

Neuropsychologische Untersuchungen zur Kurzzeitwirkung von Biperiden (Akineton®) beim Parkinsonsyndrom

E. SCHNEIDER, P. JACOBI, H. MAXION und P. -A. FISCHER

Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt/Main
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Abteilung für Neurologie (Leiter: Prof. Dr. P. -A. Fischer)

Eingegangen am 21. April 1975

NEUROPSYCHOLOGICAL INVESTIGATIONS ON SHORT-TIME EFFECTS OF BIPERIDEN (AKINETON®) IN PARKINSON'S DISEASE

SUMMARY. In 10 parkinsonian patients the short-time effects of biperiden after slow, intravenous application were investigated in comparison with a placebo group. Immediately after infusion the patients, who were examined at fixed intervals using standardized tests of psychomotor function, mood, and affect, showed a marked impairment of psychomotor function and reaction time, which in time did not exceed the placebo effects. Simultaneously there could be demonstrated an increasing affective stimulation with an acceleration of operating time and improvement of mood. These findings demonstrate - analogously to the intravenous application of L-Dopa - a psychotropic effect independent of the eventual antiakinetic properties of biperiden.

The frequency of exogenous psychotic reactions in patients with marked psychoorganic alteration restricts the applicability of anticholinergic drugs in the treatment of an akinetic crisis.

KEY WORDS: Parkinson's Disease - Anticholinergic Drugs - Biperiden Psychotropic Effects.

ZUSAMMENFASSUNG. An 10 Parkinsonkranken wurden die Kurzzeiteffekte von Biperiden nach langsamer intravenöser Applikation im Vergleich mit einer Placebogruppe untersucht. Unmittelbar nach der Infusion kam es bei den Patienten, die zu festgelegten Zeitpunkten sowohl hinsichtlich psychomotorischer Leistungen als auch Stimmung und Affektivität mit standardisierten Testverfahren untersucht wurden, zu einer deutlichen Beeinträchtigung der feinmotorischen Leistungen und des Reaktionsvermögens, die sich auch im Verlauf nicht über Placeboeffekte hinaus verbesserten. Gleichzeitig trat eine progrediente affective Stimulation mit Beschleunigung des Arbeitstempos und Stimmungsanhebung ein. Damit dokumentiert

sich - ähnlich wie nach intravenöser Applikation von L-Dopa - eine psychotrope Wirkung unabhängig von etwaigen antiakinetischen Effekten.

Die Häufigkeit von exogen-psychotischen Reaktionen bei Kranken mit einer stärkeren psychoorganischen Alteration schränkt die Anwendbarkeit der Anticholinergica in der Behandlung der akinetischen Krisen ein.

SCHLÜSSELWÖRTER: Parkinsonsyndrom - Anticholinergica - Biperiden - Psychotrope Effekte.

Vor der allgemeinen Anwendung von L-Dopa in der Therapie des Parkinsonsyndroms basierte die konservative Behandlung auf Mitteln mit parasympathicolytischen bzw. anticholinergischen Eigenschaften. Dabei waren Alkaloide zunehmend durch synthetische Substanzen ersetzt worden. Eine positive Beeinflussung der Parkinsonsymptomatik wurde bei etwa 2/3 der Kranken gesehen (Übersicht bei Degkwitz, 1963). Das Ausmaß der Wirksamkeit schätzten Yahr et al. (1969) auf etwa 20%. Die Bedeutung einer anticholinergen Zusatztherapie bei vorheriger L-Dopa-Behandlung wird unterschiedlich eingeschätzt. Duvoisin et al. (1968) sowie Hughes et al. (1971) sahen günstigere Ergebnisse bei einer kombinierten Behandlung, was insbesondere durch Auslaßversuche gezeigt wurde, während Gauthier et al. (1970) bei einem größeren Krankengut keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden. Allerdings hatten sie L-Dopa bereits in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer verabreicht. Theoretisch scheint die kombinierte Anwendung beider Substanzen gut begründet, wenn man von einem dopaminergen-cholinergen Equilibrium als Basis einer normalen extrapyramidalen Motorik ausgeht, wofür in den letzten 10 Jahren von biochemischer, pharmakologischer und neurophysiologischer Seite zahlreiche Fakten zusammengetragen worden sind (Übersicht bei Hornykiewicz, 1972). Tierversuche legten außerdem die Annahme nahe, daß über die motorischen Effekte einer Gleichgewichtsänderung in diesem System und ihre Beeinflussung etwa durch anticholinergische Substanzen hinaus, auch Veränderungen des Verhaltens eintreten, wenngleich gerade beim Tier Verhalten weniger gut trennbar von motorischen Aktivitäten ist als beim Menschen. So konnten Scheel-Krüger (1970) bei Mäusen das durch Apomorphin induzierte Nagen durch anticholinerge Substanzen verstärken, Arnfred & Randrup (1968) die durch Amphetamine ausgelöste Hyperaktivität von Ratten durch Anticholinergica positiv beeinflussen, durch Gabe von Cholinergica hemmen. Auch Brimblecombe & Buxton (1972), die den Effekt verschiedener anticholinergischer Substanzen auf die spontane motorische Aktivität und das konditionierte Vermeidungsverhalten von Ratten untersuchten, fanden einen insgesamt aktivierenden Effekt. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Fibiger et al. (1971).

