Der Nervenarzt
© by Springer-Verlag 1976


# Erfahrungen mit einem L-Dopa-Retard-Präparat in der peroralen Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms

H. Binder, F. Gerstenbrand, J. Grünberger, E. Gründig und H. Schubert
Neurologische Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner)
Psychiatrische Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. P. Berner)
Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser)

OCLC WorldCat

Erfahrungen mit einem L-Dopa-Retard-Präparat in der peroralen Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms

Autor: H Binder; F Gerstenbrand; J Grünberger; E Gründig; H Schubert
Ausgabe/Medienart: Artikel : Deutsch
Quelle: Der Nervenarzt, 1976 Nov; 47(11): 656-60

**Zusammenfassung.** Es werden die Ergebnisse einer Behandlung mit einem neuen L-Dopa-Retard-Präparat mitgeteilt, das bei 50 Patienten mit einem Parkinson-Syndrom verschiedener Ätiologie zur Anwendung kam. Untersucht wurden therapeutische Kurzzeit- und Langzeiteffekte (klinische Beobachtung, Rating-Verfahren, psychodiagnostische Testbatterie, Messung des L-Dopa- und des Aminosäure-Spiegels im Serum). Wirkungsspektrum und Wirkungseintritt sind entsprechend einem Levodopa-Normal-Präparat. Der Vorteil des verwendeten Retard-Präparates liegt in einer Reduzierbarkeit der Tagesdosis und in einer wesentlichen Verminderung der Nebenerscheinungen. Gegenüber den Kombinations-Präparaten mit Decarboxylase-Hemmstoffen stellt dies einen Vorteil in der frühen Therapiephase gegenüber den Normal-Präparaten in der Langzeit-Therapie dar. Ferner bewirkt das L-Dopa-Retard-Präparat einen höheren und gleichmäßigeren L-Dopa-Spiegel im Serum.

## Einleitung

Mit der Verwendung von L-Dopa in der Substitutionstherapie der Parkinsonbehandlung war eine neue Ära in der Anti-Parkinson-Medikation angebrochen. Bei einem Teil der Patienten kann jedoch infolge „passiver" Nebenerscheinungen wie Kreislaufstörungen etc. die zum Erfolg notwendige Levodopadosis nicht erreicht werden, bei einem anderen Teil der Patienten ist zur Aufrechterhaltung des Therapieerfolges nach einigen Wochen eine Dosissteigerung nötig, dies ist aber wegen der gleichzeitig auftretenden Nebenerscheinungen nicht durchführbar. Außerdem läßt sich eine Gruppe von Parkinson-Patienten abgrenzen, bei denen L-Dopa keinen Erfolg bringt und das Krankheitsbild mitunter sogar eine Verschlechterung erfährt. Bei solchen Patienten findet man u.a. keine Wirkung des Levodopa auf das Aminosäurespektrum des Liquor cerebrospinalis, wie sie bei erfolgreicher Therapie zu verzeichnen ist (Gründig et al., 1972; Avenarius et al., 1975).

Obwohl die Erfolge einer L-Dopa-Therapie die Behandlungseffekte mit anderen Antiparkinsonmitteln übertreffen und dadurch auch die Lebenserwartung der Patienten ansteigt (Birkmayer, 1973), ist es wegen der aufgezeigten Probleme nötig, nach besseren Anwendungsmöglichkeiten von L-Dopa zu suchen. Zwei Wege wurden bisher eingeschlagen, und zwar die Kombination von L-Dopa mit peripheren Decarboxylasehemmern und die Verwendung von L-Dopa-Präparaten mit verzögerter Resorption. Beide Möglichkeiten erlauben eine geringere Dosierung und lassen daher eine bessere Verträglichkeit erwarten.

