Nervenarzt 44, 428—433 (1973)
© by Springer-Verlag 1973

Ergebnisse und Kasuistik

Quantitative Testmethoden zur Objektivierung des Effekts einer L-Dopa Langzeittherapie beim Parkinson-Syndrom

F. Gerstenbrand, J. Grünberger und H. Schubert

Neurologische Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner) und Psychiatrische Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. P. Berner)

I. Einleitung

L-Dopa nimmt heute in der Parkinson-Behandlung eine zentrale Stellung ein. Trotzdem sind in der breiten Anwendung dieser Substanz noch Grenzen gesetzt. Die Schwierigkeiten der anfänglich nur parenteral möglichen Applikation wurden nach Feststellung der auch peroralen Wirksamkeit (Barbeau *et al.*, 1961; Gerstenbrand *et al.*, 1963) überwunden. Die von Cotzias (1967) und später von Yahr (1968) eingeführte drastische Dosiserhöhung verhalf der peroralen Anwendung zum Durchbruch. Die Erfahrungen der letzten 4 Jahre zeigten, daß jedoch durch die Verminderung der Tagesdosis der therapeutische Effekt befriedigend blieb, die Nebenerscheinungen geringer wurden. Ein festes Dosierungsschema kann aber nicht angegeben werden, jeder Fall benötigt eine individuelle Einstellung. Entscheidende Kriterien dafür sind Wirkungsgrad und Nebenerscheinungen. Letztere sind zum Teil als „Überschußeffekt" zu werten und verlangen häufig eine Verringerung der Tagesdosis, mitunter auch den Abbruch der Behandlung. Andere Nebenerscheinungen hängen von der individuellen Reaktion des Patienten auf die zugeführte Substanz bzw. deren galenische Zubereitung ab.

Die Beurteilung des Wirkungseffektes ist von der klinischen Besserung des Krankheitsbildes und der Verträglichkeit der Substanz abhängig. In der Beurteilung beider Faktoren werden im allgemeinen neben laufenden neurologischen Kontrollen genormte Ratinglisten verwendet. Die gebräuchlichste ist die Webster-Ratingscale, die durch Selbsteinschätzungsskalen ergänzt wird. Eine zusätzliche Bewertung des Therapieeffektes ist nach unseren Erfahrungen (Gerstenbrand *et al.*, 1972) durch die Verwendung psychologischer Testuntersuchungen möglich.

Im folgenden soll über die Möglichkeiten einer genaueren Beurteilung des Therapieeffektes eines L-Dopa-Präparates, zur Verwendung kam Cerepar®[1], mittels psychologischer Testuntersuchungen berichtet werden. Weiters wird eine besondere Applikationsform dieses Medikamentes besprochen.

II. Methodik

23 Patienten mit einem Parkinson-Syndrom verschiedener Ausprägung und unterschiedlicher Ätiologie (13 Frauen und 10 Männer) wurden auf das L-Dopa-Präparat Cerepar® eingestellt. Bei 20 davon wurden neben den klinisch-neurologischen Kontrollen und der Erfassung der Veränderungen mit Hilfe von Rating-Bögen psychologische Testuntersuchungen durchgeführt. Außerdem erfolgte bei 12 Patienten die Umstellung von einem anderen Dopa-Präparat auf die magensaftresistente Form des Cerepars®. Über diese Behandlungsergebnisse und biochemischen Untersuchungen im Serum und Liquor wird in einer weiteren Arbeit gesondert berichtet.

Klinische Untersuchungen

Die Abschätzung des Behandlungsverlaufes erfolgte mit 3 Methoden:

1. Klinische Beurteilung durch laufende neurologische Kontrollen

23 Patienten wurden stationär aufgenommen und vor ihrer Einstellung auf das L-Dopa-Präparat einer genauen Durchuntersuchung unterzogen. Neben der klinischen internen Untersuchung mit besonderem Schwergewicht auf der Erfassung kardiovasculärer Störungen und einem genauen blutchemischen Status wurde ein Elektrencephalogramm sowie eine Untersuchung der Aminosäuren im Liquor vorgenommen, worüber noch zu berichten sein wird. Von einer L-Dopa-Behandlung ausgeschlossen wurden Patienten mit deutlichen Zeichen einer Arteriosclerosis cerebri, nicht stabilisiertem Hochdruck, Niereninsuffizienz, schweren Magendarmstörungen und Leberschäden. Eine Auswahl hinsichtlich des Schweregrades des Parkinson-Syndroms sowie dem Vorherrschen eines besonderen Symptoms wurde nicht vorgenommen. Auch Fälle mit ausgeprägtem Tremor als Hauptsymptom wurden in die Behandlung aufgenommen.

Bei 15 Patienten wurde vor der L-Dopa-Einstellung ein Vorbehandlungsversuch mit Symmetrel® durchgeführt. Nach eigener Erfahrung erlaubt das Ansprechen auf Amandatinhydrochlorid einen Rückschluß auf die günstige Wirkung der L-Dopa-Behandlung (Gerstenbrand *et al.*, 1971). Patienten, die nach Amandatinmedikation Nebenerscheinungen, insbesonders paranoid-halluzinatorische Bilder, entwickeln, sollten von einer L-Dopa-Behandlung ausgeschlossen werden. Eine nachfolgende L-Dopa-Therapie läßt mit großer Wahrscheinlichkeit gleiche, allerdings wesentlich stärker ausgeprägte Nebenerscheinungen erwarten.

Die klinische Beurteilung des Behandlungseffektes wurde auf Grund der Krankenblatteintragungen durchgeführt. Neben den Hauptsymptomen Akinese, Rigor und Temor wurden die vegetativen Symptome und in einer psychiatrischen Exploration Antrieb, emotionelle Reaktionen und Stimmungslage beurteilt. Außerdem erfolgte die Registrierung aller Zwischenfälle und Nebenerscheinungen.

2. Die Webster-Rating-scale

Die 10 wichtigsten Symptome des Parkinson-Syndroms sind in vier Schweregrade eingestuft. 0 kennzeichnet das Nichtvorhandensein, 4 die schwerste Ausprägung.

3. Die Selbsteinschätzungsskala

25 verschiedene Items erfassen die Behinderung des Patienten im täglichen Leben, 8 davon betreffen die Stimmungslage.