Ausgehend von eigenen Beobachtungen (Schneider et al., 1972) über die Kurzzeitwirkung von L-Dopa-Infusionen bei Parkinson-Kranken, bei denen sich "psychotrope" Effekte mit einer Verbesserung der visuell-motorischen Koordination und einem affektiven Stimulationssyndrom dokumentierten, noch bevor deutliche antiakinetische Effekte nachweisbar waren,

interessierten wir uns für das Wirkungsprofil anticholinerg wirksamer Substanzen bei Parkinsonkranken. Wir verwendeten Biperiden (Akineton®) als Modell einer solchen Substanz, dessen pharmakologische Eigenschaften von Haas & Klavehn (1955) beschrieben wurden.

UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

Das Krankengut besteht aus 20 Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom im Alter von 44-76 Jahren (mittleres Alter 61,9 Jahre) mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 1 Jahr bis zu 10 Jahren (mittlere Erkrankungsdauer 3,8 Jahre). Die Schwere der klinischen Symptomatik war bei den einzelnen Kranken unterschiedlich ausgeprägt. Bei 9 der Patienten war die Symptomatik rechts-, bei 8 linksbetont und bei 3 lag eine seitengleiche Ausprägung vor. Alle Patienten waren stationär aufgenommen und zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung, die eine ausführliche klinisch-neurologische und psychiatrische, testpsychologische und elektromyographische Beurteilung beinhaltete, wenigstens 3 Tage ohne jegliche antiparkinsonistisch wirksamen Medikamente. Die Patienten wurden nach Zufallsgesichtspunkten einer Placebo- oder Medikamentengruppe zugeordnet, wobei sich gewisse Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schwere der Symptomatik nicht vermeiden ließen.

Die Patienten der Placebogruppe erhielten 500 ml Butlerlösung innerhalb von 2 Stunden intravenös, die anderen 5 mg Biperiden in 500 ml Butlerlösung gelöst, ebenfalls innerhalb von 2 Stunden appliziert. In Vorversuchen hatten wir zunächst 10 mg der Substanz gegeben, in den beiden Fällen jedoch unmittelbar nach der Infusion Verwirrheitszustände gesehen, die im Laufe des Tages wieder abklangen. Diese Patienten sowie 2 weitere, die auch nach 5 mg Biperiden exogen-psychotisch wurden - allerdings waren in der Vorgeschichte Verwirrheitszustände bereits bekannt und bei ihnen bestand eine stärkere hirnorganische Alteration - sind bei der Auswertung der Daten unberücksichtigt geblieben.

Der Versuchsplan sah bei allen Patienten neben der bereits genannten Basisuntersuchung 4 Wiederholungsuntersuchungen vor, und zwar unmittelbar nach Beendigung der Infusion und 2 bzw. 6 Stunden später am gleichen Tage und etwa 24 Stunden später zwischen 10-11 Uhr am folgenden Tage. Um den Einfluß zirkadianer Leistungs- und Befindlichkeitsschwankungen kleinzuhalten, wurde Wert darauf gelegt, daß die 1. (Basisuntersuchung), 2. (unmittelbar nach der Infusion) und die 3. Untersuchung (24 Stunden nach der Infusion) etwa zur gleichen Tageszeit erfolgten.

Bei den Wiederholungsmessungen kamen Testverfahren zur Objektivierung von Stimmung, Befindlichkeit, Antrieb, motorischer Geschicklichkeit und Reaktionsvermögen zur Anwendung. Die Art der Tests ergibt sich aus der Tabelle 1. Bezüglich einer ausführlicheren Darstellung sei auf eigene frühere Publikationen verwiesen (Fischer et al., 1971; Jacobi et al., 1972).

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des t-Testes

für abhängige Stichproben bzw. mit dem Wilcoxon-Test, jeweils Basis- gegen Wiederholungsuntersuchung.

Tabelle 1. Übersicht über die verwendeten Tests

Psychomotorik

Purdue Pegboard (Tiffin, 1968)

Minnesota Rate of Manipulation Test (Ziegler, 1939)

2-Punkt-Tapping (Abramsky, Lavy & Carmon, 1971)

Steadiness Test (Sägemusternachzeichnen) (Fleischmann & Ellison, 1962)

Einfache Reaktionszeit (36 Reize; 1 Lämpchen, 1 Drucktaste)

Komplexe Reaktionszeit (48 Reize; 12 Lämpchen, 12 Drucktasten)

Stimmung und Affektivität

Befindlichkeitsskala (v. Zerssen et al., 1970)

Farbpyramidentest (Kurzform) (Pfister, 1946; Heiss & Hiltmann, 1951)

ERGEBNISSE

Bei der klinischen Beobachtung fiel auf, daß sich bei einer Reihe von Patienten - abgesehen von den bereits genannten mit vorübergehenden Verwirrheitszuständen im Anschluß an die Infusion, die für die weitere Bewertung dann ausgeschieden wurden - Klagen über ein Mattigkeits- und Benommenheitsgefühl fanden. Dieser Zustand dauerte gewöhnlich 2 Stunden. Danach wurde von den Patienten eine subjektive Verbesserung des Befindens, der Beweglichkeit und des Tremors registriert, mit einem Gipfel gegen Abend, im Mittel etwa 6 Stunden nach Infusionsende. Einige Patienten erschienen stimmungsmäßig angehoben, während die Änderungen der eigentlichen Parkinsonsymptomatik durchweg gering waren.

