

Therapeutische Erfahrungen mit einem ‚slow-release‘ Präparat von L-Dopa (Madopar ‚HBS‘) bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit

W. Poewe, B. Kleedorfer und F. Gerstenbrand
Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Therapeutic experience with a 'slow-release' preparation of L-Dopa (Madopar 'HBS') in patients with advanced Parkinson's disease

Zusammenfassung. 15 Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen unter konventioneller L-Dopa Therapie wurden auf das 'slow-release' Präparat Madopar 'HBS' umgestellt. In zwölf Fällen kam es zu einem positiven Ansprechen mit Abnahme der täglichen Zahl der 'off'-Phasen und Zunahme der Gesamtstundenzahl guter Symptomenkontrolle ('on'-Zeit) pro Tag. Die erforderliche L-Dopa Tagesdosis unter Madopar 'HBS' Behandlung lag im Mittel um 65% höher als unter der vorhergehenden konventionellen L-Dopa Therapie und einzelne Zusatzdosen von Standard Madopar waren auch unter der 'slow-release' Behandlung erforderlich. Biphaseische Dyskinesen und 'off-period' Dystonie waren unter Madopar 'HBS' geringer ausgeprägt, während 'peak-dose' Dyskinesen eine Zunahme gegenüber konventioneller L-Dopa Therapie zeigten. Während eines Nachbeobachtungszeitraumes von 37 bis 543 Tagen (Mittel 217 Tage) zeigte sich bei neun von zwölf initial ansprechenden Patienten ein stabiler Effekt der Therapie mit Madopar HBS.

Mehr als die Hälfte aller Parkinson-Kranken entwickeln nach drei- bis fünfjähriger Substitutionsbehandlung mit L-Dopa Fluktuationen des klinischen Effekts [5, 16]. Für diese Wirkungsschwankungen wurde der Begriff 'on-off Effekt' eingeführt [1, 6], hinter dem sich zwei Grundtypen von Fluktuationen verbergen. In der Mehrzahl der betroffenen Patienten schwankt der klinische Zustand in erkennbarer Beziehung zu den Dosierungsintervallen bzw. Plasmaspiegeln von L-Dopa [17], so daß in regelmäßigen Abständen ein Ausklingen des L-Dopa Effektes erfolgt ('wearing-off' Effekt), welches als nächtliche oder frühmorgendliche Akinese besonders hervortreten kann. Bei

10%–20% der Betroffenen kommt es darüberhinaus zu scheinbar zufälligen abrupten Unterbrechungen der L-Dopa Wirkung ('on-off' Effekt im engeren Sinn).

Die Pathophysiologie dieser Wirkungsschwankungen ist nicht befriedigend geklärt [8]. Positronemissionstomographische Befunde sprechen für eine abnehmende striatale Speicherkapazität für 18-F-Fluorodopa mit fortschreitender Parkinson-Krankheit und damit zunehmender Abhängigkeit von einer kontinuierlichen exogenen Zufuhr von L-Dopa [13]. Damit in Einklang steht die wiederholt nachgewiesene Tatsache eines weitgehenden Ausgleiches von Wirkungsfluktuationen durch kontinuierliche L-Dopa Zufuhr mittels i.v.-Dauerinfusionen [21, 25].

Auf der Basis dieser Befunde haben sich in den letzten Jahren zwei therapeutische Ansätze zur Behandlung von Patienten mit Wirkungsfluktuationen einer chronischen L-Dopa Behandlung entwickelt: Die kontinuierliche subcutane Zufuhr von dopaminergen Agonisten mittels Minipumpen [19] sowie die orale Therapie mit L-Dopa-Präparaten mit prolongierter gastrointestinaler Wirkstofffreisetzung (sog. 'slow-release' Präparate). Mit letzterer Therapieform wurden unter stationären Bedingungen mit mehrwöchigem Beobachtungszeitraum positive Resultate erzielt [20] und im Folgenden soll über Langzeitergebnisse mit dem 'slow-release' Präparat Madopar 'HBS' in der ambulanten Behandlung von Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen berichtet werden.