4. Psychologische Testmethoden (psycho-diagnostische Testbatterie)

a) Motorischer Test nach Grünberger. Der Proband hat innerhalb von 15 sec möglichst viele Punkte in abgegrenzte Felder, zuerst mit der rechten, dann mit der linken Hand, zu setzen. Verwendet wird ein genormter Vordruck mit 100 Kästchen von 5×10 mm Fläche, die in einer Reihe von 10 Zeilen untergebracht sind (Abb. 1a, b). Gewertet wird neben der Anzahl der applizierten Punkte auch die exakte Plazierung. Die Durchschnittswerte normaler Probanden liegen bei 47,2 rechts und bei 39,5 links Rohpunkten. Der motorische Test prüft die psychomotorische Koordination und die sensomotorischen Fähigkeiten (Grünberger *et al.*, 1967; Gerstenbrand *et al.*, 1972). Es können mit Hilfe dieses Tests Hinweise auf den Antrieb beziehungsweise auf den Grad der Akinese gewonnen werden. Die Plazierung der Punkte erlaubt auch eine Beurteilung des Tremorgrades.

b) Durchstreichtest nach Brickenkamp (d 2-Test). Bei diesem Test wird die Gesamtzahl der durchgestrichenen Buchstaben und die Gesamtzahl der Minusfehler nach einer Transponierung in Standardwerte bewertet (Abb. 2a, b). Erfassen läßt sich die Aufmerksamkeitsbelastbarkeit und im weiteren Sinn die Konzentrationsfähigkeit.

---

1 Das Medikament wurde uns von der Firma Ludwig Merckle G.m.b.H., A-1120 Wien, zur Verfügung gestellt, wofür wir hiermit bestens danken.

wurde versucht, geeignete arbeitstherapeutische Rehabilitationsmöglichkeiten einzurichten und es wurde schließlich versucht, die Meinungen und Wünsche der Patienten in Gruppengesprächen zu erfragen und — wenn möglich — auch zu berücksichtigen.

In diesen größeren Zusammenhang gestellt hat sich die Brauchbarkeit des „token economy system" sicherlich erwiesen.

Anhang

Belohntes Verhalten

(Wie man sich Münzen verdient)

1. Durch regelmäßiges Arbeiten (im Arbeitsraum auf der Station, in der Beschäftigungstherapie, in den Arbeitstherapieräumen auf dem Gutshof, in der Gärtnerei, auf der Station usw.)	
a) Putzarbeiten im Haus, Arbeiten im Aufenthaltsraum, Beschäftigungstherapie, Hilfeleistungen	2 Münzen/Std
b) Arbeiten im Arbeitsraum auf der Station	3 Münzen/Std
c) Arbeitstherapie in A/2, F/4, im Wirtschaftsgebäude, auf dem Gutshof, in der Gärtnerei usw.	4 Münzen/Std
2. Rechtzeitig aufstehen, sich waschen, sich rasieren und das eigene Bett machen	1—3 Münzen
3. Ein Bett beziehen	1 Münze
4. Nach eigenem Bad die Badewanne säubern	2 Münzen
5. Schuhe putzen (je Paar)	1 Münze
6. Auf gepflegtes Aussehen achten (gekämmt, sauber angezogen usw.)	1 Münze
7. Sich um andere Patienten kümmern (beim Aufstehen, Anziehen und Essen helfen; mit ihnen spielen usw.)	1 Münze
8. Abends im Schlafanzug im Bett liegen	1 Münze
9. Hilfeleistungen und Besorgungen (z. B. Fegen, Bohnern, Türen abwischen, Aschenbecher leeren, Blumen gießen, Knöpfe annähen usw.) Je nach Zeitaufwand	1—3 Münzen
10. Am Gruppengespräch teilnehmen	2 Münzen
11. Am Sport oder an der Gymnastik teilnehmen. Je nach Dauer	1—3 Münzen

Literatur

Atthowe, J. M., Krasner, L.: J. abnorm. soc. Psychol. **73**, 47 (1968).
Ayllon, T.: Behav. Res. Ther. **1**, 53 (1963).
Ayllon, T., Azrin, N. H.: J. exp. Anal. Behav. 8, 357 (1965).
Ayllon, T., Azrin, N. H.: The token economy, a motivational system for therapy and rehabilitation. New York: 1968.
Ayllon, T., Haughton, E.: J. exp. Anal. Behav. **5**, 343 (1962).
Ayllon, T., Haughton, E.: Behav. Res. Ther. **3**, 1 (1965).
Ayllon, T., Michael, J.: J. exp. Anal. Behav. **3**, 323 (1959).
Bruce, M.: Amer. J. Nursing **8**, 1799 (1966).
Cohen, R.: Behav. Res. Ther. **10**, 69 (1972).
Davison, G. C.: ‚Appraisal of behavior modification techniques with adults in institutional settings' . In: Franks, C. M.: Behavior therapy. Appraisal and status. New York: 1969.
Eysenck, H.-J., Rachman, S.: Neurosen — Ursachen und Heilmethoden. Berlin: 1970.
Gericke, O. L.: Psychiat. Stud. Proj. **3**, 2 (1965).
Gripp, R. F., Magaro, P. A.: Behav. Res. Ther. **9**, 137 (1971).
Haase, H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. Düsseldorf: 1969.
Heap, R. F.: J. abn. Psychol. **76**, 349 (1970).
Kanfer, F. H., Phillips, J. S.: Learning foundations of behavior therapy. New York: 1970.
Kopf-Mehnert: Möglichkeiten der Verhaltensmodifikation bei chronisch schizophrenen Kranken. Vortrag gehalten auf der 3. Tagung der GVT 1971.
Krasner, L.: Assessment of token economy programmes in psychiatric hospitals. In: Porter, R., The role of learning in psychotherapy. London: 1968.
Lindsley, O. R.: Psychiat. Res. Rep. **5**, 118 (1956).
Lindsley, O. R., Skinner, B. F.: Amer. J. Psychol. **9**, 419 (1954).
Lloyd, K. E., Abel, L.: Behav. Res. Ther. **8**, 65 (1970).
Lorr, M.: J. clin. Psychol. **14**, 241 (1960).
Lorr, M.: The psychotic reaction profile. Beverly Hills: 1961.
Meyer, V., Chesser, E. S.: Verhaltenstherapie in der klinischen Psychiatrie. Stuttgart: 1971.
Premack, D.: Psychol. Rev. **66**, 219 (1959).
Psychiatrisches Landeskrankenhaus Reichenau: Jahresbericht für das Jahr 1970.
Psychiatrisches Landeskrankenhaus Reichenau: Jahresbericht für das Jahr 1971.
Reynolds, G. S.: A primer of operant conditioning. Glenview, Ill.: 1968.
Schaefer, H. H., Martin, P. L.: Psychol. Rep. **19**, 1147 (1966).
Skinner, B. F.: The behavior of organisms. New York: 1938.
Steffy, R. A.: Canad. psychiat. Ass. J. **14**, 59 (1969).
Ullman, Krasner, L.: Case studies in behavior modification. New York: 1965.
Wing, J. K., Brown, G. W.: Institutionalism and schizophrenia. Cambridge: 1970.
Winkler, R. C.: J. appl. Behav. Anal. **3**, 47 (1970).
Winkler, R. C.: Behav. Res. Ther. **9**, 81 (1971).

