

Jahrgang 19

Nummer 17/1997

Morbus Parkinson: neue Behandlungsmöglichkeiten (H.P. Ludin)..... 65

Die Langzeitbehandlung des idiopathischen Morbus Parkinson ist mit verschiedenen Problemen behaftet. Neue Medikamente versprechen eine teilweise Besserung: Ein neues Levodopa/Benserazid-Präparat setzt initial rasch Wirkstoff frei und wirkt in einer zweiten Phase verzögert. Tolcapone, ein Hemmstoff der Katechol-O-Methyl-Transferase, erhöht die Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit von Levodopa. Neue Dopaminagonisten wie Pergolid und Ropinirol sind wirksamer als Bromocriptin und können den Levodopa-Bedarf senken.

Update

Morbus Parkinson: neue Behandlungsmöglichkeiten

H.P. Ludin

Manuskript durchgesehen von F. Baronti, H.R. Stöckli & M. Sturzenegger

Seit rund 30 Jahren verfügen wir mit Levodopa über eine wirksame medikamentöse Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson. Die anfänglichen, zum Teil sicher übertriebenen Erwartungen haben sich leider nur zum Teil erfüllt. Insbesondere wurden wir mit vorher unbekanntem Problemen der Langzeittherapie konfrontiert. Als wichtigste seien hier genannt: die *unwillkürlichen Bewegungen* (Dyskinesien und Dystonien), die *Wirkungsschwankungen* (Fluktuationen bis zum sogenannten On-Off-Phänomen), die *psychischen Nebenwirkungen* (Verwirrheitszustände, Halluzinationen) und die *Wirkungsabnahme*, welche nach einer gewissen Behandlungszeit eintreten kann. Obwohl im Laufe der Jahre zahlreiche Verbesserungen eingeführt wurden, bilden vor allem die unwillkürlichen Bewegungen und die Fluktuationen in vielen Fällen auch heute noch grösste, nicht selten kaum überwindbare Schwierigkeiten. In den letzten Monaten sind mehrere neue Medikamente auf den Markt gekommen, die hoffen lassen, dass wir diese Probleme in Zukunft wenigstens teilweise besser in den Griff bekommen werden. Die chirurgischen Behandlungen, insbesondere die stereotaktische Pallido- und Subthalamotomie bzw. der entsprechende Schrittmachereinsatz, welche in den letzten Jahren wieder vermehrt eingesetzt werden, sollen hier nicht diskutiert werden.

Allgemein hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Grundlage für eine erfolgreiche bzw. eine problematische Langzeitbehandlung *am Beginn der Behandlung* gesetzt wird. Durch die Beobachtung,

dass der grosse Teil der Patienten anfänglich auf die meisten Medikamente gut und problemlos anspricht, darf man sich nicht täuschen lassen. Um die praktizierenden Kolleginnen und Kollegen für diese Frage zu sensibilisieren, hat eine Arbeitsgruppe der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft kürzlich Richtlinien veröffentlicht, die sich besonders auch mit dem Therapiebeginn befassen.¹ Die Quintessenz dieser Richtlinien besagt, dass bei *jüngeren Patienten* am Beginn der symptomatischen Behandlung ein *Dopaminagonist* verwendet werden sollte. Levodopa sollte erst beigefügt werden, wenn die Symptomatik damit nicht oder nicht mehr befriedigend beherrscht wird. Bei der Behandlung mit *Levodopa* sollten von Anfang an *Retardpräparate* verwendet werden. Die Gründe für diese Empfehlungen werden in der Folge geschildert. In Tabelle 1 sind die verfügbaren Medikamente aufgelistet. Sie sollen in der Folge einzeln besprochen werden; dabei wird nur auf die neuen Substanzen und galenischen Formen näher eingegangen.

Levodopa

Levodopa, das auch weiterhin *das wirksamste Antiparkinsonikum* bleibt, wird zur Substitution des besonders im Striatum verminderten Dopamins verabreicht, weil die Bluthirnschranke für Dopamin undurchlässig ist. Bei der Behandlung mit reinem Levodopa wird ein grosser Teil in der Peripherie zu Dopamin dekarboxyliert und damit unwirksam. Seit langem wird deshalb Levodopa praktisch immer mit einem peripher wirkenden Dekarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) kombiniert. Damit kann einerseits die benötigte Levodopa-Menge drastisch reduziert werden und andererseits treten periphere Nebenwirkungen, insbesondere von seiten des Magen-Darmtrakts, viel seltener auf.

