

PARKİNSONİZM'de BROMOCRIPTİNE

Dr. Yıldırım Aktuna (*) Dr. Kemâl Bayülkem (**) Dr. Hulki Forta (***)
Dr. Dursun Kırbaş (***)

Giriş :

Son yıllarda parkinson hastalığı tedavisinde ilerlemeler olmasına rağmen, bugün için ideal bir tedavi şeklinin bulunduğu iddia edilemez.

Bir striatal dopamin yetersizliğinin ilk defa saptandığı 1961 yılından (1) beri, parkinsonlu hastaların klinik durumlarının dekarboksilaz inhibitörlü (17, 22, 25) veya inhibitörsüz L-Dopa tedavisi (2, 3, 5, 6, 7, 10, 12) ile düzelebildiği şüphesizdir.

Ancak bazı hastaların L-Dopa tedavisine yeterince cevap vermesi, uzun süre kullanıldığında, etkilerinin azalmış oluşu, ortaya çıkan yan etkileri, bilhassa «on-of» fenomeninin gelişmesi (15, 18, 21) bu alanda bazı yeni drogların ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gereksinimini ortaya koymuştur.

Doparminerjik reseptör agonistleri adı altında toplanan yeni bir grup içerisinde; Lergotrile, piriipedil, apomorfine, N-Prophylnoraporphine ve bromocriptine sayılabilir (20).

İlk defa 1972 yılında Corrodi ve ark. tarafından bromocriptine nin fare striatumunda doparminerjik agonist bir rol oynadığı saptanmıştır (11). Bu özelliğinden dolayı bromocriptine nin parkinsonizmde ki etkilerini incelemek için ilk defa 1973 yılında Teychenne ve ark. (24) tarafından başlatılan çalışmaları, 1974 de Calne ve ark.'nın (8) 1975 yılında Teychenne, Calne ve ark. (23) nın, Lees ve ark. (19) nın 1976 da Liberman ve daha sonraki yıllarda da diğer araştırmacıların çalışmaları (9, 13, 14) izlemiş, bromocriptine tedavisi ile parkinsonlu hastalarda elde edilen başarılı sonuçlar, Corrodi ve ark.'nın bulgularını destekler nitelikte olmuştur.

18-21 Eylül 1979 da İstanbul'da yapılan XV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresinde tebliğ edilmiştir.

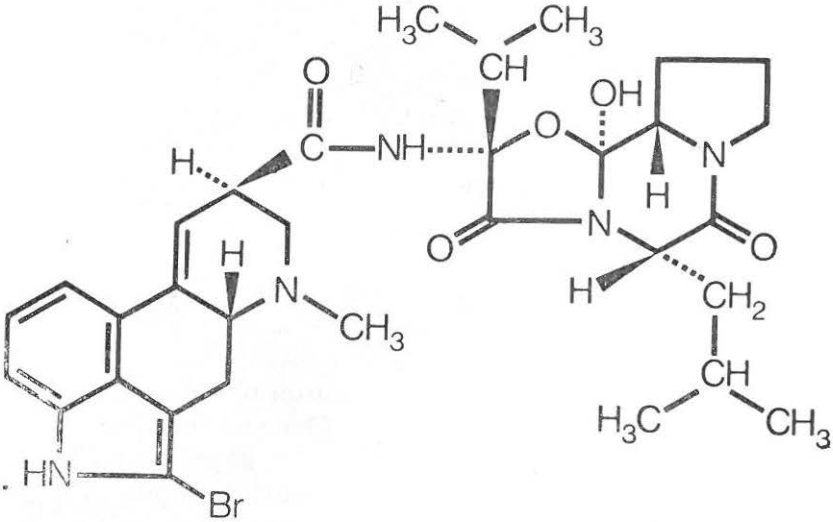
(*) Şişli Hastanesi Nöroloji Kliniği Şefi.

(**) Şişli Hastanesi Nöroloji Kliniği Şef Muavini.

(***) Şişli Hastanesi Nöroloji Kliniği Asistanı.

Biz de bu amaçla ön bildiri olarak sunduğumuz çalışmamızın I. kısmında on hastayı içeren bir grupta «Bromocriptine 154» uygulayarak, parkinsonizmdeki rijidite, tremor ve bradikinezi semptomlarına olan etkisi ile terapötik değerini araştırmak istedik.