Dirk Lorenzen
Dipl.-Psych.
Psychiatr. Landeskrankenhaus
D-7102 Weinsberg-Weißenhof
Bundesrepublik Deutschland

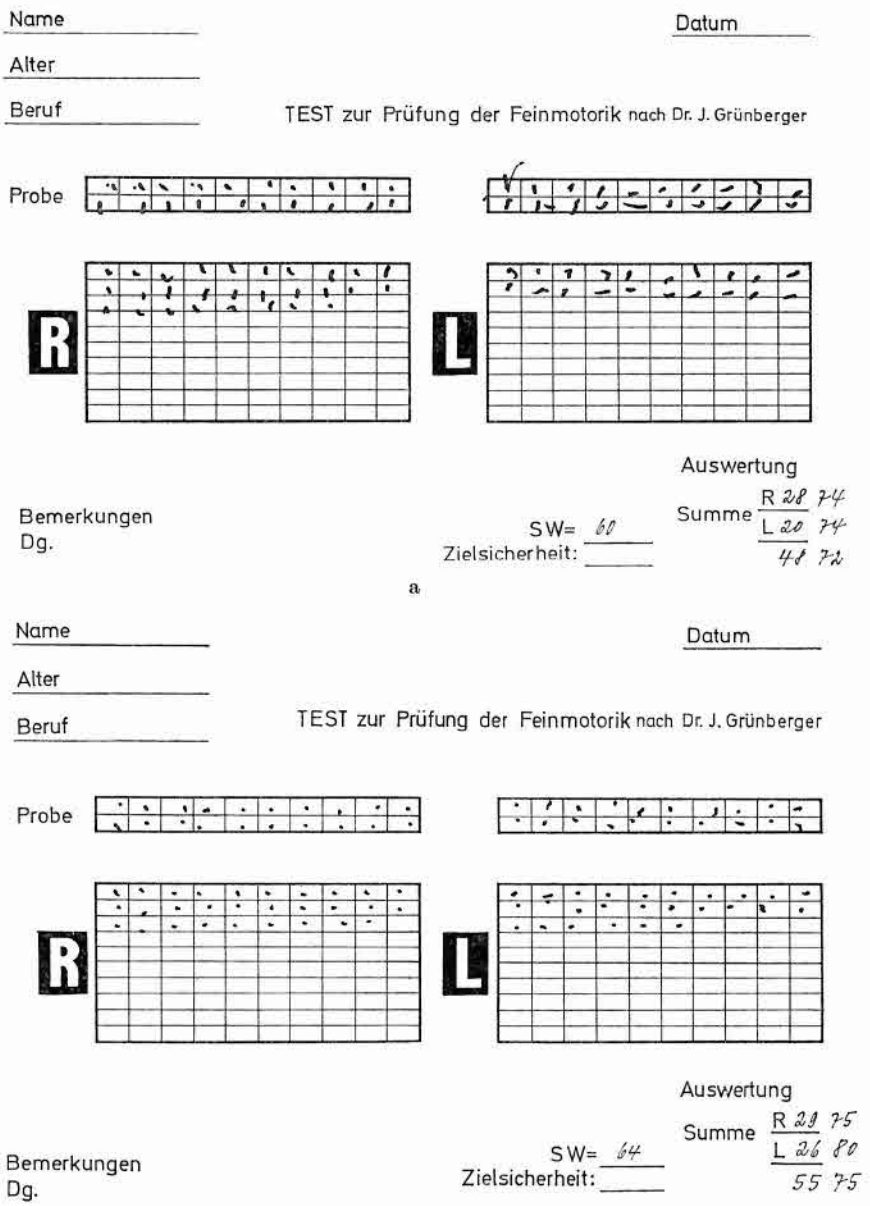


Abb. 1a u. b. Test zur Prüfung der Feinmotorik. Patient K. L., 67 Jahre. Paralysis agitans mittlerer Ausprägung mit deutlichem Tremor. a Vor der Einstellung auf Cerepar; b nach Therapie mit Cerepar, 2000 mg täglich, Kontrolle 24 Tage nach Behandlungsbeginn. Zunahme der Mengenleistung, Besserung der Treffsicherheit

c) Test zur Prüfung des Zahlengedächtnisses (nach Arnold-Kohlmann). Vom Probanden müssen 10 vorgesprochene, zweistellige Zahlen aus dem Gedächtnis reproduziert werden. Damit können mnestische Funktionsgruppen geprüft und Hinweise auf die Hirnleistung gewonnen werden.

d) Zahlensymboltest (Subtest aus dem Hamburg-Wechsler-Test). Im Versuch wird die Assoziation gewisser Symbole mit anderen gefordert. Die erreichten äquivalenten Werte werden in Standardwerte umgerechnet. Für jeden Wertpunkt sind die Altersmittelwerte festgelegt. Mit diesem Test läßt sich die assoziative Beweglichkeit und die visuelle Lern- und Merkfähigkeit prüfen. Der Grad des Assoziationsantriebes gilt auch als Maßstab der intellektuellen Fähigkeiten. Beim Parkinson-Syndrom läßt sich die Akinese, aber auch die emotionelle Reaktionsbereitschaft abschätzen.

