

Neurologische Praxis, St. Gallen¹, Institut für Spitalpharmazie, Universitäts-
spital Basel²

¹H.P. Ludin, ²Ch. Surber

Prävention und Behandlung der Fluktuationen beim Parkinsonsyndrom

Prevention and Treatment of Fluctuations in Patients With Parkinson's Disease

Zusammenfassung

In der Langzeitbehandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms stellen die Fluktuationen (wearing-off, on/off-Phänomen, Dyskinesien) eine grosse Herausforderung dar. In der Folge werden die gängigen Strategien zur Vorbeugung und zur Bekämpfung dargestellt. Auf zwei neue Methoden, die bald verfügbar sein werden, wird besonders hingewiesen. Die transdermale Applikation des Dopaminagonisten Rotigotin (Neupro®) erlaubt auf einfache Weise, eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation zu erzielen. Aufwendiger ist die direkte Abgabe einer Levodopa-/Carbidopa-Gelsuspension (Duodopa®) ins Duodenum mittels einer elektronischen Pumpe.

Schlüsselwörter: Parkinsonsyndrom – Fluktuationen – L-Dopa – Dopaminagonisten – stereotaktische Operationen

Einleitung

L-Dopa mit Decarboxylasehemmer (DH) (z.B. Madopar®, Sinemet®) sind unbestritten der Goldstandard in der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS). In den frühen Krankheitsstadien können mit drei Tagesdosen bei den meisten Patienten gute bis sehr gute Resultate erzielt werden. In späteren Stadien sind die Therapieerfolge häufig nicht mehr so eindrücklich. Einerseits treten Störungen auf, die nicht auf einen Dopaminmangel zurückzuführen sind (z.B. posturale Instabi-

lität, kognitive Störungen) und damit auch nicht auf die Substitution von Dopamin ansprechen können. Andererseits kommt es zu Fluktuationen, für die die pulsatile Wirkung von L-Dopa (mit-)verantwortlich gemacht wird [1]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa plus DH (1–2 Std.) kann keine kontinuierliche Stimulation der zerebralen Dopaminrezeptoren mehr erreicht werden, nachdem als Folge des fortschreitenden Untergangs der dopaminergen nigro-striatalen Neurone die striatale Dopaminspeicherkapazität immer geringer wird.

Die Fluktuationen machen sich anfänglich meist dadurch bemerkbar, dass die Arzneimittelwirkung eine halbe bis eine Stunde vor der nächsten fälligen Dosis deutlich abfällt (wearing-off). Da in der Nacht meist keine Arzneimittel eingenommen werden, kann es zu ausgeprägten morgendlichen Anlaufschwierigkeiten kommen. Im späteren Verlauf der Erkrankung kann es zum Abfall der Wirkung kommen, die nicht mehr eindeutig mit der Einnahme des Arzneimittels korreliert werden kann (on/off-Phänomen). Es kann dabei zu einem chaotischen Wechsel von guten und schlechten Phasen während des Tages kommen (yo-yoing). Der Abfall der Wirkung wird von den Patienten meistens als «Blockade» bezeichnet. Dabei kommt es nicht nur zu einer Zunahme der motorischen Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese sondern auch zum Auftreten von sehr lästigen Begleitsymptomen. Erwähnt seien (schmerzhafte) Krämpfe, innere Unruhe, Angstzustände, Konzentrationsstörungen und Schweissausbrüche. Vielfach werden diese

nicht-motorischen Begleitsymptome von den Patienten als belastender empfunden als die motorische Behinderung. Die guten Phasen (on-Phasen) werden häufig von unwillkürlichen choreatischen Bewegungen (Dyskinesien) begleitet, die sowohl für die Patienten als auch für die Umgebung sehr lästig werden können.

Folgende Strategien zur Prävention und Behandlung der Fluktuationen werden eingesetzt (s. Tab. 1).

