

Parkinsonizm Tedavisinde Levodopa + Benserazid'in Etkisi

Dr. Erhan OĞUL*
Dr. Orhan YAĞIZ**
Dr. Nevzat PEHLİVAN***
Dr. İncilay ERALP****

ÖZET

Bu çalışmada, L—Dopa + Benserazid Kombinasyonu Bursa Tıp Fakültesi, Nöroloji kliniğine başvuran 21 Parkinsonizm Sendromu gösteren hastaya verildi. Hastalardan 13'ü erkek, 8'i kadın olup yaşları 34-71 arasında değişmekteydi (ortalama 54,5). 19 hasta idiopatik Parkinson, 2'si ise CO intoksikasyonuna bağlı Parkinsonizm gösteren vakalardı. Ortalama ilaç uygulama süresi 135 gündür. Klinik belirtilerdeki değişiklikler modifiye Webster Skalasına göre değerlendirildi.

Bradikinezi (% 78), rijidite (% 64) ve tremor (% 68) gibi ana belirtilerde belirgin düzelme görüldü.

SUMMARY

THE EFFECT OF LEVODOPA + BENSERAZIDE IN THE TREATMENT OF PARKINSONISM

In this study, L—Dopa + Benzerazid combination was given to 21 patients (13 male, 8 female) suffered from Parkinsonism whose admitted to the Department of Neurology, Medical Faculty of Bursa.

Age range was 34-72 (mean age 53). 19 patients were idiopathic Parkinsonism 2 of them CO intoxication. Mean treatment time was 135 days.

Changes of symptoms interpreted according to the modified Webster Scale. Improvement was found in the main symptoms as, bradykinesia (% 78), rigidity (% 64) and tremor (% 68).

Parkinsonizm, kas tonüsünde artma, ekstremitelerde ve başta statik tremor ve psiko-motor aktivite'de yavaşlama ile karakterize bir klinik tablo'dur. Hastayı günlük normal yaşatısından alıkoyan, iş kapasitesini engelleyen, hatta ileri devrelerde mutlak bakıma ihtiyaç gösteren ve uzun yıllar devam eden bu hastalığın ülkemizdeki morbiditesi ve mortalitesi hakkında yeterli istatistiksel çalışmalar yoktur. Ancak gerek dış ülkelerde bu konuda yapılmış çalışmalar ve gerekse hekimlik pratiğinde sık sık karşı karşıya gelinmesi, Parkinsonizm'in sıklıkla rastlanan bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bu önemli nörolojik hastalığın medikal olduğu kadar sosyal bir problem niteliği de vardır. Bu sebeplerden olmalı ki, 1817 de ilk defa James Parkinson tarafından mükemmel bir şekilde tanımlanan klinik semptomatoloji'de büyük değişiklik olmamasına rağmen

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kürsüsü Başkanı
(**) " " " " " " Asistanı
(***) " " " " " " Uzmanı
(****) " " " " " " Uzmanı

men, hastalığın etyopatogenezi, patolojisi ve tedavisi konusunda çalışmalar, son 50 yılın, üzerinde en çok çalışılan nörolojik konusu olmuştur.

Birinci Dünya savaşı sonrası görülen ansefalit salgını, Parkinsonizm'in anatopatolojisi ve bazal ganglionların fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerin gelişmesine yardımcı olmuştur.

Parkinsonizm'in tedavisi konusunda Charcot döneminden beri atropin ve skopolamin gibi belladonna alkaloidleri kullanıla gelmiştir. Daha sonra sentetik antikolinerjik ve antihistaminik droglar geniş şekilde klinik uygulamaya girmiştir. Ancak tüm bu ilaçlarla elde edilen sonuçlar fazla yüz güldürücü olmamış ve hastaları bakıma muhtaç durumdan kurtaramamıştır.

Son 25-30 yıl içinde Parkinsonizm tedavisinde çeşitli nörosürjikal girişimler ve stereotaksik tedavi yöntemleri devreye girmiştir. Bu girişimlerden tremorun kaybolması yönünden başarılı sonuçlar elde edilen çalışmalar olmuşsa da, gerek akinezi ve postüral bozukluklara fazla etkisi olmaması ve gerekse cerrahi girişim sonucu geçici veya kalıcı fizik ve/veya psişik bozuklukların görülmesi, bu yönteminde ideal bir tedavi yolu olmadığını ortaya koymuştur.

