

Therapeutische Probleme beim fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndrom

■ P. Fuhr

Neurologische Universitätsklinik, Kantonsspital Basel

Summary

Fuhr P. Treatment problems in advanced idiopathic Parkinson's disease. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2000;151:159–65.

The treatment of Parkinson's disease is seemingly simple in its early phase. Levodopa t.i.d. eliminates symptoms and signs completely or almost. Although there is growing evidence that a thorough evaluation of the therapeutic options early in the course of the disease diminishes problems later on, consultations with the neurologist are often postponed until the situation has become complex. The problems arising at that time can preliminarily be classified in motor and non-motor ones on the one hand, and in disease-related and pharmacologically induced ones on the other hand. The review focuses on non-invasive solutions that are feasible in an out-patient setting.

Keywords: Parkinson's disease; therapy; drug therapy; side effects; complications

Zusammenfassung

In der Initialphase ist die Behandlung der Parkinson-Krankheit scheinbar einfach. Das meist 3mal täglich eingenommene Levodopa beseitigt die Symptomatik weitgehend oder vollständig. Obwohl sich die Hinweise darauf, dass eine sorgfältige Evaluation der Therapiemöglichkeiten im Frühstadium der Krankheit den späteren Verlauf günstig beeinflusst, vermehren, wird der fachärztliche Rat meist erst später eingeholt, wenn die therapeutische Situation komplex geworden ist. Die Vielzahl der dann zu lösenden Probleme kann in motorische und nicht-motorische und andererseits in krankheitsbedingte und pharmakologisch indu-

zierte eingeteilt werden. Im folgenden werden einige vorwiegend nicht-invasive, weitgehend ambulant durchführbare Lösungsvorschläge zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Parkinson-Krankheit; Therapie; Medikation; Nebenwirkungen; Komplikationen

Einleitung

Während die Behandlung der Parkinson-Krankheit in der Frühphase problemlos scheint, wird sie im weiteren Verlauf zunehmend komplexer. Dies beruht einerseits auf dem Krankheitsprozess selbst, andererseits auf Kurz- und Langzeit-Nebenwirkungen der Pharmakotherapie [1–3]. Heute steht eine grosse Auswahl von Präparaten zur Verfügung. Da sie nicht nur eine marginale Wirksamkeit aufweisen, ergeben auch Studien mit relativ kleinen Fallzahlen reproduzierbar signifikante Therapieeffekte. Daraus folgt, dass im Einzelfall relevante Hilfe geboten werden kann. So stellt fehlende Besserung unter zureichend dosiertem Levodopa geradezu ein wichtiges Argument gegen die Diagnose dar.

Die Übersicht orientiert sich an praktischen Problemen, wie sie die Patienten in der Sprechstunde präsentieren. Sie werden in erster Annäherung in motorische und nicht-motorische Symptome einerseits, krankheitsbedingte und pharmakologisch induzierte Symptome andererseits unterteilt. Die zusammengefassten Lösungsvorschläge konzentrieren sich auf ambulant durchführbare, nicht-invasive Massnahmen.

Nicht-motorische, krankheitsbedingte Probleme

Depression und Angst begleiten die Parkinson-Krankheit oft schon von Beginn an und können der Manifestation motorischer Phänomene sogar vorausgehen. Sie wird teils durch einen Serotonin-Mangel zufolge Degeneration der Neuronen im Nucleus raphe begünstigt, selektive Serotonin-

Korrespondenz:
PD Dr. med. Peter Fuhr
Neurologische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4031 Basel

Reuptake-Hemmer (SSRI) oder vorwiegend serotonerg wirkende Antidepressiva (z.B. Amitriptylin) stellen dann eine naheliegende Lösung dar [4]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass SSRI gelegentlich die motorischen Symptome eines Parkinson-Syndroms verstärken können. Wegen der besseren Steuerbarkeit sind Präparate mit kürzerer Halbwertszeit (z.B. Sertralin) für Parkinson-Patienten besser geeignet als solche mit langer Halbwertszeit (z.B. Fluoxetin); einschleichende Dosierung erhöht die Sicherheit. Eine depressive Verstimmung kann ferner als Reaktion auf die Behinderung, die nicht einfach mit dem motorischen Defizit gleichzusetzen ist, entstehen. Hier erfüllen die Patienten- und Selbsthilfeorganisationen eine wichtige Funktion; in schwerer betroffenen Fällen ist eine umfassende Rehabilitation erforderlich [5]. Bei motorischen Schwankungen sind Angst und depressive Verstimmung in der Off-Phase häufig, auch wenn der Patient sie naturgemäss nicht gut äussern kann [6], und dann bewirkt eine Optimierung der auf das motorische Syndrom wirksamen Medikation auch eine Besserung des psychischen Wohlbefindens.

Störungen von Schlaf und zirkadianem Rhythmus können als Folge motorischer Symptome auftreten. Nächtliche Akinese, symptomatisches Restless-Legs- oder Periodic-Limb-Movements-in-Sleep-Syndrom sowie frühmorgendliche (schmerzhafte) Dystonie lassen sich durch Gabe von Levodopa-Retard-Präparaten, COMT-Hemmer, Dopamin-Agonisten vor dem Zubettgehen oder durch eine kleine nächtliche Zusatzdosis von trinkbarem Levodopa beseitigen [7]. Umgekehrt sind verstärkte Einschlaf-Myoklonien die Folge einer hohen Levodopa-Dosis; wenn Dosisreduktion oder -umverteilung nicht möglich sind, kann ein Benzodiazepin oder Clomethiazol eingesetzt werden [7]. Aufgrund einer fehlenden Hemmung der Motorik im REM-Schlaf («REM sleep behavior disorder») kann es zum Ausagieren von Träumen mit Selbst- und Fremdgefährdung kommen; gegen diese Störung werden Benzodiazepine empfohlen [8]. Die oft geklagte Nykturie ist – nach Ausschluss von Harnwegsinfekt, Prostatahyperplasie und Herzinsuffizienz – in 90% der Patienten durch eine Detrusorhyperreflexie bedingt; wenn vorwiegend peripher wirksame Anticholinergika (z.B. Emeproniumbromid, Oxybutynin) nicht genügend wirksam sind, muss ein Urinal oder eine suprapubische Ableitung verwendet werden [9, 10]. Ein- und Durchschlafstörungen können auch die Folge verminderter Tagesvigilanz darstellen [11]; «Schlafhygiene» wäre hier der erste Schritt. Falls schlafanstossende Medikamente erforderlich sind, eignen sich Chloralhydrat, Clomethiazol, Benzo-

diazepine, Amytriptylin oder (bei zusätzlichen psychotischen Symptomen) kleine Dosen von Clozapin (mit den entsprechenden Blutbildkontrollen), von dem gleichzeitig auch Wirksamkeit gegen die gelegentliche generalisierte nächtliche Akathisie beschrieben ist [12].

Sialorrhoe ist durch *Schluckstörung* und diese durch Akinese von Zunge und oberem Ösophagus bedingt. Allgemeine Therapieoptimierung lindert beides. Eine akute Schluckstörung kann mit Apomorphin (nasal oder subkutan; bei bestehender Prämedikation mit Domperidon) rasch behoben werden [13–15]. Andernfalls muss auf Amantadin-Infusionen zurückgegriffen werden. Liegt einer Schluckstörung eine Ösophagusdysnergie zugrunde, sollten Anticholinergika abgesetzt und eventuell Domperidon verabreicht werden. Lässt sich die Sialorrhoe durch diese gegen die Schluckstörungen gerichteten Massnahmen nicht beheben, so können auch hier peripher wirksame Anticholinergika eingesetzt werden (Oxybutynin). Auch *Obstipation* ist eine häufige Klage von Parkinson-Patienten. Sie beruht auf einer verlängerten Kolontransitzeit als Teilsymptom der vegetativen Krankheitssymptomatik oder als Folge von Dehydratation oder anticholinergischer Medikation. Falls allgemeine Massnahmen und Absetzen von Anticholinergika nicht ausreichen, können Domperidon oder Cisapride verschrieben werden [10, 16].

Nicht-motorische, pharmakologisch induzierte Probleme

Als psychotrope Nebenwirkung der Antiparkinsonika können *Delirien* auftreten. Besonders gefährdet sind ältere Patienten unter Anticholinergika; diese sollten, wenn überhaupt noch, nur mit Vorsicht angewendet werden [1]. Ist ein Delir durch Amantadin oder einen Dopamin-Agonisten verursacht worden, so sollte dieser durch das diesbezüglich besser verträgliche Levodopa, eventuell ergänzt mit einem COMT-Hemmer, ersetzt werden. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen stellt eine lange Halbwertszeit einen wesentlichen Nachteil dar, der gegen den Vorteil der geringeren motorischen Wirkungsschwankungen abgewogen werden muss.

Eine *Psychose* beim idiopathischen Parkinson-Syndrom stellt das Resultat einer übermässigen Stimulation von ausserhalb der motorischen Schleifen (mesolimbisch) gelegenen Dopamin-Rezeptoren sowie möglicherweise von serotonerger Rezeptoren dar [17]. Auch in dieser Situation sollten Dopamin-Agonisten durch Levodopa,

eventuell ergänzt mit einem COMT-Hemmer, ersetzt werden. Liegt der Psychose eine reine Levodopa-Medikation zugrunde, und kann diese wegen Akinese nicht reduziert werden, so ist die Gabe von Clozapin oder eventuell Olanzapin indiziert [10, 18–21]. Bei Verwendung von Olanzapin entfallen zwar die strengen Blutbildkontrollen, aber es scheint doch bei vielen Patienten zu einer Verschlechterung der motorischen Funktionen zu kommen, wogegen damit unter Clozapin nicht zu rechnen ist [22, 23].

Stimulation der Dopamin-Rezeptoren in der Area postrema, dem einzigen Gebiet des Gehirns ohne Blut-Hirn-Schranke, erzeugt *Nausea*; Stimulation der Dopamin-Rezeptoren in den Blutgefäßen bewirkt durch Vasodilatation eine *Orthostase-Neigung*. Beides kann mit dem normalerweise nicht durch die Blut-Hirn-Schranke dringenden Dopamin-Antagonisten Domperidon ohne Verschlechterung der motorischen Symptomatik bekämpft werden [7, 10].

Die meisten Parkinson-Patienten nehmen mehrere Medikamente in multiplen Einzeldosen gleichzeitig zu sich, so dass die Wahrscheinlichkeit von *Arzneimittel-Interaktionen* in dieser Patientengruppe besonders gross ist. Anticholinergika verzögern die Magenentleerung, so dass sie die Resorption beliebiger anderer Medikamente erheblich verzögern; ferner bewirken sie eine Verminderung des Frischgedächtnisses, was wiederum die Compliance beeinflusst. Die Kombination von Selegilin mit einem anderem MAO-Hemmer kann zu Blutdruckabfällen führen. Amiodaron, Cimetidin und andere Hemmer von Cytochrom P450 verstärken die Wirkung von Dopamin-Agonisten, Clozapin, Apomorphin, Betablockern und weiteren über dieses Enzymsystem abgebauten Substanzen [24, 25].

Motorische, krankheitsbedingte Probleme

Persistieren einer *Hypokinese trotz Einnahme von Levodopa* kann auf ungenügender Stimulation der Dopamin-Rezeptoren beruhen. Diese Hypothese kann durch Zugabe von trinkbarem Levodopa getestet und gegebenenfalls die Medikation angepasst werden. Dazu kann in ausgewählten Fällen auch die Verwendung von Apomorphin in unterschiedlichen Applikationsformen gehören [13–15, 26]. Gelegentlich liegt dem Parkinson-Syndrom jedoch eine andere Krankheit als die idiopathische zugrunde. Mögliche Differentialdiagnosen sind die diffuse Lewy-Körperchen-Erkrankung, die multiple Systematrophie, die Steele-Richardson-Olzewski-Krankheit, die Alz-

heimer-Krankheit, die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, der Normaldruck-Hydrozephalus und die Aids-Enzephalopathie [7]. Physiotherapie mit Instruktion von Übungen, welche die Patienten später selbständig zuhause durchführen können, verbessert nachweislich die Funktionsfähigkeit im Alltag, zumindest beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Der Therapieeffekt hält aber nur so lange an, als die Übungen auch durchgeführt werden [27].

Oft ist ein *refraktärer Tremor* ebenfalls nicht durch ein idiopathisches Parkinson-Syndrom bedingt, sondern entspricht einem Haltetremor im Rahmen eines essentiellen Tremors oder einem verstärkten physiologischen Tremor aus endokriner Ursache oder als Nebenwirkung einer anderen Medikation. Für einige Patienten ist es schwierig, Tremor und Dyskinesien auseinanderzuhalten; diese Verwechslung kann zu falscher Rezeptierung mit Verschärfung des Problems führen. Bleibt ein echter Parkinson-Tremor therapieresistent, so kann sich ein Versuch mit einem Betablocker lohnen, wenn es vorwiegend ein Haltetremor ist. Neuere Publikationen belegen auch die Wirksamkeit von Clozapin [28–30]. Bei unbefriedigendem Resultat muss auf stereotaktische Operationsverfahren zurückgegriffen werden [31–34], wobei aktuell als sicher und wirksam nur einseitig durchgeführte Eingriffe gelten (Thalamotomie oder -stimulation und Pallidotomie) [35].

Patienten, die *Stürze* als Folge der Haltungsinstabilität erleiden, sprechen in der Regel schlecht auf Adaptation der Medikation an [36]. Etwas besser beeinflussbar sind Festination und Freezing. Möglicherweise bewirken stereotaktische Operationen bessere Therapieeffekte als die bisherige Pharmakotherapie [37, 38]. Zumindest eine Sekundärprophylaxe hinsichtlich Schenkelhalsfrakturen kann mit Polsterung (z.B. Safehip™ [39]) erreicht werden. Beruhen Stürze auf Orthostase-Neigung und diese wiederum auf peripherer Dopamin-Rezeptor-Aktivierung, nützt die Gabe von Domperidon [6]; beruhen sie auf einer unpraktischen Einrichtung, so ist eine ergotherapeutische Beratung indiziert.

Die *Dysarthrie* kann determinierend für die Behinderung sein. Besteht sie in einer Hypophonie, so ist neben Medikamentenadaptation eine logopädische Therapie indiziert [40]. Bei beschleunigtem, undeutlich artikuliertem Sprechen wirkt Levodopa nicht immer, zum Teil kann das Resultat sogar kontraproduktiv sein [41]. Günstige Effekte sind von Clonazepam [42] und von Selegilin [43] beschrieben worden.

Motorische, pharmakologisch induzierte Probleme

Die *Hypokinese am Ende des Dosisintervalls* von Antiparkinsonika («wearing-off») kommt durch Abfall der Dopamin-Rezeptor-Stimulation zufolge Konzentrationsabfall am Wirkungsort zustande. Während früher Dosisfraktionierung und Retardpräparate von Levodopa die einzigen therapeutischen Möglichkeiten darstellten, sind in den letzten Jahren deutliche Effekte auch von COMT-Hemmern [44–49] sowie von Dopamin-Agonisten [51] nachgewiesen worden.

Schwieriger anzugehen sind *dosisunabhängig auftretende Hypokinesen*. Im einfacheren Fall sind sie die Folge einer unregelmässigen Magenentleerung. Falls Anticholinergika Teil der Medikation sind, kann ihr Absetzen (Ausschleichen) die Beweglichkeit verbessern; andernfalls lohnt sich ein Versuch mit Domperidon. Falls jedoch eine Veränderung der Dopamin-Rezeptoren den unvorhersehbaren Hypokinesen zugrunde liegt, ist ein stationärer Neueinstellungsversuch indiziert. Bei persistierender Therapieresistenz gilt heute die einseitige Pallidotomie als evaluiertes Verfahren [35, 52–54].

Dyskinesien bei zu starker Stimulation der Dopamin-Rezeptoren («peak-dose dyskinesia») werden in erster Annäherung mit Fraktionierung und Reduktion der Einzeldosen bzw. der Ersatz konventioneller Levodopagalenik durch Retardpräparate, deren Gabe bei nominal gleichbleibender Dosierung auch eine versteckte Dosisreduktion bedeutet, angegangen. Ist dies inopportun, so kann Zugabe von Clozapin [55, 56], Propranolol [57] oder Fluoxetin [58] versucht werden. Neuerdings ergeben sich Hinweise auf günstige Effekte von Amantadin [59] und möglicherweise anderer NMDA-Rezeptor-Antagonisten [60]. Bei Versagen der Pharmakotherapie kann die einseitige stereotaktische Pallidotomie als sicher und wirksam angesehen werden [35, 52–54].

Biphasische Dyskinesien treten am Anfang und am Ende eines Dosisintervalls auf, somit bei einer mittleren Wirkstoffkonzentration am Rezeptor. Ein Versuch mit trinkbarem Levodopa kann die Differenzierung zwischen biphasischen und einfachen Dyskinesien erleichtern. Da die Dauer biphasischer Dyskinesien von der Geschwindigkeit, mit welcher der «mittlere» Konzentrationsbereich durchquert wird, abhängt, werden in dieser Situation Massnahmen zur Erreichung eines «mittleren» Konzentrations- oder Rezeptorstimulations-Bereichs (Retard-Präparate von Levodopa, COMT-Hemmer und Agonisten) durch wenige, relativ grosse Dosen eines konventionellen Levodopa-

Präparats ersetzt [6]. Falls dies die Situation nicht genügend verbessert, kann – vor allem bei jüngeren Patienten – eine stereotaktische Hirnoperation erwogen werden [35, 52–54].

Beeinträchtigung komplexer Funktionen

Non-compliance kann mehrere Ursachen haben. Ist sie die Folge einer Polymedikation, so erhöht eine Verminderung der Anzahl einzunehmender Präparate und Dosierungen den Behandlungserfolg. Die Anzahl von Levodopa-Einzeldosen kann bei Verwendung von Retardpräparaten und von COMT-Hemmern reduziert werden. Ist die Ursache eine Hypokinese mit Unfähigkeit, Tabletten handzuhaben, so können bereitstehendes trinkbares Levodopa oder vielleicht (bei entsprechender Prämedikation mit Domperidon) Apomorphin-Nasenspray die Lösung darstellen; bei vollständiger Akinese ist die Hilfe des Partners unumgänglich. Demente Patienten sind ebenfalls unzuverlässig. Bei den häufigeren leichten Formen reicht es, wenn die Apotheke oder die Spitex-Person die Medikamente in eine Dosierschachtel abfüllt.

Im *motorisierten Verkehr* stellen Parkinson-Patienten sicher nicht ein häufiges Problem dar, zumal viele aufgrund ihrer Krankheit eine Verminderung des «novelty seeking» und somit ein überdurchschnittlich «geordnetes» Verhalten zeigen [61]. Dopamin-Agonisten [62–64], aber auch Levodopa [11] können tagsüber Schlafepisoden induzieren und damit die Fähigkeit, Motorfahrzeuge und andere potentiell gefährliche Maschinen zu steuern, beeinträchtigen. Das Auftreten von Schlafepisoden scheint dosisabhängig zu sein und nicht ganz plötzlich zu beginnen, auch wenn der Patient aufgrund der Natur der Störung dies so erinnert. Eine sorgfältige Eigen- und wenn möglich auch Fremdanamnese der Tagesvigilanz erhöht die Sicherheit der Beurteilung [11, 62–64]. Das Lenken von Motorfahrzeugen stellt jedoch eine Summenfunktion dar, die neben Vigilanz unter anderem Kurzzeitgedächtnis, Fähigkeit zu geteilter Aufmerksamkeit, Fehlen übermässiger Ablenkbarkeit und eine genügend kurze Reaktionszeit bis zu einer wirksamen motorischen Antwort beinhaltet. Deshalb kann sich die Beurteilung der Fahrfähigkeit nicht auf die klinische Erfassung von motorischem Defizit und Demenz [65] bzw. Vigilanz im Tagesverlauf allein beschränken, obwohl jeder dieser Faktoren limitierend sein kann. Im Zweifelsfall ist die ergänzende Beurteilung durch einen Fahrlehrer oder eine formelle verkehrspsychologische Testung (nicht

nur eine Messung der Reaktionszeit, wie Automobilisten-Organisationen sie durchführen) erforderlich.