Behandlungsbeginn mit Dopaminagonisten

Verschiedene Dopaminagonisten haben eine deutlich längere Halbwertszeit als L-Dopa plus DH, sodass sie keine oder eine viel weniger ausgeprägte pulsatile Wirkung haben. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem Therapiebeginn mit Dopaminagonisten weniger Fluktuationen und Dyskinesien auftreten als unter L-Dopa plus DH [2,3]. Es ist deshalb heute üblich bei Patienten unter 65 bis 70 Jahren, die keine psychoorganischen Störungen haben, die Therapie mit einem Dopaminagonisten zu beginnen [4]. Meistens werden die nicht-ergolinen Substanzen Pramipexol (Sifrol® Tabletten, t_{1/2}: 8–12 Std.) oder Ropinirol (Requip® Filmtabletten, t_{1/2}: 6 Std.) eingesetzt. Damit können in frühen Stadien gute Resultate erzielt und das Auftreten von Fluktuationen reduziert werden. Beim Fortschreiten der Symptomatik benötigen aber praktisch alle Patienten früher oder später zusätzlich L-Dopa plus DH. Ältere Patienten und solche mit psychoorganischen Veränderungen werden von An-

Tab. 1: Synopsis der Wirkung der verschiedenen Strategien zur Verhütung und zur Behandlung der Fluktuationen. n.b. = nicht bekannt.

	Verhütung von Fluktuationen	Behandlung von Fluktuationen	Bemerkungen
Beginn mit Dopaminagonisten	+	–	
L-Dopa-Retardpräparate	(+)	(+)	
Fragmentierung der Einzeldosen	–	(+)	
COMT-Hemmer	n.b.	+	Es liegen noch keine Studien über den Einsatz in frühen Stadien vor. Theoretisch darf eine positive Wirkung erwartet werden
MAO-B Hemmer Rasagilin	n.b.	+	Es liegen noch keine Studien über die Prävention von Fluktuationen vor. Theoretisch darf eine positive Wirkung erwartet werden
Rotigotin-Pflaster	+	n.b.	Es liegen noch keine Studien über den Einsatz in späteren Stadien vor. Theoretisch darf eine positive Wirkung erwartet werden
Apomorphin	n.b.	+	Diese Methoden sind für die Patienten eingreifend und aufwendig, sodass eine Anwendung in frühen Krankheitsstadien nicht in Frage kommt
Levodopa-/Carbidopa-Gelsuspension	n.b.	+	
Stereotaktische Eingriffe	n.b.	+	

fang an mit L-Dopa plus DH behandelt, da damit weniger psychische Nebenwirkungen, die meist als sehr belastend empfunden werden, zu befürchten sind.

Präparate mit gesteuerter Wirkstofffreigabe

Präparate mit gesteuerter Freigabe von L-Dopa plus DH, die den Wirkstoff beschleunigt (Madopar wasserlösliche Tabletten LIQ), verlangsamt (Sinemet CR Tabletten) oder beides (Madopar Tabletten DR (Dual Release)) freisetzen, werden häufig eingesetzt, um das wearing-off zu vermeiden oder zu verringern. Der klinische Effekt hält sich allerdings in engen Grenzen. Die

Bioverfügbarkeit von Präparaten mit gesteuerter Wirkstofffreigabe ist besonders anfällig auf Resorptionsstörungen im GI-Trakt. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnte sogar gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Helicobacter-pylori-Infektion die Absorption von L-Dopa beeinträchtigt und möglicherweise bei der Entstehung von Fluktuationen mitbeteiligt ist [5]. Durch Eradikation von Helicobacter pylori konnte die Wirkstoffaufnahme bei gleichzeitiger Verbesserung des klinischen Status optimiert werden. Diese Arbeit zeigt sehr eindrücklich die Bedeutung der Umgebungsbedingung an Resorptionsorganen.

Fragmentierung der Einzeldosen

Wegen der verkürzten Wirkungsdauer der einzelnen Dosen von L-Dopa muss die Zahl der Tagesdosen bei den meisten Patienten allmählich gesteigert werden. Dabei werden die Einzeldosen entsprechend verkleinert, um die Gesamt-Tagesdosis nicht zu stark ansteigen zu lassen, da sonst vermehrt Dyskinesien und psychische Nebenwirkungen auftreten können. Nicht selten werden die einzelnen Dosen aber so niedrig, dass sie keine sichere Wirkung mehr erzeugen.

Es ist allerdings nicht belegt, ob die pulsatile Wirkung von L-Dopa damit nennenswert verringert wird. Ausserdem versteht es sich von selber, dass sechs bis zwölf und mehr tägliche Einzeldosen sowohl für die Lebensqualität als auch für die Compliance nicht förderlich sind.