Bereits anläßlich einer früheren Untersuchung mit einem magensaftresistenten L-Dopapräparat (Gerstenbrand et al., 1973) konnte festgestellt werden, daß der therapeutische Effekt mit solchen modifizierten Präparaten günstiger ist. Nachstehend soll über ein weiteres Levodopa-Präparat mit verzögerter Resorption berichtet werden.

## Patientengut und Untersuchungsmethoden

50 Patienten, 19 Frauen und 31 Männer im Alter von 57 bis 74 Jahren, mit einem Parkinsonsyndrom verschiedener Ätiologie (Paralysis agitans, postencephalitischer Parkinsonismus, traumatisches Parkinsonsyndrom) und unterschiedlicher Ausprägung wurden auf das L-Dopapräparat mit Retardwirkung eingestellt.[1] Die niedrigste Tagesdosis betrug 500 mg, die höchste 2800 mg.

Von den 50 Patienten waren 16 noch unbehandelt. 24 der 34 übrigen Probanden waren mit unbefriedigendem Erfolg auf ein konservatives Anti-Parkinson-Mittel eingestellt. Die übrigen 10 Patienten hatten bereits ein Levodopa-Präparat erhalten. Die Umstellung dieser 10 Patienten war wegen eines unbefriedigenden Therapieeffektes, meist als Folge von Nebenerscheinungen, notwendig gewesen. Als Ausgangsbasis für die Beurteilung der Wirkung wurde die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt des Beginns der

[1] Der Firma Merckle, Wien, soll für die in großzügiger Weise überlassenen Versuchsmengen gedankt werden. Das Präparat ist in Deutschland unter dem Namen „Brocadopa retard", in Österreich unter „Cerepar retard" registriert

Umstellung gewählt und der Effekt der Vorbehandlung nicht berücksichtigt. Die Einstellung auf das Levodopa-Retard-Präparat erfolgte stufenweise bis zur optimal wirksamen Dosis.

Bei 30 der 50 Patienten wurden zur Beurteilung des Behandlungseffektes neben der laufenden Kontrolle des neurologischen Status in den ersten 6 Wochen Rating-Bögen verwendet, die die klinische Symptomatik mit Hilfe der Webster-Rating-Scale, einem Selbst-Rating-Bogen, Schriftproben und Zeichnungen erfassen ließen. Ferner wurde eine psycho-diagnostische Testbatterie zur Anwendung gebracht. Nebenerscheinungen und Laborbefunde wurden registriert und das EEG laufend kontrolliert. Bei einzelnen Patienten wurde das Tagesprofil der L-Dopakonzentration und des Aminosäurespiegels im Serum erstellt, bei anderen wurde ein Resorptionsversuch durchgeführt.

Zur Auswertung der Webster-Rating-Scale wurden die Untersuchungen vor der Behandlung, sowie 3 und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn herangezogen. Die von 3 Untersuchern geprüften Ergebnisse wurden der statistischen Analyse (Rang-Varianzanalyse nach Friedmann) unterzogen. Die angewendete psychologische Testbatterie (PDT) besteht aus 6 Einzeltestverfahren, die in einer festen Reihenfolge angewendet werden. [Motorischer Test nach Grünberger, Zahlensymboltest (Subtest aus dem Hamburg-Wechsler-Test), Buchstaben-Durchstreichtest nach Grünberger, d2-Test nach Brickenkamp, Bourdon-Test und Zahlengedächtnistest nach Arnold-Kohlman]. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungen läßt sich in Prozenten ausdrükken, zur Errechnung der Signifikanz wurde der *t*-Test verwendet.

Die Bestimmung der Konzentrationen von L-Dopa und der anderen Aminosäuren im Serum erfolgte mit Hilfe des Aminosäureanalysers TSM-1 der Fa. Technikon. Es wurde ein Vergleich zwischen 3 verschiedenen L-Dopa-Präparaten angestellt (L-Dopa ohne Retardwirkung, L-Dopa in magensaftresistenten Kapseln und L-Dopa mit Retardwirkung). Die Blutabnahme erfolgte jede 2. h. Bei 4 auf das Retard-Präparat eingestellten Patienten sowie bei 4 Patienten, die ein Präparat ohne Retardwirkung erhielten, wurde L-Dopa 20 h vor dem Versuch abgesetzt und die Resorption in die Blutbahn nach einmaliger Verabreichung untersucht.