İlacın farmakolojik ve endokrinolojik özellikleri: Bromocriptine (Şekil: I), (2-Bromo-a-ergoeriptine) semisentetik bir ergot alkaloidi olup, içinde bir lizerjik asit ve birde tripeptit metaboliti bulunmaktadır (13). Serumdaki prolaktin düzeyini azaltmak için, günde 7,5-10 mg. arasındaki dozlarda, akromegalide ise günde 60 mg. a kadar verilerek growth hormon sekresyonunu azaltmak için kullanılmaktadır (9). Plazma yarı hayat süresi 6-8 saat arasındadır (15).



Şekil: 1. 2-Bromo-alfa-ergokryptine (CB 154, bromocriptine)'in kimyasal yapısı

Yöntem ve Gereç :

Çalışmamız değişik derecelerde parkinsonizm semptomları gösteren 10 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların ilk dördü kliniğimize yatırılarak tetkik ve tedavi edilmiş, altı hasta ise haftada bir defa olmak üzere polikliniğimizde ayaktan takip edilmişlerdir. Hastaların yaşları 48-78 arasında değişmekte, çoğunluk 55-61 yaş grubu arasına girmektedir. Hastaların 3'ü kadın, 7'si erkek olup, hastalığın süresi 6 aydan 4 yıla kadar değişmekteydi. Çoğunluk 2 yıldır.

1 — Daha önce kullanmış oldukları anti-parkinsonien ilaçlardan yeterince fayda görmediklerini ifade ederek, polikliniğimize müracaat

eden hastaların 4'ünde, tedaviye başlamadan 10 gün önce bütün anti-parkinsonien ilaçlar kesilmiştir. Diğer 6 hasta ise daha önce hiç bir anti-parkinsonien ilaç kullanmamış ve parkinson hastalığı tanısı ilk defa kliniğimizde konulmuş olan hastaları içermektedir.

2 — Hastalar başlangıçta fizik muayeneden geçirilmiş, kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar çalışmanın dışında bırakılmışlardır. Nörolojik değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, her birinde tedaviden önce, tedavi sırasında ve sonunda aşağıdaki lab. testleri uygulanmıştır. Eritrosit ve lökosit sayımı, lökosit formülü, Hb. hemotokrit, idrar analizi, SGOT-SGPT, karaciğer fonksiyon testleri, kan proteinleri, kan şekeri, üre alkali fosfataz, kreatin, E.E.G. ve E.K.G.

3 — Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında; Her gün sırt üstü yatarken ve ayakta arteriyel tansiyonları ölçülmüştür.

4 — Tedaviye başlamadan önce, hastalarda mevcut tremor, rijidite ve bradikinezi semptomları şiddetlerine göre: 0, 1, 2 ve 3 sayıları ile (yok semptom mevcut değil), hafif, orta ve ağır şeklinde değerlendirilmişlerdir (Tablo: 1). Her üç semptomun toplam skorlarına göre; Parkinsonizmin derecesi (genel durumu); 0: Yok, 1-3: Hafif, 4-6: Orta, 7-9 arası şiddetli (Ağır) derecede olmak üzere her olgu için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

5 — Yemekler arasında verilmek üzere; 2,5 mg.lık bromocriptine tablet ya da kapsülleri ile tedaviye başlanmış ve doz 2-3 aralıklarla, 2,5-10 mg. arasında tedricen arttırılarak ilk iki hafta sonunda hastaların tedaviye verdiği cevap ve ilaca gösterdikleri toleransa göre genellikle 15-20 mg.a, 4 hafta sonunda 25-30 mg.a kadar çıkılmıştır. Yüksek dozlara çıkıldıkça genellikle 10 mg.lık kapsüller kullanılmış ve doz arttırımı 2,5 mg.lık tablet ya da kapsüllerle yapılarak, her hasta için optimal dozun saptanmasına çalışılmıştır. Maksimal doz 80 mg.ı geçmemiş, tedavi süresi 7-68 gün arasında değişmiştir. Ortalama tedavi süresi 38 gündür.

Klinik Değerlendirme :

1 — Her hasta da tedaviden önce, tedavi sırasında haftada bir defa olmak üzere ve tedavi sonunda bazı motor performans testleri uygulanmıştır.

