

# Die Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-Dopa – Wirkungsfluktuation mittels subkutanen Apomorphingaben

W. Poewe<sup>1</sup>, B. Kleedorfer<sup>1</sup>, F. Gerstenbrand<sup>1</sup>, W. H. Oertel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Neurologie (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

<sup>2</sup> Neurologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Brandt)  
Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilian-Universität, München

## Zusammenfassung

12 Parkinsonpatienten mit Wirkungsfluktuationen („on-off“-Oszillationen) unter L-Dopa-Therapie wurden mit intermittierenden subkutanen Apomorphingaben mittels Pen-ject über einen mittleren Zeitraum von 6,5 Monaten behandelt. In allen Fällen waren die „on-off“-Oszillationen gegenüber konventionellen Therapiemaßnahmen refraktär geblieben. Alle Patienten sprachen gut auf subkutane Apomorphingaben an und es kam zu einer Reduktion der mittleren kumulativen „off“-Zeit pro Tag von 4,8 auf 2,1 Stunden. In 6 Fällen bestanden an „off“-Phasen gekoppelte dystone Krämpfe („off-period-dystonia“), die ebenfalls zuverlässig innerhalb von 5–15 Minuten nach einer Apomorphindosis zu unterbrechen waren. Die mittlere Bolusdosis betrug 4,0 (2,5–7,0) mg und die mittlere Tagesdosis 9,6 (5–15) mg Apomorphin. Die Wirkungsdauer einer Einzelinjektion lag zwischen 1,0 und 2,5 Stunden. Zwei Patienten mußten im Verlauf wegen zunehmend komplexer Fluktuationen auf eine kontinuierliche Apomorphinadministration mittels Minipumpen umgestellt werden. Alle Behandelten blieben frei von hepatischen oder renalen Nebenwirkungen und es kam in keinem Fall zu psychiatrischen Komplikationen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen die intermittierende oder kontinuierliche subkutane Apomorphinadministration als eine sichere und gut wirksame Therapieform für Parkinsonpatienten mit refraktären „on-off“-Oszillationen. Bis zu einer offiziellen Zulassung von Apomorphin für die Parkinsontherapie sollte diese Behandlungsform jedoch nur an Spezialabteilungen eingeleitet werden.

## Treatment of Parkinson Patients with Motor Fluctuations by Intermittent Subcutaneous Apomorphine Administration

12 patients with fluctuating Parkinson's disease were treated with intermittent administration of apomorphine via pen-jects over a mean follow-up period of 6.5 months. All had on-off-oscillations refractory to conventional treatment and responded well to subcutaneous apomorphine with a mean reduction of total daily hours „off“ from 4.8 to 2.1 hours. Off-period dystonia was present in 6 and could be reliably interrupted within 5–15 minutes following apomorphine administration. The mean bolus dose of apomorphine was 4.0 (2.5–7.0) mg with a mean daily dose of 9.6 (5–15) mg. Clinical effects from a single injection lasted from 1.0 to 2.5 hours. Two patients eventually required continuous subcutaneous apomorphine treatment via minipumps because of increasingly complex motor swings.

The drug was well tolerated without evidence of hepatic or renal dysfunction and without any psychiatric complications. From this series intermittent or continuous subcutaneous apomorphine appears to be a safe and reliable therapy for Parkinson patients with refractory on-off oscillations. Until the drug's official approval and registration for the therapy of Parkinson's disease such treatment should be initiated in specialised units.

## Einleitung

Mehr als die Hälfte aller mit L-Dopa behandelten Parkinsonkranken sind nach einer Behandlungsdauer von mehr als fünf Jahren von Fluktuationen im Ansprechen auf diese Therapie betroffen (9, 12). Initial folgen diese Wirkungsschwankungen den Dosierungsintervallen von L-Dopa (sog. „wearing-off“-Muster oder „end-of-dose“-Akine-

se) und lassen sich durch Modifikation der Einnahmefrequenz oder die Addition von MAO-B-Hemmern oder dopaminergischer Ergot-Präparate häufig ausreichend kontrollieren. Viele Patienten entwickeln aber im weiteren Verlauf komplizierte Fluktuationen, die gegenüber Manipulationen des peroralen Therapieschemas refraktär sind. Die Behandlung von Parkinsonpatienten mit komplizierten Fluktuationen der L-Dopa-Wirkung (sog. „Zufallsschwankungen“, „random on-off“) ist bislang nicht befriedigend gelöst. „Slow-release“-Präparate von L-Dopa sind nur bei einem Teil der Patienten mit Vorherrschen von „wearing-off“-Schwankungen erfolgreich (2, 8, 13). Subkutane Dauerinfu-

sionen des dopaminergen Agonisten Lisurid mittels Minipumpen ermöglichen dagegen auch bei Kranken mit zuvor weitgehend refraktären Oszillationen der L-Dopa-Wirkung häufig eine befriedigende Symptomkontrolle, können aber von einer hohen Rate psychotischer Komplikationen belastet sein (1, 5, 10, 11, 16).