## Beurteilung der Behandlungsergebnisse

### *Klinische Untersuchungen*

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Auswertung der Webster-Rating-Scale bei den 30 getesteten Patienten.

Bei Einordnen der Merkmale nach dem Ausmaß der prozentuellen Besserung werden am stärksten Gang, Bradykinese, Selbständigkeit, Haltung und Sprache – somit Akinese und gestörte Motorik –, am wenigsten Tremor und Seborrhoe verändert.

Die Auswertung der Selbst-Rating-Bögen spiegelt weitgehend die Ergebnisse der Webster-Rating-Scale wieder. Die Patienten fühlten sich in ihrer Selbständigkeit und Leistungsfähigkeit gebessert, eine positive Wirkung auf den Tremor läßt sich entnehmen. Schriftproben und geometrische Zeichnungen ergaben in allen Fällen eine Besserung. Ein Beispiel gibt Abbildung 1 (Abb. 1a, b).

Das Ergebnis der neurologischen Untersuchung bei diesen 30 Patienten zeigt Tabelle 2. Die Akinese

**Tabelle 1.** Beurteilung des Behandlungsergebnisses nach der Webster-Rating-Scale (30 Patienten)
a) Untersuchung vor Behandlungsbeginn;
b) nach 3 Wochen;
c) nach 6 Wochen.

| | | Durchschnittliche prozentuelle Verbesserung zwischen | | | $x^2r$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | a) u. b) | a) u. c) | b) u. c) | |
| I | Bradykinesie der Hände, Schreiben miteinbezogen | 16,0 | 32,0 | 19,0 | 9,29** |
| II | Rigidität | 16,8 | 23,0 | 7,5 | 4,69 |
| III | Haltung | 12,4 | 29,6 | 19,7 | 11,53** |
| IV | Mitschwingen der oberen Extremitäten | 12,9 | 34,0 | 24,2 | 10,27** |
| V | Gang | 17,8 | 37,5 | 24,0 | 13,11*** |
| VI | Tremor | 8,0 | 20,4 | 13,5 | 3,20 |
| VII | Facies | 10,1 | 20,3 | 11,3 | 3,16 |
| VIII | Seborrhoe | 11,0 | 15,4 | 4,9 | 1,88 |
| IX | Sprache | 17,1 | 28,0 | 13,2 | 6,88* |
| X | Selbständigkeit | 9,7 | 31,9 | 24,6 | 8,96* |

Signifikanz: * 0,05; ** 0,01; *** 0,001

**Tabelle 2.** Beurteilung der Besserung der Kardinalsymptome des Parkinsonismus bei 30 Patienten nach sechswöchiger Behandlung mit dem Retardpräparat

| | Sehr gut | Gut | Befriedigend | Ungenügend |
|---|---|---|---|---|
| Akinese | 13 | 7 | 3 | 7 |
| Rigor | 4 | 7 | 1 | 18 |
| Tremor | 7 | 7 | 7 | 9 |

**Tabelle 3.** Beurteilung der Besserung der Kardinalsymptome des Parkinsonismus nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten mit dem Retardpräparat bei 50 Patienten

| Therapieeffekt | Sehr gut | Gut | Befriedigend | Ungenügend |
|---|---|---|---|---|
| Akinese | 22 | 16 | 8 | 4 |
| Rigor | 11 | 21 | 11 | 7 |
| Tremor | 11 | 13 | 8 | 18 |