Die apparativ erfaßten Maße entsprechen teilweise dem klinischen Eindruck. So zeigt sich bei der Analyse der feinen Fingerbeweglichkeit (Pegboard, Abb. 1), daß es unmittelbar nach der Infusion zu einer Verschlechterung der motorischen Leistungen kommt, die in der Placebogruppe nicht eintritt. Diese Beeinträchtigung macht sich auch bei der Prüfung des Reaktionsvermögens bemerkbar, wie die Verläufe der einfachen und komplexen Reaktionszeit zeigen (Abb. 2 und 3). Diese Feststellung gilt jedoch nicht bezüglich der grobmotorischen Leistungen wie dem 2-Punkt-Tapping (Abb. 4), bei dem es nur zu einem ganz geringfügigen Abfall der Leistungen kommt oder dem Steckbrett (Tabelle 2). Beim Sägemusternachzeichnen nimmt die Fehlerzahl unmittelbar nach der Infusion deutlich zu, während die benötigte Zeit wie bei den Placebofällen statistisch signifikant ($p < 0,05$ bzw. $< 0,01$) abnimmt (Abb. 5). Im weiteren Verlauf gleichen sich die Daten der Akineton- und Placebogruppe an, d. h. die Werte für die Feinmotorik (Purdue Pegboard) und dem Tremor (Sägemuster) verbessern sich infolge eines Übungseffektes in beiden Gruppen etwa gleich. Die komplexe

Punktwert

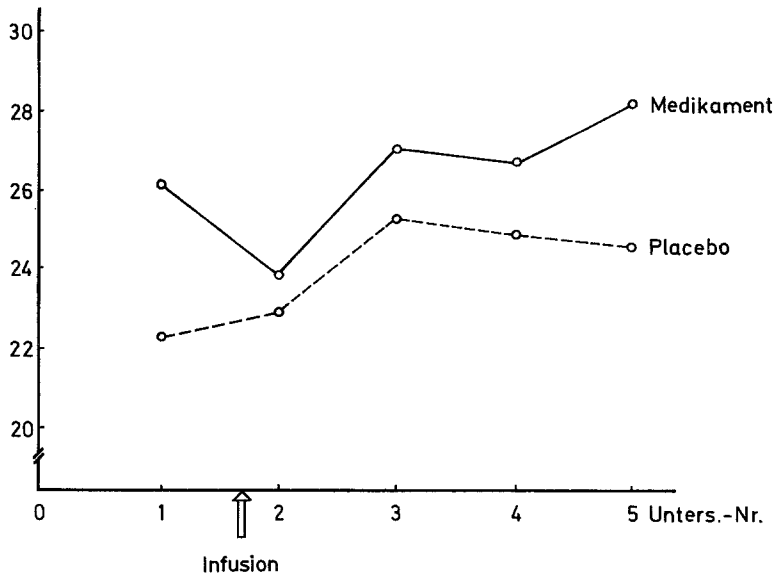


Abb. 1. Verlauf der feinen Fingerbeweglichkeit. (Purdue Pegboard)

Sek.