Patienten und Methodik

15 Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom wurden mit Madopar 'HBS' behandelt und die wichtigsten klinischen Daten des Kollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bei allen Patienten bestand ein L-Dopa-Langzeitsyndrom mit Wirkungsfluktuationen und medikamentös induzierten Dyskinesien. Alle Patienten hatten Fluktuationen vom 'wearing-off'-Typ sowie eine deutliche nächtliche oder frühmorgendliche Akinese, aber keine dosierungsunabhängigen Zufallsschwankungen ihrer Symptomatik. L-Dopa induzierte Unruhebewegungen wa-

Tabelle 1. Patientendaten n = 15 (10 m, 5 w)

Alter	61 (45-76) Jahre
Krankheitsdauer	11.4 (7-16) Jahre
Hoehn + Jahr Stadium	
„On“	2.1 (1-4)
„Off“	3.5 (2-5)
L-Dopa Therapie	
Dauer	9.4 (4-16) Jahre
Tagesdosis	1050 (400-2200) mg
Zusätzliche Medikamente	
Bromocriptin	3 Pat.
Procyclidin	2 Pat.
Biperiden	1 Pat.
Trihexyphenidyl	1 Pat.
Lisurid	1 Pat.

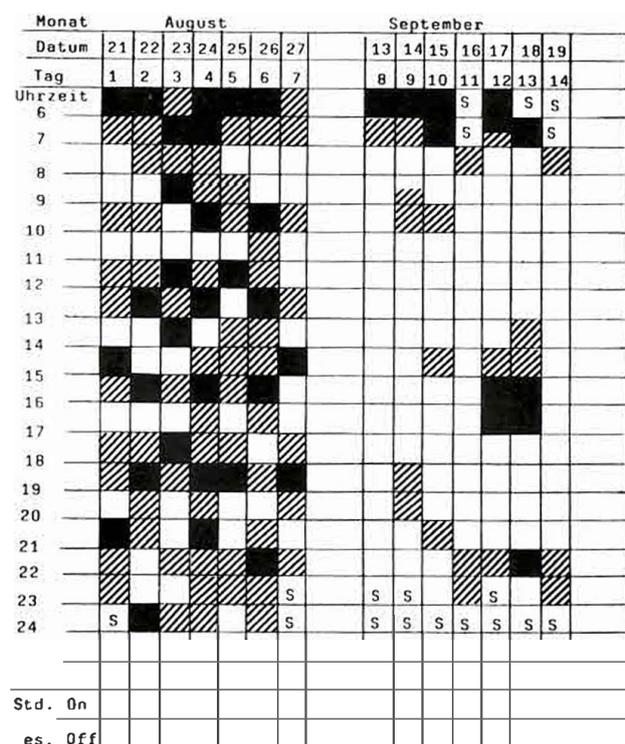


Abb. 1. „On/off“ Kalender mit stündlicher Bewertung der Beweglichkeit durch den Patienten W.H. für jeweils 1 Woche unter optimaler Madopar Standard Therapie (21.-27.8.) und Madopar HBS (13.-19.9.) Behandlung. Schlecht („off“) ■; gut („on“) □; Zwischenstadium ▨; Schlaf [S]

ren bei acht Patienten als das L-Dopa Wirkungsmaximum begleitende choreatische ‚peak-dose‘ Dyskinesien vorhanden, sechs Patienten hatten eine an ‚off‘-Phasen gekoppelte Fußdystonie („off-period“ Dystonic) und in 9 Fällen bestanden biphasische, gemischt choreatisch-dystone Dyskinesen.

Die Umstellung von der vorbestehenden Standard-L-Dopa Behandlung auf das ‚slow-release‘ Präparat erfolgte unter stationären Bedingungen. Hierbei wurden die Patienten in das Führen eines individuellen ‚Beweglichkeitskalenders‘ mit stündlicher Selbstevaluierung der Beweglichkeit (‚gut‘/‚mittel‘/‚schlecht‘) (s. Abb. 1) eingeschult und die vorbestehende individuelle L-Dopa Therapie wurde nach Bedarf hinsichtlich Tagesdosis und Dosierungsfrequenz bis zum bestmöglichen klini-

sehen Resultat angepaßt. Alle anderen Antiparkinson-Medikamente wurden unverändert beibehalten.