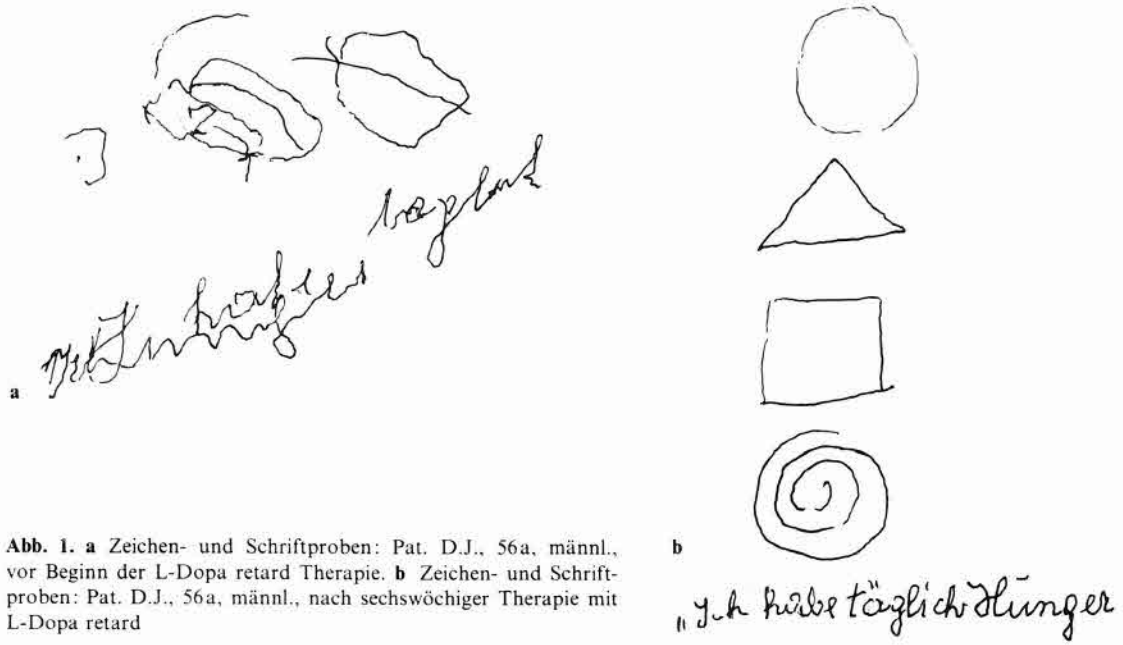


**Abb. 1. a** Zeichen- und Schriftproben: Pat. D.J., 56a, männl., vor Beginn der L-Dopa retard Therapie. **b** Zeichen- und Schriftproben: Pat. D.J., 56a, männl., nach sechswöchiger Therapie mit L-Dopa retard

hatte bei 23 Probanden eine Besserung erfahren, der Rigor in 12, der Tremor in 21 Fällen.

In der Gesamtbeurteilung haben nach 6wöchiger Behandlungsdauer 8 der 30 Patienten sehr gut, 14 gut und 7 mäßig angesprochen. Bei 2 Patienten war keine klinisch befriedigende Wirkung feststellbar; es waren unkorrigierbare Nebenerscheinungen aufgetreten.

Bei allen 50 Patienten wurde der Langzeittherapieeffekt nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten anhand der klinischen Daten und Schriftproben geprüft, und die therapeutische Wirksamkeit als sehr gut, gut und befriedigend gewertet. Das Ergebnis ist aus Tabelle 3 zu entnehmen. Die Gesamtbeurteilung zeigt eine sehr gute Beeinflußbarkeit des Krankheitsbildes bei 14 Patienten, eine gute bei 25 und eine befriedigende bei 8.

Bei 3 Patienten war zum Zeitpunkt des Abbruches der Behandlung keine Änderung der klinischen Symptomatik zu erkennen gewesen. Die Behandlung mußte bei 2 Patienten wegen nicht beherrschbarer Nebenerscheinungen (ein 66jähriger Patient mit cardialen Be-

**Tabelle 4.** Ergebnis der Untersuchungen mit der psychodiagnostischen Testbatterie bei 30 Patienten. Werte vor der Behandlung (a) und nach 6 Wochen (b) Behandlung mit dem Retardpräparat (Auswertmethode siehe Text). $\bar{x}$ arithmetisches Mittel; SD Standardabweichung

| | a | | b | | $t$ | Normalwerte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | SD | $\bar{x}$ | SD | | |
| Motorischer Test, rechts | 27,6 | 11,4 | 30,8 | 10,6 | 3,05** | 47,2 |
| Motorischer Test, links | 22,2 | 10,8 | 25,9 | 10,2 | 2,95** | 39,5 |
| Motorischer Test, bds. | 49,8 | 21,4 | 56,8 | 19,8 | 4,18*** | 86,7 |
| Zahlensymboltest | 6,25 | 3,14 | 6,91 | 2,90 | 2,15* | 7,54 |
| Buchstaben-Durchstreichtest, rechts (Zeit in Sekunden) | 56″ | 49″ | 36″ | 20″ | 2,04* | 18″ |
| Buchstaben-Durchstreichtest, links | 67,5″ | 50,8″ | 50,6″ | 32,9″ | 2,34″* | 29″ |
| d 2-Test total | 319 | 77 | 360 | 96 | 2,15* | 371 |
| d 2-Test total abzüglich der Fehler | 278 | 96 | 329 | 111 | 4,39*** | 336 |
| d 2-Test Variation | 14,4 | 5,4 | 10,8 | 3,0 | 2,39* | 13 |
| AD-Test total | 319 | 87 | 363 | 97 | 2,27* | 509 |
| AD-Test total abzüglich der Fehler | 313 | 86 | 358 | 96 | 2,86** | 494 |
| AD-Test Variation | 12,4 | 3,6 | 11,5 | 2,8 | 0,16 | 13 |
| Zahlengedächtnistest | 3,8 | 1,6 | 4,4 | 1,2 | 2,00* | 5–7 |

* $P=0{,}05$; ** $P=0{,}01$; *** $P=0{,}001$

schwerden bei Myocardiopathie, ein 70jähriger Patient mit Linksherzinsuffizienz) und mangels einer Wirkung bei 1 Patienten abgebrochen werden.

*Psychodiagnostische Testbatterie*

Dieses Verfahren, dem 30 Patienten unterzogen wurden, ermöglicht, die Wirkungsweise eines Medikaments auf Feinmotorik, visuell-motorische Koordination und Konzentration, sowie auf mnestische Fähigkeiten zu erfassen. Wie sich aus Tabelle 4 erkennen läßt, war nach 6wöchiger Behandlung eine Besserung eingetreten, und zwar vor allem beim motorischen Funktionstest und im d 2-Test. Beide erlauben besonders die motorisch-visuelle Koordinationsfähigkeit zu beurteilen und lassen auf eine Abnahme der Rigidität, der Akinese, aber auch des Tremors schließen.

## Nebenerscheinungen

Nebenerscheinungen traten bei insgesamt 17 der 50 behandelten Patienten auf und zwar in Form von Störungen des Magen-Darmtraktes, des Kreislaufes, im psychischen und im vegetativen Bereich. Bei einigen Patienten sind Nebenerscheinungen kombiniert aufgetreten, insbesondere cardio-vasculäre und gastro-intestinale Störungen sowie Hyperkinesen und Depressionen. Nach 6 Wochen waren Nebenerscheinungen nur mehr bei insgesamt 9 Patienten, nach Abschluß der Untersuchung bei 4 Patienten vorhanden (Aufschlüsselung vgl. Tabelle 5).