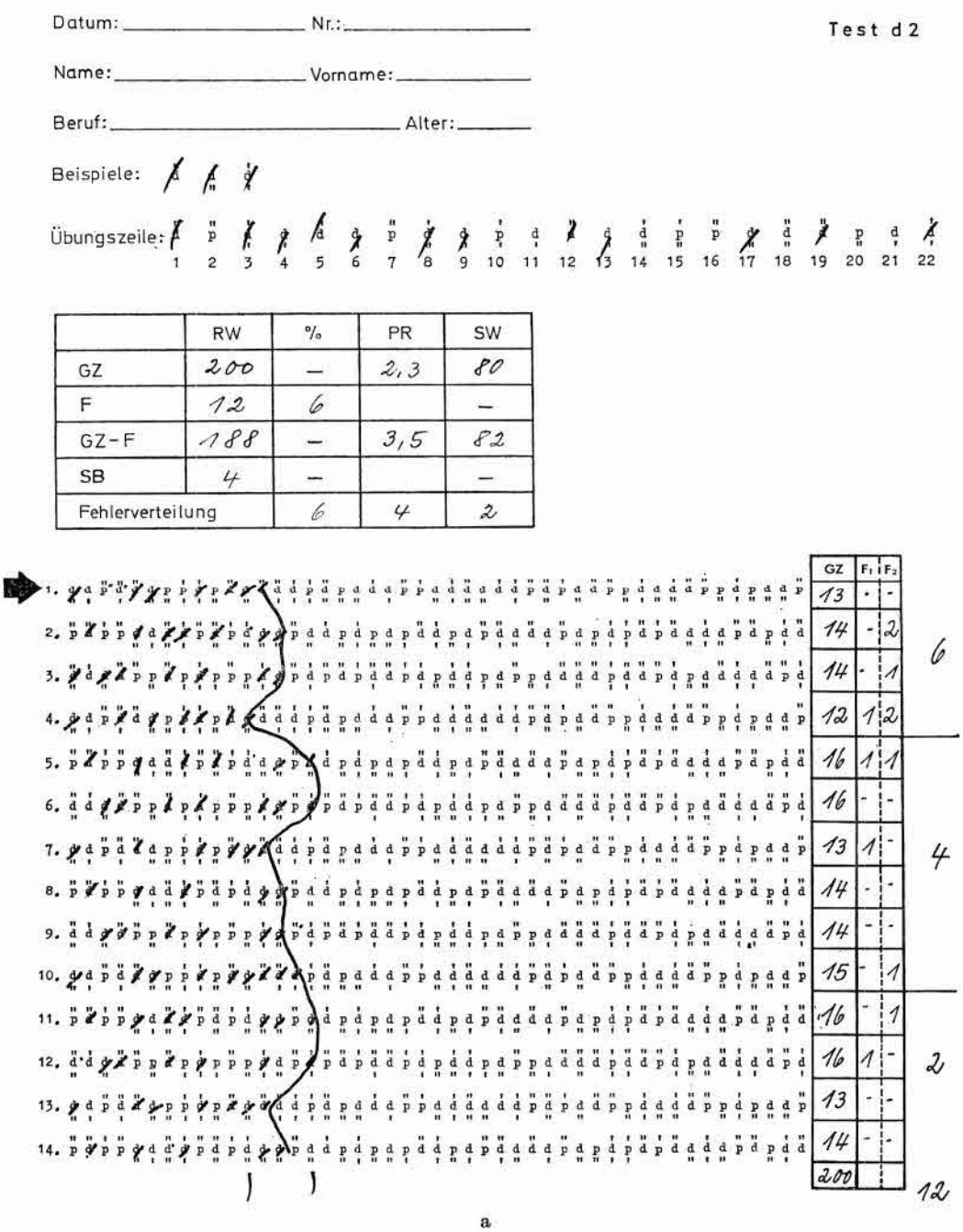
e) Buchstabendurchstreichtest nach Grünberger. Hier müssen möglichst schnell 47 vorgeschriebene Buchstaben durchgestrichen werden, und zwar zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand. Die benötigte Zeit wird mit Normwerten verglichen (rechts 18 sec, links 21 sec). Geprüft wird damit der Bewegungsablauf, die Geschwindigkeit und die Beweglichkeit selbst. Beim Parkinson-Syndrom ist damit ein Rückschluß auf den Tremor, die Akinese und und auf den Rigor möglich.

f) Bourdon-Test. Dieser Test prüft die Aufmerksamkeitszuwendung und die Konzentration. Er wurde nach Grünberger (1967) modifiziert, die Aufgabe besteht darin, daß der Patient die Buchstaben A, N, E, Y aus einer Reihe von zufällig angeordneter Buchstaben in einer Zeitgrenze von 4 min durchzustreichen hat.

Bei jedem der untersuchten 20 Patienten wurde die Testbatterie im Leerversuch und nach Erreichen eines vorläufig optimalen Einstellungseffektes durchgeführt. Während des weiteren Behandlungsverlaufes erfolgten 1—2 Kontrollversuche. Die Differenz zwischen dem Leerversuch und dem 1. Versuch wurde in Prozenten ausgedrückt und die Testergebnisse mittels des t-Testes, mitunter auch des z-Testes auf Signifikanz untersucht.

III. Behandlungsergebnisse

Bei den 23 untersuchten Fällen handelte es sich in 18 Fällen um eine Paralysis agitans, 3 Patienten litten an einem



a

Abb. 2a u. b. Test zur Prüfung der Aufmerksamkeitsbelastbarkeit. Patientin M. W., 68 Jahre, Paralysis agitans mittlerer Ausprägung mit leichtgradigem Tremor. a Vor der Einstellung auf Cerepar

postencephalitischen Parkinson-Syndrom und bei einem Patienten lag eine Parkinsonsymptomatik nach einem traumatischen apallischen Syndrom vor. In 8 Fällen der 1. Gruppe fanden sich außerdem Symptome einer Arteriosclerosis cerebri leichter Ausprägung. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe betrug 55,8 Jahre, der jüngste Patient, ein Mann, war 31 Jahre alt, der älteste, ebenfalls ein Mann, 76 Jahre. Nur 2 der 23 Patienten waren nicht vorbehandelt, alle übrigen hatten über mehr oder weniger lange Zeit konventionelle Antiparkinsonmedikamente (Aturban®, Akineton® etc...) eingenommen. Eine 69jährige Frau mit postencephalitischem Parkinson-Syndrom war außerdem über 35 Jahre lang auf Atropin eingestellt gewesen. Wie schon vorher erwähnt, war bei 15 Patienten die Einstellung durch einen Vorversuch mit Symmetrel® eingeleitet, der sich bei 4 Patienten über mehrere Wochen erstreckte.