Parkinsonizm tedavisinde ve fizyopatolojisinde en önemli gelişmeler, son 15-20 yıl içindeki nöro-psikofarmakolojik aşamalar sonucu olmuştur. Reserpine ve fenotiazin'lerin insanda ve deney hayvanlarında Parkinsonizm belirtilerini ortaya çıkarması ve beyinde sinaptik aracı maddeler olan katekolaminler ve serotonin metabolizması hakkındaki bilgilerin gelişmesi Parkinsonizm'in fizyo-patolojisi ve tedavisi yönünden yeni ufuklar açılmasına yardımcı olmuştur.

1957-1958 yıllarında hayvan beyninde dopaminin doğal olarak meydana geldiği ve beyindeki dopaminin % 80'inin

bazal ganglion kompleksinde, özellikle substantia nigra, nucleus caudatus ve putamende bulunduğu ve Parkinsonizm tablosu gösteren hastalarda bu beyin alanlarında dopamin azlığı olduğu ortaya konmuştur¹.

Dopamin eksikliğini telafi etmek için verilen dopaminin kan beyin seddini aşmadığını tespit eden araştırmacılar bu maddenin prekürsörü olan L-dopa'yı tedavi alanına sokmuşlardır.

1961 de Birkmayer ve Hornykewitch L-dopa'yı I.V. 150 mg, 1962 de Barbeau ve ark. 300 mg per oral uygulamışlar, semptomlardan bilhassa rijidite üzerine olumlu etkilerini gözlemişlerdir².

1967 yılında Cotzias ve ark. günde 4-6 gr. per oral L-dopa vermişler ve Parkinsonizmde etkin bir tedavi maddesi olduğunu göstermişlerdir³.

Parkinsonizm tedavisinde uzun müddet ve yüksek doz L-dopa kullanılması bir takım yan etkilere yol açmaktadır. Bunların başlıcaları bulantı, kusma, diskinetiler, ortostatik hipotansiyon, psikiyatrik bozukluklar (mental dezorientasyon, hallusinasyon, depresyon) dir. Yan etkiler daha çok L-dopa'nın periferde parçalanması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Parkinsonizm tedavisinde verilen L-dopa'nın büyük bir miktar periferde metabolize olmaktadır. Araştırmalar L-dopa'nın periferde yıkımını önleyecek iki madde ortaya çıkarmıştır. Carbidopa ve Ro 44602 (benserazid).

Bu maddelerin daha az miktarda L-dopa ile belli oranlarda birlikte verilmesi Parkinsonizm'de daha etkili olduğu ve yan etkilerin azaldığı çeşitli araştırmalarla gösterilmek istenmiştir.

Biz bu araştırmamızda bir periferik dekarboksilaz inhibitörü (= PDI) olan Ro 44602 (Benserazid) ile L-dopanin, 1/4 oranında, kombine şeklinin Parkinsonizm de tedavi etkisini ve yan etkilerini saptamağa çalıştık.

men, hastalığın etyopatogenezi, patolojisi ve tedavisi konusunda çalışmalar, son 50 yılın, üzerinde en çok çalışılan nörolojik konusu olmuştur.

Birinci Dünya savaşı sonrası görülen ansefalit salgını, Parkinsonizm'in anatomo-patolojisi ve bazal ganglionların fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerin gelişmesine yardımcı olmuştur.

Parkinsonizm'in tedavisi konusunda Charcot döneminden beri atropin ve skopolamin gibi belladonna alkaloidleri kullanıla gelmiştir. Daha sonra sentetik antikolinergik ve antihistaminik droglar geniş şekilde klinik uygulamaya girmiştir. Ancak tüm bu ilaçlarla elde edilen sonuçlar fazla yüz güldürücü olmamış ve hastaları bakıma muhtaç durumdan kurtaramamıştır.

Son 25-30 yıl içinde Parkinsonizm tedavisinde çeşitli nöroşirürjikal girişimler ve stereotaksik tedavi yöntemleri devreye girmiştir. Bu girişimlerden tremorun kaybolması yönünden başarılı sonuçlar elde edilen çalışmalar olmuşsa da, gerek akinezi ve postüral bozukluklara fazla etkisi olmaması ve gerekse cerrahi girişim sonucu geçici veya kalıcı fizik ve/veya psişik bozuklukların görülmesi, bu yönteminde ideal bir tedavi yolu olmadığını ortaya koymuştur.

Parkinsonizm tedavisinde ve fizyopatolojisinde en önemli gelişmeler, son 15-20 yıl içindeki nöro-psikofarmakolojik aşamalar sonucu olmuştur. Reserpine ve fenotiazin'lerin insanda ve deney hayvanlarında Parkinsonizm belirtilerini ortaya çıkarması ve beyinde sinaptik aracı maddeler olan katekolaminler ve serotonin metabolizması hakkındaki bilgilerin gelişmesi Parkinsonizm'in fizyo-patolojisi ve tedavisi yönünden yeni ufuklar açılmasına yardımcı olmuştur.

1957-1958 yıllarında hayvan beyninde dopaminin doğal olarak meydana geldiği ve beyindeki dopaminin % 80'inin

bazal ganglion kompleksinde, özellikle substantia nigra, nucleus caudatus ve putamende bulunduğu ve Parkinsonizm-tablosu gösteren hastalarda bu beyin alanlarında dopamin azlığı olduğu ortaya konmuştur¹.

Dopamin eksikliğini telafi etmek için verilen dopaminin kan beyin seddini aşmadığını tespit eden araştırmacılar bu maddenin prekürsörü olan L-dopa'yı tedavi alanına sokmuşlardır.

1961 de Birkmayer ve Hornykewitch L-dopa'yı I.V. 150 mg, 1962 de Barbeau ve ark. 300 mg per oral uygulamışlar, semptomlardan bilhassa rijidite üzerine olumlu etkilerini gözlemişlerdir².

1967 yılında Cotzias ve ark. günde 4-6 gr. per oral L-dopa vermişler ve Parkinsonizmde etkin bir tedavi maddesi olduğunu göstermişlerdir³.

Parkinsonizm tedavisinde uzun müddet ve yüksek doz L-dopa kullanılması bir takım yan etkilere yol açmaktadır. Bunların başlıcaları bulantı, kusma, diskineziler, ortostatik hipotansiyon, psikiyatrik bozukluklar (mental dezorientasyon, hallusinasyon, depresyon) dir. Yan etkiler daha çok L-dopa'nın periferde parçalanması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Parkinsonizm tedavisinde verilen L-dopa'nın büyük bir miktarı periferde metabolize olmaktadır. Araştırmalar L-dopa'nın periferde yıkımını önleyecek iki madde ortaya çıkarmıştır. Carbidopa ve Ro 44602 (benserazid).

Bu maddelerin daha az miktarda L-dopa ile belli oranlarda birlikte verilmesi Parkinsonizm'de daha etkili olduğu ve yan etkilerin azaldığı çeşitli araştırmalarla gösterilmek istenmiştir.

Biz bu araştırmamızda bir periferik dekarboksilaz inhibitörü (= PDI) olan Ro 44602 (Benserazid) ile L-dopanın, 1/4 oranında, kombine şeklinin Parkinsonizm de tedavi etkisini ve yan etkilerini saptamağa çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Bursa Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine başvuran 21 Parkinsonizm vakası üzerinde yapılmıştır. Hastaların 13'ü erkek, 8'i kadındır. Anamnez ve klinik semptomatoloji özellikleri dikkate alınarak yapılan analizde hastaların ikisi akut CO intoksikasyonuna bağlı, diğer 19'u ise idyopatik Parkinsonizm olarak kabul edilmiştir.

Hastaların yaşı 34 ile 72 arasında idi. Ortalama yaş 54.5, hastalık süreleri 1 hafta ile 9 yıl arasında değişiyordu (ortalama 3.7 idi).

15 vaka yatırılarak, 6 vaka ayaktan araştırmaya tabi tutuldu. Hastaların 8'i daha önce L-dopa yahut L-dopa ile antikolinerjik tedavisi altında idi. 13 hasta daha önce tedavi olmamış idi.

Araştırmada 100 mg L-dopa + 25 mg benserazid ve 200 mg L-dopa + 50 mg benserazid ihtiva eden kapsüller peroral kullanıldı.

Tedaviye başlamadan önce hastaların kan sayımı, sedimentasyon, idrar tetkiki, açlık kan şekeri, azotemi, kan elektrolitleri, karaciğer fn. testleri total protein, serum elektroforezi, SGOT, SGPT, VDRL cardioplin, EKG, EEG, kraniyografi, akciğer grafisi tetkikleri yapıldı.

Tetkikler araştırma sonunda tekrarlandı.

Hastalık semptomları modifiye ettiğimiz Webster skalasına göre değerlendirildi. Skalada yaptığımız değişiklik rijidite ve tremoru her ekstremitede tek tek değerlendirmek şeklinde idi.

İyileşme yüzdesi hesaplanırken herhangi bir ekstremiteye ait en yüksek değer esas tutuldu.

Değerlendirmede puanlar: 0, 1, 2, 3 şeklinde idi.

0 :NORMAL

1 :HAFİF

2 :ORTA

3 : ŞİDDETLİ semptomu ifade etmek için kullanıldı. Daha önce tedavi olmamış hastalarda tedaviye 100 mg L-dopa + 25 mg benserazid peroral verilerek başlandı. Başlangıç dozu 3 günde bir 125 mg artırılarak optimal doza ulaşıldı. Daha önce L-dopa tedavisi gören ve halen bu tedavi altındaki hastalarda, tedavinin kesilmesini tolere edebilecek hastalarda ilaç kesildi. 3 gün sonra L-dopa + benserazid 2x1 tedavisine başlandı. L-dopa tedavisini kesince ileri derecede rahatsızlık hali ortaya çıkan 2 hastada L-dopa miktarı azaltılarak L-dopa + Benserazid 125 mg 1x1 başlandı ve giderek bu doz arttırıldı. Total miktar 3 ile 8 eşit doza bölünerek verildi.

Tedavi ile elde edilen iyileşme yüzdesi aşağıda formüle göre hesaplandı.

$$\text{İYİLEŞME YÜZDESİ} = \frac{\text{Tedavi öncesi ilk puan} - \text{Tedavi sonrası elde edilen puan}}{\text{Tedavi öncesi ilk puan}} \times 100$$

Formüle işaret edilen tedavi öncesi ilk puan daha önce tedavi edilmemiş hastalarda L-dopa + Benserazid tedavisine başlamadan önce değerlendirme yapılarak elde edildi. Daha önce L-dopa tedavisi gören hastalarda önceki tedavi kesildikten 3 gün sonra yapılan değerlendirme sonunda elde edilmiştir. L-dopa tedavisini kesemediğimiz 2 hastanın "tedavi öncesi ilk puan" değeri hastada rahatsızlık ortaya çıkaran semptomu 3 değerinde kabul ederek elde edildi.

Hastalarda tedavi süresi en az 30 gün olarak planlandı. Ortalama tedavi süresi 135 gün oldu. Tedavi sonrası elde edilen puan hastanın en son değerlendirmesinde elde edilen puan olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 21 hastanın yaş,

cins, hastalık süresi, Webster skalasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası puan, optimal ilaç dozajı, tedavi süresi, iyileşme süresi Tablo 1'de gösterilmiştir. İyileşme yüzdesi % 30 ile % 100 arasında değişmektedir. Ortalama tedavi başarısı % 64 bulunmuştur. Hastalara uygulanan en düşük doz 375 mg. dır. En yüksek doz ise 2000 mg. olmuştur (ortalama doz 900 mg).

Optimal ilaç dozu hastalara 3 ile 8 eşit doza bölünerek verildi.

Hastalık semptomlarına göre iyileşme yüzdesi Tablo 2'de gösterilmiştir. İyileşme yüzdesi % 56 ile % 78 arasında değişmektedir. % 56 iyileşme yüz ifadesinde, % 78 iyileşme ise bradikinezi de olmuştur. Yan etkiler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Bir hasta da L-dopa + Benserazid tedavisi şiddetli gastrointestinal bozukluk ortaya çıkması ile tedavi 9 günde sona erdirildi. Bir başka hastada bulantı ortaya çıktı, anti emetik kullanılarak bu şikayet minimuma indirildi. 4 hastada ortostatik hipotansiyon gelişti. Bu hastalarda antihipotansif droglar kullanılarak T.A. normal hudutlarda çıkarıldı. 3 hastada diskinezik

hareketler gelişti. Anormal hareketler bucco-linguo-facial diskinezi ve koreo-atetozik hareketler idi. Bir hastada daha önce L-dopa tedavisi altında iken On-Off fenomen mevcut idi. L-dopa + Benserazid tedavisinde bu fenomen daha bariz hale geldi. 2 hastada yürüme esnasında bacaklarında çözülme hissi şeklinde şikayet ortaya çıktı. Bu zaman zaman uyluk ve kalça adelelerinde kasılmaya dönüşüyordu.

2 hasta da depresyon hali ortaya çıktı. Bu durumu düzeltmek amacıyla antidepressif drog (amitriptiline) kullanma gereği duyuldu.

Daha önce L-dopa tedavisi gören hastalara L-dopa ile L-dopa + Benserazid'i kıyaslamak amacıyla yapılan ankette hastalar L-dopa + Benserazid'in etkisinin çabuk başladığını, daha hissedilir tedavi etkinliğinin olduğunu ve etki süresinin bir kaç saat içinde kaybolduğunu ortak düşünce olarak belirttiler. Yan etkilerin bilhassa gastrointestinal şikayetlerin daha az olması L-dopa kullanan hastalar için L-dopa + Benserazid tercih sebebi oldu.

VAKA NO.	PROTOKOL	YAŞ	CİNS	HASTALIK SÜRESİ (yıl)	TEDAVİ ÖNCESİ PUAN	TEDAVİ SONRASI PUAN	OPTİMAL MADOPAR DOZAJI	TEDAVİ SÜRESİ (gün)	İYİLEŞME YUZDESİ
1	56615/77 H.D.	63	E	6	19	10	750 mg	58	% 47
2	770/77 A.T.	51	E	5	10	3	750 mg	425	% 70
3	52127/77 M.U.	50	E	6	20	6	750 mg	65	% 70
4	50183/77 K.Ş.	72	K	2	18	9	625 mg	169	% 50
5	54317/77 S.U.	64	E	3	18	1	500 mg	50	% 94
6	54394/77 F.G.	55	K	1 Ay	15	0	375 mg	84	% 100
7	54071/77 M.G.	60	E	1 Ay	8	3	375 mg	84	% 63
8	15882/77 İ.A.	57	E	6	10	7	1000 mg	386	% 30
9	18177/77 F.B.	52	K	8	20	3	1000 mg	320	% 85
10	42851/77 E.Ö.	46	K	2	7	3	1000 mg	442	% 57
11	58639/77 H.Ö.	51	E	9	30	0	1125 mg	43	% 100
12	59040/77 A.Ç.	34	E	1	27	11	1125 mg	42	% 59
13	61062/77 M.D.	55	E	2	26	14	1125 mg	28	% 46
14	61014/77 İ.Y.	48	E	5	13	2	2000 mg	43	% 85
15	62634/77 F.A.	65	K	2	9	2	1250 mg	30	% 78
16	63770/77 Z.U.	66	K	2	19	9	1250 mg	45	% 53
17	15746/77 Ş.B.	37	E	7	20	3	750 mg	220	% 85
18	65428/77 H.E.	65	K	3	16	9	750 mg	35	% 44
19	64336/77 M.T.	55	E	1	21	14	750 mg	77	% 33
20	81155/78 F.A.	43	K	2	15	8	750 mg	120	% 46
21	24879/78 S.B.	55	E	6	18	8	750 mg	35	% 56
	ORTALAMA	54.5			17	6	900 mg	135	% 64

TABLO: 1- WEBSTER SKALASINA GÖRE PARKİNSONİZM'DE L-DOPA + BENSERAZİD'İN ETKİSİ

Klinik Belirtiler	Tedavi öncesi puan	Tedavi sonrası puan	İyileşme
Bradikinezi	36	8	% 78
Rijidite	41	15	% 64
Tremor	25	8	% 68
Postür	41	15	% 64
Kolların assosiye hareketi	39	12	% 59
Yürüyüş	36	10	% 72
Yüz ifadesi	37	16	% 56
Sebore	36	14	% 61
Konuşma	31	11	% 65
Kendi kendine yeterlilik	35	12	% 66

TABLO: 2— L—Dopa + Benserazid'in Klinik Belirtiler Üzerine Etkisi

YAN ETKİLER	HASTA SAYISI
Gastro intestinal bozukluklar	2
Orthostatik hipotansiyon	4
Diskinezik hareketler	3
Psikiyatrik bozukluklar	2
Diğer yan etkiler	2

TABLO : 3

TARTIŞMA

Bu gün için Parkinsonizm tedavisinde L—dopa substitüsyonu geçerliliğini korumaktadır. Ancak her hasta için yan etki çıkarmayan, en etkin dozun saptanması her zaman kolay olmamaktadır. Bu, iyi bir hekim hasta ilişkisi sayesinde mümkün olabilmektedir. Bazı hastalarda yüksek dozlarda L—dopa'ya ihtiyaç duyulması esas sorunu teşkil etmektedir.