Die bereits erwähnten Probleme der Langzeitbehandlung, insbesondere die unwillkürlichen Bewegungen und die Fluktuationen, werden von einzelnen Autoren mit einer neurotoxischen Wirkung von Levodopa erklärt. Es gibt aber kaum Fakten, welche dies belegen könnten. Einleuchtender, allerdings bisher auch ohne harte Daten, ist die Hypothese, welche die sogenannte *«Pulsatilität»* der Levodopa-Behandlung dafür (mit)verantwortlich macht. Gemeint sind damit die starken Schwankungen der Plasma- und Gewebe-

Tabelle 1: Die wichtigsten Parkinsontherapeutika

Levodopa/Dekarboxylasehemmer
 und COMT-Hemmer
 Dopaminagonisten
 Anticholinergika
 MAO-B-Hemmer
 Amantadin

spiegel von Dopamin als Folge der Behandlung. Seit längerer Zeit wird deshalb nach Präparaten von Levodopa/Dekarboxylasehemmer mit einer retardierten Wirkung gesucht, welche diese Pulsatilität zumindest ausgleichen.

Neu auf den Markt gekommen ist ein Präparat von Levodopa plus Benserazid (Madopar DR[®]), bei dem die Wirksubstanz von einer Matrixtablette mit einer 2-Phasenkinetik abgegeben wird. Damit wird der Erfahrung Rechnung getragen, dass bisher verfügbare Retardpräparate (z.B. Madopar HBS[®]) mit einem langsamen Anfluten des Wirkstoffs vielfach zu wenig oder gar nicht wirksam sind. Bei Madopar DR[®] wird initial ein Teil der Wirksubstanz abgegeben, um rasch einen wirksamen Gewebespiegel zu erreichen. Der restliche Wirkstoff wird dann verzögert freigesetzt. In einer offenen Studie konnte gezeigt werden, dass mit dieser Formulierung eine Verlängerung der On-Zeiten erreicht werden kann.² Die Zahl der täglich zu verabreichenden Dosen kann allerdings nur unwesentlich reduziert werden. Es darf auch nicht verschwiegen werden, dass einzelne Patienten, wie auch bei anderen Retard-Präparaten, nur unbefriedigend ansprechen.

COMT-Hemmer

Ein neues Wirkprinzip in der Parkinsontherapie beruht auf der *Hemmung der Katechol-O-Methyl-Transferase (COMT)*. In der Schweiz ist jetzt der COMT-Hemmer Tolcapone (Tasmar[®]) erhältlich.

Die Katechol-O-Methyl-Transferase, die im Körper in den meisten Geweben vorkommt, katalysiert generell die Methylierung von Katecholen, zu denen auch Levodopa und Dopamin gehören. Durch COMT-Hemmer wird die Metabolisierung von Levodopa in 3-O-Methyldopa (3-OMD) in der Peripherie vermindert. Dadurch steht ein grösserer Teil des verabreichten Levodopa für die zentrale Umwandlung in Dopamin zur Verfügung. Es ist bisher unklar, ob die Akkumulation von 3-OMD einen negativen Einfluss auf die Symptomatik hat oder nicht. Möglicherweise wird dadurch die Passage von Levodopa durch die Bluthirnschranke konkurrenziert. Tolcapone hat zumindest im Tierversuch auch eine gewisse zentrale Wirkung, indem es den Abbau von Dopamin verzögert. Es ist bisher allerdings unklar, ob diese zentrale Wirkung auch unter klinischen Bedingungen zum Tragen kommt.

In einer Dosierung von dreimal 200 mg täglich führt Tolcapone fast zu einer *Verdoppelung der Bioverfügbarkeit von Levodopa*. Die Halbwertszeit von Levodopa wird um das 1,8fache verlängert. Dabei werden Plasma-Spitzenpiegel und auch die Spitzenkonzentration von Levodopa praktisch nicht verändert.³ Höhere Tagesdosen bringen keinen zusätzlichen Nutzen.