A — Baş, üst ve alt ekstremitelerdeki tremor ve rijiditenin derecesi 0, 1, 2, 3 sayıları ile değerlendirilmiştir (Tablo: I).

B — Bradikinezi: Sandalyeden kalkıp 5 m yürüme, 360° dönme, sırt üstü yatarken, bir yandan diğer yana dönme, ad yazma gibi fonk-

Tablo: 1

Hastanın adı:
Hastane Prot No:
Yaş:
Cins:

ŞİDDET TABLOSU: 0 = Yok 1 = Hafif
2 = Orta 3 = Şiddetli

Tarih :		
Günlük Doz — mg		
Doza.j programı — mg		
Ek tedavi ilaç ve doz :		
Semptomların Şiddeti		
1 — Tremor		
Baş	Sağ	Sol
Üst ekstremiteler		
Alt ekstremiteler		
2 — Rijidite		
Boyun	Sağ	Sol
Üst ekstremiteler		
Alt ekstremiteler		
3 — Bradikinezi		
Sandalyeden kalkıp		
5 m. yürüme zamanı		
360° dönme zamanı		
Yatakta yana dönme zamanı		
Ad yazma zamanı		
YAN ETKİLER		
1.		
2.		
3.		
4.		
Ağırlık — Kg.		
Nabız/dak.		
Kan basıncı : Ayakta		
Yatarken		

siyonların ne kadar zamanda yapıldığının ölçülmesi ile değerlendirilmiştir.

C — Ayrıca ellerdeki tremor ve bradikineziyi değerlendirmek amacıyla sağ ve sol el için ayrı ayrı hazırlanmış 100 er kareden ibaret bir testte 15 saniyelik bir zaman içinde, her iki el ile ayrı ayrı olarak karelere birer tane nokta koymaları hastalardan istenmiş, tedavi sırasında ve sonunda noktaların toplam sayısı ile intizamı göz önüne alınmıştır. (Tablo: 2).

Klinik değerlendirme sonucu; Olguların 2 si hafif, 5 i orta, 3 ü şiddetli parkinsonlu olarak kabul edilmişlerdir.

Bulgular :

Bromocriptine'le 10 hastanın 8 inde çeşitli derecelerde düzelme dikkati çekmiştir.

Orta şiddette tremoru olan 7 hastanın 2 sinde tremor tamamen kaybolmuş, 3 ünde belirli derecede azalmış, 1 hastada ise çok arttığı için hastanın tedaviyi kabul etmemesi nedeniyle ilacın kesilmesi gerekmiştir. Hastalardan birisi ise tedaviye başlandıktan sonra kontrole gelmediği için izlenememiştir. Hafif derecede tremoru olan 3 hastadan 2 sinde tremor tamamen kaybolmuş, 1 inde ise bir değişiklik görülmemiştir. (Tablo: 3 ve 4).

Şiddetli derecede rijiditesi olan 3 hastanın 1 inde rijidite oldukça azalmış, diğer 2 sinde ise, hafif derecede düzelme dikkati çekmiştir. Orta derecede rijiditesi olan 2 hastadan 1 inde rijiditenin şiddetinde bir değişiklik göze çarpmamış, diğerinde ise rijidite tamamen kaybolmuştur. Hafif rijiditesi olan 4 hastanın 3 ünde rijidite tamamen kaybolmuş, daha öncede belirtildiği gibi bir hastayı izlememiş mümkün olmamıştır. (Tablo: 3 ve 4).

Hastaların 1 inde şiddetli derecede bradikinezi vardı. Uygulanan tedavi ile bradikinezi ileri derecede azaldı. Orta derecede bradikinezi olan 5 hastanın 4 ünde bradikinezi azaldı. 1 inde ise değişiklik görülmedi. Hafif derecede bradikinezi olan 3 hastanın 1 inde ise bradikinezi tamamen kayboldu. 1 inde tremor artışı dolayısı ile hastanın tedaviyi kabul etmemesinden ilacı kesmek mecburiyetinde kaldığımız için, diğer hastayı da izliyemediğimizden bu iki hastanın bradikinezilerini değerlendiremedik. (Tablo: 3 ve 4).