**Tabelle 5.** Art und Häufigkeit der während der Therapie mit dem Retardpräparat aufgetretenen Nebenerscheinungen

| | Nach 6 Wochen 30 Patienten | Nach 12 Monaten 50 Patienten |
|---|---|---|
| Gastro-intestinal | 4 | 0 |
| Cardio-vasculär | 5 | 2 |
| Psychisch | 4 | 0 |
| Hyperkinesien | 3 | 2 |
| Verstärkter Tremor | 2 | 2 |

## Biochemische Untersuchungen

*Messung der Levodopa-Konzentration im Serum unter peroraler Dopa-Langzeit-Therapie*

Während der Behandlung mit der normalen Levodopa-Form (Larodopa®, 3mal 1000 mg/die) war die Konzentration von L-Dopa im Blut zwischen 11 und 21 Uhr hoch (38–53 nM/ml). Zwischen 21 Uhr, dem Zeitpunkt der Verabreichung der letzten Tagesdosis, und 23 Uhr sank der Dopa-Spiegel von 53 nM/ml auf 20 nM/ml ab und stieg erst 1 h nach der 1. Tagesdosis wieder auf etwa 50 nM/ml an. Die maximale Konzentrationsdifferenz betrug 33 nm/ml.

Bei der Levodopa-Form in magensaftresistenter Kapsel (Cerepar retard®, 3mal 500 mg/die) erfolgte bereits 2 h nach der Verabreichung jeweils ein Abfall der Dopakonzentration im Serum von ~30 nM/ml auf ~10 nM/ml. Die während der Nacht gemessenen Werte waren mit 11,5–16,0 nM/ml relativ konstant. Die maximale Konzentrationsdifferenz betrug 20 nM/ml.

Die Serumwerte bei Verabreichung der nun geprüften Levodopa-Retard-Form (3mal 400 mg/die) zeigten wesentlich geringere Schwankungen. Tagsüber lagen die Werte um 10 nM/ml, nach der 3. Einzeldosis um 19 Uhr kam es zum langsamen Ansteigen des L-Dopaspiegels im Serum auf 14 nM/ml. Dieser Wert blieb im wesentlichen mit Ausnahme einer Konzentrationsspitze um 21 Uhr (18 nM/ml) bis gegen 8 Uhr früh unverändert (14 nM/ml). Die maximale Konzentrationsdifferenz betrug nur 8 nM/ml. Dieses Ergebnis weist auf eine langsame und stetige Resorption und Verwertung des zugeführten L-Dopa hin. Durch das Retardpräparat wurden die Schwankungen des L-Dopaspiegels im Serum vermindert, so daß auch ein gleichmäßigeres Angebot an das ZNS anzunehmen ist als mit den anderen von uns geprüften Präparaten.

*L-Dopa-Resorptionstest nach einmaliger Verabreichung in hoher Dosierung*

Es zeigte sich, daß bei den mit dem L-Dopa-Retard-Präparat behandelten Patienten der Dopa-Spiegel im Serum bei Versuchsbeginn (10 h nach der letzten Dosis) wesentlich höher war als bei mit gewöhnlichen Präparaten behandelten Vergleichspatienten. Er lag