Apomorphin war die erste dopaminerge Substanz, die erfolgreich in der Parkinsontherapie eingesetzt wurde – lange vor der Entdeckung eines striatalen Dopamindefizites bei dieser Erkrankung (15, 19). Seine Wirksamkeit nach subkutaner und peroraler Applikation wurde in der Folge von einer Reihe von Autoren bestätigt (4, 18), allerdings traten beträchtliche emetische Nebenwirkungen auf und eine Arbeitsgruppe berichtete nach Gabe sehr hoher peroraler Dosen von 600–1400 mg/d über transiente Nierenfunktionsstörungen (4). Diese Nebeneffekte sowie Berichte über rasche Toleranzentwicklung bei oraler Gabe dürften die Hauptgründe sein, daß Apomorphin keinen Eingang in die Parkinsontherapie fand, obwohl subkutane Einzeldosen nach wie vor in experimentellen Studien zur Unterbrechung von „off“-Phasen bei Patienten mit L-Dopa-Wirkungsschwankungen eingesetzt wurden (3, 6).

In jüngster Zeit hat die Arbeitsgruppe von Lees und Stern in London über die erfolgreiche Behandlung von Parkinsonpatienten mit „on-off“-Oszillationen durch kontinuierliche oder intermittierende subkutane Apomorphingaben berichtet (16, 17). Im folgenden sollen die bisherigen eigenen Erfahrungen mit dieser Behandlungsstrategie und ihr möglicher Stellenwert in der praktischen Therapie von Patienten mit L-Dopa-Wirkungsschwankungen dargestellt werden.

### Patienten und Methodik

Zwölf Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (Parkinsonkrankheit) und Fluktuationen im motorischen Ansprechen auf L-Dopa wurden mit Apomorphin in subkutaner Applikation behandelt. Alle Patienten erlebten täglich mehrere Schwankungen zwischen guter („on“) und schlechter („off“) Symptomenkontrolle im Ausmaß von mindestens einer Stufe der Hoehn & Yahr-Skala. Bei allen Patienten waren diese Oszillationen gegenüber verschiedenen Versuchen der Modifikation der peroralen Therapie – einschließlich „slow-release“-Präparaten von L-Dopa in 8 Fällen – refraktär geblieben und die täglich auftretenden „off“-Phasen umfaßten kumulativ mindestens 25% der Wachperiode. Weitere klinische Daten des Kollektivs sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die Einstellung auf Apomorphin erfolgte bis auf 2 Fälle unter stationären Bedingungen, und jene Patienten, die zuvor noch keinen Beweglichkeitskalender (s. u., Abb. 3) geführt hatten, wurden mit dessen Handhabung vertraut gemacht. Ihr Fluktuationsmuster wurde unter der vorbestehenden Therapie über eine Woche beobachtet. Bei allen Kranken wurde der Parkinsonstatus nach der „Unified Rating Scale for Parkinsonism“, Version 3.0 (URSP) jeweils für den „on“- und „off“-Zustand erhoben.

24 Stunden vor der ersten Apomorphininjektion wurde eine Dauertherapie mit Domperidon (Motilium, 3 × 20 mg pro die p. o.) begonnen. Apomorphin wurde

Tab. 1 Patientendaten (n = 12; w: 4, m: 8)

Alter	57,4 (44–68) a
Krankheitsdauer	10,8 (2,5–18) a
L-Dopa	
– Therapiedauer	8,8 (2,5–15) a
– Dosis	1270 (800–2500) mg
H + Y Stadium	
– „on“	1,6 (1–3)
– „off“	3,6 (3–4)
Fluktuationstyp	
– „wearing-off“	8 Pat.
– komplex	4 Pat.
„off-period“ Dystonie	
– schmerzhafter Fuß/Zehenkrampf	5 Pat.
– laryngealer Str.dor	1 Pat.
– schmerzhafte Hemidystonie	1 Pat.