Nach mindestens einwöchiger stationärer Beobachtung unter ‚optimaler‘ individueller Therapie mit konventionellem L-Dopa wurden die Patienten auf das ‚slow-release‘ Präparat (Madopar ‚HBS‘) umgestellt, wobei zunächst die L-Dopa-Tagesdosis unverändert blieb. Aufgrund früherer Erfahrungen [20] bestand dabei die erste Morgendosis stets je zur Hälfte aus konventionellem und ‚slow-release‘ L-Dopa. Anschließend wurden wiederum Tagesdosis und Dosierungsfrequenz unter Einschluß möglicher einzelner Zusatzdosen von konventionellem L-Dopa (sog. ‚back-up‘ Dosen) bis zum individuell bestmöglichen Effekt angepaßt und die Patienten danach in die ambulante Behandlung entlassen. Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 3 Wochen. Neben dem von den Patienten selbst zu führenden Beweglichkeitskalender (jeweils über eine Woche vor dem ambulanten Kontrolltermin) umfaßte das klinische Rating während der ambulanten Nachbehandlungs-Phase Evaluierungen nach der Columbia University Rating Scale (CURS), der Northwestern University Disability Scale (NUDS), sowie die Stadienzuordnung nach Hoehn und Yahr. L-Dopa induzierte Dyskinesien wurden nach dem Schweregrad (0-4) erfaßt, bei biphasischen Dyskinesen und ‚off-period‘ Dystonie wurde zusätzlich die durchschnittliche Zahl der Episoden pro Tag anamnestisch festgehalten. Ebenfalls anamnestisch wurden bei allen Kontrollen die durchschnittliche Zahl der ‚guten‘ (= ‚on‘) und ‚schlechten‘ (= ‚off‘) Stunden pro Tag unter Zuhilfenahme des mitgebrachten Beweglichkeitskalenders erhoben, ebenso wie das Ausmaß einer nächtlichen und frühmorgendlichen Akinese (Skala von 0-4). Die ambulanten Kontrollen erfolgten in zweimonatlichen Abständen.

Ergebnisse

Zwölf von 15 Patienten zeigten während der stationären Therapieumstellung auf Madopar ‚HBS‘ ein positives Ansprechen und erreichten die ambulante Nachbeobachtungsphase. Bei drei Patienten wurde wegen intolerabler prolongierter Phasen von Immobilität („off“-Phasen) mit mangelhafter subjektiver Vorhersehbarkeit des Wirkbeginns einer Einzeldosis noch während des stationären Aufenthaltes die Therapie mit dem ‚slow-release‘ Präparat wieder abgebrochen (frühe Therapieversager).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parameter der Therapie mit konventionellem versus ‚slow-release‘ L-Dopa für die zwölf auswertbaren Patienten. Der Nachbeobachtungszeitraum für die Behandlung mit Madopar ‚HBS‘ beträgt dabei im Mittel 217 (37-543) Tage. Wie ersichtlich, war für die individuell bestmögliche therapeutische Einstellung der Patienten eine im Mittel um 65% höhere Tagesdosis von L-Dopa als bei der vorbestehenden konventionellen Behandlung erforderlich. Diese erhöhte Tagesdosis schließt die zusätzlich erforderlichen ‚back-up‘ Dosen aus konventionellem L-Dopa (im Mittel 160 mg/d in bis zu drei Einzeldosen) ein. Die Frequenz der Einzeldosen und die Dosierungsintervalle wurden durch die Umstellung auf ‚slow-release‘ L-Dopa nur geringfügig verändert (s. Tabelle 2).

Bei allen zwölf auswertbaren Patienten konnte unter der Behandlung mit Madopar ‚HBS‘ eine zum Teil ausgeprägte Reduktion der Zahl der ‚off‘-

Tabelle 2. Optimale Therapieschemata $n=12$

Madopar		Madopar HBS
	Mittlere Tagesdosis	
700 mg (350–1200 mg)	L-Dopa gesamt	1160 mg (500–2100 mg)
	davon HBS	1000 mg (400–1800 mg)
	„back up“	160 mg (100–300 mg)
	Mittlere Dosisfrequenz	
6/die (4–8/die)		5,2/die (3–6/die)
	Mittleres Dosisintervall	
3 Std. (2–4 Std.)		3,2 Std. (2,5–5 Std.)
	Durchschnittliche Therapiedauer	217 Tage (37–543 Tage)

Tabelle 3. Ergebnisse Fluktuationen $n=12$

Madopar		Madopar HBS
	Durchschnittliche Zahl der „off“-Phasen/Tag	
8 Pat.	>3	—
4 Pat.	1–3	10 Pat.
—	0	2 Pat.
	Durchschnittliche Stunden „on“/Tag	
7,1 (4–11)		9,8 (9–14)

Phasen pro Tag, verbunden mit einer deutlichen Verlängerung der Gesamtstundenzahl guter Symptomkontrolle („on“-Zeit) erzielt werden (s. Tabelle 3).