Das L-Dopa-Präparat Cerepar® stand uns in einer Dosierung von 250 und 500 mg einer normal resorbierbaren und einer magensaftresistenten Form zur Verfügung.

Die Dosissteigerung erfolgte von einer Ausgangsdosis zu 500 mg um jeweils 500 mg im Abstand von 3—5 Tagen bis zur Erreichung des vollen Wirkspiegels. Nur bei einem Patienten, der schon erwähnten 69jährigen Frau mit postencephalitischem Parkinson-Syndrom, wurde die Einzeldosis von 250 mg verwendet. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug 2000 mg, die niedrigste 750 mg, die höchste 3500 mg.

Von den 23 Patienten zeigten nach der freien klinischen Beurteilung des Behandlungseffektes 4 einen ausgezeichneten, 14 einen guten und 4 Patienten befriedigenden Erfolg. Eine Patientin verstarb an einer interkurrenten Pneumonie 5 Tage nach Behnndlungsbeginn. Von den 4 Patienten mit ausgezeichnetem Behandlungserfolg waren 3 als mittelschwer,

Datum: _____ Nr.: _____ Test d 2

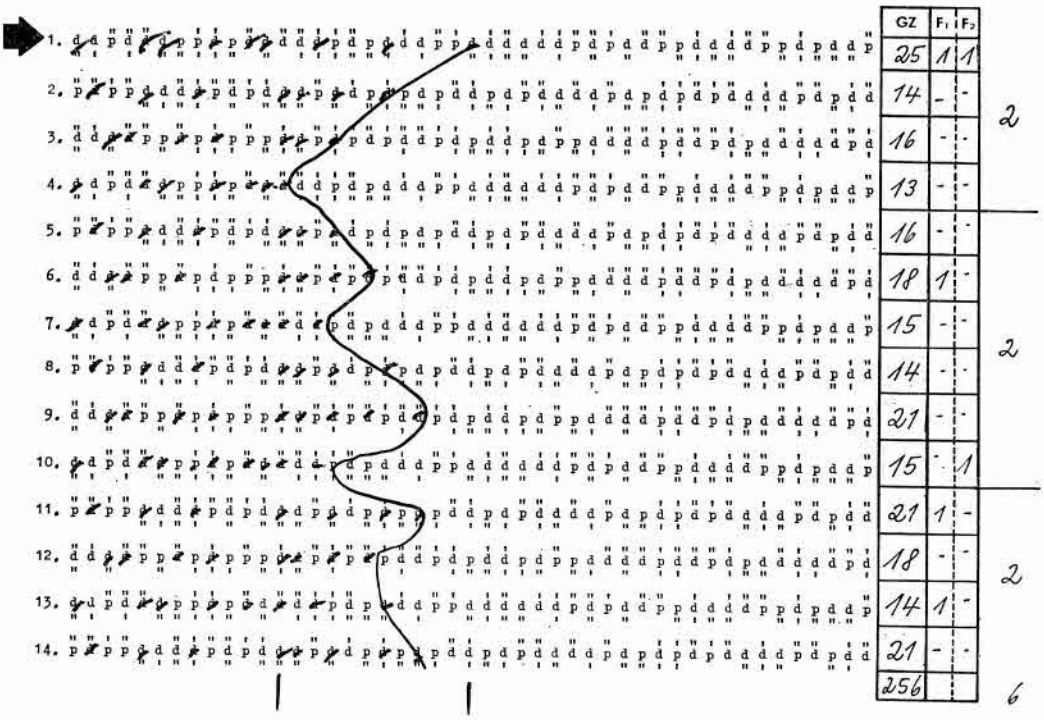
Name: _____ Vorname: _____

Beruf: _____ Alter: _____

Beispiele:

Übungszeile:

	RW	%	PR	SW
GZ	256	-	8,1	86
F	6	2,3		-
GZ-F	250	-	15,9	90
SB	11	-		-
Fehlerverteilung		2	2	2



b

Abb. 2b nach Therapie mit Cerepar, 2500 mg täglich, 36 Tage nach Behandlungsbeginn. Zunahme der quantitativen Maßzahlen (209:297) sowie der qualitativen Merkmale (Abnahme der Fehler, 38%:26%)

einer als leicht einzustufen. Die Tagesdosis lag einheitlich bei 2000 mg L-Dopa. Nennenswerte Nebenerscheinungen waren nicht aufgetreten, 2 der 4 Patienten erhielten sofort das magensaftresistente Präparat. Von den 14 Patienten mit gutem Behandlungserfolg waren 10 als mittelschwer und 4 als leicht einzustufen. An Nebenerscheinungen traten in 3 Fällen Dyskinesien auf, Nausea und Erbrechen wurden von 8 Patienten berichtet, Appetitverlust und Obstipation klagetn 4 der Behandelten. Die Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes besserten sich nach Umstellung auf das magensaftresistente Präparat in 4 Fällen bzw. verschwanden in 6 der insgesamt 8 Fälle. Eine Nebenwirkung von seiten des Herz-Kreislaufsystems bestand in einer initialen Hypotonie bei 2 Patienten, die sich aber durchwegs entweder von selbst oder nach Gabe milder blutdrucksteigernder Medikamente stabilisierte.

An Nebenwirkungen waren Dyskinesien in einer relativ geringen Zahl und mäßiger Intensität aufgetreten, ohne daß die Behandlungsergebnisse dadurch wesentlich beeinträchtigt wurden. Die Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darmtraktes konnten durch die Verwendung eines magensaftresistenten L-Dopa-Präparates erheblich vermindert werden.