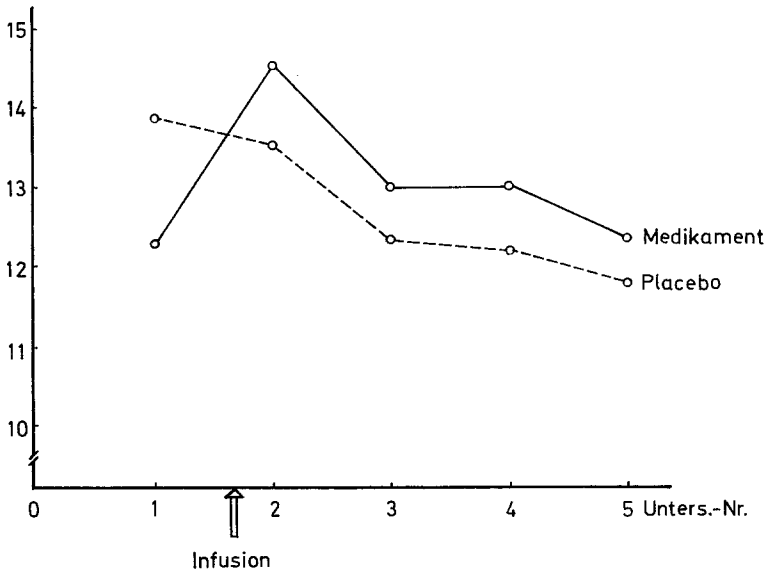


Abb. 2. Verlauf der einfachen optischen Reaktionszeit

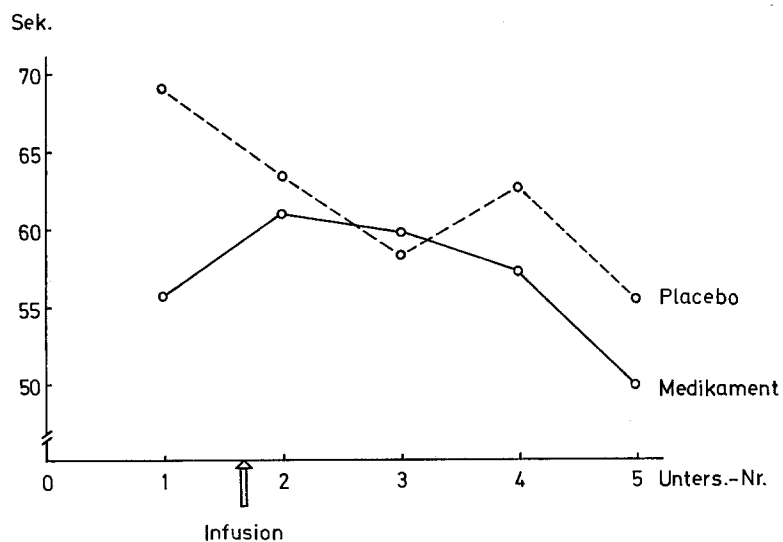


Abb. 3. Verlauf der komplexen Reaktionszeit

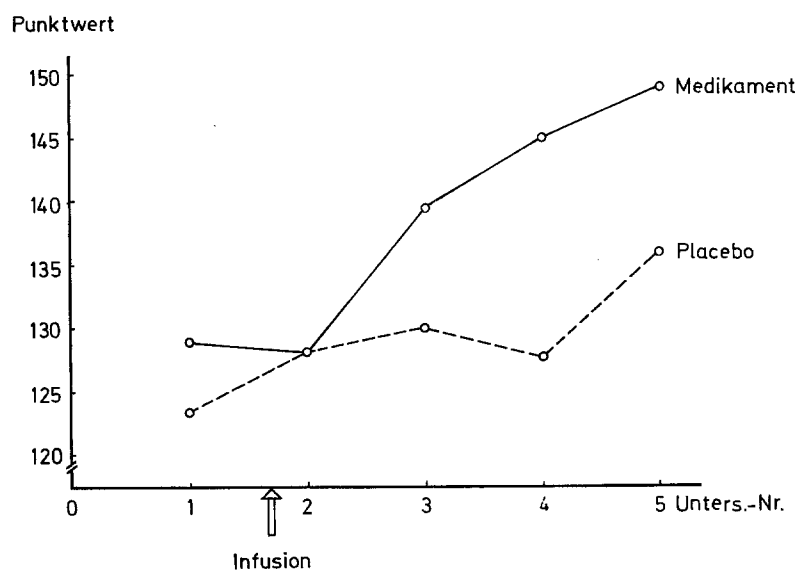


Abb. 4. Verlauf des psychomotorischen Tempos am Beispiel des 2-Punkt-Tapping

Tabelle 2. Psychomotorische Testdaten

I. Medikamentengruppe

Test	1		2		3		4		5	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
Purdue Pegboard re.	9,6	(4,0)	8,7	(3,7)	10,4	(3,3)	9,5	(3,4)	11,1	(3,0)
Purdue Pegboard li.	10,0	(4,1)	8,7	(4,0)	10,1	(4,5)	10,5	(4,6)	10,2	(3,7)
Purdue Pegboard beidhändig	6,7	(3,5)	5,6	(3,1)	6,5	(3,5)	6,9	(3,5)	7,1	(3,2)
Purdue Pegboard Gesamt	26,3	(10,7)	24,0	(10,7)	27,2	(10,8)	26,9	(10,9)	28,4	(9,3)
Steckbrett rechts	18,3	(5,1)	18,6	(5,3)	19,4	(5,0)	19,8	(4,5)	19,6	(4,8)
Steckbrett links	17,2	(6,2)	17,3	(5,4)	17,9	(5,5)	18,3	(5,7)	19,0	(5,4)
Steckbrett beidhändig	8,2	(3,2)	8,6	(3,1)	8,9	(2,6)	8,9	(3,2)	9,5	(2,8)
Einfache Reaktionszeit (sec.)	12,3	(2,9)	14,7	(4,5)	13,1	(4,6)	13,1	(3,6)	12,4	(3,5)
Komplexe Reaktionszeit (sec.)	55,7	(24,3)	60,9	(29,6)	59,7	(28,0)	57,3	(26,9)	49,8	(18,6)
2-Punkt-Tapping	128,9	(59,3)	128,2	(55,5)	139,3	(54,8)	144,6	(59,6)	148,7	(59,7)
Sägemuster, Fehler	66,8	(42,4)	75,6	(37,4)	55,1	(20,9)	59,4	(34,5)	54,3	(31,4)
Sägemuster, Zeit (sec.)	31,9	(12,5)	21,8	(5,1)	17,7	(4,2)	21,7	(6,2)	20,4	(6,0)
Befindlichkeit (B-Skala)	24,0	(18,8)	16,2	(10,0)	15,0	(13,6)	11,5	(11,3)	9,9	(9,1)
Farbpyramidentest (Stimulationssyndrom)	34,2	(6,2)	36,7	(9,2)	46,0	(22,4)	42,9	(9,7)	47,0	(20,6)