Abbildung 1 gibt ein Beispiel aus dem Beweglichkeitskalender eines Patienten vor und nach Umstellung auf „slow-release“ L-Dopa. Gleichermaßen kam es auch zu einer Verminderung von nächtlicher (Reduktion des Score-Mittelwertes von 2,3 auf 1,2) und frühmorgendlicher (Reduktion von 2,2 auf 1,6) Akinese mit Zunahme der durchschnittlichen Durchschlafdauer.

L-Dopa induzierte Unruhebewegungen waren bei allen Patienten unter konventioneller Therapie vorhanden gewesen, wobei unter den zwölf endauswertbaren Fällen acht vorwiegend biphasische und sieben monophasische, das Wirkungsmaximum jeder Dosis begleitende, (sog. „peak-dose“) Dyskinesen hatten. Bei vier Patienten bestanden an „off“-Phasen gekoppelte Episoden schmerzhafter Fußdystonie (sog. „off-period“ Dystonie). Während „off-period“-Dystonie und biphasische Dyskinesen nach Umstellung auf Madopar „HBS“ an Intensität und Frequenz abnahmen, kam es global zu einer

Tabelle 4. Ergebnisse Dyskinesien $n=12$

Madopar		Madopar HBS
	Peak-dose (Schweregrad)	
—	4	2 Pat.
1 Pat.	3	2 Pat.
3 Pat.	2	3 Pat.
3 Pat.	1	4 Pat.
	Biphasische (Frequenz)	
6 Pat.	>3	—
2 Pat.	1–3	7 Pat.
	Off-period (Schweregrad)	
1 Pat.	4	—
2 Pat.	3	—
1 Pat.	2	2 Pat.
—	1	—

Zunahme der „peak-dose“ Dyskinesen, die schließlich bei allen zwölf Patienten vorhanden waren bei vier in ausgeprägter Form (s. Tabelle 4).

Bei drei von 15 Patienten gelang es nicht, einen ausreichenden antiakinetischen Effekt mit Madopar „HBS“ zu erzielen, sodaß wegen prolongierter „off“-Phasen nach 5, 6 bzw. 18 Tagen der Umstellungsversuch abgebrochen werden mußte (s. o.). Unter den zwölf initial positiv auf die „slow-release“ Behandlung ansprechenden Patienten sind weitere drei während der ambulanten Nachbeobachtungsphase wieder auf konventionelles L-Dopa rückumgestellt worden („späte“ Therapieversager). Bei einem Patienten war dies nach 37-tägiger Behandlungsdauer wegen täglich auftretender, mehrstündiger „semi-on“-Zustände der Fall, während denen seine Mobilität in subjektiv nicht tolerabler Weise zwischen der seiner gewohnten guten („on“) und schlechten („off“) Phasen lag. Bei zwei weiteren Kranken kam es nach 3- bzw. 7-monatiger Behandlung mit Madopar „HBS“ zu Ausbrüchen massiver choreoathetotischer Dyskinesien, die besonders am Nachmittag Stunden anhalten konnten und so den positiven L-Dopa-Effekt funktionell nutzlos machten.

Diskussion

Eine Reihe von klinischen Untersuchungen mit L-Dopa „slow-release“-Präparaten hat einen positiven Einfluß dieser Therapieform auf dosierungsabhängige Wirkungsschwankungen gezeigt [2, 3, 11, 12, 20, 23, 24]. Die Mehrzahl dieser Studien umfaßten nur relativ kurze Nachbeobachtungszeiträume von weniger als 6 Monaten, sodaß der längerfristige Nutzen einer solchen Behandlung unklar blieb. Daneben berichteten einige Autoren auch über initial enttäuschende Ergebnisse mit Madopar „HBS“ bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom und Wirkungsfluktuationen [9, 10, 22].

