

Therapieerfahrungen mit der pumpengesteuerten enteralen Infusion eines Levodopa/Carbidopa-Gels bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson

Helene Lisitchkina, Jörg Ide, Daniel Zutter

Parkinsonzentrum der Humaine Klinik, Zihlschlacht, Switzerland

Funding/potential conflict of interest: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Experience of therapy with pump-guided enteral infusion of a levodopa/carbidopa gel in advanced Parkinson's disease

In 11 out of 13 patients with advanced idiopathic Parkinson's disease responding unsatisfactorily to conventional treatment, therapy by intestinal infusion of levodopa plus carbidopa was successfully introduced. A significant overall improvement was achieved. Off-time and motor fluctuations were significantly reduced. A marked improvement in the parameters of daily living was noted.

Hallucinations and psychotic episodes disappeared or were at least clearly reduced in most patients. There was no significant change in cognition. Several patients showed improvement in sleep, depression and anxiety. No significant change was observed in other non-motor symptoms.

Key words: Parkinson's disease; levodopa/carbidopa gel; fluctuations; quality of life

Bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung mit im Vordergrund stehenden motorischen Komplikationen (ausgeprägten Fluktuationen und Dyskinesien) und verschiedenen nichtmotorischen (psychomentalen, vegetativen etc.) Begleitsymptomen, die nicht alle auf den Dopaminmangel zurückzuführen sind, stösst die konventionelle medikamentöse antiparkinsonische Therapie öfter an ihre Grenzen.

Um Wirkungsfluktuationen zu vermindern, können beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson verschiedene «invasivere» Behandlungsverfahren eingesetzt werden, die jeweils mit systemimmanen Vor- und Nachteilen verbunden sind. Neben der Parkinsonchirurgie, speziell der Tiefenhirnstimulation, sind als medikamentöse Optionen die subkutane Apomorphintherapie (via Pen-Injektor oder über elektronisch gesteuerte Pumpe) sowie das Prinzip der enteralen Behandlung mit Levodopa/Carbidopa zu nennen. Für alle drei Verfahren gilt, dass vorher die (kostengünstigeren) Möglichkeiten der konventionellen (oralen und transdermalen) antiparkinsonischen Medikation ausgeschöpft sein müssen.

Korrespondenz:

Dr. med. Helene Lisitchkina
Klinik Bethesda Tschugg
Parkinsonzentrum
CH-3233 Tschugg
lisitchkina.h@klinik-bethesda.ch

Das Kombinationspräparat aus Levodopa (20 mg/ml) und Carbidopa (5 mg/ml) in Form eines zähflüssigen pseudoplastischen Gels wurde erstmals 1991 hergestellt. Dank dieser Gelzubereitung kann das erforderliche tägliche Infusionsvolumen auf 100 ml (= 2000 mg L-Dopa) reduziert werden. Das Gel wird mittels einer elektronischen extrakorporal tragbaren Pumpe kontinuierlich über eine J-PEG-Sonde direkt ins Duodenum oder ins proximale Jejunum verabreicht [1, 2].

In der Schweiz ist das Medikament zwar als «orphan drug» zugelassen, aber nicht auf der Spezialitätenliste.

Methodik

Von 13 Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinsonsyndrom wurden 11 Patienten (5 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter $68,9 \pm 7,4$ Jahre [Mittelwert $\pm$ Standardabweichung], Hoehn&Yahr-Stadium $4,5 \pm 0,4$, Krankheitsdauer $20,2 \pm 3,6$ Jahre) in den Jahren 2006 bis 2009 in unserem Parkinsonzentrum stationär auf duodenale L-Dopa/Carbidopa-Infusion (Präparat Duodopa®, Abbott Products AG) eingestellt.