In mehreren doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Tolcapone in einer Dosierung von 3mal 100 oder 3mal 200 mg täglich zu einer *Verkürzung der Off- bzw. zu einer Verlängerung der On-Zeiten* von 20 bis 40% führt.⁴⁻⁶ Daneben konnte eine signifikante Besserung der Parkinsonsymptomatik und eine Reduktion der benötigten Levodopa-Dosis erzielt werden. Auch bei nicht-fluktuierenden Patienten konnte eine signifikante

Abnahme der Symptomatik und eine Verminderung der Levodopa-Dosis beobachtet werden.⁷ Ausserdem traten in dieser Studie bei der Tolcapone-Gruppe im Verlauf weniger Fluktuationen auf als in der Kontrollgruppe. In allen Studien wurde ein sehr rascher Wirkungseintritt von Tolcapone innerhalb der ersten Behandlungstage verzeichnet. Die Tagesdosis betrug von Anfang an 3mal 100 mg, wobei nötigenfalls schnell auf 3mal 200 mg gesteigert werden konnte.

Als *unerwünschte Wirkungen* kam es besonders zu Beginn der Behandlung zu vermehrten Dyskinesien, die eine rasche Reduktion der Levodopa-Dosis erforderlich machten. Nach einigen Behandlungswochen traten bei einem Teil der Patienten (5-6%) Durchfälle auf, die in einzelnen Fällen sogar den Abbruch der Behandlung erforderlich machten. Ein Anstieg der Transaminasen ist selten (bei 1-3%) und in der Regel bedeutungslos, bedarf aber der Überwachung.

Aufgrund dieser Resultate muss erwogen werden, Levodopa schon von Anfang an mit Tolcapone zu kombinieren, um die erwähnte Pulsatilität zu vermindern. Bisher fehlen aber klinische Studien, die diese Überlegung entweder bestätigen oder widerlegen.

Die bisherigen *praktischen Erfahrungen* mit Tolcapone bestätigen die geschilderten Studienergebnisse zum grössten Teil. Die Wirkung kann regelmässig innerhalb der ersten Tage nach Behandlungsbeginn beobachtet werden. Falls nach einer Woche unter 3mal 200 mg täglich keine eindeutige Besserung eintritt, setzen wir das Medikament als unwirksam wieder ab. Etliche Patienten haben allerdings Mühe, die empfohlene initiale Dosierung von 3mal 100 mg täglich zu tolerieren. Wir gehen deshalb immer häufiger dazu über, *die Therapie über wenige Tage einzuschleichen*. Falls wir die angestrebte Dosierung nicht erreichen, bleiben wir bei 3mal 50 mg täglich, obwohl die COMT-Hemmung damit unvollständig bleibt. (Die 100-mg-Tablette kann trotz gegenteiligen Angaben in der Patienteninformation geteilt werden.) Gerade bei Patienten, die schon vor der Behandlung mit Tolcapone eher starke Dyskinesien hatten, begnügen wir uns nicht selten mit kleineren als den empfohlenen Dosen. Bei diesen Patienten lohnt es sich überdies, die *Levodopa-Dosis* sofort mit dem Beginn der Tolcapone-Behandlung *zu reduzieren*. Auch die erwähnten Durchfälle verschwinden manchmal bei einer Dosisreduktion.

Dopaminagonisten

Seit rund 25 Jahren steht uns der Dopaminagonist *Bromocriptin* (Parlodel[®] u.a.) für die Behandlung des Parkinsonsyndroms zur Verfügung. Später ist dann noch *Lisurid* (Dopergin[®]) dazugekommen. Diese Substanzen weisen ein ähnliches Wirkungsspektrum auf wie Levodopa. Als Monotherapie sind sie aber in den meisten Fällen zu wenig wirksam. Ausserdem verursachen sie etwas häufiger psychische Nebenwirkungen als Levodopa. Seit längerer Zeit ist auch bekannt, dass Patienten, die von Anfang an einen dieser Dopaminagonisten (entweder als Monotherapie oder kombiniert mit Levodopa) erhalten, seltener und später Dyskinesien und Fluktuationen entwickeln als bei einer Behandlung mit Levodopa allein.^{8,9} Wegen der erwähnten ungenügenden Wirkung konnten sich diese Erkenntnisse bisher in der Praxis nicht richtig durchsetzen. Dies dürfte sich mit den Dopaminagonisten der neuen Generation aber ändern.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Eigenschaften der in der Parkinsonbehandlung eingesetzten Dopaminagonisten. (Apomorphin, das nicht peroral gegeben werden kann, wird dabei nicht berücksichtigt.) Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass alle bekannten