Hemmung des L-Dopa-Abbaus

L-Dopa wird auf verschiedenen Wegen metabolisiert. Daraus resultieren Wirkungsverluste sowie unerwünschte Wirkungen. Es ergeben sich zwei wichtige Strategien die Abbauege zu hemmen. Der erste und wohl wichtigste Schritt war die Zugabe eines Decarboxylase Hemmers (DH) zu L-Dopa. Erst diese Kombination ermöglichte den breiten Einsatz von L-Dopa in der Therapie. Heute stehen fast nur noch L-Dopa-Präparate in einer fixen Kombination mit Benserazid oder Carbidopa zur Verfügung.

Ein weiterer Abbaueweg ist die O-Methylierung von L-Dopa vor der Blut-Hirnschranke. Dieser Schritt kann durch die sogenannten Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) inhibiert werden. Durch die COMT-Blockade wird die Methylierung von L-Dopa und Dopamin verhindert und somit deren Ausscheidung verzögert, beziehungsweise deren Bioverfügbarkeit erhöht. COMT-Hemmer verlängern somit die Wirkung dieser Arzneistoffe – alleine angewendet haben sie keinen therapeutischen Effekt. Mit Entacapone (Comtan® Filmtabletten) und Tolcapone (Tasmar® Filmtabletten)

stehen seit mehreren Jahren zwei Substanzen zur Verfügung, welche die periphere COMT wirksam hemmen. Die Halbwertszeit der Einzeldosen von L-Dopa plus DH werden deutlich verlängert, ohne ihre Wirkstoffspitzen zu stark zu erhöhen. Damit können die wearing-offs wirksam bekämpft werden [6]. Es wird immer wieder diskutiert, ob es nicht sinnvoll wäre, schon zu Beginn der Behandlung L-Dopa plus DH mit einem COMT-Hemmer zu kombinieren, um damit eine kontinuierlichere dopaminerge Stimulation zu gewährleisten. Entsprechende Studien liegen aber noch nicht vor, und in der Schweiz sind die COMT-Hemmer erst beim Auftreten von Fluktuationen zugelassen. Die beiden COMT-Hemmer haben unterschiedliche Halbwertszeiten. Entacapon hat ungefähr die gleich lange Halbwertszeit wie L-Dopa. Es wird deshalb zu jeder L-Dopa-Dosis Entacapon dazugegeben. Das potentere Tolcapon hat eine längere Halbwertszeit. Unabhängig von der Zahl der L-Dopa-Dosen genügen hier drei Tagesdosen. Bei Tolcapon wurde vereinzelt über schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet (Leber). Aus diesem Grund sind die Leberwerte (SGPT/ALT oder SGOT/AST) im Blut regelmässig zu kontrollieren.

Hemmung des zerebralen Dopaminabbaus

Dopamin wird im Gehirn einerseits durch eine Monoaminoxidase-B (MAO-B) zu DOPAC oxidiert und andererseits durch die COMT zu 3-Methoxytyramin methyliert. Diese Zwischenprodukte werden durch die COMT respektive durch die MAO-B zu Homovanillinsäure abgebaut. Durch MAO-B-Hemmer kann die Wirkung von Dopamin verstärkt und verlängert werden. Der neue MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect® Tabletten) hat nicht nur eine eindeutige Wirkung auf die Parkinsonsymptomatik [7]. Bei Patienten mit Fluktuationen führt es zu einer Verlängerung der on-Zeiten in ähnlichem Ausmass wie Entacapon [8].

Rasagilin sollte nicht mit Tolcapon kombiniert werden, das neben der peripheren auch eine zentrale Wirkung hat, die



Abb. 1: Kontinuierliche Abgabe einer Levodopa-Carbidopa-Gelsuspension (Duodopa®) mittels einer elektronischen Pumpe über eine PEG-Sonde, deren Spitze im Duodenum liegt.

Kombination könnte zu einer Akkumulation von Dopamin führen, das nicht mehr oder nicht genügend abgebaut werden kann.

Parenterale Applikation

Die parenterale Applikation zur kontinuierlichen Arzneistoffgabe von L-Dopa oder Apomorphin bei schwer beherrschbarer Fluktuation ist in der Literatur gut dokumentiert. Diese Behandlungsform kommt jedoch nur in Ausnahmefällen zur Anwendung, da die perorale generell der parenteralen Behandlung vorzuziehen ist. Die Anwendung von elektronischen Pumpsystemen ist sowohl für die Patienten als auch ihre Betreuer aufwendig und mitunter schwierig. Eine Therapieeinstellung sollte deshalb immer stationär in einer spezialisierten Institution, die auch eine fachgerechte Nachbetreuung gewährleistet, erfolgen. Wenn die Fluktuation mit oraler Medikation nicht beherrscht werden kann, lohnt sich in vielen Fällen ein Versuch mit Apomorphin. Es konnte gezeigt werden, dass sich Fluktuationen damit erheblich reduzieren lassen [9,10]. Versuche mit sublingualer und nasaler Applikation von Apomorphin haben sich aufgrund schlechter lokaler Schleimhautverträglichkeit und schlechter Stabilität (Apomorphin verfärbt sich in Anwesenheit von Luftsauerstoff zu einer stark grünen Verbindung) nicht bewährt.

Duodenale Applikation (Behandlung mit Duodopa®)

Durch die duodenale Applikation einer Levodopa-Carbidopa-Gelsuspension (Duodopa®: 1 ml enthält 20 mg/5 mg) mittels eines kleinen mobilen Pumpsystems ist seit kurzem eine weitere therapeutische Alternative für Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung verfügbar. Weil Duodopa® kontinuierlich über ein Sondensystem durch die Bauchdecke und den Magen direkt in das Duodenum appliziert wird (Abb. 1), lassen sich sehr gleichmässige Wirkstoffkonzentrationen im Blut erzielen. In der Folge verbessert sich die Beweglichkeit der Patienten, und Fluktuationen und Dyskinesien werden weitgehend vermieden. Nach einer ärztlichen Einweisung kann der Patient situationsabhängig die Dosis bedarfsgerecht steuern. Die positiven therapeutischen Effekte von Duodopa® sind in mehreren Studien belegt [11,12]. Es versteht sich von selber, dass sich diese aufwendige und invasive Behandlung nicht für frühe Krankheitsstadien eignet. Duodopa® ist in der Schweiz (noch) nicht erhältlich.

Transdermale Applikation

Allen konventionellen Darreichungsformen, mit Ausnahme der intravenösen Dauertropfinfusion, ist gemeinsam, dass die Arzneistofffreigabe nach einer Kinetik erster Ordnung erfolgt. Der Arzneistoff wird mehr oder minder rasch freigesetzt, gelangt an den Wirkort und erreicht dort eine initial hohe Konzentration. Diese fällt bis zur nächsten Verabreichung exponentiell ab. Hohe und niedrige Wirkstoffkonzentrationen im Blut wechseln miteinander ab, sodass nur für eine kurze Zeit die optimale therapeutische Konzentration am Wirkort erreicht wird. Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) bieten die Möglichkeit, eine kontinuierliche und kontrollierte Arzneistoffzufuhr über die Haut zu erreichen.

Den Arzneistofftransport durch die Haut in den Kreislauf kann man sich als durch zwei in Serie geschaltete Widerstände vorstellen. Den ersten Widerstand stellt das

Key messages

- Fluktuationen treten bei Parkinsonpatienten häufig nach einer Behandlung von Monaten bis Jahren auf.
- Als wichtigste Ursache der Fluktuationen wird die pulsatile Wirkung der dopaminergen Behandlung, insbesondere von L-Dopa, angesehen.
- Mit verschiedenen Therapieansätzen, die eine möglichst kontinuierliche dopaminerge Stimulation (continuous dopaminergic stimulation [CDS]) anstreben, wird versucht die Fluktuationen zu verhindern bzw. zu bekämpfen.
- Neben verschiedenen bekannten Massnahmen werden als neue Therapiemöglichkeiten die transdermale Applikation des Dopaminagonisten Rotigotin und die direkte duodenale Zufuhr eines L-Carbidopa-Dopa-Gels über eine PEG-Sonde beschrieben.

Lernfragen

1. Die off Phasen werden häufig von nicht-motorischen Symptomen begleitet. Welche treffen zu?
 - a) Angstzustände
 - b) Dyskinesien
 - c) Konzentrationsstörungen
 - d) Schweissausbrüche
2. Welche Vorteile hat die Behandlung mit Dopaminagonisten gegenüber L-Dopa?
 - a) Bessere Wirkung
 - b) In der Regel längere Halbwertszeit der Einzeldosen
 - c) Günstigerer Preis
3. Welche zwei der folgenden Methoden kommen der Forderung nach einer kontinuierlichen dopaminergen Stimulation am nächsten?
 - a) Fraktionierung der Einzeldosen
 - b) Retardierte Präparate
 - c) Transdermale Applikation der Medikamente
 - d) Medikamente entweder subkutan oder duodenal mittel elektronischer Pumpe appliziert.

Tab. 2: Vorteile der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation mittels TTS.

- Kontinuierliche Symptomkontrolle über 24 h mit nur einem Pflaster pro Tag
- Kein First-Pass-Effekt in der Leber
- Keine Interaktion mit Arzneimitteln und Magendarmflora bei der Resorption aus dem GI-Trakt
- Keine Beeinträchtigung durch Nahrungsbestandteile, Übelkeit oder Erbrechen
- Sehr gut geeignet für Patienten mit Gastroparese und Schluckstörungen, grosse Erleichterung bei perioperativer Therapie von Parkinsonpatienten
- Einfache Handhabung

Abgabekontrollelement des TTS dar, während der zweite durch die Haut als biologische Barriere gebildet wird. Voraussetzung für gleich bleibende Wirkstoffkonzentrationen im Blut ist daher, dass die Freisetzung eines Wirkstoffes aus dem TTS geringer ist als seine Permeationsrate durch die Haut und die Aufnahme ins Blut. Dadurch ist die Arzneistoffzufuhr unabhängig von den individuellen Gegebenheiten wie ausgewählte Hautstelle, Hauttyp, Alter, etc. TTS werden beispielsweise seit mehreren Jahren erfolgreich in der Therapie von koronaren Herzerkrankungen, bei der Schmerztherapie oder zur Raucherentwöhnung eingesetzt.

Seit Kurzem wird auch bei der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms das Konzept der transdermalen Wirkstoffapplikation erfolgreich mit dem Dopamin-Agonisten Rotigotin (Neupro®) durchgeführt. Rotigotin – ein nonergoliner D3/D2/D1-Dopaminrezeptoragonist – hat seine Wirksamkeit und Sicherheit in einer Reihe von Studien unter Beweis gestellt [13]. Die durch die Darreichungsform eines Pflasters ermöglichte kontinuierliche Wirkstofffreisetzung (Abb. 2) sowie die tägliche Einmalgabe entsprechen einem medizinisch-therapeutischen Bedürfnis nach Vermeidung von motorischen Langzeitkomplikationen und nach reduzierter Tabletteneinnahme. Die Vorteile der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation mittels TTS sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Wie in der Literatur mehrfach dokumentiert wurde, liegt die Compliance bei per-

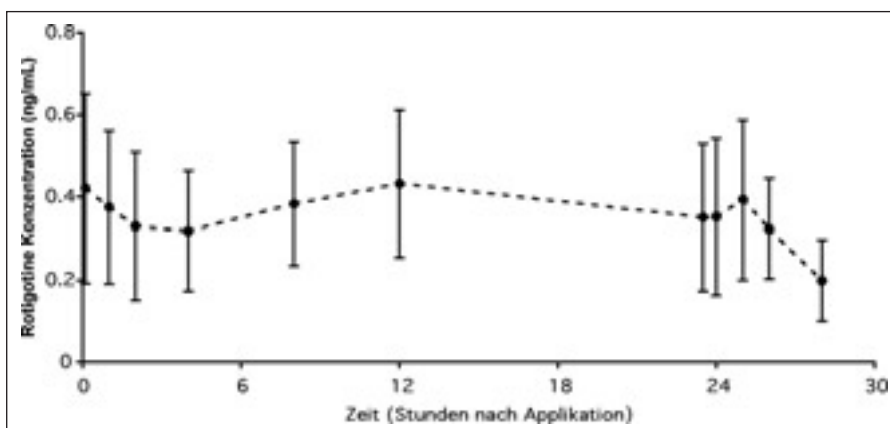


Abb. 2: Exemplarische Darstellung der transdermalen Rotigotin-Aufnahme bei 12 gesunden Probanden aus einem dreischichtigen Matrixpflaster (Dosis 4 mg/24 h) (NEUPRO®). Nach Entfernen des Pflasters sinkt die Wirkstoffkonzentration rasch ab.

oralen Parkinson-Therapie bei rund 50%. Die transdermale Applikation eines Wirkstoffes erhält in diesem Fall eine zusätzliche Bedeutung, indem es durch die einfache Anwendung die Compliance deutlich erhöht [14].

Stereotaktische Eingriffe

Stereotaktische Eingriffe werden bei Parkinsonpatienten seit rund 50 Jahren durchgeführt. Während früher die Thalamotomie vorwiegend der Unterdrückung des Tremors diente, werden mit neuen Operationsmethoden und Zielpunkten sowohl die Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese als auch Fluktuationen und besonders Dyskinesien erfolgreich bekämpft. Destruierende Eingriffe werden nur noch selten durchgeführt. An den meisten Zentren werden Neurostimulatoren eingesetzt. Die wichtigsten Zielpunkte sind das Pallidum und besonders der Nucl. subthalamicus [15].

Nach erfolgreicher Operation kann mit geringeren Dosen (in Einzelfällen sogar ohne Arzneimittel) eine viel stabilere Wirkung erzielt werden. Das Fortschreiten des Krankheitsprozesses wird aber nicht verhindert. Ausserdem muss darauf hingewiesen werden, dass die für die Operation geeigneten Patienten sehr sorgfältig ausgesucht werden müssen. Rigor und Akinese sprechen lediglich an, wenn sie auch dopa-responsiv sind. Beim Vorliegen von axialen Symptomen (z.B. Sprechstörungen, posturale Instabilität) oder von kognitiven Störungen muss postoperativ mit einer Zunahme dieser Symptome gerechnet werden.

Summary

Fluctuations (wearing-off, on off phenomenon, dyskinesias) are a big challenge in the long term treatment of parkinsonian patients. We describe the current strategies for prevention and treatment of fluctuations. Special emphasis is put on two new methods which will soon be available. The new dopamine agonist Rotigotine (Neupro®) can be transder-

mally applied. This is a rather simple way to achieve a continuous dopaminergic stimulation. The same goal is achieved by direct application of levodopa-/carbidopa-gelsuspension (Duodopa®) in the duodenum by the help of an electronic pump.

Key words: Parkinson's disease – fluctuations – Levodopa – dopamine agonists – deep brain stimulation

Résumé

Les fluctuations (épuisements, phénomènes on/off) représentent un grand défi pour le traitement au long cours du syndrome de Parkinson idiopathique. Ce travail présente les stratégies actuelles pour prévenir et traiter ces fluctuations. Deux nouvelles méthodes qui seront bientôt disponibles sont décrites en détail. L'application transdermale de l'agoniste dopaminergique Rotigotin (NEU-PRO®) permet d'obtenir de façon simple une stimulation dopaminergique continue. La diffusion d'un gel de Levodopa-/Cardiodopa (Duodepa) dans le duodénum par une pompe électronique est plus compliquée.

Mots-clés: Syndrome de Parkinson – fluctuation – L-Dopa – agonistes dopaminergiques – opérations stéréotactiques

Korrespondenzadressen

Prof. H.-P. Ludin
Neurologie FMH
Poststrasse 23
9001 St. Gallen

hpludin@hin.ch

Prof. Dr. phil. II Ch. Surber
Universitätsspital Basel
Institut für Spitalpharmazie
Spitalstrasse 26
4031 Basel

christian.surber@unibas.ch

Bibliographie

1. Thanvi BR, Lo TCN. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J* 2004; 80:452-458
2. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053
3. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1481-1491
4. Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). Richtlinien für die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003; 154: 458-462
5. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L et al. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006; 66: 1824-1829
6. Dewey RB Jr. Management of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62(Suppl 4): S3-7
7. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of Rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561-6
8. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in Patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect adjunct therapy with Rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947-54
9. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64:573-576.
10. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A. et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges *Mov Disord* 2005; 20:151-157
11. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:343-348

12. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64:216-223
13. Parkinson Study Group. A controlled trial of Rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2003; 60:1721-1728
14. Grosset KA, Reid J L, Grosset D G. Medicine taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:, 1397-1404
15. Kaelin-Lang A, Stibal A. Chirurgische Therapie des Morbus Parkinson. *Ther. Umschau* 2007; (im Druck)