Der vorliegenden Untersuchung liegt ein Beob-

achtungszeitraum von bis zu 1,5 Jahren zugrunde, und es zeigt sich bei neun von 15 Patienten ein anhaltend positives Ansprechen auf Madopar ‚HBS‘ mit einem Ausgleich von Wirkungsschwankungen, Zunahme der Phasen guter Symptomkontrolle („on“-Zeit) im Tagesverlauf, sowie Abnahme von nächtlicher und frühmorgendlicher Akinese. Die erforderlichen Tagesdosen von L-Dopa lagen im Mittel um 65% über jenen während der Therapie mit konventionellem L-Dopa. Dies entspricht der gegenüber Standard Madopar um ca. 60% verminderten Bioverfügbarkeit von Madopar ‚HBS‘ [4, 15]. Eine Umstellung von konventionellem Madopar auf Madopar ‚HBS‘ im Dosierungsverhältnis von 1:1 erklärt einen Teil der mangelhaften therapeutischen Resultate in einigen der publizierten Studien [10, 14].

Entgegen den theoretischen Erwartungen und in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen [20, 22] kam es unter der ‚slow-release‘-Therapie in dieser Serie zu keiner wesentlichen Verlängerung der Dosierungsintervalle. Ein wichtiger Faktor für Therapieversager in früheren Untersuchungen mit Madopar ‚HBS‘ war die gegenüber Standard Madopar deutlich verlängerte Wirklatenz nach Einnahme einer Dosis, verbunden mit dem subjektiven Eindruck der mangelnden Vorhersehbarkeit von klinischen Effekten auf Seiten der Patienten [9, 22]. Dieser Umstand ist aus der Pharmakokinetik von Madopar HBS mit Erreichen eines Plasmaspiegelpfahls ca. 2–3 Stunden nach einer Einzeldosis [15] verständlich und war in dieser, wie schon in einer eigenen, früheren Untersuchung [20] Anlaß, bei allen Patienten die Morgendosis von L-Dopa in Form einer Kombination von Madopar ‚HBS‘ und Standard Madopar zu verabreichen. Einzelne weitere Dosen von Standard-Madopar waren bei den meisten Patienten für ein optimales Wirkungsprofil erforderlich, so daß nach den Erfahrungen der Autoren die Therapie mit Madopar HBS stets die Kombination mit einzelnen Dosen von Standard-L-Dopa erfordert.

L-Dopa induzierte Dyskinesen zeigten ein unterschiedliches Verhalten nach Umstellung auf Madopar HBS. An off-Phasen gekoppelte, insbesondere frühmorgendliche Fußdystonien („off-period dystonia“), wurden bei allen betroffenen Patienten dieser Untersuchung deutlich in Schweregrad und Frequenz gemindert, ähnlich verhielten sich biphasische Dyskinesen (s. Tabelle 4). „Peak-dose“ Dyskinesen zeigten demgegenüber eine zunehmende Tendenz, die in Einzelfällen zum Therapieabbruch zwang. Die vor allem nachmittags sehr ausgeprägte choreoathetotische Bewegungsunruhe mancher Patienten dürfte einem „Überlappungseffekt“ entsprechen [20] und zeigt ein pharmakokinetisches Problem der verwendeten „slow-release“-Präparation auf. Während das kontinuierliche Freisetzungsprinzip von L-Dopa aus einer Mado-

par ‚HBS‘ Kapsel auf einer kontrollierten Abgabe von L-Dopa bei prolongierter Verweildauer der Kapsel im Magen beruht [7], kann die Resorption von L-Dopa erst im Jejunum erfolgen. Eine kontinuierliche Resorption von L-Dopa, welches in konstanter Rate im Magen freigesetzt wird, würde daher eine gleichmäßige Magenentleerung voraussetzen. Diese Voraussetzung ist jedoch nicht gegeben und die Magenentleerung erfolgt diskontinuierlich und ist zudem von vielen äußeren Faktoren, wie z.B. Azidität, Nahrungszufuhr und Einfluß von Pharmaka, wie Anticholinergika, abhängig [18]. Da die jejunale Resorption von L-Dopa sehr rasch erfolgt, sind schubhafte Plasmaspiegelanstiege unter Therapie mit Madopar HBS dann möglich, wenn nach längeren Phasen gastrischer Immobilität (z.B. nach einer Mahlzeit) wiederum eine peristaltische Entleerung erfolgt. In einem solchen Mechanismus liegt jedenfalls eine Erklärungsmöglichkeit für die klinische Beobachtung von krisenhaften, nachmittäglichen Dyskinesien mancher Patienten dieser und anderer Studien [20].