II. Placebogruppe

Untersuchungs-Nr.	1		2		3		4		5	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
Purdue Pegboard rechts	9,3	(2,1)	9,9	(3,7)	10,3	(2,4)	10,1	(3,0)	9,8	(3,6)
Purdue Pegboard links	7,4	(3,1)	7,6	(4,9)	8,3	(3,7)	8,0	(4,0)	8,0	(3,9)
Purdue Pegboard beidhändig	4,6	(3,2)	4,6	(3,7)	5,7	(4,2)	5,6	(3,7)	5,2	(3,8)
Purdue Pegboard Gesamt	22,4	(7,2)	23,0	(10,2)	25,4	(8,6)	25,0	(9,0)	24,7	(10,3)
Steckbrett rechts	18,3	(2,4)	19,3	(3,2)	20,4	(3,2)	18,9	(3,2)	20,3	(2,7)
Steckbrett links	15,4	(4,2)	16,3	(4,6)	17,1	(4,0)	15,8	(4,7)	16,6	(4,9)
Steckbrett beidhändig	7,7	(2,1)	8,9	(2,1)	9,1	(2,4)	8,9	(2,6)	8,8	(2,8)
Einfache Reaktionszeit (sec.)	13,9	(4,3)	13,6	(3,5)	12,4	(2,7)	12,3	(2,8)	11,8	(2,0)
Komplexe Reaktionszeit (sec.)	69,2	(27,0)	63,4	(22,9)	58,1	(18,8)	62,7	(25,2)	55,3	(14,6)
2-Punkt-Tapping	123,3	(32,7)	128,0	(42,3)	130,0	(43,8)	127,7	(40,4)	135,8	(41,1)
Sägemuster, Fehler	66,6	(34,5)	45,6	(21,5)	44,6	(15,7)	50,3	(13,8)	49,0	(24,4)
Sägemuster, Zeit (sec.)	29,6	(13,7)	19,4	(6,9)	18,0	(4,0)	17,5	(3,6)	16,9	(3,3)
Befindlichkeit (B-Skala)	23,8	(15,8)	19,3	(13,8)	15,9	(13,8)	15,8	(12,8)	12,0	(10,7)
Farbpyramidentest (Stimulationssyndrom)	44,4	(9,2)	35,9	(8,4)	37,7	(8,2)	30,6	(10,9)	36,8	(8,1)

Sek.

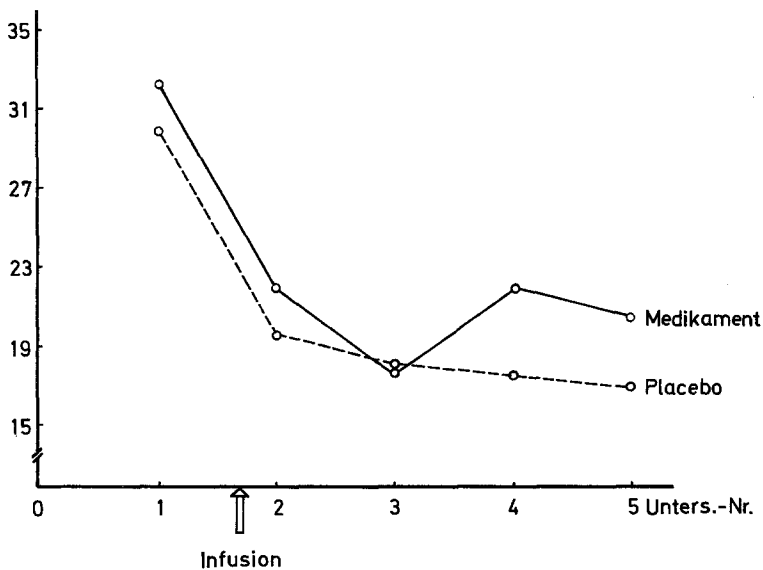


Abb. 5. Verlauf des psychomotorischen Tempos, Zeitaufwand beim Sägemusternachzeichnen

Reaktionszeit als Maß für die visuell-motorische Koordination, die sich in der Placebogruppe statistisch signifikant gebessert hat ($p < 0,02$ bzw. $< 0,05$), erreicht erst am folgenden Tag, also 24 Stunden nach der Infusion Werte, die unter dem Ausgangsniveau liegen, ohne daß sie wegen der erheblichen Streuung der Einzelwerte statistisch signifikant werden.

Bei einfachen motorischen Leistungen, wie z. B. dem 2-Punkt-Tapping, tritt später eine Verbesserung der Leistungen ein, die über einen Placeboeffekt hinausgehen ($p < 0,02$ bzw. $< 0,01$ für Wiederholungsuntersuchung 3 und 4). Auch die Zeit beim Sägemusternachzeichnen (Abb. 5) nimmt trotz steigender Fehlerzahl unmittelbar nach der Infusion, parallel mit den Placebowerten statistisch signifikant ($p < 0,005$ bzw. $< 0,05$) ab.