als Lösung von 10 mg/ml verwendet und die Patienten erhielten bei Eintritt einer „off“-Phase zunächst eine subkutane Einzeldosis von 2,0 mg (0,2 ml), wobei bei mangelnder Wirkung in 0,5-mg-Steigerungsschritten (Mindestintervall zwischen 2 Injektionen 1 Stunde) jene Dosis identifiziert wurde, welche beim jeweiligen Patienten innerhalb von 10–20 Minuten eine individuell optimale Symptomkontrolle bewirkte. Nach dieser Dosisfindungsphase wurden die Patienten in der subkutanen Selbstapplikation der jeweiligen Apomorphin-Einzeldosen mittels eines Pen-ject Systems geschult (Di-Pen; Fa. Disetronic, Burgdorf, Schweiz) (s. Abb. 1). Eine Woche nach Beginn der Apomorphinbehandlung wurden die Patienten entlassen und zunächst monatlich, später in dreimonatigen Abständen ambulant nachuntersucht. Bei den Kontrollen wurden neben dem aktuellen Parkinsonstatus nach der URSP die Zahl der „off“-Phasen pro Tag, deren kumulative Dauer sowie Dauer und Ausmaß von Dyskinesen (getrennt für „peak-dose“ und biphasische Dyskinesen sowie „off-period“-Dystonien) bestimmt. Hierzu wurde nach Möglichkeit der von den Patienten zumindest über eine Woche vor dem Kontrolltermin weiterzuführende Beweglichkeitskalender herangezogen. Zusätzlich wurden jeweils Nieren- und Leberfunktion sowie Blutbild und Differentialblutbild kontrolliert.



Abb. 1 Di-Pen: Der verwendete Pen faßt einmal verwendbare Glasspritzenampullen von 3,0 ml. Die durch Knopfdruck injizierbare Einzeldosis kann in vielfachen von 0,05 ml (0,05–0,75 ml) eingestellt werden. Die Injektion erfolgt durch Drücken des Knopfes

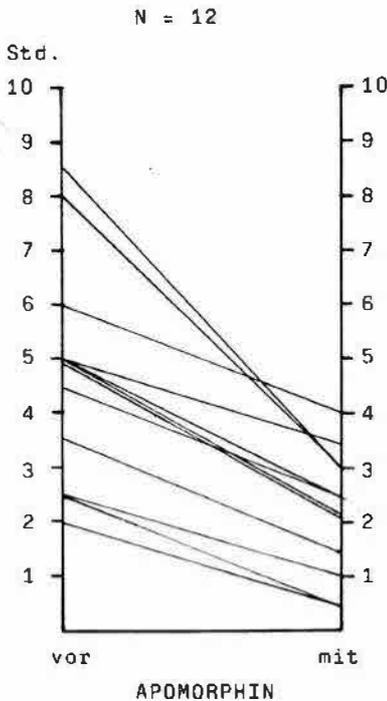
**Ergebnisse**

Die mittlere Behandlungsdauer mit intermittierenden subkutanen Gaben von Apomorphin beträgt in unserem Kollektiv inzwischen 6,5 Monate. Der Wirkeintritt nach einer subkutanen Einzeldosis erfolgte durchweg rasch in 5–15 Minuten, und die erforderliche Einzeldosis sowie weitere Therapieparameter sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

**Tab. 2** Therapieparameter (n = 12)

Behandlungsdauer	195 (11–352) Tage
Injektionen/Tag	2,0 (1–5)
Dosis/Injektion	4,0 (2,5–7,0) mg
Gesamtdosis/Tag	9,6 (5–15) mg
Dauer bis Wirkungseintritt	5–15 Min.
Dauer der Wirkung	1–2,5 Std.

Bei allen Patienten kam es zu einer deutlichen Abnahme der Gesamtstundenzahl unzureichender Symptomkontrolle („off“-Zeit) von im Mittel 4,8 auf 2,1 Stunden pro Tag, entsprechend einer Reduktion um 56%. Dieser Effekt war durchweg schon nach der ersten Behandlungswoche nachweisbar und blieb über die Nachuntersuchungsperiode stabil. Abb. 2 gibt einen graphischen Überblick über das Ausmaß der täglichen „off“-Zeit vor und unter der Apomorphinbehandlung dieser Patienten.