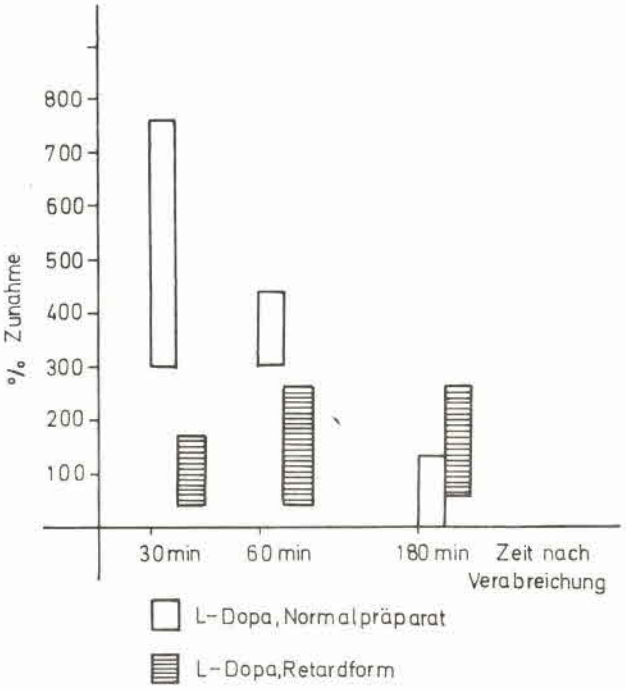


**Abb. 2.** Die prozenzuelle Änderung des L-Dopaspiegels im Serum nach Verabreichung von L-Dopa in herkömmlicher Form oder als Retardpräparat an je vier Patienten. Die letzte Dosis wurde an die unter Dauermedikation stehenden Patienten 20 h vor Beginn des Belastungstestes verabreicht. Serumkonzentration von L-Dopa zu Beginn des Testes: Normalpräparat 0,7–1,0 nM/ml. Retardpräparat 4,7–15,7 nM/ml

bei der ersteren Gruppe zwischen 5 und 15 nM/ml, bei der letzteren um 1 nM/ml.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis des Belastungstestes. 800 mg L-Dopa in Form des Retardpräparates führten innerhalb der Testzeit zu einem Ansteigen – abhängig vom Patienten – um 50–250% der Ausgangskonzentration. Die L-Dopawerte betrugen somit zwischen 18 und 35 nM/ml. 1000 mg L-Dopa in Form eines Normalpräparates führte nach 30 min zu einem Konzentrationsanstieg auf 300–750% des Ausgangswertes, entsprechend einer Serum-Konzentration von maximal 15 nM/ml. Die Hauptmenge des L-Dopa scheint zu diesem Zeitpunkt bereits aus dem Kreislauf eliminiert worden zu sein. Auch dieser Versuch zeigte, daß mit dem geprüften Retardpräparat ein gleichmäßigerer Serumspiegel an L-Dopa zu erzielen ist.

*Die Aminosäure-Konzentration im Serum während eines 24 h-Zyklus einer L-Dopa-Therapie*

Der Aminosäurespiegel im Serum ist bei Patienten, die auf ein L-Dopa-Präparat eingestellt sind, abhängig sowohl von Zeitpunkt und Menge der Nahrungsaufnahme, als auch vom Rhythmus der L-Dopa-Verabreichung. Die höchsten Konzentrationen lagen am Nachmittag und gegen Morgen vor. Betroffen von diesen Konzentrationsänderungen sind vor allem Aminosäuren, die im Zellstoffwechsel gebildet wurden, wie Alanin, Glutaminsäure und Glutamin sowie Asparaginsäure und Asparagin. Aber auch für die essentiellen Aminosäuren sind vergleichbare Kurvenverläufe gefunden worden. Auf Details soll in einer späteren Arbeit eingegangen werden.

## Diskussion

Die vorliegenden Behandlungsergebnisse bestätigen, daß das Wirkungsspektrum des verwendeten L-Dopa-Retard-Präparates mit anderen L-Dopa-Präparaten vergleichbar ist. Dementsprechend werden Akinese und Rigidität günstiger als der Tremor beeinflußt. Mit den Kardinalsymptomen bessern sich auch Gang, Haltung, Sprache und die vegetativen Symptome. Bezüglich des Einsetzens der Wirksamkeit entspricht die Retard-Form einem normalen L-Dopa-Präparat; es zeigt nicht den raschen Wirkungseffekt der Kombinationspräparate mit Decarboxylasehemmern. Über längere Zeiträume ist die bei dieser Studie verwendete Retardform ebenso wie die Normalform (vgl. Barbeau, 1973; Binder et al., 1975) den Kombinationspräparaten überlegen. Bei keinem der mit der L-Dopa-Retardform Behandelten war bisher eine Dosissteigerung nötig. Die Nebenerscheinungen waren gering. Psychische Auffälligkeiten bestanden bei Abschluß der Studie bei keinem der Patienten.