Anders als die psychomotorischen Testdaten verhalten sich die Befunde bei den Tests zur Erfassung von Stimmung und Affektivität. Die in beiden untersuchten Gruppen anfänglich gleichermaßen pathologischen Werte in der Befindlichkeit (Abb. 6) bessern sich systematisch im Verlaufe der Untersuchungen von einem Mittelwert von 24 auf 12 (Placebogruppe) und 10 (Biperidengruppe). Die Normwerte liegen nach von Zerssen zwischen 10,8-13,9. Die Unterschiede gegenüber dem Ausgangsbefund sind auf dem 1%- bzw. 5%-Niveau signifikant; statistische Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich im Verlauf nicht. Einen vergleichbaren Verlauf bezüglich des Medikamenteneffektes weist das Testprofil des Farbpyramidentestes auf. Es kommt zu einer bevorzugten Wahl der Farben rot, gelb und orange, während blau, grün und violett das gleiche Niveau behalten. Damit doku-

Punktwert

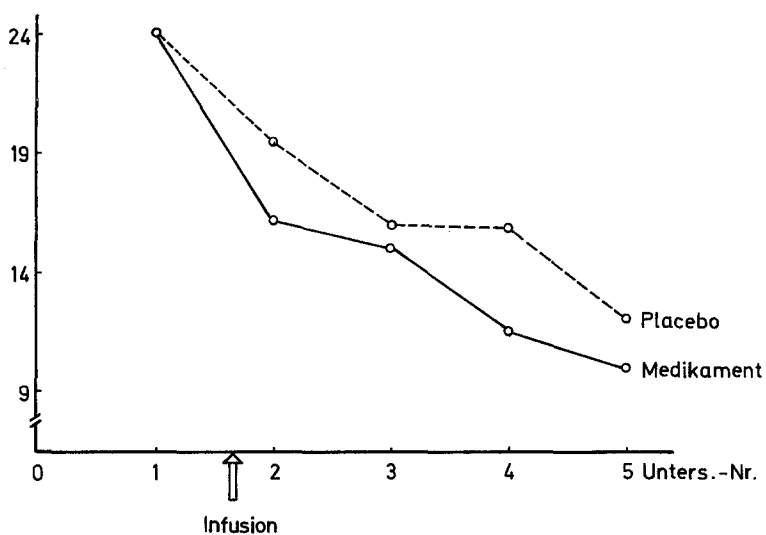


Abb. 6. Verlauf der Befindlichkeit (B-Skala)

Punktwert

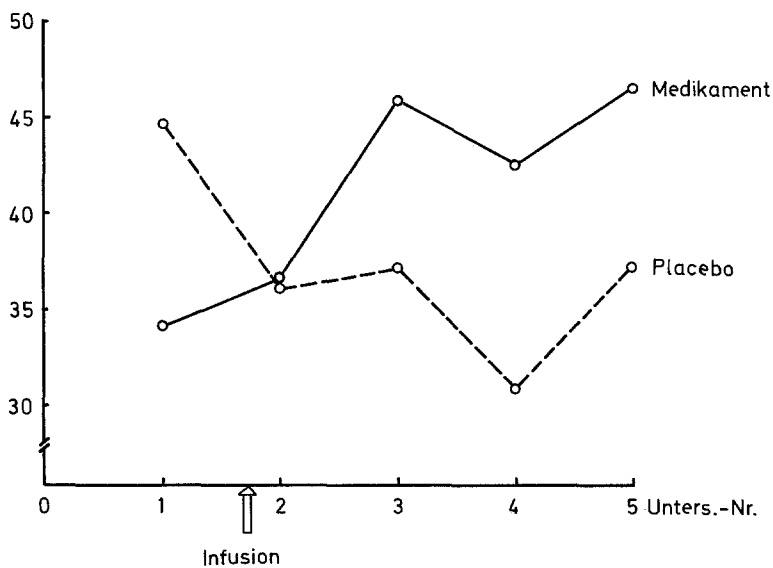


Abb. 7. Entwicklung des Stimmungsverhaltens im Farbpyramidentest

mentiert sich im Farbpyramidentest ein Stimulationssyndrom (Abb. 7). Wegen der erheblichen Variabilität der Einzeldaten war hier eine statistische Überprüfung bei den kleinen Stichprobenumfängen nicht sinnvoll.

DISKUSSION

Die klinischen Beobachtungen über die Wirkungen der intravenösen Applikation von Biperiden mit kurzfristigen Verwirrheitszuständen, Mattigkeits- und Benommenheitsgefühl stehen in Übereinstimmung mit früheren Mitteilungen von Keller (1956) sowie Gerstenbrand & Tschabitscher (1958). Steinbrecher (1958) und Matiar-Vahar (1961) machten entsprechende Beobachtungen bei oraler Applikation, wobei die Kranken mit einer cerebralen Arteriosklerose und Herzinsuffizienz besonders empfindlich zu sein scheinen. Im eigenen Krankengut reagierten die Kranken mit Verwirrheitszuständen in der Vorgeschichte, die jedoch zum Untersuchungszeitpunkt primär voll orientiert waren, am ehesten pathologisch. Dosen von 10 mg Biperiden i. v. lösten fast sicher einen Verwirrheitszustand aus, der nicht über Kreislaufregulationsstörungen zu erklären ist. Auch im Tierversuch wirken anticholinerge Substanzen einer Blutdrucksenkung eher entgegen (Haas & Klavohn, 1955).

