analyse der Bradykinesie mittels Reaktionszeitmessungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **197**, 85–100 (1969)
71. Klapetek, J.: Extrapyramidal Tremor und Vitamin B₆ in hohen Dosen. *Nervenarzt* **41**, 251–255 (1970)
72. Klawans, H.-L., Zeitlin, E.: L-Dopa in Parkinsonism associated with cerebellar dysfunction (probable olivopontocerebellar degeneration). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 14–19 (1971)
73. Klein, K.: Kardiozerebrale Durchblutungsstörungen. *Med. Klin.* **64**, 2393–2396 (1969)
74. Korten, J. J., Ketterings, K.: Anthropologische Aspekte der Parkinsonschen Krankheit. *Nervenarzt* **43**, 201–205 (1972)
75. Krayenbühl, H., Siegfried, J.: Traitement de la maladie de Parkinson: L-Dopa ou stéréotaxie? *Neuro-chirurgie* **16**, 71 (1970)
76. Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 3. Aufl. Stuttgart: G. Thieme 1963
77. Laitinen, L. V.: Slowly absorbed L-Dopa preparation in the treatment of Parkinsonism. *Acta neurol. scand.* **49**, 331–338 (1973)
78. Langrall, H. M., Clifford, J.: Status of the clinical evaluation of Levodopa in the treatment of Parkinson's disease and syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 323–331 (1971)
79. Lavy, S., Abramsky, O., Carmon, A., Yahr, I., Feldman, S.: Certain predictions on the effectiveness of L-Dopa on Parkinsonism. *Z. Neurol.* **203**, 271–278 (1973)

80. Lennieux, G., Davignon, A., Genest, J.: Depressive states during Rauwolfa therapy for arterial hypertension: A report of 30 cases. *Canad. med. Ass. J.* **74**, 522 (1956)
81. Markham, C. H.: The choreoathetoid movement disorder induced by Levodopa. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 340–343 (1971)
82. Marsden, C. D., Barry, P. E., Parkes, J. D., Zilkha, K. J.: Treatment of Parkinson's disease with Levodopa combined with L-alpha-methyldopahydrazine, an inhibitor of extracerebral Dopa Decarboxylase. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **36**, 10–14 (1973)
83. Martin, W. E.: Adverse reactions during treatment of Parkinson's disease with Levodopa. *J. Amer. Med. Ass.* **216**, 1979–1983 (1971)
84. Mawdsley, C.: Treatment of Parkinsonism with Laevo-Dopa. *Brit. med. J.* **1970 I**, 331–337
85. Metzel, E.: Indikationen zur konservativen und operativen Behandlung des Parkinsonsyndroms. *Neurochirurgia* **13**, 169–173 (1970)
86. Mindham, R. H.: Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **33**, 188–191 (1970)
87. Moccetti, T., Lichtlen, P.: Herzveränderungen nach Phenothiazinen und Imipraminabkömmlingen. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 1089–1091 (1971)
88. Müller-Fahlbusch, H.: Klinische und katamnestische Untersuchungen zum Parkinsonismus unter besonderer Berücksichtigung der Psychopathologie. Stuttgart: G. Thieme 1972
89. Muenter, M. D.: Double-blind, placebo-controlled study of Levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology (Minneap.)* **20**, 6–13 (1970)
90. Muller, J. C., Pryer, W. W., Gibbons, J. E., Orgain, E. S.: Depression and anxiety occurring during Rauwolfa therapy. *J. Amer. med. Ass.* **159**, 836 (1955)
91. Mundinger, F., Riechert, T.: Indikationen und Langzeitergebnisse von 1400 uni- und bilateralen stereotaktischen Eingriffen beim Parkinson-Syndrom. *Wien. Z. Nervenheilk.* **23**, 147–170 (1966)
92. Neumayer, E.: Kombination von Morbus Parkinson mit anderen zentralnervösen Krankheiten. *Z. Neurol.* **199**, 306–318 (1971)
93. Nittner, K.: Konservative und operative Behandlung extrapyramidaler Bewegungsstörungen. *Rhein. Ärztebl.* **9**, 370–385 (1973)
94. Pakesch, E.: Das medikamentöse Parkinson-Syndrom. *Wien. Z. Nervenheilk.* **23**, 140–146 (1966)
95. Parkes, J. D., Curzon, G., Knott, P. J., Tattersall, R., Baxter, R. C. H., Knill-Jones, R. P., Marsden, C. D., Vollum, D.: Treatment of Parkinson's disease with Amantadine and Levodopa. *Lancet* **1971 I**, 1083–1086
96. 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)
97. Poeck, K.: L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 436 (1971)
98. Pöldinger, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie, 2. Aufl. Grenzach: Hoffmann-La Roche 1971
99. Riechert, T.: Chirurgische Behandlung des Morbus Parkinson. *Med. Klin.* **64**, 1457–1459 (1969)

100. Rinne, U. K.: Recent advances in the treatment of Parkinsonism with drugs. *Acta neurol. scand.* **48**, 59—103 (1972)
101. Rinne, U. K., Sonninen, V., Siirtola, T.: L-Dopa treatment in Parkinson's disease. *Europ. Neurol.* **4**, 348—369 (1970)
102. Roeder, F.: Therapie des Parkinson-Syndroms mit Helfo-Dopa. *Med. Klin.* **65**, 1983—1987 (1970)
103. Römer, F., Bettag, W., Bock, W. J.: L-Dopa-Wirkung beim Parkinson-Syndrom. *Landarzt* **6**, 281—282 (1971)
104. Van Sande, M., Caers, J., Lowenthal, A.: Cerebrospinal fluid amino acids in extrapyramidal disorders before and after L-Dopa treatment. *Z. Neurol.* **199**, 24—29 (1971)
105. Schneider, E., Fischer, P.-A., Jacobi, P., Maxion, H.: Wirkungsvergleich von L-Dopa und der Kombination L-Dopa + Decarboxylasehemmer beim Parkinson-Syndrom. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **217**, 95—112 (1973)
106. Schulte, P. W., Zimmermann, H.: Unerwünschte Wirkungen bei Behandlung mit Neuroleptika in Kombinationspräparaten. *Med. Klin.* **66**, 1644—1648 (1971)
107. Schwab, R. S., England, A. C., Jr., Poskanzer, D. C., Young, R. R.: Amantadine in the treatment of Parkinson's Disease. *J. Amer. med. Ass.* **208**, 1168—1170 (1969)
108. Sharpless, N. S., Ericsson, A. D., McCann, D. S.: Clinical and cerebrospinal fluid in Parkinsonian patients treated with L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-Dopa). *Neurology (Minneap.)* **21**, 540—549 (1971)
109. Siegfried, J.: Die Parkinsonsche Krankheit und ihre Behandlung. Wien New York: 1968
110. Siegfried, J., Klaiber, R., Perrer, E., Ziegler, W. H.: Behandlung des Morbus Parkinson mit L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 2678—2681 (1969)
111. 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. *Pharmacol. clin.* **2**, 23—26 (1969)
112. Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M., Lee, A. J.: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* **106**, 349—350 (1947)
113. Stammier, A., Vielhaber, K.: Die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **40**, 564—568 (1972)
114. Stellar, S., Mandell, S., Waltz, J., Cooper, I. S.: L-Dopa in the treatment of Parkinsonism. *J. Neurosurg.* **32**, 275—280 (1970)
115. Strang, R. R.: Parkinsonism occurring during methyldopa therapy. *Canad. med. Ass. J.* **95**, 928—929 (1966)
116. Sypert, G. W., Leffman, H., Ojemann, G. A.: Occult normal hydrocephalus manifested by Parkinsonism-dementia complex. *Neurology (Minneap.)* **23**, 234—238 (1973)
117. Tzavellas, O., Umbach, W.: Klinische und elektromyographische Kontrollen bei Parkinsonkranken zum Dopamineffekt. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **209**, 227—240 (1967)
118. Umbach, W.: Parkinsontherapie mit L-Dopa. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 87 (1971)
119. Umbach, W., Baumann, D.: Die Wirksamkeit von L-Dopa bei Parkinsonpatienten mit und ohne stereotaktischen Hirneingriff. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 281—292 (1964)

120. Umbach, W., Oppel, F.: Die kombinierte Parkinsontherapie mit Amantadin. *Münch. med. Wschr.* **115**, 604–607 (1973)
121. Völler, G.: Die Rehabilitationsbehandlung des Parkinson-Syndroms. *Phys. Med. u. Reh.* **10**, 273–279 (1969)
122. Völler, G. W.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Amantadin. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 934–937 (1970)
123. Völler, G. W.: M. Parkinson: Symptomatik und konservative Therapie. *Diagnostik* **5**, 750–754 (1972)
124. Völler, G. W., Deze, J., Gundlach, U.: Ein Beitrag zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. *Med. Welt* **21**, 409–412 (1970)
125. Völler, G. W., Deze, J., Gundlach, U., Muschard, F.: Zur Problematik und Therapie des Auftretens L-Dopa-induzierter Dyskinesien. *Nervenarzt* **43**, 584–586 (1972)
126. Völler, G. W., Kapp, W.: Aktuelle therapeutische Probleme beim Parkinson-Syndrom. *Med. Welt* **22**, 1280–1284 (1971)
127. Völler, G. W., Kerstan, J.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa. *Nervenarzt* **41**, 138–144 (1970)
128. Völler, G. W., Muschard, F.: Zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit einer Kombination zwischen L-Dopa und einem Decarboxylaschemmmer. *Med. Welt* **24**, 705–707 (1973)
129. v. Voigtlander, P. F., Moore, K. E.: Dopamine: Release from the brain in vivo by Amantadine. *Science* **174**, 408–419 (1971)
130. Wählholz, U.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Levodopa. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 686–691 (1972)
131. Wählholz, U., Schönfelder, H.: Fortschritte in der Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa durch Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. *Nervenarzt* **43**, 531–532 (1972)
132. Werning, C.: Hochdruck (Teil II). Therapie, Verlauf, Prognose. *Medizin* **10**, 48–54 (1973)
133. Whitsett, T. L., Goldberg, L. I.: Effects of Levodopa on systolic preejection period, blood pressure, and heart rate during acute and chronic treatment of Parkinson's disease. *Circulation* **45**, 97–106 (1972)
134. Whitsett, T. L., McKinney, A. S., Goldberg, L. I.: Tolerance to the cardiac Effects of L-Dopa in patients with Parkinson's disease. *Clin. Res.* **18**, 28 (1970)
135. Wycis, H. T., Cunningham, W., Kellett, G., Spiegel, E. A.: L-Dopa in the treatment of post-surgical Parkinson-Patients. *J. Neurosurg.* **32**, 281–285 (1970)
136. Yahr, M. D.: Levodopa and Parkinsonism: Clinical Impressions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **12**, 332–334 (1971)
137. Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Hoehn, M. M., Schear, M. J., Barrett, R. E.: L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanine)—its clinical effects in Parkinsonism. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **93**, 56–63 (1968)

Dr. W. Gehlen
 Universitäts-Nervenklinik
 D-5300 Bonn, Annaberger Weg
 Bundesrepublik Deutschland