Trotz der verbleibenden Mängel zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung die Therapie mit Madopar ‚HBS‘ bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen in 60% der Fälle über Zeiträume von bis zu 1,5 Jahren der Standard-L-Dopa Behandlung überlegen.

Literatur

1. Barbeau A (1972) Long-term appraisal of levodopa therapy. *Neurology* 22:22–24
2. Cedarbaum JM, Breck L, Kutt H, McDowell FH (1987) Controlled-release levodopa/carbidopa, 1. Sinemet CR 3 treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 37:233–241
3. Chouza C, Romero S, Medina O, Aljanati R, Scarmelli A, Caamano JL, Panizza VG (1987) Substitution of standard Madopar by Madopar HBS in Parkinsonians with fluctuations. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:98–104
4. Crevoisier C, Hoevens B, Zürcher G, Da Prada M (1987) Bioavailability of L-dopa after Madopar HBS administration in healthy volunteers. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:36–47
5. Curtis L, Lees AJ, Stern GM, Marmot GM (1984) Effect of L-dopa on course of Parkinson's disease. *Lancet* 11:211–212
6. Damasio AR, Castro-Caldas A, Levy A (1973) The „on-off“ effect. *Adv Neurol* 3:11–22
7. Erni W, Held K (1987) The hydrodynamically balanced system: a novel principle of controlled drug release. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:21–27
8. Fahn S (1982) Fluctuations of disability in Parkinson's disease: pathophysiological aspects. In: Marsden CD, Fahn S (eds) *Movement disorders*. Butterworth, London, pp 123–145
9. Fischer PA, Baas H (1987) Preliminary experience with Madopar HBS: clinical observations and plasma levodopa concentrations. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:81–87
10. Jansen ENH, Meerwaldt JD, Heersema T, Mansen J, Speelman JD (1987) Open multicenter trial with Madopar HBS in Parkinsonian patients. Preliminary assessment after short-term treatment. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:88–92
11. Jensen NO, Dupont E, Hansen E, Mikkelsen B, Mikkelsen BO (1987) Madopar HBS: slow-release levodopa and bense-

- razide in Parkinsonian patients presenting marked fluctuations in symptoms on standard L-dopa treatment. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:68-72
12. Juncos JL, Serrati C, Fabbrini G, Chase TN (1985) Fluctuating levodopa concentrations and Parkinson's disease. *Lancet* 1:440
 13. Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, Clark JC, Firnau G, Garnett ES, Nahmias C, Jones T, Marsden CD (1986) Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:853-856
 14. Ludin HP (1987) Open clinical study of Madopar HBS. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:73-75
 15. Malcolm SL, Allen JG, Bird H, Quinn NP, Marion MH, Marsden CD, O'Leary CG (1987) Single dose pharmacokinetics of Madopar HBS in patients and effect of food and antacid on the absorption of Madopar HBS in volunteers. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:28-37
 16. Marsden CD, Parkes JD (1976) On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1:292-296
 17. Muentner MD, Tyce GM (1971) L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentrations, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 46:231-239
 18. Nutt JG, Fellman JH (1984) Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 7:35-49
 19. Obeso JA, Luquin MR, Martinez-Lage JM (1986) Lisuride infusion pump: a device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet* 1:467-470
 20. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM (1986) Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations. *Clin Neuropharmacol* 9:430-439
 21. Quinn N, Parkes JD, Marsden CD (1984) Control of on-off phenomena by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology* 34:1131-1136
 22. Quinn NP, Marion MH, Marsden CD (1987) Open study of Madopar HBS, a new formulation of levodopa with benzerazide in 13 patients with Parkinson's disease and on-off fluctuations. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:105-113
 23. Rinne UK (1987) Madopar HBS in the long-term treatment of Parkinsonian patients with fluctuations in disability. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:120-125
 24. Rondot P, Ziegler M, Aymard N, Holzer J (1987) Clinical trial of Madopar HBS in Parkinsonian patients with fluctuating drug response after long-term levodopa therapy. *Eur Neurol* 27 [Suppl 1]:114-119
 25. Shoulson I, Gilubiger GA, Chase TN (1975) On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 25:1144-1148

Univ.-Doz. Dr. W. Poewe
 Universitätsklinik für Neurologie
 Anichstraße 35
 A-6020 Innsbruck