Tabelle 2: Wichtige Eigenschaften der Dopaminagonisten (adaptiert nach ¹⁰)

	Ergotderivat	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	5-HT _{1/2}	α 1/2
Bromocriptin	ja	-	++	++	+	+	++	++
Cabergolin	ja	0	+++	?	?	?	0	0
Lisurid	ja	+	++	?	?	?	0	0
Pergolid	ja	+	+++	++++	+	+	++	++
Pramipexol	nein	0	++	++++	++	?	0	+
Ropinirol	nein	0	++	++++	+	0	0	0

D = Wirkung auf Dopaminrezeptoren;

5-HT = Wirkung auf Serotoninrezeptoren; α = Wirkung auf adrenerge α-Rezeptoren

0 = kein Effekt; - = inhibitorischer Effekt; + = minimaler Effekt; ++ = geringer Effekt; +++ = mässiger Effekt; ++++ = starker Effekt; ? = nicht bekannt

Dopaminagonisten einen mehr oder weniger starken Effekt auf die Dopamin-D₂-Rezeptoren haben. Auf die übrigen Dopamin-, die Serotonin- und die adrenergen Rezeptoren sind die Wirkungen aber sehr unterschiedlich. Es ist umstritten, ob es ein ideales Wirkungsprofil gibt und wie dieses gegebenenfalls aussehen würde. Bei Pramipexol und Ropinirol sind die seltenen Nebenwirkungen der Ergotderivate (Ergotismus, Fibrosen von Pleura, Perikard usw.) nicht zu befürchten.

In der Schweiz sind in den letzten Monaten *Pergolid* (Permax[®]) und *Ropinirol* (Requip[®]), die in der Folge eingehender besprochen werden, auf den Markt gekommen. Cabergolin, ein Dopaminagonist mit langer Wirkungsdauer, ist in Deutschland eingeführt, wird aber in der Schweiz in absehbarer Zeit nicht verfügbar sein. Pramipexol soll eingeführt werden, der Zeitpunkt ist aber noch nicht bekannt.

Pergolid

Pergolid ist an sich kein neuer Dopaminagonist. In zahlreichen Ländern ist die Substanz seit längerer Zeit erhältlich. Entsprechend gross sind auch die klinischen Erfahrungen. In den Studien, die Pergolid mit *Bromocriptin* verglichen haben, konnte für Pergolid ein insgesamt besseres Wirkungsprofil nachgewiesen werden.^{11,12} Dabei bestehen aber bezüglich der Wirkung und der Nebenwirkungen keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen. In einer doppelblinden Studie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom zusätzlich zu Levodopa plus Carbidopa entweder Pergolid oder ein Placebo verabreicht.¹³ Dabei kam es in der Verumgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Parkinsonsymptomatik, wobei gleichzeitig die Levodopa-Dosis um durchschnittlich 25% reduziert werden konnte. Studien über die Behandlung von nicht-vorbehandelten Patienten liegen bisher nicht vor.

Wie bei den anderen Dopaminagonisten ist auch bei Pergolid eine langsam einschleichende Dosierung nötig. Beginnend mit 0,05 mg täglich wird nach 3-4 Wochen die Zieldosis von meist 1,5 bis 3 mg täglich (verabreicht in drei Einzeldosen) erreicht.

Ropinirol

In Doppelblindstudien wurde gezeigt, dass die Wirkung von Ropinirol derjenigen von Placebo und auch von *Bromocriptin* überlegen ist.^{14,15} Besonders interessant sind aber die Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten. Verglichen mit Placebo war die Wirkung

signifikant grösser und die zusätzliche Gabe von Levodopa konnte verzögert werden.^{16,17} In einer weiteren Doppelblindstudie war die Wirkung von Ropinirol derjenigen von *Levodopa* nur wenig unterlegen.¹⁸ Bei Patienten mit geringer Symptomatik (Hoehn und Yahr-Stadien 1 und 2) war die Wirksamkeit der beiden Behandlungen sogar praktisch gleich. In der Regel werden Tagesdosen von 6 bis 12 mg (in drei Einzeldosen) angestrebt, wobei auch hier langsam eingeschlichen werden muss.