Einschlusskriterien: Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinsonsyndrom (Hoehn&Yahr-Stadium $\geq 4,0$) mit ausdrücklich nachgewiesener L-Dopa-Responsivität, bei denen die Möglichkeiten der konventionellen (oralen und/oder transdermalen) antiparkinsonischen Medikation ausgeschöpft waren und die aus verschiedenen Gründen für eine Apomorphintherapie und/oder parkinsonchirurgische Massnahme nicht (mehr) in Frage kamen. Eine kompetente poststationäre Betreuung (Pumpenhandling) musste gewährleistet sein.

Ausschlusskriterien: Vorliegen einer mittelschweren Demenz (MMST < 20).

Die Patienten haben nach ausführlicher Aufklärung dem Einsatz dieses Behandlungsverfahrens und der entsprechenden Datenerfassung zugestimmt. Bei 8 dieser 11 Patienten war im Vorfeld der Behandlung mit enteralem Levodopa/Carbidopa-Gel über 0,7 bis 8 Jahre eine Behandlung mit subkutaner Apomorphininfusion durchgeführt worden. Bei 1 Patientin war rund 20 Jahre früher eine stereotaktische Thalamotomie rechts und bei einem Patienten 2 Jahre vorher eine DBS mit beidseitiger Stimulation im Nucleus subthalamicus vorgenommen worden.

Bei 2 Patienten (NN1: Mann, 64 Jahre, Hoehn&Yahr-Stadium 4,5, Krankheitsdauer 16 Jahre, Status nach thalamischer DBS rechts; NN2: Mann 77 Jahre, Hoehn&Yahr-

Tabelle 1

Antiparkinsonische Medikamente vor Therapie mit Levodopa/Carbidopa-Gel.

Patient	L-Dopa (mg/d)	COMT-Hemmer (mg/d)	Dopaminagonisten (mg/d)	Apomorphin (s.c. mg/d)	Andere (mg/d)
1	225	Entacapon 900	Ropinirol 4	75	Amantadin 200
2	250	Entacapon 600	Ropinirol 12	50	Rasagilin 1
3	800	Tolcapon 150	Cabergolin 3	70	Amantadin 300
4	300		Ropinirol 40 Pramipexol 1,5		Rasagilin 1
5	350			70	Amantadin 100
6	225	Tolcapon 100	Cabergolin 2	60	Biperiden 2
7	300		Ropinirol 16	65	Rasagilin 1 Amantadin 200
8	1100		Ropinirol MT 24 Rotigotin TTS 16	Boli	
9	300		Rotigotin TTS 4	65	
10	600	Entacapon 1200		Boli	
11	400		Pramipexol 4	50	

Stadium 4,5, Krankheitsdauer 32 Jahre) war die Therapie mit Levodopa/Carbidopa-Gel aus verschiedenen Gründen (siehe unten, Ergebnisse) nicht möglich bzw. wurde nach der Probephase vor Einlegen der J-PEG-Sonde abgebrochen.

Der Austausch der vorher verabreichten oralen oder transdermalen antiparkinsonischen Medikation respektive subkutanen Apomorphintherapie durch Levodopa/Carbidopa-Gel erfolgte ohne Überlappung [2, 3]. In der nasoduodenalen Phase (durchschnittlich 3 bis 5 Tage) wurde die Dosierung klinisch ausgetestet und entsprechend der klinischen Situation angepasst. In den letzten beiden Wochen vor Beginn der nasoduodenalen Probephase waren die in Tabelle 1 genannten antiparkinsonischen Medikamente verabreicht worden. Eine spezielle Umrechnungsformel für die neu eingesetzte Dosis von Levodopa/Carbidopa-Gel wurde nicht benützt. Die Dosis richtete sich nach der individuellen ärztlichen Einschätzung der aktuellen motorischen Patientensituation mit individuell unterschiedlichen motorischen und sonstigen Reaktionen auf die vorangegangenen antiparkinsonischen Medikamente. Die anschliessende Einlage einer J-PEG erfolgte in der gastroenterologischen Abteilung des Kantonsspitals Münsterlingen unter den üblichen leitliniengerechten Qualitätsvorgaben.

Jeweils vor Beginn der Behandlung (Baseline) und nach längerer Anwendung von Duodopa® (durchschnittlich nach 19,7 Monaten, Range 3–38 Monate) erfolgte die Evalu-

tion mit Erfassung folgender Parameter: UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) Teil 2 (*Activities of Daily Living*) und Teil 3 (*Motor Exam*), erhoben während der Zeit mit besserer Beweglichkeit, Bewegungsprotokoll mit Quantifizierung der Off- und Dyskinesien-Zeit (Stunden). Weiter wurden systematisch ausgewertet: Schellongtest und MMST (*Mini-Mental-State-Test*). Der MMST ist in seiner Aussagekraft bezüglich frontotemporaler, dysexekutiver Funktionen bei Patienten mit extrapyramidalen Erkrankungen limitiert. Da in unserer retrospektiven Untersuchung Patienten im klinischen Alltag für den Einsatz von Levodopa/Carbidopa-Gel evaluiert wurden und eine mittelschwere Demenz ein wesentliches Ausschlusskriterium war, wurde trotz Kenntnis dieser Einschränkung der MMST auch im Verlauf eingesetzt.

Im Rahmen der Beurteilung von Wirkung und allfälligen Nebenwirkungen der Therapie wurden die Patienten respektive ihre Partner/Betreuer noch nach folgenden Gegebenheiten befragt: Stuhlregulation, Miktionsverhältnisse, Schlafqualität und -quantität, Auftreten von Halluzinationen, Vorhandensein von Psychose, Angst und Depression. Ausserdem hat uns interessiert, ob die Patienten sich noch einmal für eine Therapie mit enteraler Gabe von Levodopa/Carbidopa-Gel entscheiden würden. Die Lebensqualität von Patienten und Partnern wurde auf einer einfachen Skala (erhebliche Verbesserung – keine wesentliche Verbesserung – Verschlechterung) ermittelt.

Innerhalb der Auswertung wurden auch systematisch folgende «Komplikationen» nach Art und Häufigkeit dokumentiert: Dislokation, Diskonnektion oder Verstopfung des J-Katheters, Notwendigkeit J-PEG- oder Pumpen-Wechsel, Stomaprobleme.

Unterschiede von Skalenwerten und Testergebnissen zwischen Baseline und späterem Zeitpunkt wurden statistisch ausgewertet: arithmetisches Mittel, Median und Standardabweichung. Bezüglich UPDRS und MMST wurde ein nichtparametrischer Test für gepaarte Stichproben (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) eingesetzt. Hinsichtlich der Veränderung von Off- und Dyskinesien-Zeiten wurden gepaarte T-Tests nach Student durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ wurde jeweils zugrunde gelegt.

Tabelle 2

Veränderung von UPDRS 2 und 3 sowie Fluktuationen unter Levodopa/Carbidopa-Gel.

	Vor Levodopa/ Carbidopa-Gel	Unter Levodopa/ Carbidopa-Gel	p
ADL (UPDRS 2)	32,6	19,5	0,003*
Motorische Symptome (UPDRS 3)	55,0	31,4	0,003*
Off-Zeit (h/d)	7,7	2,2	0,000*
Dyskinesien-Zeit (h/d)	4,2	3,5	0,218
MMST	26,8	25,4	0,339

* $p < 0,05$

Tabelle 3

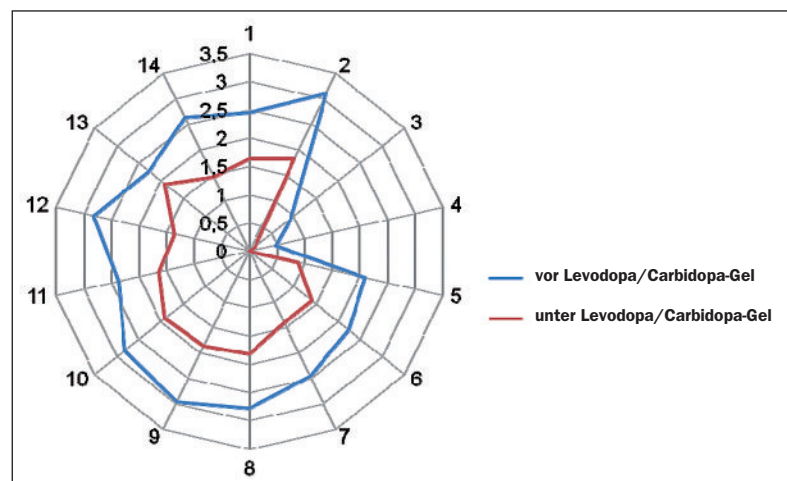
Nichtmotorische Symptome.

	Vor Levodopa/ Carbidopa-Gel N	Unter Levodopa/ Carbidopa-Gel N
Halluzinationen	7	2
Psychose	6	1
Schlafstörung	11	4
Depression	8	2
Angst	7	4
Persönlichkeitsstörung	2	2
Obstipation	5	4
Miktionsstörungen	8	6

Abbildung 1

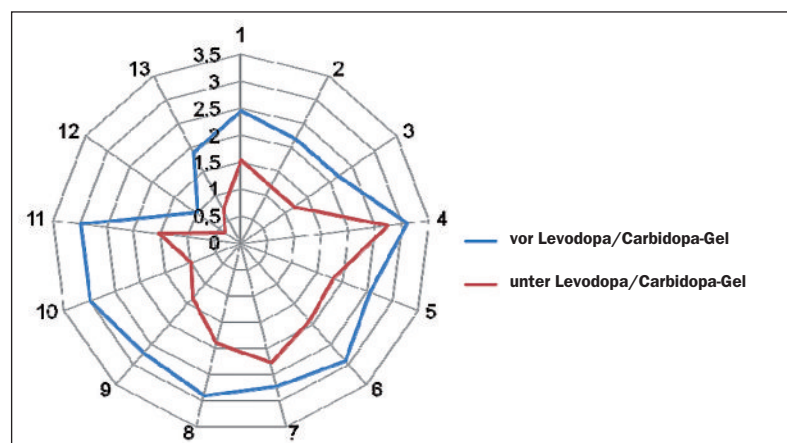
UPDRS 3 vor und unter Levodopa/Carbidopa-Gel.

1 – Sprechen, 2 – Gesichtsausdruck, 3 – Ruhetremor (Gesicht, obere und untere Extremitäten), 4 – Aktions- oder Haltetremor der Hände, 5 – Rigidität (Nacken, obere und untere Extremitäten), 6 – Fingerklopfen rechts/links, 7 – Öffnen und Schliessen der Hände in rascher Reifolge, 8 – Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, 9 – Agilität der Beine, 10 – Aufstehen vom Stuhl, 11 – Haltung, 12 – Gang, 13 – Haltungsverstabilität, 14 – Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers.

**Abbildung 2**

UPDRS 2 vor und unter Levodopa/Carbidopa-Gel.

1 – Sprechen, 2 – Hypersalivation, 3 – Schlucken, 4 – Handschrift, 5 – Speisen schneiden/Umgehen mit Utensilien, 6 – Anziehen, 7 – Hygiene, 8 – Umdrehen im Bett/Bettwäsche zurechtziehen, 9 – Fallen (unabhängig von «Freezing»), 10 – «Freezing» beim Gehen, 11 – Laufen, 12 – Tremor, 13 – Sensorische Beschwerden infolge von Parkinson.

**Ergebnisse**

Bei 11 von 13 Patienten, deren vorherige Medikation in Tabelle 1 aufgelistet ist, konnte die Therapie mit Levodopa/Carbidopa erfolgreich etabliert werden. Bei 2 Patienten musste die Behandlung vorzeitig (noch in der nasoduodenalen Testphase) beendet werden. Bei Patient NN1 kam es weiterhin zu ausgeprägten dyston-dyskinetischen Bewegungen mit raschem Wechsel zu starkem Tremor. Die intestinale Levodopa/Carbidopa-Infusion wurde deshalb nach 5 Tagen abgebrochen. Bei Patient NN2 kam es zu anhaltender Verwirrtheit und Akinese, weshalb die Therapie nach 7 Tagen beendet wurde. Die übrigen 11 Patienten tolerierten die nasoduodenale Phase ohne schwerwiegende Komplikationen und wiesen eine deutliche Verbesserung der motorischen Symptome auf, so dass das gastrojejünale System eingerichtet werden konnte.

Initial lag die durchschnittliche Tagesdosis von Levodopa/Carbidopa-Gel bei 62,5 ml bzw. bei einer L-Dopa-Äquivalenz-Dosis von 1250 mg (minimal 42 ml = 840 mg, maximal 97,5 ml = 1950 mg), zuletzt bei 65 ml = 1300 mg (minimal 35 ml = 700 mg, maximal 85 ml = 1700 mg). 6 Patienten erhielten die intestinale Levodopa/Carbidopa-Applikation nur während der Wachzeit (15 Stunden täglich), 5 Patienten hatten eine 24-Stunden-Infusion, wobei 2 Patienten später auf ein 15-Stunden-Regime wechselten. Von den 11 Patienten mit länger etablierter enteraler Levodopa/Carbidopa-Therapie mussten 7 aus unterschiedlichen Gründen mit zusätzlichen oralen Antiparkinsonika (mit Amantadin (2 Pat.), Tolcapon (2 Pat.), Ropinirol (1 Pat.) oder einem retardierten L-Dopa-Präparat vor dem Schlafengehen (8 Pat.) behandelt werden. 8 Patienten erhielten ausserdem Clozapin oder Quetiapin, 4 ein Antidepressivum und 2 ein Benzodiazepinpräparat zur Nacht.

In der UPDRS-3-Skala resultierte eine signifikante Abnahme der Punktezahl von durchschnittlich 55 auf 31,4 (Tab. 2, Abb. 1). Die Punktezahl in der UPDRS-2-Skala verringerte sich (ebenfalls signifikant) von 32,6 auf 19,5 (Tab. 2). Am auffälligsten waren die Unterschiede im ADL-Bereich zu Gunsten von intestinaler Levodopa/Carbidopa-Therapie in den Items 8 (Drehen im Bett) und 10 (Freezing während des Gehens) (Abb. 2). Auch die Off-Zeit nahm hochsignifikant ab (von 7,7 auf 2,2 Stunden) (Tab. 2, Abb. 3). Die Zeit, während der die Patienten dyskinetisch waren, verringerte sich zwar ebenfalls (von 4,2 auf 3,5 Stunden), allerdings nicht statistisch signifikant (Tab. 2, Abb. 4).

Bezüglich der nichtmotorischen Symptome kam es zu folgenden Resultaten (Tab. 3): Die mit dem Schellongtest erfasste orthostatische Dysregulation blieb im Wesentlichen unverändert. Die Stuhlgangregulation (von 5 Patienten waren 4 weiterhin gelegentlich obstipiert) und das Miktionsverhalten änderten sich unter Levodopa/Carbidopa-Gel nicht wesentlich. Bei 3 Patienten besserte sich die Drangsymptomatik und bei 3 die Nykturie nicht, der zeitweilige Harnverhalt war bei 3 Patienten rückläufig. Immerhin berichteten 7 der 11 Patienten, dass sich die Schlafqualität unter intestinaler Gelinfusion deutlich gebessert habe.

Von 6 Patienten, die vor Beginn der Behandlung unter psychotischen Episoden gelitten hatten, kamen diese nur noch bei einem Patienten selten vor. Halluzinationen tra-

ten bei 5 Patienten nicht mehr, bei 2 Patienten nur noch gelegentlich auf. Von 7 Patienten, die vorher über Angstzustände berichtet hatten, gaben jetzt noch 3 gelegentlich und 1 Patient weiterhin häufige Ängste an. Von 8 Patienten mit Depressionen erlebten 6 diesbezüglich eine deutliche Besserung. Bei 2 Patienten blieb die vorbestehende schwere Persönlichkeitsveränderung unverändert. Die antipsychotische Medikation war bereits vor Beginn der Infusionsbehandlung eingesetzt worden und wurde unter Levodopa/Carbidopa-Gel in der Dosis nicht erhöht. In 3 Fällen konnte die Dosis reduziert, in 2 Fällen sistiert werden.

Hinsichtlich der kognitiven Situation kam es im Behandlungszeitraum im MMST zu einer Abnahme von durchschnittlich 26,8 auf 25,5 Punkte, was keiner signifikanten Veränderung ($p = 0,32$) entspricht.

Bei der abschliessenden Befragung nach der generellen Befindlichkeitseinschätzung im Sinne von Lebensqualität

Abbildung 3

Off-Zeit der einzelnen Patienten vor und unter Levodopa/Carbidopa-Gel.

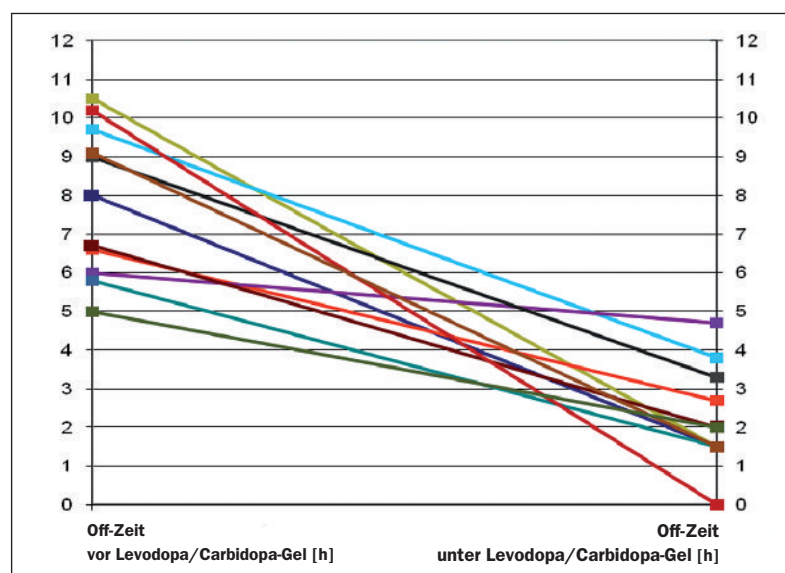


Abbildung 4

Dyskinesien-Zeit der einzelnen Patienten vor und unter Levodopa/Carbidopa-Gel.

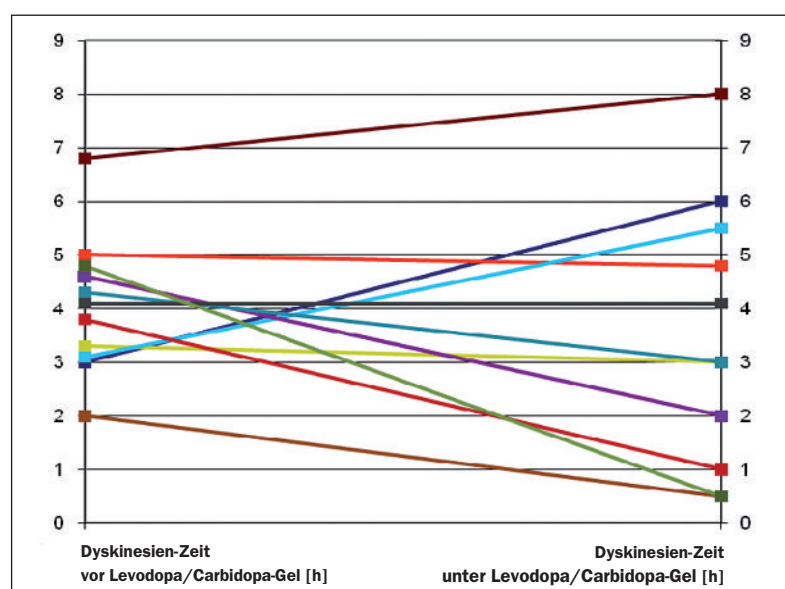


Tabelle 4

Einschätzung der Lebensqualität des Patienten und seines Partners.

	Patient (N = 11)	Partner (N = 8)
Verbesserung	8	6
Keine Verbesserung	3	2
Verschlechterung	0	0

Tabelle 5

Komplikationen unter Levodopa/Carbidopa-Gel.

	Anzahl
Dislokation der Sonde	6
Okklusion der Sonde	3
Diskonnektion	2
J-PEG-Wechsel	6
Pumpenwechsel	1
Probleme mit Stoma	2

(Tab. 4) gaben von 11 Patienten 8 eine Verbesserung an. Kein Patient gab eine Verschlechterung an. Bei der Befragung der Partner ($n = 8$) hinsichtlich ihrer eigenen Lebensqualität seit Beginn der Infusionstherapie gaben 6 eine Verbesserung an.

Bei den 11 Patienten kam es während der Behandlung zu den in Tab. 5 genannten Komplikationen, die jedoch in keinem Fall so schwerwiegend waren, dass sie zu einem Behandlungsabbruch geführt hätten.

Diskussion

Wir haben in dieser offenen Studie gezeigt, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem und langdauerndem (durchschnittliche Krankheitsdauer 20,2 Jahre) idiopathischem Parkinsonsyndrom, bei denen die üblichen Therapieoptionen keine befriedigende Wirkung mehr erzeugen, mit Levodopa/Carbidopa-Gel eine deutliche und für die Patienten ins Gewicht fallende Besserung erzielt werden kann. 7 von 11 Patienten hatten vorher über 0,7 bis 8 Jahre eine Behandlung mit subkutanen Apomorphininfusionen, die wegen abnehmender Wirksamkeit und/oder zunehmender Hautprobleme an der Injektionsstelle abgebrochen wurde.

Die Beobachtungsdauer unserer Patienten unter intestinalen Levodopa/Carbidopa-Applikation ist mit 3 bis 38 Monaten stark gestreut. Nach unserer Feststellung blieben der Zustand und die benötigten Tagesdosen bei den meisten Patienten nach der Titrationsphase relativ stabil, so dass eine gemeinsame Betrachtung des ganzen Kollektivs gerechtfertigt erscheint.

Die Motorik und die Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen mit UPDRS 3 und 2, zeigten unter Levodopa/Carbidopa-Gel eine signifikante Besserung. Es mag erstaunen, dass die UPDRS-Teil-3-Werte zur Zeit der besten Beweglichkeit durch die Infusionsbehandlung signifikant verbessert wurden. Wir führen dies darauf zurück, dass insbesondere wegen Nebenwirkungen (Dyskinesien, Ver-

wirrtheit, Halluzinationen) eine optimale Dosierung vorher nicht möglich war. In Übereinstimmung mit der Literatur [4–7] konnten wir eine signifikante Verkürzung der täglichen Off-Zeiten registrieren. Es fällt auch auf, dass schwere Off-Phasen nicht mehr auftraten und dass im Gegensatz zu früher nun bei allen Patienten Phasen mit normaler Beweglichkeit und ohne starke Dyskinesien bestehen. Auf den ersten Blick erstaunlich ist die Feststellung, dass die tägliche Zeit mit Dyskinesien nicht signifikant abnahm und diese Zeit bei einzelnen Patienten sogar zunahm (Abb. 4). Dies steht im Widerspruch zu den Befunden von Antonini et al. [4] und Eggert et al. [6], die über eine Abnahme der Zeit mit Dyskinesien berichten. Diese scheinbare Diskrepanz kann damit erklärt werden, dass die erwähnten Autoren nur moderate bis starke Dyskinesien berücksichtigt haben, während wir auch schwache Dyskinesien eingeschlossen haben. Wie bei anderen Untersuchungen [10] wurde die Lebensqualität aus Sicht der Patienten und der Betreuer meistens deutlich gebessert.

Bezüglich der Kognition trat während der Beobachtungsdauer bei unseren Patienten keine klinisch relevante Änderung ein. Die nicht signifikante Abnahme der Punktzahl im MMST kann mit dem Fortschreiten der Krankheit zwanglos erklärt werden. Erfreulicherweise konnten wir bei den meisten betroffenen Patienten eine Abnahme oder sogar ein Verschwinden von psychiatrischen Symptomen (Halluzinationen, psychotische Episoden, Angstzustände, Depression) feststellen. Dafür können mehrere Faktoren verantwortlich sein. So konnten bei fast allen Patienten die Dopaminagonisten abgesetzt werden, durch die kontinuierliche Levodopa/Carbidopa-Applikation können Spitzenkonzentrationen vermieden werden, und durch die verbesserte Lebensqualität können Angstzustände und Depressionen eine Besserung erfahren.

Andere nichtmotorische Symptome (orthostatischer Blutdruckabfall, Obstipation, Miktionsstörungen) blieben im Wesentlichen unverändert. Dies steht im Widerspruch zu den Befunden von Honig et al. [8], die auch bei den meisten nichtmotorischen Symptomen über eine signifikante Besserung berichteten, für den wir keine Erklärung haben. Einzig bezüglich der Schlafqualität haben 7 von 11 unserer Patienten wie bei Eggert et al. [6] über eine deutliche Besserung berichtet, die zum grössten Teil mit der erwähnten Besserung von psychischen Symptomen erklärt werden kann.

Probleme mit dem Pumpensystem traten wie bei anderen Autoren [6, 9] recht häufig auf. Es waren vor allem

Dislokation, Diskonnektion oder Verstopfen der Sonde sowie Stomaprobleme. In den meisten Fällen konnten diese Probleme leicht behoben werden. Sie führten nie zum Abbruch der Behandlung.

Insgesamt erweist sich die Behandlung mit Levodopa/Carbidopa-Gel als wertvolle Option bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom, die auf die konventionelle Therapie nicht mehr befriedigend ansprechen. Insbesondere kann die Behandlung auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine tiefe Hirnstimulation (DBS) nicht indiziert oder kontraindiziert ist. Patienten mit fortgeschrittener Demenz und solche mit ausgeprägten Persönlichkeitsstörungen sind allerdings auch für diese Behandlung nicht geeignet.

Danksagung: An Herrn Prof. H. P. Ludin, Muri bei Bern, für die Mithilfe bei der Konzeption und Durchsicht dieser Arbeit. An Herrn Dr. C. Gutknecht, früherer Chefarzt der Humaine Klinik Zihlschlacht, welcher massgeblich an der Einführung der enteralen Levodopa/Carbidopa-Therapie in unserer Klinik beteiligt war.

Literatur

1. Odin P, Rüssmann A, Aquilonius SM. Pumpengesteuerte, kontinuierliche duodenale Levodopa-Gabe. *Psychopharmakotherapie*. 2005;12:223–8.
2. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurotherapeutics*. 2006;6:1403–11.
3. Meiler B, Andrich J, Müller T. Rapid switch from oral antiparkinsonian combination drug therapy to duodenal levodopa infusion. *Mov Disord*. 2007;23:145–6.
4. Antonini A, Isaías IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini M, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord*. 2007;22:1145–9.
5. Devos D for the French Duodopa Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:993–1000.
6. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31:151–66.
7. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:216–23.
8. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009;24:1468–74.
9. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, LeWitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin. Neuropharmacol*. 2008;31:63–73.
10. Scott B, Nyholm D. Patient-Perceived Retrospective Outcome of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced Parkinson's Disease. *Eur Neurol J*. 2010 (im Druck).