Das nur befriedigende Ergebnis bei den restlichen 4 Patienten ist darauf zurückzuführen, daß bei der freien klinischen Beurteilung sich zwar der Rigor etwas besserte, jedoch der Tremor unverändert bestehen blieb, während die Akinese ebenfalls eine Besserung zeigte. Bei allen 4 Fällen war allerdings der Tremor im Vordergrund der Parkinson-Symptomatik gestanden.

Die Beurteilung des Behandlungserfolges an Hand der Webster-Rating-scale läßt sich aus Tabelle 1 ersehen. Bei keinem der 23 Patienten kam es danach zu einer Verschlechterung

Tabelle 1. Ergebnisse der Webster-Rating-scale

Symptom	Unverändert	Gebessert	Gesamtzahl der Symptomträger	Signifikanz χ^2
Bradykinese, Akinese	9	9	18	0,0
Rigor	6	11	17	1,4705
Haltung	7	8	15	0,0666
Mitschwingen der OE	5	13	18	3,555 s s
Gang	5	12	17	2,882 s
Tremor	8	8	16	0,0
Facies	7	10	17	0,5294
Seborrhoe	4	4	8	0,0
Sprache	9	8	17	0,5882
Selbständigkeit	4	12	16	4,000 s s

einzelner Symptome. Die Beurteilung erfolgte an Hand des χ-Quadrat-Testes. Es konnte jedoch lediglich bei 3 Symptomen eine Besserung innerhalb des 5%-Niveaus festgestellt werden. An Hand der Selbsteinschätzungsskala ergab sich, daß bei allen 23 Parkinson-Patienten der Gruppe eine Besserung festzustellen war. Die Besserung konnte an Hand der laufenden Kontrollisten längere Zeit verfolgt werden und überdauerte auch die bei 5 der Patienten aufgetretene euphorische Stimmungslage.

Die psychologische Testuntersuchung erbrachte die in Tabelle 2 aufgenommenen Resultate (Tabelle 2).

Im motorischen Test nach Grünberger zeigte sich eine Anhebung der Leistung der rechten und auch der linken Hand, dem 5%-Niveau entsprechend. Auch der d-2-Test nach Brikkenkamp zeigte eine Leistungssteigerung, die auf dem 5%-Niveau signifikant war, sowie einen Anstieg der Aufmerksamkeitszuwendung. Die Gesamtzahl der Minusfehler war in beiden Bereichen gesunken. Nicht signifikant gebessert zeigten sich die Rohwerte der Fehlerprozente und die Fehlerverteilung (s. Abb. 1a, b).

Im Arnold-Kohlmannschen Zahlengedächtnistest ergab sich zwar ebenfalls eine Besserung. Es konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Hingegen war die Leistungssteigerung im Zahlensymboltest auf dem 1%-Niveau signifikant.

Aus dem Buchstabendurchstreichtest ergab sich, daß keine Besserung der Intensität der Bewegungsabläufe eingetreten war.

Im Bourdon-Test ergab sich in der Gegenüberstellung im 1. und 2. Versuch eine signifikante Zunahme der Mengenleistung auf dem 5%-Niveau. Es ist also eine deutliche Besserung der Konzentrationsfähigkeit faßbar.

IV. Diskussion

Bei der Auswertung der Ergebnisse der 23 Patienten mit einem Parkinson-Syndrom, die eine perorale Langzeit-Dopa-Therapie erhielten, fällt die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Webster-Rating-scale und den anderen Beurteilungsmethoden auf. Obwohl die Webster-scale bei der Prüfung von Antiparkinson-Medikamenten eine weite Anwendung findet, besitzt sie doch wesentliche Mängel, die sich in folgenden Punkten zusammenfassen lassen:

1. Abhängigkeit von dem jeweiligen Untersucher, wie sie bei jeder Score-Methode besteht.
2. Einteilung in 4 Schweregrade, die sich bei einigen Symptomen (Akinese, Mitpendeln der Arme, etc.) sicher nicht in genügend sicherem Maße durchführen läßt.
3. Wesentlicher Nachteil durch die reine Querschnittserfassung des augenblicklichen Zustandes, die sich natürlich nach Tageszeit, Medikamenteneinnahme, psychische Erfassung des Patienten leicht verändert.

Die Verwendung der Webster-scale bietet somit auch gegenüber der freien klinischen Beurteilung der einzelnen Symptome keinen wesentlichen Vorteil.

Tabelle 2. Vergleichsergebnisse der psychologischen Testuntersuchungen zwischen 1. und 2. Versuch sowie Normwerte von normalen Personen

	1. Versuch				2. Versuch		Normwerte
	MW	SW	*t*-Test		MW	SW	
a) Motorischer Test nach Grünberger Motorik rechts, Standardwert	64,77	4,08	2,11	5% s	71,00	11,59	100 SW
Motorik links Standardwert	71,7	9,74	2,21	5% s	75,9	12,22	100 SW
Motorik rechts und links zusammen Standardwert	65,44	7,21	2,28	5% s	71,22	12,86	100 SW
b) Durchstreichtest nach Brickenkamp d 2-Test, Gesamtzahl Standardwert	82,55	9,81	2,81	5% s	86,33	12,30	100 SW
d 2-Test, Gesamtzahl minus Fehler Standardwert	81,55	11,09	2,14	5% s	85,03	13,02	100 SW
d 2-Test, Schwankungsbreite Rohwerte	12,11 30,9%	5,53	0,162	ns	12,33	4,09	(50%) 13
d 2-Test, Rohwerte von Fehlern (F %)	23,36 2,3	14,89	0,890	ns	19,88	9,82	(50%) 7,4
FV Fehlerverteilung I	10,66	7,12	1,66	ns	13,22	7,04	(50%)
FV Fehlerverteilung II	14,44	7,46	2,76	5% s	19,44	11,29	(50%)
FV Fehlerverteilung III	14,77	12,56	0,605	ns	13,44	7,60	(50%)
c) Zahlengedächtnis	2,44	1,73	0,756	ns	2,77	1,92	5—7
d) Zahlen-Symbol-Test	7,44	3,43	3,50	1%	6,22	2,94	7,54 SW
e) Buchstabendurchstreichtest in Sekunden rechts	44,66	12,00	1,23	ns	37,77	17,66	18 sec
Buchstabendurchstreichtest in Sekunden links	57,00	30,82	1,50	ns	49	21,50	21 sec
f) Bourdon-Test	77,00	24,3	2,12	5%	85	30,2	186,47 MW

MW=Mittelwert, SW=Standardabweichung, s=signifikant, ns=nicht signifikant.

Auffallend jedoch ist das Übereinstimmen der freien klinischen Beurteilung und der Selbsteinschätzungsskala mit den Ergebnissen der psychologischen Leistungstests. Hier konnte zwar im Buchstabendurchstreichtest und im Arnold-Kohlmannschen Zahlengedächtnistest keine signifikante Besserung nachgewiesen werden. In den anderen Testmethoden lag die Signifikanz der Besserung bei mindestens 5%.

Zusammenfassung. An Hand eines Fallmaterials von 23 Patienten mit leichten bis mittelschweren Parkinson-Syndromen werden die Behandlungsergebnisse einer peroralen L-Dopa-Langzeittherapie mitgeteilt. Der Behandlungseffekt der L-Dopa-Therapie wurde sowohl mit Hilfe der freien klinischen Beurteilung einer Selbsteinschätzungsskala und der Webster-Rating-scale als auch einer psychologischen Testbatterie durchgeführt. Die erzielten Behandlungserfolge (4 Patienten ausgezeichnet, 14 gut, 4 befriedigend) konnten durch die freie klinische Beurteilung der Selbsteinschätzungsskala und der Testbatterie ausgewiesen werden.

Die Auswertung der Webster-Rating-scale erbrachte zwar den Nachweis einer signifikanten Besserung in 3 Items, läßt damit aber keinen Rückschluß auf den Behandlungserfolg im Einzelfall zu.

Literatur

Arnold, O. H., Kohlmann, Th.: Wien. Z. Nervenheilk. **4**, 1—8 (1952).

Barbeau, A., Murphy, G. F., Sourkes, T. L.: Science **133**, 1706—1707 (1961).

Brickenkamp, R.: Aufmerksamkeitsbelastungstest. Test d-2. Göttingen: Hogrefe 1962.

Cotzias, G. C.: Brit. med. J. **1967 II**, 5555—5563.

Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Oberhummer, I.: Wien. med. Wschr. **121**, 390—391 (1971).

Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Rock, W., Oberhummer, I.: Arch. Neurol. (Chic.) (Im Druck).

Gerstenbrand, F., Pateisky, K., Prosenz, P.: Psychiat. Neurol.

Gerstenbrand, F., Pateisky, K., Prosenz, P.: Psychiat. et Neurol. (Basel) **146**, 246—261 (1963).

Grünberger, J.: Untersuchung der Aufmerksamkeit und Konzentration (Bourdon-Test). In: K. Kryspin-Exner, die offene Anstalt für Alkoholkranke in Wien-Kalksburg, S. 65—67. Wien: Brüder Hollinek, 1967.

Grünberger, J.: Klinisch-psychologische Teststudie an Alkoholkranken (Test zur Prüfung der Motorik). In: K. Kryspin-Exner: Die offene Anstalt für Alkoholkranke in Wien-Kalksburg, S. 139—154. Wien: Brüder Hollinek 1967.

Grünberger, J.: Wien. med. Wschr. **119**, 21—23 (1969).

Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener (Zahlensymboltest). Bern: H. Huber 1956.

Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Hoehn, M. M., Schear, M. J., Barett, R. E.: Trans. Amer. neurol. Ass. **93**, 56—63 (1968).

Doz. Dr. F. Gerstenbrand
Neurolog. Univ.-Klinik
A-1097 Wien
Lazarettgasse 14
Österreich

Nervenarzt 44, 434—436 (1973)
© by Springer-Verlag 1973

Zur Behandlung der Narkolepsie mit L-Dopa

Klinische Verlaufsbeobachtungen und polygraphische EEG-Nachtschlaf- und Tagesableitungen*

K. Kendel, E. Rüther, U. Beck und K. Meier-Ewert

Neurol. Univ.-Klinik Freiburg i. Br. mit Abteilung für Neurophysiologie (Direktor: Prof. Dr. R. Jung)
und Neurol. Klinik der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. A. Struppler)

Die medikamentöse Behandlung der Narkolepsie ist häufig unbefriedigend. Zwar können Schlafanfälle am Tage vorübergehend durch Amphetamin-Gaben vermindert werden, jedoch sind bei dieser Therapie Suchtgefährdung und Gewöhnung zu berücksichtigen, die eine Dauerbehandlung erschweren. Nicht minder problematisch ist die Therapie kataplektischer Anfälle. Das seit Jahren verwendete Imipramin ist nur bei einem Teil der Fälle erfolgreich. Das gemeinsame Vorkommen von Schlafanfällen und affektivem Tonusverlust ist häufig, so daß eine Kombinationstherapie erforderlich ist, die oft nicht gut vertragen wird.

Der Wirkungsmechanismus des Imipramins bezüglich der kataleptischen Anfälle ist weitgehend unbekannt. Es wird jedoch vermutet, daß die Unterdrückung des REM-Schlafes durch das Imipramin dabei eine Rolle spielt. Die Kataplexie ist als partielle REM-Schlaferscheinung am Tage aufzufassen. Nach Roth [6] finden sich bei der Kataplexie die tonischen Phänomene des REM-Schlafes (Muskelerschlaffung), während die phasischen Phänomene (rasche Augenbewegungen) meist fehlen. Es ist zu erwarten, daß sowohl durch Imipramin [5, 7, 9] als auch durch andere REM-Schlaf unterdrückende Substanzen wie Monoaminooxydasehemmer (Wyatt [11]) und Amphetamine die dissoziierten REM-Phänomene günstig beeinflußt werden.