**Abb. 2** Durchschnittliche „off“-Dauer pro Tag (Stunden) vor und während der s.c. Apomorphintherapie

Während eine mitunter dramatische Reduktion der „off“-Zeit (s. Abb. 3) den therapeutischen Haupteffekt ausmachte, profitierten Patienten mit an „off“-Phasen gekoppelten dystonen Symptomen, insbesondere schmerzhaften Fußkrämpfen (s. Tab. 1) zusätzlich von der Möglichkeit, derartige Episoden rasch und verläßlich mit einem subkutanen Apomorphinbolus zu unterbrechen.

Die Scores des motorischen Teiles der URSIP im „on“- und im „off“-Zustand veränderten sich durch die Apomorphinbehandlung nicht signifikant. Grundsätzlich entsprach die Wirkung einer Apomorphineinzeldosis in ihrem Ausmaß vollständig der beim jeweiligen Patienten bestmöglichen L-Dopa-Wirkung, und eindeutige Wirkungsunterschiede in bezug auf Akinese, Rigor und Tremor wurden nicht beobachtet.

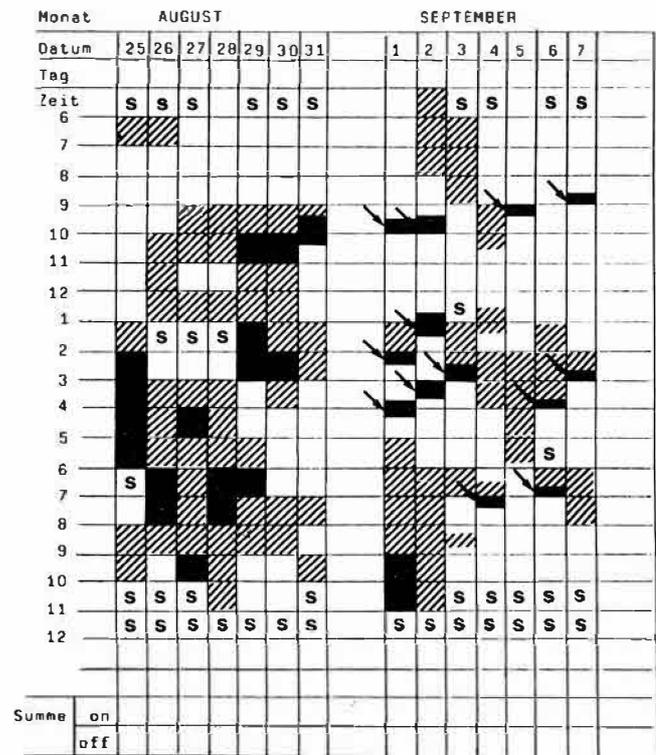
Medikamentös induzierte „peak-dose“-Dyskinesen waren zwar entsprechend der verlängerten „on“-Zeit bei allen betroffenen Patienten von vermehrter Dauer, aber nicht in ihrer Intensität verstärkt.

schlecht  "off"

gut  "on"

Zwischenstadium  weder "on" noch "off"

Schlaf S



**Abb. 3** Beweglichkeitskalender über jeweils eine Woche vor (25.–31. 8.) und während (1.–7. 9.) zusätzlicher Behandlung mit intermittierenden s.c. Apomorphingaben (Patient H. M.; Pfeile: Zeitpunkt der s.c. Bolusgabe). Deutliche Abnahme der „off“-Stunden (schwarze Kästchen) unter Apomorphin.

Brechreiz und Erbrechen ließen sich in allen Fällen durch die kombinierte Therapie mit Domperidon verhindern. Einige Patienten verspürten nach den ersten Apomorphingaben eine leichte Übelkeit, diese verschwand aber mit fortgesetzter Behandlung. Ein Patient dieses Kollektives reagierte auf die erste subkutane Injektion mit einem orthostatischen Kollaps, zeigte aber in der Folge wie alle anderen keine weiteren nennenswerten hypotonen Nebeneffekte. Drei Patienten berichteten über bis zu einer Stunde anhaltende Müdigkeit nach subkutanen Apomorphinapplikationen. Lebhaftige Träume, Verwirrheitszustände oder Halluzinosen sind bislang bei keinem Kranken dieser Gruppe beobachtet worden. Veränderungen von Laborparametern, insbesondere solchen der Nierenfunktion, sind ebenfalls nicht beobachtet worden. Lediglich bei einem Patienten kam es zu einer leichten transienten Eosinophilie im Differentialblutbild. Die lokale Verträglichkeit der verwendeten Apomorphinlösung war gut. Subkutane, mitunter juckende Knötchen traten bei allen Patienten an den Injektionsstellen auf, wurden aber gut toleriert und verschwanden zumeist über 48 Stunden.