Bei den psychomotorischen Prüfungen dokumentiert sich ein leistungsmindernder Effekt unmittelbar nach Beendigung der Infusion auch bei den Kranken, die zu keinem Zeitpunkt desorientiert waren. Die Leistungen fallen unter das Niveau des medikamentenfreien Zustandes. Ähnliche Phänomene, wenn auch deutlich geringer ausgeprägt und ohne daß es je zu exogenpsychotischen Erscheinungen kam, haben wir nach Applikation von Adamantylaminsulfatinfusionen (PK-Merz®) beobachten können (Jacobi et al., 1972). Ebenso wie die feinmotorischen Leistungen waren auch die Reaktionszeiten (einfache und komplexe) zunächst verlängert, im Gegensatz zu den Verläufen nach Placebo- und L-Dopa-Infusionen (Schneider et al., 1972). Während also die feinmotorischen Leistungen zunächst absinken und sich auch im weiteren Verlauf nicht über die Placeboeffekte hinaus verbessern, kommt es bei einfachen motorischen Leistungen, die eher vom Antrieb abhängig sind, wie z. B. dem 2-Punkt-Tapping, zu einer zunehmenden Verbesserung der Leistungen ohne einen oder nur sehr geringfügigen Abfall unmittelbar nach der Infusion. Beim Sägemusternachzeichnen, u. a. ein Tremormaaß, nimmt trotz steigender Fehlerzahl, der benötigte Zeitaufwand ab. Unseres Erachtens zeichnet sich hier ein stimulativer Effekt ab, der sich mit Hilfe der entsprechenden Tests wie Farbpyramidentest und Befindlichkeitsskala zusätzlich untermauern läßt. Trotz der Abnahme der motorischen Leistungen, verbunden mit einem Mattigkeitsgefühl bei einer Reihe von Patienten, verbessern sich Stimmung und Antriebslage. Ähnlich wie nach intravenöser Gabe von L-Dopa lassen sich diese Effekte noch vor dem Auftreten von kinetischen Effekten beobachten. Der Substanz muß danach, wie auch nach den eingangs erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen zu erwarten war, ein eigenständiger Effekt auf Stimmung und Antrieb zugesprochen werden. Das entspricht einerseits Beobachtungen, die bei oraler Langzeitbehandlung von Parkinsonkranken gemacht wurden, und in denen auf den stimmungsaufhellenden, aktivierenden, sogar euphorisierenden Effekt der

Substanz hingewiesen wurde (Bippus, 1959; Brandt & Brandt, 1955; di Cristo et al., 1963; Druen, 1959; Keller, 1956; Lerner, 1960; Lienan, 1956; Lustig, 1955; Mayer, 1957; Schwarz & Siebenhaar, 1955), andererseits auch Beobachtungen an endogen-psychotischen Kranken, die Biperiden allein oder als Zusatzmedikament bei der üblichen psychopharmakologischen Therapie erhielten (Flügel, 1959; de Gispert Bosque, 1970; Rosen, 1963). Wenn danach und auch unter Hinweis auf die zitierten Studien von Duvoisin et al. (1968) sowie Hughes et al. (1971) die Anwendung von Anticholinergica in der Behandlung des Parkinsonsyndroms auch weiterhin ihren Sinn haben mag, erscheint uns die intravenöse Applikation solcher Substanzen etwa zur Behandlung akinetischer Krisen beim Parkinsonsyndrom weniger geeignet als die von Muschard & Völler (1973) sowie Danielczyk (1973) empfohlene Infusionsbehandlung mit Amantadinsulfat, wenngleich auch dabei nach unseren Untersuchungen mit vergleichbaren, allerdings schwächer ausgeprägten Nebenwirkungen zu rechnen ist.

LITERATUR

- Arnfred, T., Randrup, A.: Cholinergic mechanism in brain inhibiting amphetamine-induced stereotyped behaviour. *Acta pharmacol. et toxicol.* 26, 384-394 (1968)
- Bippus, W.: Erfahrungen mit Akineton in der Behandlung des Parkinsonismus und einiger anderer neurologischer Syndrome. *Med. Klin.* 54, 1880-1882 (1959)
- Brandt, W., Brandt, G.: Zur medikamentösen Behandlung des extrapyramidalen Syndroms. Ein Beitrag zur Kombinationsmöglichkeit von Belladonna-Alkaloiden mit Akineton. *Dtsch. med. Wschr.* 80, 972-973 (1955)
- Brimblecombe, R. W., Buxton, D. A.: Behavioural actions of anticholinergic drugs. in: *Biochemical and pharmacological mechanisms underlying behaviour.* ed by P. B. Bradley and R. W. Brimblecombe. *Progr. Brain Res.* Vol. 36 p. 115-126. Amsterdam/London/New York: Elsevier Publishing Company 1972
- di Cristo, G., Piro, S., Scarpellino, F.: Akineton in der neurologischen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Parkinsonformen. *Wien. med. Wschr.* 113, 390-391 (1963)
- Danielczyk, W.: Die Behandlung von akinetischen Krisen. *Med. Welt* 24 (N.F.), 1278-1282 (1973)
- Degkwitz, R.: Die konservative Therapie der Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 31, 329-378 (1963)
- Druen, M. A.: Erfahrungen mit Akineton in der ambulanten neurologischen Praxis. *Münch. med. Wschr.* 101, 421-422 (1959)
- Duvoisin, R., Barret, R., Schear, M., Hoehn, M., Yahr, M.: The use of L-Dopa in parkinsonism. in: F. J. Gillingham, I. M. L. Donaldson (Hrsg.): *Third Symposium on Parkinson's disease.* p. 185-192. Edinburgh & London: E. & S. Livingstone Ltd. 1969
- Fibiger, H. C., Lynch, G. S., Cooper, H. P.: A biphasic action of central stimulation on behavioural arousal in the rat. *Psychopharmacologia (Berl.)* 20, 366-382 (1971)