Tabelle 1 Markennamen.

Substanzname	Markenname
Amantadin	PK-Merz®, Symmetrel®
Amiodaron	Cordarone®
Amytriptylin	Saroten®, Tryptizol®
Chloralhydrat	Chloraldurat®
Cimetidine	Tagamet®
Cisaprid	Prepulsid®
Clomethiazol	Distraneurin®
Clonazepam	Rivotril®
Clozapin	Leponex®
Domperidon	Motilium®
Emeproniumbromid	Cetriprin®
Fluoxetin	Fluctine®
Olanzapin	Zyprexa®
Oxybutynin	Ditropan®
Propranolol	Inderal®
Selegilin	Jumexal®, Regepar®, Selecim®
Sertralin	Gladem®, Zoloft®

Literatur

- 1 Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). Richtlinien für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Schweiz Ärztezeitung 1998;79:428–30.
- 2 Pearce RKB. L-dopa and dyskinesias in normal monkeys. Mov Disord 1999;14(Suppl 1):9–12.
- 3 Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, for the O56 Study Group. 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;342:1484–91.
- 4 Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease. A biochemical and organic viewpoint. Adv Neurol 1995;65:49–60.
- 5 Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. Adv Neurol 1995;65:61–84.
- 6 Lees AJ. The on-off phenomenon. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; Special Supplement: 29–37.
- 7 Poewe W, Ceballos-Baumann AO, Conrad B. Parkinson-Krankheit. In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO, Hrsg. Bewegungsstörungen in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 1996. S. 30–68.
- 8 Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. Neurology 1998;51:526–9.
- 9 Oertel W. Multisystematrophie (MSA). In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO, Hrsg. Bewegungsstörungen in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 1996. S. 69–77.
- 10 Golbe LI, Sage JI. Medical treatment of Parkinson's disease. In: Kurlan R, ed. Treatment of Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 1–56.
- 11 Olanow WC, Schapira AHV, Roth T. Waking up of sleep episodes in Parkinson's disease. Mov Disord 2000;15:212–5.
- 12 Linazasoro G, Marti Masso JF, Suarez JA. Nocturnal akathisia in Parkinson's disease: treatment with clozapine. Mov Disord 1993;8:171–4.
- 13 Poewe W, Kleedorfer B, Gerstenbrand F, Oertel WH. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. Lancet 1988/i:943.
- 14 Kleedorfer B, Turjanski N, Ryan R, Lees AJ, Milroy C, Stern GM. Intranasal apomorphine in Parkinson's disease. Neurology 1991;41:761–2.
- 15 Bösch MF, Ludin HP. Apomorphin als adjuvante Behandlung beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1994;145:8–13.
- 16 Brunton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mac Graw-Hill; 1996. p. 933.
- 17 Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. Adv Neurol 1995;65:115–38.
- 18 Factor SA, Brown D, Molho ES, Podskalny GD. Clozapine: a 2-year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. Neurology 1994;44:544–6.
- 19 Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. Neurology 1995;45:432–4.

- 20 Wolters EC, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, Bergmans PLM. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:1085-7.
- 21 The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
- 22 Friedmann JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:201-11.
- 23 Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S. Olanzapine aggravates parkinsonism: a randomized, double-blind study in hallucinating Parkinson's disease patients. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A471.
- 24 Gysling E, Vozech S. Arzneimittel-Interaktionen. In: Biollaz J, Dayer P, Galeazzi RL, Gysling E, Haefeli WE, Lauterburg B, et al., Hrsg. *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. Basel: Documed; 1996.
- 25 Rizack MA. *Handbook of Adverse Drug Interactions*. New York: The Medical Letter; 1998.
- 26 MacMahon DG. Use of apomorphine in clinical practice. *Adv Neurol* 1999;80:529-33.
- 27 Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz DG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994;44:376-8.
- 28 Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson-Hyland E, Smith D. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1077-81.
- 29 Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, D'Avino C, Del Dotto P, Rossi G, et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology* 1997;49:1587-90.
- 30 Wasiliewski PG, Burns JM, Koller WC. Pharmacologic treatment of tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):90-100.
- 31 Speelman JD, Schuurman PR, de Bie RMA, Bosch DA. Thalamic surgery and tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):103-6.
- 32 Lozano AM, Lang AE, Hutchinson WD. Pallidotomy for tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):107-10.
- 33 Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):111-8.
- 34 Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):119-25.
- 35 Hallett M, Litvan I, and the Task Force on Surgery for Parkinson's Disease. Evaluation of surgery for Parkinson's disease. A report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;53:1910-21.
- 36 Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwiderman AH, Remler MP, Roos RAC. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:509-21.
- 37 Melnick ME, Radtka SA, Sierra N, Marks WJ, Starr PA. Effects of deep brain stimulation on gait parameters using 3-dimensional gait analysis. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A457.
- 38 Bronte-Stewart, Rodrigues K, Nasher L. Unilateral pallidotomy improves postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease and improves the detrimental effect of medication on the vestibular control of posture. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A457.
- 39 Becker C, Nikolaus T, Gründler B. Hüftprotektoren: neuer Weg zur Verhütung proximaler Femurfrakturen. *Geriatric Praxis* 1998;5:75-8.
- 40 Ramig LO, Countryman S, O'Brien C, Hoehn M, Thompson L. Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease: short- and long-term comparison of two techniques. *Neurology* 1996;47:1496-504.
- 41 Gentil M, Pollak P, Perret J. La dysarthrie parkinsonienne. *Rev Neurol* 1995;151:105-12.
- 42 Biary N, Pimental PA, Langenberg PW. A double-blind trial of clonazepam in the treatment of parkinsonian dysarthria. *Neurology* 1988;38:255-8.
- 43 Shea BR, Drummond SS, Metzger WS, Krueger KM. Effects of selegiline on speech performance in Parkinson's disease. *Folia Phoniat* 1993;45:40-6.
- 44 Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al., on behalf of the study investigators. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing-off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:421-8.
- 45 Kurth MC, Adler CH, St Hilaire M, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997;48:81-7.
- 46 Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-55.
- 47 Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one-month double-blind study in parkinsonian patients with levodopa-related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:36-40.
- 48 Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1998;50(Suppl 5):54-9.
- 49 Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J, and the Nomecomt Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998;51:1309-14.
- 50 Olanow CW, Fahn S, Muentner M, Klawans H, Hurtig H, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:40-7.
- 51 Wolters EC, Tissingh G, Bergmanns PLM, Kuiper MA. Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(Suppl 3):28-34.
- 52 Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1036-42.
- 53 Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior Gpi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996;40:355-66.
- 54 Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, McDonald WM, Cole SA, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior Gpi pallidotomy: 4-year results of a pilot study. *Mov Disord* 2000;15:230-7.

-
- 55 Bennett JP Jr, Landow ER, Dietrich S, Schuh LA. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. *Mov Disord* 1994;9:409–14.
-
- 56 Durif F, Vidaihet M, Assal F, Roche C, Bonnet AM, Agid Y. Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:658–62.
-
- 57 Carpentier AF, Bonnet AM, Vidaihet M, Agid Y. Improvement of levodopa-induced dyskinesia by propranolol in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1548–51.
-
- 58 Durif F, Vidaihet M, Bonnet AM, Blin J, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias are improved by fluoxetine. *Neurology* 1995;45:1855–8.
-
- 59 Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Muckhoff P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323–6.
-
- 60 Rascol O. L-dopa-induced peak-dose dyskinesias in patients with Parkinson's disease: a clinical pharmacologic approach. *Mov Disord* 1999;14(Suppl 1):19–32.
-
- 61 Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nicholson K. Behavior and the basal ganglia. *Adv Neurol* 1995;65:1–28.
-
- 62 Frucht S, Rogers JD, Greene PD, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908–10.
-
- 63 Schapira AHV. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000;355:1332–3.
-
- 64 Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000;355:1333–4.
-
- 65 Dubinsky RM, Gray C, Husted D, Busenbark K, Vetere-Overfield B, Wiltfong D, et al. Driving in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:517–20.