Die Handhabung des Pens verursachte keine wesentlichen Schwierigkeiten. Allerdings waren 4 Patienten wegen massiver Akinese und/oder starken Tremors bei eingetretenem „off“-Zustand für die Durchführung der Injektion auf fremde Hilfe angewiesen.

Bei einem Patienten gelang es wegen der Komplexität seines Fluktuationmusters nicht, mit intermittierenden Apomorphinbolusgaben allein zu einer befriedigenden Symptomkontrolle zu gelangen. Als nach zweiwöchiger Therapie die Bolusfrequenz noch immer über 15/d betrug, wurde er auf eine kontinuierliche subkutane Apomorphinapplikation mittels Minipumpe (11 mg/h via Perfusor M, Braun Melsungen) umgestellt, und mit zusätzlichen 1–2 Bolusgaben pro Tag konnte seine „off“-Zeit von 8,5 auf unter 2 Stunden pro Tag gesenkt werden. Ein weiterer Patient ist nach 9monatiger Therapie mit intermittierenden subkutanen Apomorphingaben wegen der Häufigkeit seiner „off“-Phasen mit daraus resultierender Notwendigkeit vieler Einzelinjektionen pro Tag auf eine kontinuierliche subkutane Applikation (6 mg/h) umgestellt worden, womit es zu einer weiteren Reduktion der täglichen kumulativen „off“-Zeit von 3 auf 0,5 Stunden ohne zusätzliche Nebenwirkungen kam.

Die L-Dopa-Tagesdosis konnte bei keinem der Patienten dieser Serie unter intermittierender subkutaner Apomorphintherapie wesentlich reduziert werden.

### Diskussion

Die bisher an 12 Parkinsonpatienten mit Fluktuationen der L-Dopa-Wirkung gewonnenen Erfahrungen bestätigen die ausgeprägte Wirksamkeit von Apomorphin auf alle Kardinalsymptome der Parkinsonkrankheit. Bei subkutaner Applikation ist der Wirkeintritt rasch mit bis zu zweieinhalbstündiger Wirkdauer, so daß bei allen Patienten dieser Untersuchung nach individueller Dosisfindung praktisch jede „off“-Phase schnell und verlässlich unterbrochen werden konnte. Die kumulative „off“-Zeit pro Tag war so deutlich zu senken entsprechend den von *Stibe* et al. (16, 17) mitgeteilten und auch den eigenen vorläufigen

Ergebnissen (14). Die in früheren therapeutischen Studien mit peroralem Apomorphin von einigen Autoren beobachtete stärkere Wirkung auf den Tremor als auf Rigor und Akinese (4, 18, 19) konnte in diesem Kollektiv nicht bestätigt werden. Vielmehr war wie auch in den Erfahrungen anderer (16, 17) die Apomorphinwirkung auf alle Kardinalsymptome gleich eindrucksvoll.

Der therapeutische Nutzen einer intermittierenden subkutanen Apomorphinbehandlung läßt sich in der meßbaren Verminderung der täglichen Stundenzahl mit ungenügender Symptomkontrolle („off“-Zeit), wie sie in dieser und anderen Studien zu dokumentieren war, nicht vollständig beschreiben. Mehrere Patienten hatten ihre sozialen Aktivitäten erheblich eingeschränkt, weil sie das Risiko einer während einer Gesellschaft, eines Restaurant- oder Theaterbesuches einsetzenden off-Phase – mit oder ohne schmerzhaft dystone Phänomene – und die daraus resultierenden Komplikationen fürchteten. Die Möglichkeit, mit subkutanen Apomorphingaben mittels Pen-ject evtl. „off“-Krisen rasch zu durchbrechen, war für diese Kranken ein wesentlicher Schritt zu mehr Bewegungsfreiheit und größerer Lebensqualität (14) nicht nur vom neurologischen, sondern auch vom psychologischen Standpunkt.