Im Tierversuch traten unter Ropinirol signifikant weniger Dyskinesien auf als bei Bromocriptin und bei Levodopa.¹⁹ Erklärt wird dies durch die relativ selektive Wirkung auf D₂- und D₃-Rezeptoren und die relativ lange Wirkungsdauer.

Anticholinergika

Anticholinergika werden seit mehr als 100 Jahren für die Behandlung des Parkinsonsyndroms eingesetzt. Heute werden im Gegensatz zu früher praktisch *nur noch synthetische Produkte* verwendet. Sie haben eine gute Wirkung auf den Tremor, der auf die übrigen Antiparkinsonika häufig nicht befriedigend anspricht, und in geringerer Masse auch auf den Rigor. Die Akinese beeinflussen sie dagegen praktisch nicht.

Da die Anticholinergika zu mentalen Nebenwirkungen und Verwirrheitszuständen bis zu pseudodementiellen Bildern führen können, sollten sie bei älteren Patienten und besonders solchen mit psychoorganischen Veränderungen nicht oder nur mit grösster Vorsicht verschrieben werden.

Amantadin

Amantadin (PK Merz[®], Symmetrel[®]) hat eine Antiparkinson-Wirkung, welche derjenigen von Levodopa und den Dopaminagonisten deutlich *unterlegen* ist.²⁰ Ausserdem klingt die Wirkung in vielen Fällen im Verlaufe von Monaten weitgehend ab. Es gibt eine parenterale Form von Amantadin (PK Merz[®]), welche in besonderen Situationen, beispielsweise bei akinetischen Krisen oder nach Operationen, welche die perorale Behandlung vorübergehend verunmöglichen, gute Dienste leisten kann.

Tierexperimentell wurde eine Wirkung von Amantadin als NMDA-Antagonist nachgewiesen.²¹ Es ist ungewiss, ob die Antiparkinson-Wirkung darauf beruht. Wegen diesen Befunden wird auch ein neuroprotektiver Effekt diskutiert, für den bisher allerdings keine verlässlichen klinische Daten vorliegen.

MAO-B-Hemmer

Der MAO-B-Hemmer *Selegilin* (Jumexal[®]) wurde ursprünglich in die Behandlung des Parkinsonsyndroms eingeführt, um den Abbau von Dopamin zu verlangsamen und damit dessen Wirkung zu verstärken. Die antiparkinsonische Wirkung hat sich zwar als existent, aber recht bescheiden erwiesen.

Seit langem wird auch von dieser Substanz eine neuroprotektive Wirkung vermutet. Es existieren klinische Daten, insbesondere die sogenannte DATATOP-Studie,²² welche in diese Richtung weisen, eindeutige Beweise liegen vorerst aber keine vor.

In der Schweiz ist die Anwendung durch eine Empfehlung der IKS stark eingeschränkt worden: Aufgrund einer methodisch sehr umstrittenen Studie, welche eine erhöhte Mortalität von Patienten, die mit Levodopa und Selegilin behandelt wurden, suggerierte,²³ wurde empfohlen, bis zum Vorliegen weiterer Daten von dieser Kombination abzusehen.

Adjuvante medikamentöse Behandlungen

Es werden hier nur einige häufig gebrauchte adjuvante Behandlungen erwähnt. Die in der Folge besprochenen Medikamente erheben daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Antiemetika

Da die Antiparkinsonika besonders zu Beginn der Behandlung nicht selten zu Übelkeit und gelegentlich auch zu Erbrechen führen, drängt sich oft der vorübergehende Einsatz eines Antiemetikums auf. Am besten bewährt hat sich hier der peripher wirkende Dopaminantagonist Domperidon (Motilium[®]). Medikamente aus der Reihe der Phenothiazine sowie Metoclopramid (z.B. Paspertin[®]) sollten *nicht* verwendet werden, da sie zu einer Zunahme der Parkinsonsymptomatik führen können.