Periferik Dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte kullanmanın en önemli avantajı burada olmaktadır. Bizim çalışmamızda, hastaların evvelce aldıkları L—dopa dozunun 1/4'ü ile yeterli sonuç almak müm-

kün olmuştur. Genel olarak yapılan araştırmalarda bu oran 1/4 — 1/5 olarak bildirilmektedir^{4,5,6,7}.

Bu araştırma grubu içine alınan ve daha önce L—dopa tedavisi yapılmış hastalarımızın sorunu, giderek ilacın etkinliğini kaybetmesi ve dolayısıyla sürekli dozu yükseltmek ihtiyacı idi. Bu hastalar çok fazla ilaç almaktan ve yan etkilerden yakınıyorlardı. Bu gruptaki hastalar da Webster skalasına göre iyileşme yüzdesi % 60 bulundu. Diğer 13 hasta ise daha önce L—dopa tedavisi görmemişlerdi. Bu grupta iyileşme yüzdesi % 73 olarak saptandı.

Deneysel çalışmalarda, Benserazid'in beyin kapillerlerinde dekarboksilazı inhibe etmek suretiyle levodopa'nın kapillerlerden geçmesine kolaylaştırdığı gösterilmiştir⁶. Saf levodopa ve benserazidle kombine tedavi altında bulunan hastalardan nucleus caudatus'dan alınan biyopsi materyelinde histoşimik olarak, kombine tedavi edilenlerden daha fazla dopamin bulunduğu saptanmıştır⁶. Ancak, otopsi materyellerinde yine histoşimik olarak extrapiramidal beyin bölgelerinde her iki tedavi grubu arasında dopamin ve metabolitleri yönünden belirgin bir fark bulunmamıştır⁶.

SONUÇ

1— Bugün Parkinsonizm'in medikal tedavisi konusunda dopaminerjik sistemin yetersizliği sonucu ortaya çıkan dopamin eksikliğinin substitüsyonu en geçerli yöntemdir.

2— Yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar, L—dopa tedavisinin etkisinin giderek azaldığı ve dozu yükseltme ihtiyacını doğurduğunu göstermektedir. Yüksek dozlarda ise yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

3— L—dopa + Benserazid ile tedavide daha kısa süre de etkin doza erişilmekte,

doz 1/4 oranında düşürülebilmekte ve dolayısıyla yan etkiler o ölçüde azalmaktadır.

4—L—dopa + Benserazid "On — Off" fenomen üzerine etkili olmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. EHRINGER, H. und HORNYKIEWICZ, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytyramin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkromkungen des extrapyramidalen Systems. Klin. Wschr. 38, 1236-39, 1960.
2. BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O.: Ber 1-3, 4-Dioxyphanylanin (=DOPA) -effekt bei parkinson akinese Wein. Klin. Wschr. 73, 787, 1961.
3. COTZIAS, G.C. et all: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. New Engl. J. Med. 276, 374, 1967.
4. GIUFFRE, R., GAMBACORTA, D.: Parkinson tedavisinde L—Dopa + Ekstraserebral Dopa Dekarboksilazı İnhibitörü Kombinasyonuyla alınan sonuçlar. Phronesis, Nr. 12. 513-520, 1974. (ROCHE Bilimsel Yayınlar Serisi: 80)
5. FEISE, G., PAAL, G.: Parkinson sendromunda izole ve dekarboksilaz inhibitörüyle kombine L—Dopa tedavisi. Nervenarzt 45, 126-132, 1974. (ROCHE Bilimsel Yayınlar Serisi: 95)
6. RINNE, U.K. et all.: Levodopa alone and in combination with a peripheral decarboxylase inhibitör benzerazide (Madopar) in the treatment of Parkinson's disease. J. Neurol. 211, 1-9, 1975.
7. BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, H.: Advances in Parkinsonism, (V th International symposium on Parkinson's disease, Vienna, September 17-20, 1975, Editiones "Roche". Basle. 1976.