Die narkoleptischen Schlafanfälle sind wahrscheinlich auf Störungen sowohl der REM-Schlaf- als auch der NREM-Schlafregulation zurückzuführen. Die Erfahrung lehrt, daß Imipramin wenig Einfluß auf die Schlafanfälle hat. Beim Menschen führt L-Dopa zu einer Stunden dauernden Unterdrückung von REM-Schlaf, wie es Nachtschlafuntersuchungen bei Parkinson-Patienten während L-Dopa-Behandlung (Tagesdosis 2—4 g) gezeigt haben. Außerdem hat L-Dopa einen Einfluß auf den NREM-Schlaf mit einer Unterdrükkung von Tiefschlaf und einer Normalisierung der Schlafstadiensequenz (Kendel u. Mitarb. [4]). Nach diesen Beobachtungen erschien es sinnvoll, mit L-Dopa einen Behandlungsversuch des narkoleptischen Syndroms durchzuführen. Erste Ergebnisse über einen derartigen Therapieversuch wurden von Gunne u. Mitarb. [2] bei 6 Patienten mitgeteilt. Bei einem kam es zu einem sehr günstigen Effekt bezüglich Schlafanfälle, Tonusverlust und Wachanfällen. Bei 2 der 6 Patienten mußte die Therapie wegen Kreislaufhypotonie abgebrochen werden, bei den restlichen 3 Patienten kam es zu einer Besserung des Allgemeinbefindens. Nachtschlafuntersuchungen wurden bei dieser Serie nicht durchgeführt.

Da bei der Narkolepsie ebenso wie beim Parkinson-Syndrom eine Dauerbehandlung notwendig ist, sollten die zum Teil unangenehmen Nebenwirkungen bei höherer L-Dopa Dosierung möglichst vermieden werden. Dies ist durch die Kombination dieser Substanz mit einem Decarboxylasehemmer möglich. Bei dieser Kombinationsbehandlung wird angenommen, daß das L-Dopa in den entsprechenden Neuronen des Hirnstamms angereichert wird. Die peripheren Wirkungen, insbesondere auf den Kreislauf, sind erheblich vermindert. Wir haben deshalb bei Patienten mit Narkolepsie-Syndrom eine L-Dopa-Therapie mit Decarboxylasehemmer durchgeführt. Der Therapieerfolg wurde anhand klinischer Verlaufsbeobachtungen, polygraphischer EEG-Untersuchungen am Tage und während der Nacht beurteilt.

Patientengut und Methoden

Bei 13 Patienten mit Narkolepsie im Alter von 27—57 Jahren (3 Frauen, 10 Männer) wurde ein Behandlungsversuch mit L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer durchgeführt. Das Alter der Patienten, die Dauer der Erkrankung und die Ausprägung der Symptome sowie die vorher durchgeführten Therapien sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Versuchsablauf. Nach einer gründlichen Voruntersuchung mit Anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung und Routine-EEG-Ableitung wurde zur Erfassung der Hypersomnie eine polygraphische Tagesableitung jeweils von 11—12 Uhr am Vormittag durchgeführt. Danach wurden die Patienten stationär aufgenommen, über 5 Tage alle Medikamente abgesetzt, ein Anfallskalender geführt und die laborchemischen Untersuchungen veranlaßt, die üblicherweise vor einer L-Dopa-Behandlung gemacht werden. — Am 6. und 7. Tag wurden dann die ersten 2 polygraphischen Nachtschlafregistrierungen ohne L-Dopa durchgeführt. Danach einschleichende Behandlung mit dem Versuchspräparat Ro 8-0576/7 (200 mg L-Dopa + 50 mg Decarboxylasehemmer) bis zu 3 × 1 Kapsel.

Bei einer Dosis von 2 Kapseln wurde die 3. Nachtableitung und bei der Höchst- und Erhaltungsdosis von 3 × 1 Kapsel wurde die 4. Nachtableitung durchgeführt. Unter dieser Medikation Entlassung der Patienten. 4 Wochen nach Entlassung unter den gewohnten Bedingungen der Arbeitsbelastung erfolgte die 5. Nachtableitung. Bei einigen Patienten konnte das Versuchsprogramm aus technischen oder persönlichen Gründen nicht vollständig durchgeführt werden. Die Anzahl der Nachtableitungen bei jedem Patienten ist in Tabelle 1 enthalten. Zur Ableitetechnik und Auswertung der polygraphischen Nachtschlafregistrierungen verweisen wir auf frühere Arbeiten [1, 4, 10]. Die *Schlafstadien* werden nach der alten Nomenklatur mit B, C, D, E und REM bezeichnet, wobei D und E als Tiefschlaf (DE) zusammengefaßt werden. *M* bedeutet *Mischphase* und charakterisiert einen raschen Wechsel (weniger als 3 min für jedes einzelne Teilstadium) zwischen B, C, Wach und REM [1].

Während der Behandlungszeit und nach Abschluß der Behandlung wurden Anfallskalender geführt. Nach jeder polygraphischen Nachtschlafregistrierung füllten die Patienten einen Fragebogen aus, der das subjektive Schlaferleben bezüglich Erholungseffekt, Intensität des Träumens, Anzahl nächtlicher Wachphasen und Dauer der Einschlafzeit umfaßte. Diese subjektiven Angaben über den Nachtschlaf unter der L-Dopa-Behandlung, die objektiven Schlafdaten, die Anfallsprotokolle und die subjektive Schilderung der Leistungsfähigkeit am Tage wurden zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen. Der Einfluß des L-Dopa auf die Leitsymptome des narkoleptischen Syndroms wurde nach einem Punktsystem bewertet: 0 = keine Besserung; 1 = leichte Besserung; 2 = deutliche Besserung; 3 = sehr gute Besserung. Negative Vorzeichen zeigen eine entsprechende Verschlechterung an. Als *Kontrollgruppe* (Normalgruppe) dienen 40 Nachtableitungen von 10 gesunden Studenten, die unter gleichen Bedingungen abgeleitet wurden.

Ergebnisse

1. Klinische Beurteilung des Therapieerfolges

Das quälendste Symptom war bei allen untersuchten Patienten die Narkolepsie, der sog. Schlafanfall. Dieses Symptom zeigte bei 5 von 13 Patienten unter L-Dopa eine deutliche bis sehr gute Besserung: 1 Patient hatte überhaupt keine Schlafanfälle mehr, und bei 4 Patienten waren sie erheblich seltener als vor der L-Dopa-Therapie. 2 Patienten stellten unter der Behandlung keinerlei Besserung fest und bei 6 kam es nur zu einer leichten Verminderung in der Häufigkeit und Dauer der Schlafanfälle.

Wenig erfolgreich war die Behandlung bezüglich des kataplektischen Symptoms (affektiver Tonusverlust). Nur

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 70 (Hirnforschung und Sinnesphysiologie) durchgeführt.