Clozapin

Clozapin (Leponex[®]), ein atypisches Neuroleptikum, verursacht kaum extrapyramidale Nebenwirkungen und kann bei Parkinsonpatienten mit Verwirrungszuständen verwendet werden. Clozapin hat eine anticholinerge Wirkung und damit auch einen gewissen Antitremoreffekt; neuere Studien weisen auch auf eine günstige Wirkung auf Dyskinesien hin. Die benötigten Tagesdosen sind meist klein und liegen selten höher als 25 mg. Wegen der Gefahr der Agranulozytose sind regelmässige Blutbildkontrollen erforderlich. *Neue atypische Neuroleptika* wie Olanzapin (Zyprexa[®]) und Serindol (Serdolect[®]), die keine Agranulozytosegefahr mit sich bringen, sind bei Parkinsonkranken noch nicht dokumentiert.

Antidepressiva

Wegen einer begleitenden Depression benötigen Parkinsonpatienten nicht selten eine zusätzliche antidepressive Behandlung. Die Kombination der Antiparkinsonika mit den herkömmlichen trizyklischen Antidepressiva erfolgt in der Regel problemlos. Ob die leichte anticholinergische Wirkung dieser Substanzen einen positiven Effekt auf den Tremor hat, ist fraglich. In einzelnen Fällen wird von einer Zunahme der Parkinsonsymptomatik unter den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern berichtet. In der Regel treten aber auch hier keine Schwierigkeiten auf. Der MAO-A-Hemmer Moclobemid (Aurorix[®]) soll nicht mit Selegilin kombiniert werden, da sonst die Gefahr hypertensiver Krisen besteht.

Literatur

- 1 Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). Schweiz. Ärztes. 1998; 79: 425-30
- 2 Ghika J et al. Clin Neuropharmacol 1997; 20: 130-9
- 3 Jorga K et al. Eur Neurol 1997; 38: 59-67
- 4 Baas H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 421-8
- 5 Rajput AH et al. Neurology 1997; 49: 1066-71, 1997
- 6 Kurth MC et al. Neurology 1997; 48: 81-7
- 7 Waters CH et al.: Neurology 1997; 49: 665-71
- 8 Lees AJ, Stern GM. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44: 1020-3
- 9 Montastruc JL et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52: 773-5
- 10 Olanow CW, Koller WC. Neurology 1998; 50 (Suppl 3): S1-S57
- 11 Lieberman AN et al. Adv Neurol 1983; 37: 95-108
- 12 Pezzoli G et al. Mov Disord 1994; 9: 431-6
- 13 Olanow CW et al. Mov Disord 1994; 9: 40-7
- 14 Brooks DJ et al. J Neural Transm 1995; 45 (Suppl): 231-8
- 15 Korczyn AD. Neurology 1996; 46 (Suppl 2): A159
- 16 Wheandon D et al. Neurology 1996; 46 (Suppl 2): A159
- 17 Adler CH et al. Neurology 1997; 49: 393-9
- 18 Rascol O. Neurology 1996; 46 (Suppl 2): A160
- 19 Pearce RKB et al. Br J Pharmacol 1996; 118 (Suppl): 37P
- 20 Parkes JD et al. Adv Neurol 1973; 3: 105-14
- 21 Kornhuber J et al. Eur J Pharmacol 1991; 206: 297-300
- 22 Parkinson Study Group. N Engl J Med 1993; 328: 176-83
- 23 Lees AJ et al. Br Med J 1995; 311: 1602-7

Autor und Reviewer dieser Ausgabe:

Prof. Dr. H.P. Ludin, Klinik für Neurologie, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

Dr. F. Baronti, Klinik Bethesda für Epilepsie und Neurorehabilitation, CH-3233 Tschugg

Dr. H.R. Stöckli, Kasernenstr. 22a, CH-4410 Liestal

PD Dr. M. Sturzenegger, Neurologische Klinik & Poliklinik, Inselspital, CH-3010 Bern

Diese Nummer wurde am 7. Juli 1998 redaktionell abgeschlossen.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Postfach 528, 9501 Wil

Telefon 071 - 910 08 66 - Telefax 071 - 910 08 77

e-mail: infomed@infomed.org

Telefonsprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsassistentz: Ariane de Luca, Thomas Weissenbach

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),

Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil

Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org

© 1998 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.