Şiddetli derecede bradikinezi olan bir hastamız ise; tedaviden önce 5 m lik bir mesafeyi yattığı yerden güçlükle kalkarak ancak 80 saniyede yürüyebildiği halde, bu süre tedavi başlangıcından 10 gün sonra 55 saniyeye, 20 gün sonra 23 saniye ve 34 gün sonrada 15 sani-

Tablo: 3

10 PARKİNSONİZM OLGUSU'nun BROMOCRIPTİNE ile TEDAVİ SONUÇLARI

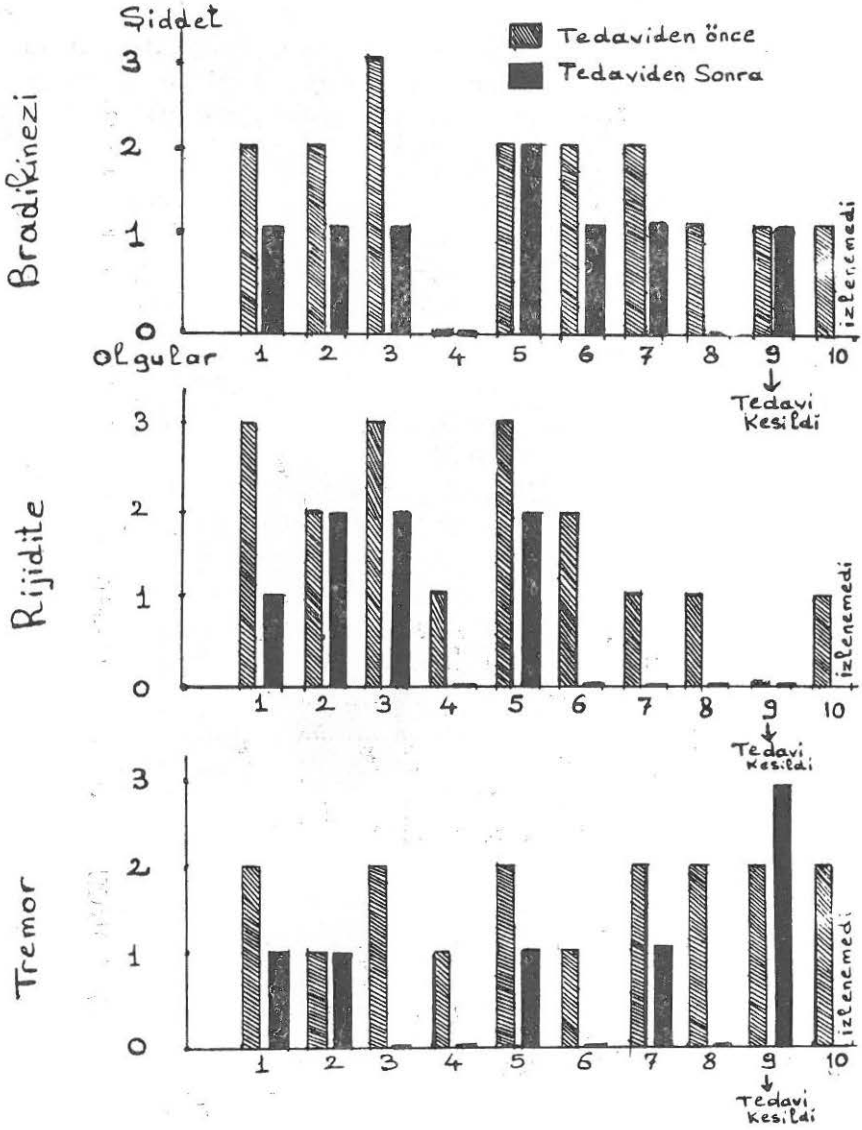
Olgu No:	Prot. No:	Ad:	Cins:	Yaş:	Hast. süresi:	Tedavi Süresi:	Maksimal Doz:	Optimal Doz:	TEDAVİDEN	
									Önce BRT	Sonra BRT
1	274/78	A.U	K	65	2 yıl	38 gün	30 mg.	25 mg.	232	111
2	269/78	F.D	K	64	3 yıl	68 gün	80 mg.	27,5 mg.	221	121
3	65/79	A.Z	E	70	2 yıl	45 gün	40 mg.	30 mg.	332	120
4	67/79	H.Ç	E	48	4 yıl	42 gün	32,5 mg.	20 mg.	011	000
5	3895/79	İ.Y	E	61	1,5 yıl	35 gün	37,5 mg.	25 mg.	232	221
6	1721/79	D.Y	E	55	2 yıl	34 gün	60 mg.	35 mg.	221	100
7	1086/79	E.E	K	65	3 yıl	39 gün	60 mg.	30 mg.	212	101
8	1239/79	H.K	E	78	6 ay	49 gün	55 mg.	42,5 mg.	112	000
9	2781/79	H.O	E	73	4 yıl	7 gün	10 mg.	—	102	103
10	2949/79	H.G	E	75	1 yıl	izlenemedi			112	—

B = Bradikinezi

R = Rijidite

T = Tremor

BROMOCRIPTİNE'nin BRADİKİNEZİ, RİJİDİTE VE TREMOR'U ETKİLERİ



Tablo: 4

yeye inmişti. Sırtüstü yattığı sırada bir yandan diğer yana dönmeyi tedaviden önce ancak 60 saniyede başarabilen bu hasta aynı fonksiyonu tedaviden sonra 8 saniyede yapabilmekteydi.

Hastalarda düzelme genellikle günlük doz 15-20 mg.a çıkıldığı zaman dikkati çekmeye başladı. İyi etkilerin alınması için geçen zaman ise 2-4 hafta arasında değişmekteydi ve ortalama 3 hafta idi. Maksimal doz 10-80 mg. arasında değişmiştir. Ortalama 45 mg.dır. Optimal doz ise 20-42,5 mg. arasında değişmiştir. Ortalama 30 mg.dır. (Tablo: 3).

Hastaların 6 sında hipotansiyon, 5 inde baş ağrısı, 5 inde baş dönmesi, 4 ünde sedasyon, 3 ünde bulantı, 3 ünde postural hipotansiyon, 2 sinde halsizlik, 2 sinde terleme, 2 sinde lakrimasyon artışı, 1 inde kusma, 1 inde tremor artışı, 1 inde tibial ödem ve 1 inde konfüzyon olmak üzere çeşitli yan etkiler ortaya çıkmıştır. (Tablo: 5). Ancak

Tablo: 5

BROMOCRIPTİNE UYGULANAN PARKİNSON'lu HASTALARDA YAN ETKİLER

Hipotansiyon	6
Baş ağrısı	5
Baş dönmesi	5
Sedasyon	4
Bulantı	3
Postural hipotansiyon	3
Halsizlik	2
Terleme	2
Lakrimasyon artışı	2
Kusma	1
Tremor artışı	1
Tibial ödem	1
Konfüzyon	1

bu yan etkiler tremoru artan 1 hasta dışında ilacı kesmemize neden olmamıştır. Yan etkiler genellikle günlük doz 15-30 mg. ikenor taya çıkmıştır. Tedaviye devam edildiğinde ve 2,5-5 mg.lık geçici doz azaltılması yapıldığında azalmakta ya da kaybolmakta idiler.

Yapılan lab. tetkiklerinde bir patoloji santanmadı. Bromocriptine tedavisi ile rijidite % 56,2 oranında, bradikinezi % 50 oranında, tremor ise % 53,3 oranında düzeldiler.

Bromocriptine nin hafif, orta ve şiddetli derecelerdeki parkinsonlulardaki etkisine gelince; Şiddetli parkinsonizm tablosu gösteren olgular % 50 oranında, orta derecedeki olgular % 63,1 oranında düzelmeye gösterdiler, hafif derecede parkinsonizm semptomları gösteren 2 olgumuzdan 1 i tamamen düzeldi. Diğeri ise tremor artışı dolayısı ile tedaviyi kabul etmediğinden tedaviden çıkarıldığı için bu olgu değerlendirilmeye katılmadı. Bir hafif olgumuzdaki iyileşme oranı, orta şiddetteki olgularımızinkine ile birleştirildiğinde bu iki grubun iyileşme oranı ise % 81.55 olmuştur.