- Fischer, P.-A., Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H.: Verlaufsuntersuchungen während der L-Dopa-Therapie des Parkinsonsyndroms. *Pharmakopsychiat.* 4, 136-148 (1971)
- Flügel, F.: Die medikamentöse Therapie der endogenen Psychosen. *Nervenarzt* 30, 241-245 (1959)
- Gerstenbrand, F., Tschabitscher, H.: Erfahrungen mit dem Antiparkinsonmittel Akineton. *Wien. Klin. Wschr.* 70, 261-264 (1958)
- de Gispert Bosque, A.: Accion clinica del Biperiden y su repercusion sobre el metabolismo de la serotonina. *Med. clin. (Barcelona)* 52, 341-347 (1970)
- 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 décarboxylase (II). *Rev. neurol.* 123, 297-319 (1970)
- Haas, H., Klavehn, W.: Über 3- Piperidino - 1 - phenyl - 1-bicycloheptenylpropanol - (1) (Akineton). *Arch exper. Path. u. Pharmacol.* 226, 18-35 (1955)
- Hornykiewicz, O.: Biochemical and pharmacological aspects of akinesia. in: J. Siegfried (Hrsg.): *Parkinson's disease*, Vol. 1: Lead of statement. Bern, Stuttgart, Vienna: Hans Huber 1972
- Hughes, R.C., Polgar, J.G., Weightman, D., Walton, J.N.: Levodopa in Parkinsonism: the effects of withdrawal of anticholinergic drugs. *Brit. med. J.* 1971, 2, 487-491
- Jacobi, P., Maxion, H., Schneider, E., Fischer, P.-A.: Kurzzeiteffekte von Adamantylaminsulfat-Infusionen bei Parkinsonkranken. *Pharmakopsychiat.* 5, 313-322 (1972)
- Keller, H.: Akineton, ein neues Mittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, zugleich ein Beitrag zur objektiven Wirkungskontrolle. *Mtschr. Psychiat. Neurol.* 132, 13-23 (1956)
- Lerner, Ph.F.: Use of Biperiden hydrochloride in Parkinson's disease. *South. Med. J.* 53, 465-467 (1960)
- Lienau, C.: Neue Wege in der Behandlung des Parkinsonismus. *Die Medizinische I*, 391-393 (1953)
- Lustig, B.: Über Erfahrungen mit Akineton bei postencephalitischem Parkinsonismus. *Med. Klinik* 50, 1106-1107 (1955)
- Matiar-Vahar, H.: Über eine durch Akineton ausgelöste Psychose schizophrener Prägung. *Nervenarzt* 32, 473-475 (1961)
- Mayer, K.: Eigene Erfahrungen zur Therapie des postencephalitischen Parkinsonismus. *Landarzt* 33, 613-614 (1957)
- Muscard, F., Völler, G.W.: Wirksamkeit von Amantadinsulfat als Infusionslösung bei der Behandlung des Parkinsonsyndroms. *Med. Welt* 24, 183-184 (1973)
- Rosen, A.: Medikamentös bedingter Parkinsonismus und seine Behandlung mit Akineton. *Therap. Umschau* 20, 9-12 (1963)
- Scheel-Krüger, J.: Central effects of anticholinergic drugs measured by the apomorphin gnawing test in mice. *Acta pharmacol. et toxicol.* 28, 1-16 (1970)

- Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H., Fischer, P.-A.: Neuropsychologische und elektromyographische Untersuchungen zur psychotropen Kurzzeitwirkung von L-Dopa. Pharmakopsychiat. 5, 120-128 (1972)
- Schwarz, D., Siebenhaar, Ch.: Eine neue medikamentöse Behandlung des Parkinsonismus. Med. Klinik 50, 1473-1774 (1955)
- Steinbrecher, W.: Akinetonpsychosen. Dtsch. med. Wschr. 83, 1399-1400 (1958)
- Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Shear, M.J., Barret, R.E., Hoehn, M.M.: Treatment of Parkinsonism with Levodopa. Archives of Neurol. 21, 343-354 (1969)

Prof. Dr. E. Schneider
Dipl. Psych. Dr. P. Jacobi
Prof. Dr. H. Maxion
Prof. Dr. P.-A. Fischer
Klinikum der J.W. Goethe Universität
Abteilung für Neurologie
D-6000 Frankfurt/M. 71
Schleusenweg 2-16
Bundesrepublik Deutschland