Während einer L-Dopatherapie sind im Verlauf des Tages Parkinsonsymptome und Nebenerscheinungen verschieden stark ausgeprägt. Diese Schwankungen im Befinden der Patienten korrelieren mit der Änderung der L-Dopa Konzentration im Serum (Morris und Carrol, 1973; Tolosa et al., 1973). Sowohl der Resorptionstest als auch das L-Dopa-Tagesprofil während der laufenden Medikaton haben gezeigt, daß das geprüfte Levodopa-Retard-Präparat gegenüber der normalen Verabreichungsform nach einer verlangsamten Anflutung einen ausgeglicheneren Blutspiegel erzeugt, und vor allem während der Nachtstunden die L-Dopa-Konzentration im Serum deutlich höher liegt als bei den normalen L-Dopa-Präparaten. Darüber hinaus sind auch die Konzentrationsschwankungen der übrigen Aminosäuren im Serum geringer ausgeprägt als bei der Normalform von L-Dopa. Dieser Befund deutet darauf hin, daß L-Dopa die Resorption und/oder den Umsatz zahlreicher Aminosäuren beeinflußt. Vielleicht ist dies eine der Ursachen der gastrointestinalen Störungen während der L-Dopa-Therapie.

Des weiteren ist an die Möglichkeit zu denken, daß durch die gleichmäßige Resorption von L-Dopa aus dem Retard-Präparat der Abbau von L-Dopa in der Peripherie weniger stimuliert wird als bei einem schnelleren, stoßweisen Angebot, ein Umstand, der bei längerer Applikation zu dem höheren Serumspiegel führt. Es ist denkbar, daß durch den gleichmäßig erhöhten L-Dopa-Spiegel leichter ein Gewöhnungseffekt erzielt wird, während bei stärkeren Konzentrationsschwankungen die Substanz als Störgröße empfunden und daher rascher eliminiert wird.

Die Vorteile des verwendeten Retard-Präparates sind somit sowohl die Verminderung der benötigten Tagesdosis als auch das seltenere Auftreten von Nebenerscheinungen.

## Literatur


Avenarius, H.J., Binder, H., Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Gründig, E., Hamdi, Tarik, Musiol, A., Schedl, R., Schubert, H.: Iraq. J. Med. (im Druck)

Barbeau, A.: Treatment of Parkinson's Disease with L-Dopa and Ro 4-4602: Review and Present Status. Advances in Neurology, Vol. 2, 173–198. New York: Raven Press 1973

Binder, H., Gerstenbrand, F., Gründig, E.: Long term experiences with a new L-Dopa-retard form. (in Druck)

Birkmayer, W.: Longevity in Parkinsons disease treated with levodopa. X. Intern. Congr. of Neurol., Barcelona, Sept. 1973, Excerpta Medica, 296

Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Schubert, H.: Nervenarzt **44**, 428 (1973)

Gründig, E., Gerstenbrand, F., Oberhummer, J., Simanyi, M., Schedl, R., Weiss, J.: Z. Neurol. **203**, 73 (1972)

Morris, J.G.L., Caroll, J.D.: Plasma dopa concentrations in parkinsonian patients on long-term therapy. X. Intern. Congr. of Neurol., Barcelona, Sept. 1973, Excerpta Medica, 296

Tolosa, E., Martin, W.E., Cohen, H.P.: Usefullness of plasma dopa determination in the management of parkinsons disease patients on levodopa therapy. X. Intern. Congr. of Neurol., Barcelona, Sept. 1973, Excerpta Medica, 296



Dr. H. Binder
Neurol. Universitätsklinik
Lazarettgasse 14
A-1097 Wien