Gegenüber der Therapie von „on-off“-Fluktuationen mittels subkutanen Dauerinfusionen dopaminerg Agonisten mit Hilfe von Minipumpen (1, 10, 11) scheint die intermittierende Gabe von Apomorphin via Pen-ject in ihrer Handhabung weniger kompliziert und aufwendig und daher möglicherweise für einen größeren Patientenkreis geeignet. Allerdings mußten auch zwei Patienten dieser Serie schließlich wegen eines zunehmend komplexen Fluktuationmusters auf Apomorphindauerinfusionen mit Minipumpen umgestellt werden.

Ein wichtiger Aspekt der parenteralen Apomorphintherapie von Parkinsonpatienten mit Wirkungsfluktuationen ist neben der Verlässlichkeit der Wirkung und relativ einfachen Handhabung auch ihre Nebenwirkungsarmut. In keinem Fall dieser Behandlungsreihe kam es über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu relevanten Veränderungen hämatologischer oder laborchemischer Parameter. Insbesondere wurden keine Störungen der Nierenfunktion beobachtet. Ähnliche Erfahrungen wurden auch von *Stibe* et al. (17) über Behandlungszeiträume von bis zu 15 Monaten gemacht. Übelkeit und Erbrechen konnten erfolgreich mit Domperidon (Motilium) kontrolliert werden, wobei einige Patienten im Laufe der Langzeittherapie bei stabiler Antiparkinsonwirkung eine Toleranz gegenüber den emetischen Effekten von Apomorphin entwickelten und die Begleittherapie mit Domperidon einstellen konnten.

Aufgrund des Auftretens eines orthostatischen Kollaps nach der ersten Apomorphininjektion bei einem Patienten dieser Serie empfehlen wir dringend, die Einstellung auf subkutane Apomorphinbehandlung stets unter stationären Bedingungen durchzuführen. Über diese einzelne Episode hinaus wurde aber in diesem Kollektiv keine relevante orthostatische Hypotension unter Apomorphin beobachtet.

Von besonderer Bedeutung war das völlige Fehlen psychiatrischer Nebenwirkungen in dieser Behandlungsserie. Einige Patienten empfanden nach jeder Apomorphindosis Müdigkeit bis zu Schläfrigkeit, aber Verwirrtheit oder paranoid-halluzinatorische Symptome sind bislang in keinem Fall beobachtet worden. Auch andere Autoren haben in dieser Hinsicht ähnlich positive Erfahrungen mitgeteilt, sowohl was die intermittierende wie auch die kontinuierliche subkutane Apomorphingabe betrifft (16, 17). Dies kontrastiert mit der relativen Häufigkeit von paranoid-halluzinatorischen Komplikationen bei der kontinuierlichen Therapie von Parkinsonpatienten mit Lisurid. Hier wurden psychiatrische Komplikationen je nach Autor in 10% bis fast 90% der Behandelten beobachtet, wobei allerdings die jeweiligen Therapieschemata nicht uniform waren (5, 11, 16). Der Grund für diese offensichtlich unterschiedliche psychotogene Potenz von Apomorphin und dopaminergen Agonisten aus der Ergot-Reihe wie Lisurid aber auch Bromocriptin ist nicht geklärt. Möglicherweise spielt hier die unterschiedliche Affinität zu den Dopamin-Rezeptorsubtypen – vorwiegend D2 bei Bromocriptin und Lisurid, D1 und D2 bei Apomorphin – oder auch die serotonerge Wirkungskomponente des Lisurid (7) eine Rolle.

Insgesamt lassen die bisherigen Erfahrungen den Schluß zu, daß ein Therapieversuch mit intermittierenden subkutanen Bolusgaben von Apomorphin bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, die unter refraktären Wirkungsschwankungen der L-Dopa-Therapie leiden, erwogen werden sollte.

Da Apomorphin bisher für die Indikation der Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms nicht zugelassen ist, empfiehlt es sich, den Beginn einer solchen Zusatztherapie derzeit nur unter stationären Bedingungen vorzunehmen.