Tartışma :

Sonuç bölümündede belirtildiği gibi bromocriptine parkinsonizmin her üç ana semptomu üzerinde de aşağı yukarı birbirine yaklaşık oranlarda olmak üzere ortalama % 53 oranında bir düzelmeye sağlamıştır. En çok düzelen semptom % 56,2 oranındaki düzelmeye ile rijidite, % 53,3 oranında tremor ve % 50 oranında olmak üzere bradikinezi olmuştur. Bulgularımız rijidite yönünden literatür bulguları ile (9, 16, 21) benzerlik göstermekte ise de, bradikinezinin tremora nazaran daha az oranda düzelmeye ise literatür bulgularına uymamaktadır. Bu durumu, olgu grubumuzun az oluşuna, ilacı 2 ay gibi kısa süreli ve yüksek olmayan dozlarda kullanmamıza ve olgu grubumuzun büyük çoğunluğunun orta ve hafif derecede parkinsonlu oluşuna bağlayabiliriz.

Orta ve hafif derecedeki parkinson olgularının % 81.55 oranında düzelmeye, şiddetli olguların ise % 50 oranında düzeldiği dikkate alındığında; Bromocriptine nin orta ve hafif derecedeki parkinsonlularda hastalığı şiddetli derecede olanlara nazaran daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Bu bulgumuz literatürde yazılanları (19, 20, 21) destekler nitelikte olduğu gibi, bazılarının görüşüne de ters düşmektedir. Gautier ve Durand ise bromocriptine nin daha ziyade şiddetli derecede parkinsonizm belirtileri gösterenlerde daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. (13).

Kanımızca bu konu da daha kesin bir yargıya varmamız için bromocriptine i en az 4 ay ile 1 yıl gibi sürelerde daha fazla sayıdaki olgu grubunda gerektiğinde çok daha yüksek dozlarda (80-150 mg. arasında olmak üzere) kullanmak gerekecektir.

Bizim olgu grubumuzda hastalık süresi 5-6 ay ile 4 yıl arasında değişmekte olup ortalama 2 yıldır. Ortalama maksimal doz 45 mg'dır. Bu da bize hastalığı uzun süreli olmyanlarda ve çok şiddetli parkinsonizm belirtileri göstermeyenlerde çok yüksek dozlara çıkmanın gereksiz olduğunu en iyi sonuçların 20-42,5 mg.lık dozlarda, ortalama 30 mg.la alınabileceği izlenimini vermiştir. Nitekim olgulardaki optimal dozla elde edilen düzelmelerden sonra doz arttırımına devam ettiğimizde daha fazla bir düzelmelerin olmayışı da bu görüşümüzü desteklemektedir.

Bromocriptine ile hemen hemen L-Dopa'nın kine benzer yan etkiler (4, 21) ortaya çıkmaktadır. Ancak biz hastaların hiç birinde diskineziye ve on-off fenomenine rastlamadık. Bunun nedeni belki de bromocriptine'i 100-150 mg. gibi yüksek dozlarda ve çok uzun süreli kullanmayışımız olabilir.

Özet

Dopaminerjik bir reseptör agonisti olan «bromocriptine 154»ün 10 parkinsonizm olgusunda rijidite, bradikinezi ve tremor semptomları üzerindeki etkisi incelenmiş, elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Summary

In this article, the effects of «bromocriptine 154» on rigidity, bradikinesia and tremor in parkinsonism have been studied and the results have been presented.

LİTERATÜR

- 1 — Barbeau, A., Murphy, G. F ve Sourkes, T.L.: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. 133: 1706, 1961.
- 2 — Bayülkem, K., Özdamar, E.: L-Dopa'nın parkinsonizm'deki etkisinin Webster metoduna göre değerlendirilmesi. *Medicina*, 26.1973.
- 3 — Bayülkem, K.: L-Dopa'nın parkinsonizmdeki etkisinin klinik ve biyosimik yönden incelenmesi, uzmanlık tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Kürsüsü, 1971.
- 4 — Bayülkem, K., Özdamar, E.: Parkinsonizm'de D-Dopa'nın yan etkileri ve sıklığı. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 5,3,1974.
- 5 — Boudin, G., Castaigne, P., Lhermitte, F., Beck, H., Guillard, A., Marteau, R., Peptén, B., Rondot, P ve Raphy, B.: Traitement des syndromes parkinsoniens par la L-Dopa. *Rev. Neurol.*, 122: 89-102, 1970.
- 6 — Calne, D. B., Stern, G. M., Laurence, D. R., Sharkey, J ve Armitage, P.: L-Dopa in postencephalitic parkinsonism, *Lancet*, I: 744-746, 1969.

- 7 — Calne, D. B., Spiers, A. S. D., Stern, G. M., Laurence, D. R ve Armitage, P.: L-Dopa in idiopathic parkinsonism. *Lancet*, II: 973-976, 1969.
- 8 — Calne, D. B., Teychenne, P. F., Leigh, P. N., Bamji, A. N., Greenacre, J. K.: Treatment of parkinsonism with bromocriptine, the lancet, 1974, II, PP. 1355-1356.
- 9 — Calne, D. B., Williams, A. C., Neophytides, A., Plotkin, C., Nutt, J. G., Teychenne, P. F.: Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet*, April 8, pp. 735-738, 1978.
- 10 — Cambell, J. B.: Long-term treatment with levodopa of parkinson disease. *Neurol.*, 20; No: 12, 1970.
- 11 — Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T., Lidbring, P. ve Ungerstedt, U. (1973): Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 409.
- 12 — Diamond, S. G., Markham, C. H., Treciokas, L. J.: L-Dopa ilie uzun süreli deneyimler: Etkinlik, hastalığın gelişmesi ve mortalite, Roche, 110, 1979.
- 13 — Gautier, J. C ve Durand, J. P.: Treatment of parkinsonian syndromes with bromocriptine. *Nouv. Presse med*, 6, 171-174, 1977.
- 14 — Goldstein, M., Lieberman, A., Battista, A. F., Lew, J. Y ve Matsumoto, Y.: Experimental and clinical studies on bromocriptine in the parkinsonian syndrome. *Acta Endocrinologica*, Suppl. 216, 88 (1978) 57-66.
- 15 — Kartzinel, R ve Calne, D. B.: Studies with bromocriptine part I. «On-off» phenomena *Neurology (Minneap)* 26, 508-510 (1976).
- 16 — Kartzinel, R., Shoulson, I., Calne, D. B.: Studies with bromocriptine Part 2. Double-blind comparison with levodopa in idiopathic parkinsonism. *Neurology (Minneap.)* 26, 511-513 (1976).
- 17 — Kauffman, W., Butz, P. ve Wiesendanger, M.: Effekt einer Kombinerten Behandlung von Parkinson patienten mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro-4-4602). *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 197: 85-100, 1970.
- 18 — Kissel, P., Andre, J. M., Jacquier, A.: Efficacy of Bromocriptine in two parkinsonians resistant to levodopa. *Nouv. Presse med.* 5, 210 (1976).
- 19 — Lees, A. J., Shaw, K. M ve Stern, G. M.: Bromocriptine in parkinsonism. *The Lancet*, octobers, 1975.
- 20 — Lieberman, A., Kupersmith, M., Estey, E ve Goldstein, M.: Treatment of Parkinson's Disease with Bromocriptine. *New Engl. J. Med.* 295, 1400-1404 (1976).
- 21 — Shaw K. M., Lees, A. J., Kohout, V ve Stern, G. M.: Bromocriptine in Parkinsonism. *Lancet*, 1977.
- 22 — Siegfried, J.: Traitement du parkinsonisme avec la L-Dopa associee a un inhibiteur de la decarboxylase. *Medicine et Hygiene.* 870: 543-545, 1969.
- 23 — Teychenne, P. F., Calne, D. B., Leigh, P. N., Greenacre, J. K., Reéd J. L., Petrie, A., Bamji, A. N.: Idiopathic parkinsonism treated with Bromocriptine, the Lancet, 1975/II, pp. 413-476.
- 24 — Teychenne, P. F., Kartzinel, R ve Calne, D. B.: Long term experience with bromocriptine in Parkinsonism. Grange Press, Sussex, 1976, pp. 34-38.
- 25 — Tissot, R., Gaillard, J. M., Guggisberg, M., Gatier, G ve De Ajurlaguerra, J.: Therapeutique du syndrome de parkinson parla L-Dopa «per os» associee a un inhibiteur de la decarboxylase (Ro IV 4602) *Presse med.*, 77: 619-622, 1969.