## Literatur

- <sup>1</sup> Bittkau, S., H. Przuntek: Lisuride infusion pump for Parkinson's disease. *Lancet* 2 (1986) 349
- <sup>2</sup> Cedarbaum, J. M., L. Breck, H. Kutt, E. H. McDowell: Controlled-release levodopa. II. Sinemet CR4 treatment of response fluctuations in Parkinson's Disease. *Neurology* 37 (1987) 1607–1612
- <sup>3</sup> Clough, C. G., K. J. Bergmann, M. D. Yahr: Cholinergic and Dopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease after Long-Term L-Dopa Administration. *Adv. Neurol.* 40 (1984) 131–140
- <sup>4</sup> Cotzias, G. C., P. S. Papavasiliou, C. Fehling, B. Kaufman, I. Mena: Similarities between neurological effects of L-Dopa and of apomorphine. *N. Engl. J. Med.* 282 (1970) 31–33
- <sup>5</sup> Critchley, P. H. S., F. Grandas Perez, N. P. Quinn, J. D. Parkes, C. D. Marsden: Continuous subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (suppl.)* 27 (1988) 55–60
- <sup>6</sup> Hardie, R. J., A. J. Lees, G. M. Stern: On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain* 107 (1984) 407–506
- <sup>7</sup> Horowski, R.: Psychiatric side-effects of high-dose lisuride therapy in Parkinsonism. *Lancet* 2 (1986) 510
- <sup>8</sup> Jensen, N. O., E. Dupont, E. Hansen, B. Mikkelsen, B. O. Mikkelsen: Madopar HBS: Slow release Levodopa and Benserazide in Parkinsonian patients presenting marked fluctuations in symptoms on standard L-dopa treatment. *Eur. Neurol.* 27, suppl 1 (1987) 68–72
- <sup>9</sup> Marsden, C. D., J. D. Parkes: "on-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1 (1976) 292–296
- <sup>10</sup> Obeso, J. A., M. R. Luquin, J. M. Martinez-Lage: Lisuride infusion pump: a device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet* 1 (1986) 467–470
- <sup>11</sup> Obeso, J. A., M. R. Luquin, J. M. Martinez-Lage: Subcutaneous administration of Lisuride in the treatment of complex motor fluctuations in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (suppl.)* 27 (1988) 17–25
- <sup>12</sup> Poewe, W. H., A. J. Lees, G. M. Stern: Low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: a six year follow-up study. *Neurology* 36 (1986) 1528–1530
- <sup>13</sup> Poewe, W. H., A. J. Lees, G. M. Stern: Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease with an Oral Sustained Release Preparation of L-Dopa: Clinical and Pharmacokinetic Observations. *Clin. Neuropharm.* 9 (1986) 430–439
- <sup>14</sup> Poewe, W. H., B. Kleedorfer, F. Gerstenbrand, W. H. Oertel: Subcutaneous Apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1 (1988) 943
- <sup>15</sup> Schwab, R. S., L. V. Amador, J. Y. Levine: Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Am. Neurol. Ass.* 76 (1951) 251–253
- <sup>16</sup> Stibe, C. M. H., A. J. Lees, G. M. Stern: Subcutaneous infusion of Apomorphine and Lisuride in the treatment of Parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet* 1 (1987) 871
- <sup>17</sup> Stibe, C. M. H., A. J. Lees, P. A. Kempster, G. M. Stern: Subcutaneous Apomorphine in Parkinsonian on-off-oscillations. *Lancet* 1 (1988) 403–406
- <sup>18</sup> Strian, F., E. Micheler, O. Benkert: Tremor inhibition in Parkinson syndrome after Apomorphine administration under L-Dopa and Decarboxylase inhibitor basic therapy. *Pharmakopsychiat.* 5 (1972) 198–205
- <sup>19</sup> Struppler, A., T. v. Uexküll: Untersuchungen über die Wirkungsweise des Apomorphins auf den Parkinsontremor. *Z. Klin. Med.* 152 (1953) 46–57

Prof. Dr. med. W. Poewe

Univ.-Klinik für Neurologie  
Anichstr. 35  
A-6020 Innsbruck

# Aktuelle Neurologie

---

*Herausgeber*

H. C. Hopf, Mainz  
F. Jerusalem, Bonn  
H. Schliack, Hannover

*Redaktion*

U. Patzold, Braunschweig

*Beirat*

A. Berger, Hannover  
F. Gerstenbrand, Innsbruck  
J. Helms, Würzburg  
V. Henn, Zürich  
A. Huber, Zürich  
P. Huber, Bern  
J. Krumsiek, Hameln  
H. Künkel, Hannover  
H. G. Lenard, Düsseldorf  
A. Matthes, Kehl/Kork  
J. Meyer, Mainz  
A. von zur Mühlen, Hannover  
H. H. Peter, Freiburg  
K. Pisco, Bremen  
K. Poeck, Aachen  
J. M. Schröder, Aachen  
P. Vogel, Hamburg

**Sonderdruck**

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York  
*Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlags*