

Parkinson 症候群에 있어서의 Bromocriptine의 治療效果에 關한 研究

Therapeutic Effects of Bromocriptine in Idiopathic Parkinsonism

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 신경과학교실*

李文圭 · 閔獻基 · 李尙馥*

緒 論

Parkinson 症候群의 治療에 있어서 L-dopa가 끼친 영향은 지대한 바 있다(Cotzias등, 1967; Cotzias등, 1969; Godwin-Austen과 Smith 1969; Calne등, 1969a; Calne등, 1969b; Yahr등, 1969; McDowell등 1970; Sweet와 McDowell, 1975).

그러나 L-dopa의 長期投與 結果 “on-off” 現象, 運動障礙(dyskinesia), 精神障礙 및 장기치료에 따른 치료효과의 감퇴 등 여러가지의 副作用들이 나타나(Hunter등, 1973; Marsden과 Parkes 1976; Lesser등, 1979; Fahn등, 1978; Granerus, 1978) 그 利用에 있어 많은 문제점이 대두되었고 이를 해결하고자 많은 노력이 기울어져, 이를테면 dopa decarboxylase 억제제 및 항 choline 제의 投與 등의 방법이 시도되어 많은 效果를 보았지만, 上記의 여러가지 問題들을 해결하지 못하였다.

最近 몇몇 dopaminergic agonist가 Parkinson 症候群의 治療에 利用되어 왔으며(Cotzias등, 1970; Lieberman등, 1975; Lieberman등, 1982), 특히 bromocriptine이 Parkinson 症候群의 治療에 有效하다는 報告가 있는 以來(Calne등, 1974a; Calne등, 1974b), L-dopa 治療의 보조제로서 혹은 單獨 投與로써 Parkinson 症候群에 많이 使用되어 왔다(Teychenne등, 1975; Teychenne등, 1982).

國內에서는 李(1983)에 의한 보고외에는 아직 이에 대한 研究結果가 報告된 바 없다.

著者は bromocriptine 소량(1일 用量 22.5mg)을 종래의 항 Parkinson 治療劑에 겸용하여 그 치료효과를 관찰하여 다음의 結果를 얻었기에 文獻考察과 함께 報告하는 바이다.

對象 및 方法

對 象

1982年 12월부터 1983年 9월까지 사이에 서울大學校 病院 神經科에 入院 또는 外來通院中인 본태성 Parkinson 症候群患者中 16例를 대상으로 하였다.

患者들은 全例가 bromocriptine 投與前에 L-dopa 혹은 L-dopa+benserazide (Madopar)와 항 choline제등을 장기간 복용하던 患者들로서, 그 선택기준은 다음과 같이 定하였다.

1. L-dopa의 증량에도 症狀의 호전이 만족스럽지 않은 경우

2. L-dopa의 副作用이 심하여 더 이상의 증량이 불가능한 경우

3. 同一量의 L-dopa의 계속투여에도 불구하고 그 치료효과가 감퇴하거나, “on-off” 현상을 보이는 경우
對象患者의 구성은 男子 7例, 女子 9例였으며, 평균 연령은 62.13 ± 2.19 (S.E.M.)세였고, Parkinson 症候群의 平均罹患期間은 4.39 ± 0.48 년이었다.

方 法

bromocriptine을 初回量 2.5mg b.i.d.로 투여 후에 1주일후 2.5mg t.i.d., 2주후 5mg t.i.d., 3주후 7.5mg t.i.d.로 증량시켰고, 심한 副作用이 없는 한 22.5mg/day까지 一律적으로 증량시켰으며 從來 使用하던 L-dopa를 비롯한 다른 抗 Parkinson劑의 用量은 變動없이 그대로 投與하였다.

治療效果는 Northwestern University Disability Scales(NUDS) 및 Physical Examination Disability Scales(PEDS) (Canter등, 1961; Mackenzie와 Lance, 1978)를 使用하여 判定하였다.

bromocriptine 投與前 4주 및 2주전에 score를 評價하고, bromocriptine 투여후 1일 用量이 22.5mg이 되는 第4週부터 4주마다 추적관찰하여, 最後의 3회

† 접수일자 : 1984. 4. 16.

score의 평균과 bromocriptine 投與前의 score를 比較하였다.

統計分析은 Student's paired t-test를 使用하였고, 平均追跡觀察期間은 3.5 ± 0.4 개월이었다 (Mean \pm S.D.).

結 果

1) bromocriptine 投與前의 治療 :

14例에서는 L-Dopa, 2例에서 Madopar를 사용하였고, Akineton 12例, Artane 3例, DDP 7例, Cogentin 1例 등이었다.

L-dopa의 平均使用期間은 3.17 ± 0.27 (S.E.M.)년이었다고, L-dopa의 平均用量은 4.49 ± 0.37 (S.E.M.)g이었다.

2) NUDS:

bromocriptine 投與前 37.50 ± 2.28 , 投與後 41.0 ± 1.35 로 投與前後에 有意한 차이를 보였고 ($p < 0.05$), 특히 scale A의 walking ($p < 0.005$)과 scale E의 speech ($p < 0.05$)가 각각 有意한 차이를 나타내었다 (Table 1., Fig. 1.).

3) PEDS:

Mean total score는 bromocriptine의 投與前 14.81 ± 1.50 , 投與後 12.50 ± 1.51 로 bromocriptine 投與前後에 有意한 차이가 있었고 ($p < 0.005$), 이중 walking ($p < 0.05$), finger dexterity ($p < 0.05$)와 진전 ($p < 0.005$)이 각각 有意한 차이를 나타내었다 (Table 2., Fig. 2.).

4) bromocriptine 投與中 나타난 副作用은 dry mouth가 가장 많았고, 惡心, 便秘, orthostatic dizziness 등의 순이었으며, blurring of vision 및 confusion도 각각 3例에서 觀察되었다 (Table 3.).

5) 對象患者 16例中 8例가 한가지 以上の physical

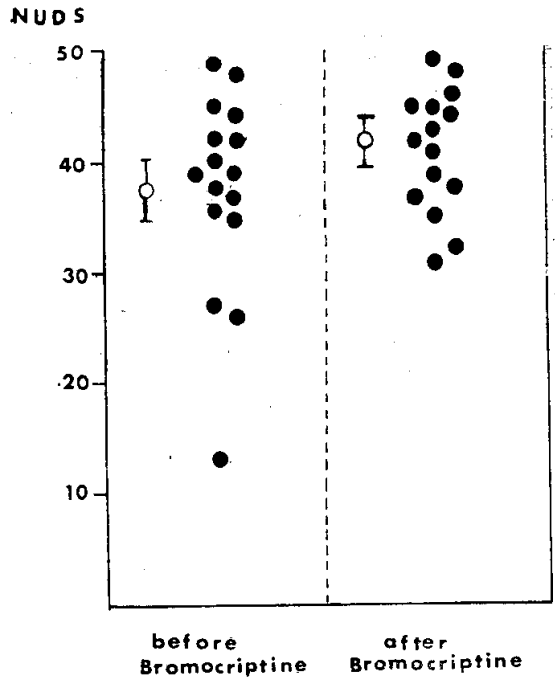


Fig. 1. Comparison of NUDS in Parkinsonian patients before and after bromocriptine therapy. Open circle and bars in each group represent mean \pm S.E.M. ($p < 0.05$)

sign에서 有意한 好轉을 보였으며 (responders), 好轉을 보이지 않은 8例 (non-responders)와의 比較 結果 L-dopa의 投與期間과 L-dopa의 用量에서 각각 통계적으로 유의한 차이를 發見하였다 ($p < 0.005$, $p < 0.05$) (Table 4.).

考 按

Parkinson 症候群의 治療에 있어 L-dopa의 failure

Table 1. Northwestern University Disability Scales (NUDS)

Scales	Before	4wk	8wk	12wk	Significance
Total score	$37.50 \pm 2.28^*$		41.03 ± 1.35 (average)		$p < 0.05$
A Walking	6.75 ± 0.62	7.71 ± 0.51	7.85 ± 0.34	7.87 ± 0.41	$p < 0.005$
B Dressing	7.31 ± 0.52	8.05 ± 0.32	8.16 ± 0.20	8.06 ± 0.29	NS**
C Hygiene	7.44 ± 0.61	8.30 ± 0.40	8.25 ± 0.31	8.24 ± 0.25	NS
D Eating & Feeding	7.81 ± 0.46	8.29 ± 0.27	8.35 ± 0.32	8.36 ± 0.33	NS
E Speech	8.19 ± 0.31	8.55 ± 0.32	8.67 ± 0.31	8.67 ± 0.25	$p < 0.05$

* Mean \pm S.E.M.

** Not significant

Table 2. Physical Examination Disability Scales(PEDS)

Scales	Before	4wk	8wk	12wk	Significance
Total score	14.81±1.50*		12.50±1.51(average)		p<0.005
Walking	2.00±0.29	1.43±0.31	1.47±0.24	1.42±0.24	p<0.05
Posture	1.50±0.20	1.30±0.19	1.36±0.13	1.25±0.11	NS**
Facial expression	1.19±0.20	1.26±0.20	1.21±0.23	1.21±0.19	NS
Rising from a chair	1.38±0.23	1.21±0.25	1.14±0.22	1.24±0.22	NS
Balance	1.13±0.23	1.04±0.24	1.07±0.23	1.05±0.23	NS
Finger dexterity	1.88±0.25	1.70±0.25	1.61±0.21	1.61±0.22	p<0.05
Rigidity	1.44±0.29	1.35±0.21	1.33±0.21	1.36±0.24	NS
Tremor	2.94±0.17	2.02±0.30	2.01±0.25	1.98±0.27	p<0.005
Speech	1.13±0.22	1.11±0.20	1.05±0.25	1.10±0.24	NS
Sialorrhoea	0.13±0.08	0.13±0.08	0.13±0.08	0.13±0.08	NS

* Mean±S.E.M.

** Not significant

PEDS

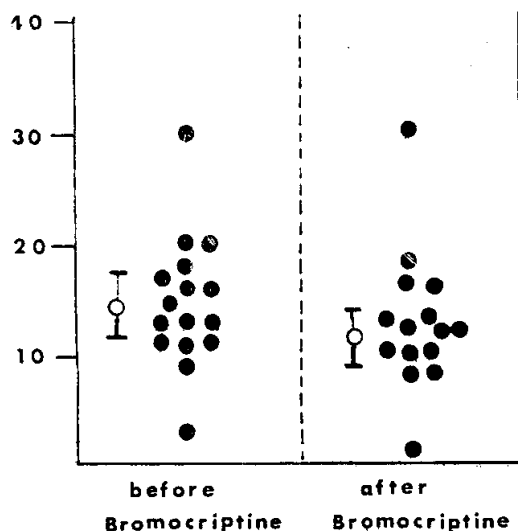


Fig. 2. Comparison of PEDS in Parkinsonian patients before and after bromocriptine therapy. Open circle and bars in each group represent mean ±SEM (p<0.005)

rate는 상당히 높아, L-dopa를 처음으로 投與할 경우 最初의 副作用이 심하여 그 사용이 不可能한 primary failure(10~15%)와 수년간 效果를 나타내다가 그 效果가 減退하거나 심한 副作用 (“on-off” 現象, dyskinesia 等)으로 招來되는 late failure를 合하여 大多數에서 나타나게 된다.

특히 문제가 되는 것은 late failure로서, L-dopa 혹은 L-dopa-decarboxylase inhibitor를 장기간 使用한

Table 3. Side effects of bromocriptine

Side effects	Case No.
Dry mouth	8
Constipation	7
Nausea	6
Orthostatic dizziness	6
Drowsiness	5
Blurring of vision	3
Confusion	3
Vomiting	2
Abdominal discomfort	2
Orofacial dyskinesia	1
Chorea	1
Sleep disturbance	1
Nasal stuffiness	1
Nightmares	1
Total	47

경우, 運動障礙(dyskinesia), end-of-dose failure, fluctuations, “on-off” 現象 등의 여러가지 副作用이 나타나며(McDowell등, 1970; Marsden과 Parkes 1976; Teychenne등, 1982; Granerus, 1978; Weiner등, 1980), 이중 運動障礙는 end-of-dose failure 및 “on-off” 現象이 나타날 것이라는 前兆가 되는 것으로 알려져 있다(Marsden과 Parkes 1976).

또한 3~5年間の L-dopa 投與後에 약 60%의 患者에서 그 效果가 減退되며(Granerus, 1978), 이에는 Parkinson病 자체의 進行과 dopamine 수용체의 sen-

Table 4. Comparison between responders and non-responders.

Factors	Responders (n=8)	Nonresponders (n=8)	Significance
Mean age	62.75±9.08*	61.50±8.35	NS
Sex	M4 F4	M3 F5	NS
Duration of Parkinsonism(yrs)	4.07±0.76**	4.70±0.82	NS
Mean duration of L-dopa therapy(yrs)	1.88±0.33	4.46±0.77	p<0.005
Mean dosage of L-dopa	5.70±0.57	3.29±0.78	p<0.05
NUDS before bromocriptine	39.13±3.89	36.25±2.23	NS
PEDS before bromocriptine	12.63±2.19	17.13±2.43	NS

* Mean±S.D.

** Mean±S.E.M.

sitivity가 모두 關與하는 것으로 알려져 있다(Weiner 등, 1980; Sweet 등, 1972).

Late failure는 대체적으로 다음과 같이 거의 一定한 경과를 취하는 것으로 알려져 있다(Pearce & Pearce, 1978).

1. 每番投與하는 L-dopa의 投與量에 對한 反應이 없어져, 24時間동안 거의 비슷한 反應을 보인다.
2. 超過量의 L-dopa가 必要해진다.
3. Early morning akinesia가 나타난다.
4. 投與量의 作用時間이 점점 짧아져 3~4時間 정도에 이르며, 그 사이에는 Huntington's chorea와 恰似한 choreic and athetotic movement를 나타낸다.
5. 심한 "on-off" swing이 나타난다.

이러한 L-dopa의 late failure에 대한 方案으로서 近來 dopamine 受用體 促進劑가 使用되었으며, 理論上 다음과 같은 장점을 갖고 있다(Calne 등, 1974a).

1. Parkinson 症候群에 의해 變化된 神經細胞에 特異적으로 영향을 준다.
2. Parkinson 症候群에서 감소되어 있는 L-dopa-decarboxylase의 作用을 받지 않고 그 효과를 나타낼 수 있다(Lloyd & Horneykiewicz, 1970).
3. Dietary amino acid와의 경쟁이 없다.
4. 作用時間이 길다.
5. Peripheral dopa-decarboxylase inhibitor가 必要없다.
6. False transmitter로 作用할 수 있는 L-dopa의 代謝產物이 생기지 않는다.

Parkinson 症候群의 治療에 使用된 dopamine 受用體 促進劑로는 apomorphine, piribedil(ET 495, Tri-vastal), N-propylnoraporphine, lergotrile 및 bromocriptine 등이 있다(Lieberman 등, 1976).

Apomorphine은 臨床의 효과가 발견된 최초의 dopa-

mine agonist이나, 그 작용시간이 짧고 注射로 주어야 하는 短點이 있어 그 利用에 制約이 되 었다(Cotzias 등, 1970). Piribedil은 臨床의 효과가 별로 크지 못하고, 또한 L-dopa와 併用해야만 약간의 효과가 나타나는 短點이 있다(Chase 등, 1974).

세번제의 agonist인 N-propylnoraporphine은 最近에 臨床의 효과가 있음이 알려진 藥物로서, 腎毒性 및 Tachyphylaxis 때문에 그 利用이 制約되고 있다(Cotzias 등, 1976).

Lergotrile은 Parkinson 症候群에 상당한 효과가 있으나 肝毒性 등의 심한 副作用이 문제되어 역시 使用에 制약이 되고 있다(Lieberman, 1975; Lieberman, 1976).

Bromocriptine (2-bromo-alpha-ergocriptine; Parlo-del)은 ergot alkaloid의 半合成 誘導體로서, dopamine 受用體 促進劑로서 作用하며, 처음에는 prolactin에 作用하는 약제로서 開發되었다. 高 prolactin血症과 末端肥大症에 對한 效果는 視床下部 및 腦下垂體의 dopamine 受用體에 직접 刺戟을 주어 나타나지만 Parkinson 症候群에 있어서의 motor effect는 bromocriptine과 그 代謝產物의 作用이 複合의으로 nigrostriatal neuron과 受用體들에 전해짐으로써 나타나게 되고 (Parkes, 1979), presynaptic과 postsynaptic effect 모두가 Parkinson 症候群의 治療에 중요하다(Silbergeld와 Pheiffer, 1977).

또한, L-dopa보다 작용시간이 길며, 嘔吐症狀은 적으나, neuropsychiatric change는 더 흔하게 나타나는 것으로 알려져 있다.

Bromocriptine을 대량으로 쓸 경우, 단독사용으로도 Parkinson 症候群의 치료에 유효하며, 때로는 그 효과가 L-dopa를 능가한다는 보고도 있다(Teychenne 등, 1975).

하지만 대량투여시에는 L-dopa에서 나타나던 부작용이 많이 나타나며, 또한 약의單價가 높아 임상적 이용에 制約이 된다.

1日用量 30mg 以下の少量을 L-dopa 등의 다른 항 Parkinson 製劑와 併用하여 治療效果를 나타낸 경우도 報告되어 왔는데 (Calne 등, 1974a; Parkes 등, 1976; Lieberman 등, 1976; Fahn 등, 1979; Teychenne 등, 1982; 이상복, 1983; Pearce와 Pearce, 1978), 이는 본 研究에서도 確認되었다.

Parkinson 症候群에 있어서의 治療效果의 判定方法에는 Hoehn and Yahr의 Staging 分類(1967), Webster score, Northwestern University disability scales와 그 밖에 여러가지의 方法이 있으며 특히 Webster Score와 NUDS가 많이 使用되고 있고, 본 研究에서도 NUDS를 使用하였다.

Bromocriptine이 運動障礙(dyskinesia)를 增加시켰다는 報告가 있기는 하나, 大部分의 경우 dyskinesia를 減少시키며, (Rascol, 1979) 前에 治療받지 않은 患者에 대해 “on-off” 現狀을 일으키는 경우는 報告된 바 없다 (Lees 등, 1978).

“On-off” 現狀에 대하여도 bromocriptine은 완전히 없애지는 못하나, 그 빈도와 심한 정도를 줄이는 것으로 알려져 있다(Kartzinel과 Calne 1976).

Bromocriptine은 blood-brain barrier를 잘 通過하며, 腦攝取의 $T_{1/2}$ 는 약 12.2~24.4分으로 충분히 길어, 짧은 시간동안의 血中濃度の變化는 腦속의 濃도에 거의 영향을 미치지 못하여 “on-off” 現狀이 de Novo로 거의 생기지 않는 이유가 되고 있다(Friis 등, 1979).

Bromocriptine의 代謝는 lysergic acid part의 isomerization과 hydrolysis 및 peptide fragment의 酸化에 의하여 이루어지며, 주로 biliary excretion되어 2.5mg을 1회 經口投與時, 投與後 5日 사이에 70%가 大便에 나타나는 것으로 알려져 있다(Parkes, 1979).

最近 Bromocriptine의 投與에 peripheral dopaminergic blocking agent를 併用하여, bromocriptine의 増量を 빨리할 수 있고, 좋은 治療效果를 얻은 報告도 있어 (Quinn 등, 1981; Agid 등, 1979), 관심을 끌고 있다.

Bromocriptine의 臨床의效果는 특히 Parkinson 症候群의 初期, L-dopa 使用前 等に 有效하고, 症狀別로는 震顫에 對한 效果가 가장 현저하며, 寡動症에도 有效한 것으로 되어있다(이상복, 1983; Lieberman 등, 1976).

本 研究結果에서도 震顫이 가장 有意한 好轉을 보였고 ($p < 0.005$), 寡動症도 好轉을 보였으나, 通計적으로

有意한 水準은 아니었다.

本 研究結果에 있어, placebo 效果도 고려에 넣어야 하나, 著者は 治療효과가 오래 지속되었던 점, 질병 자체의 원인이 氣質의이라는 점과 患者들의 객觀적인 運動遂行能力의 진진 등으로 placebo 效果는 排除하였다.

Bromocriptine의 投與에 있어, 2年後부터는 그 效果가 줄어든다는 報告가 있고 (Lees 등, 1978; Barbeau 등, 1977), 또한 Parkes 등 (1976)은 L-dopa에 잘 안 듣는 경우 bromocriptine도 效果가 없다는 보고를 하였으며, 또한 bromocriptine의 效果가 L-dopa 使用時보다 떨어진다는 報告들도 있어 (Gerlach, 1976; Lees와 Stern 1981), 治療面에서의 문제점으로 擡頭하고 있다.

Bromocriptine의 副作用은 대체적으로 L-dopa와 같으며, 특히 精神錯亂, 幻覺 등의 精神障礙가 심하게 나타나는 것으로 알려져 있다 (Shaw 등, 1978; Lieberman 등 1980).

이러한 精神障礙는 nonstriatal limbic dopaminergic receptor가 刺戟되어 나올 것으로 推測되고 있으며 (이상복, 1983; Lieberman 등, 1976), 본 研究에서도 일시적으로 精神錯亂을 일으킨 例가 3例 있었다. 그외의 副作用은 대체적으로 L-dopa와 같았다.

Bromocriptine의 드문 副作用으로는 digital vasospasm (Wass 등, 1976a), 위장관出血 (Wass 등, 1976b), 低나트륨血症 (Marshall 등, 1982) 등이 報告되어 있으며, Besser 등은 (1977) 동물실험에서 報告된 子宮內의 新生物이 人間에서는 發生하지 않음을 報告한 바 있다.

Lieberman 등 (1976)은 responder와 nonresponder의 차이점을 比較하여 responder group이 더 고령이며, 治療前障礙가 더 심하고, L-dopa의 用量이 더 많았으며, Parkinson 症候群의 罹患期間이 짧은 점 등의 차이를 指摘하였고, 李 (1983)도 이 結果를 확인한 바 있다.

本 研究에서는, 통계적으로 有意한 차이를 보인 것은 L-dopa의 投與期間과 L-dopa의 用量뿐이었으나, 上記 研究의 結果들과 차이를 보이는 점은, 본 研究과 上記 研究들의 對象患者의 선택에서 오는 차이점일 가능성이 배제되지 않는다.

結 論

1982年 12月부터 1983年 9月 사이에 서울大學校病院 神經科에서 診療한 16名の 본태성 Parkinson 症候群患者들을 對象으로, L-dopa 혹은 Madopar와 항 choline 劑의 중건의 治療劑에 bromocriptine 22.5mg/day를 添加使用하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Bromocriptine 投與前後의 NUDS는 投與前 37.50 ± 2.28, 投與後 41.03 ± 1.35로 有意한 增加를 보였다. ($p < 0.05$) PEDS는 投與前 14.81 ± 1.50, 投與後 12.50 ± 1.51로 有意한 減少를 보였다 ($p < 0.005$).

2. NUDS에서는 walking ($p < 0.005$)과 speech ($p < 0.05$)가 각각 有意한 增加를 보였고, PEDS에서는 walking ($p < 0.05$), finger dexterity ($p < 0.05$)와 tremor ($p < 0.005$)가 각각 有意한 減少를 보였다.

3. Bromocriptine의 副作用은 惡心, 便秘, orthostatic dizziness等 L-dopa와 비슷했고, blurring of vision과 精神錯亂도 있었다.

4. Responder group은 non-responder group에 비해 L-dopa의 投與量이 많았고, ($p < 0.05$) L-dopa의 投與期間은 짧았다 ($p < 0.005$).

—ABSTRACT—

Therapeutic Effects of Bromocriptine in Idiopathic Parkinsonism

Moon Kyu Lee, Hun Ki Min and Sang Bok Lee*

Department of Internal Medicine and Neurology, College of Medicine, Seoul National University*

Therapeutic effects of bromocriptine were evaluated in 16 idiopathic Parkinsonism patients. 22.5mg of bromocriptine was added to the conventional anti-parkinsonian agents including L-dopa, and clinical evaluation was performed according to the Northwestern University Disability Scales (NUDS) & Physical Examination Disability Scales (PEDS). Both NUDS and PEDS showed a significant improvement in score after bromocriptine therapy, especially in walking, speech, tremor and finger dexterity. The eight responders had taken significantly larger doses of L-dopa and shorter periods of L-dopa treatment than non-responders.

Bromocriptine showed a therapeutic effect as an adjuvant to the L-dopa in idiopathic Parkinsonism.

REFERENCES

Agid, Y., Pollak, P., Bonnet, A.M., Signoret, J.L., and Lhermitte, F.: *Bromocriptine associated with*

a peripheral dopamine blocking agent in the treatment of Parkinson's disease. Lancet 1:570, 1979.

Barbeau, A., Roy, M., Gonce, M. and Labreque, R.: *Newer therapeutic approaches in Parkinson's disease. In: Advances in Neurology Vol. 24 (L.J. Poirier etc. eds.) Raven Press. New York, 433-450, 1977.*

Bateman, D.N., Coxon, A., Legg, N.J. and Reid, J.L.: *Treatment of the "On-off" syndrome in Parkinsonism with low dose bromocriptine in combination with levodopa. J. Neurol Neurosurg Psychiat.*, 41:1109, 1978.

Besser, G.M., Thorner, M.O., Wass, J.A.H., Doniach, I., Canti, G., Curling, M., Grudziniskas, J.G. and Setchell, M.E.: *Absence of uterine neoplasia in patients on bromocriptine. Br. Med. J.* 2:868, 1977.

Calne, D.B., Stern, G.M., Laurence, D.R., Sharkey, J., and Armitage, P.: *L-Dopa in postencephalitic Parkinsonism. Lancet* 1:744, 1969a.

Calne, D.B., Spiers, A.S.D., Stern, G.M., and Laurence, D.R.: *L-Dopa in idiopathic Parkinsonism. Lancet* 1:973, 1969b.

Calne, D.B., Teychenne, P.F., Claveria, L.E., Eastman, R., Greenacre, J.K., and Petrie, A.: *Bromocriptine in Parkinsonism. Br. Med. J.* 4:442, 1974a.

Calne, D.B., Teychenne, P.F., Leign, P.N. and Bamji, A.N.: *Treatment of Parkinsonism with Bromocriptine. Lancet*, 2:1355, 1974b.

Calne, D.B., Plotkin, C., Williams, A.C., Nutt, J.G., Neophytides, A. and Teychenne, P.F.: *Long-term treatment of Parkinsonism with bromocriptine. Lancet*, 1:735, 1978.

Canter, G.J., De LaTorre, R. and Mier, M.: *A method for evaluating disability in patients with Parkinson's disease. J. Nerv. Ment. Dis.* 133:143, 1961.

Caraceni, T.A., Celano, I., Parati, E. and Girotti, F.: *Bromocriptine alone or associated with L-Dopa plus benserazide in Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiat.*, 40:1142, 1977.

Chase, T.N., Woods, A.C. and Glaubiger, G.A.: *Parkinson disease treated with a suspected dopamine receptor agonist. Arch. Neurol.* 30:383, 1974.

Cotzias, G.C., Melvin, H., Woert, V. and Schiffer, ..

- L.M.: *Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. N. Engl. J. Med.*, 276:374, 1967.
- Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S. and Gellene, R.: *Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-Dopa. N. Engl. J. Med.*, 280:337, 1969.
- Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Fehling, C., Kaufman, B. and Mena, I.: *Similarities between neurologic effects of L-Dopa and of apomorphine. N. Engl. J. Med.*, 282:31, 1970.
- Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S. and Tolosa, E.S.: *Treatment of Parkinson's disease with aporphines: possible role of growth hormone. N. Engl. J. Med.*, 294:567, 1976.
- Debono, A.G., Donaldson, I., Marsden, C.D. and Parkes, J.D.: *Bromocriptine in Parkinsonism. Lancet*, 2:987, 1975.
- Fahn, S. and Calne, D.B.: *Considerations in the management of Parkinsonism. Neurology (Ny)*, 28:5, 1978.
- Fahn, S., Cote, L.J., Snider, S.R., Barrett, R.E. and Isgreen, W.P.: *The role of Bromocriptine in the treatment of Parkinsonism. Neurology (Ny)*, 29:1077, 1979.
- Friis, M.L., Paulson, O.B. and Hertz, M.M.: *Transfer of bromocriptine across the blood-brain barrier in man. Acta Neurol. Scand.*, 59:88, 1979.
- Gerlach, J.: *Effect of CB 154 (2-bromo-alpha-ergocryptine) on paralysis agitans compared with Madopar in a double-blind, cross-over trial. Acta Neurol. Scand.* 53:189, 1976.
- Godwin-Austen, R.B. and Smith, N.J.: *Comparison of the effects of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiat.*, 40:479, 1977.
- Godwin-Austen, R.B., Tomlinson, E.B., Fears, C.C. and Kok, H.W.L.: *Effect of L-Dopa in Parkinson's disease. Lancet* 1:165, 1969.
- Grannerus, A.K.: *Factors influencing the occurrence of "On-off" symptoms during long-term treatment with L-Dopa. Acta. Med. Scand.*, 203:75, 1978.
- Hoehn, M.M. and Yahr, M.D.: *Parkinsonism; onset, progression, and mortality. Neurology (Minneapolis)* 17:426, 1967.
- Hunter, K.R., Laurence, D.R., Show, K.M. and Stern, G.M.: *Sustained levodopa therapy in Parkinsonism. Lancet*, 2:920, 1978.
- Kartzinell, R., Perlow, M., Teychenne, P.F., Gielen, A.G., Gillespie, M.M., Sadowsky, D.A. and Calne, D.B.: *Bromocriptine and levodopa (with or without carbidopa) in parkinsonism. Lancet*, 1:272, 1976.
- Kartzinell, R. and Calne, D.B.: *Studies with bromocriptine. Part 1. "On-off" phenomena. Neurology (Minneapolis)*, 26:508, 1976.
- Kartzinell, R., Shoulson, I. and Calne, D.B.: *Studies with Bromocriptine. Part 2. Double-blind comparison with levodopa in idiopathic Parkinsonism. Neurology (Minneapolis)*, 26:511, 1976.
- Kristensen, O. and Hansen, E.: *Bromocriptine in the treatment of advanced Parkinsonism. Acta Neurol. Scand.*, 56:274, 1977.
- 이상복 : Parkinson 증후군에 있어서의 Dopamine receptor agonist의 치료적 효과, 최신의학 26:794, 1983.
- Lees, A.J., Shaw, K.M. and Stern, G.M.: *Bromocriptine in Parkinsonism. Lancet*, 2:709, 1975.
- Lees, A.J., Haddad, S., Shaw, K.M., Kohout, L.J. and Stern, G.M.: *Bromocriptine in Parkinsonism. Arch. Neurol.* 35:503, 1978.
- Lees, A.J. and Stern, G.M.: *Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiat.* 44:1020, 1981.
- Lesser, R.P., Fahn, S., Snider, S.R., Cote, L.J., Isgreen, W.P. and Barrett, R.E.: *Analysis of the clinical problems in Parkinsonism and the complications of longterm levodopa therapy. Neurology (Ny)*, 29:1253, 1979.
- Lieberman, A., Kupersmith, M., Estey, E. and Goldstein, M.: *Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. N. Engl. J. Med.*, 295:1400, 1975.
- Lieberman, A., Zolfghari, M., Boal, D., Hassan, H., Vogel, B., Battista, A., Fuxe, K. and Goldstein, M.: *The antiparkinsonian efficacy of bromocriptine. Neurology (Minneapolis)*, 26:405, 1976.
- Lieberman, A.M., Kupersmith, M., Gopinathan, G., Estey, E., Goodgold, A. and Goldstein, M.: *Bromocriptine in Parkinson's disease: Further studies. Neurology(Ny)*, 29:363, 1979.
- Lieberman, A., Miyamoto, T., Battista, A.F. and Goldstein, M.: *Studies on the antiparkinsonian efficacy of lergotriole. Neurology (Minneapolis)*, 25:

- 459, 1975.
- Lieberman, A.N., Goldstein, M., Neophytides, A., Leibowitz, M., Gopinathan G., Walker, R. and Pact, V.: *The use of Pergolide, a potent dopamine agonist, in Parkinson's disease. Clin. Pharmacol. Ther.*, 32:70, 1982.
- Lieberman, A.N., Kupersmith, M., Neophytides, B., Gopinathan, G., Casson, I. Durso, R., Foo, S.H., Khayali, M., Tartaro, T. and Goldstein, M.: *Bromocriptine in Parkinson's disease: Report on 106 patients treated for up to 5 years. In: Ergot Compounds and Brain Function. Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects (M. Goldstein et al. eds.) Raven Press, New York 245-253, 1980.*
- Lloyd, K. and Hornykiewicz, O.: *Parkinson's disease: Activity of L-Dopa Decarboxylase in discrete brain regions. Science*, 170:1212, 1970.
- Mackenzie, R.A. and Lance, J.W.: *A double-blind trial of bromocriptine in Parkinson's disease. Med. J. Aust., Special Supp.*, 27-28, 1978.
- Marsden, C.D. and Parkes, J.D.: "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1:292, 1976.
- Marshall, A.W., Jakobovits, A.W. and Morgan, M. Y.: *Bromocriptine-associated hyponatremia in cirrhosis. Br. Med. J.* 285:1534, 1982.
- McDowell, F., Lee, J.E. and Swift, T.: *Treatment of Parkinson's disease with L-dihydroxyphenylalanine (dopa). Ann. Intern. Med.*, 72:29, 1970.
- Parkes, J.D., Marsden, C.D., Donaldson, I., Debono, A.G., Walters, J., Kennedy, G. and Asselman, P.: *Bromocriptine treatment in Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiat.*, 39:184, 1976.
- Parkes, J.D., Debono, A.G. and Marsden, C.D.: *Bromocriptine in Parkinsonism: long-term treatment, dose response, and comparison with levodopa. J. Neurol Neurosurg Psychiat.*, 39:1101, 1976.
- Parkes, D.: *Drug therapy; Bromocriptine. N. Engl. J. Med.*, 301:873, 1979.
- Pearce, I. and Pearce, J.M.S.: *Bromocriptine in Parkinsonism. Br. Med. J.*, 1:1402, 1978.
- Quinn, N., Illas, A., Lhermitte, F. and Agid, Y.: *Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. Neurology (Ny)* 31:662, 1981.
- Rascol, A., Guiraud, B., Montastruc, J.L., David, J. and Clanet, M.: *Longterm treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. J. Neurol Neurosurg Psychiat.*, 42:143, 1979.
- Rinne, U.K., Marttila, R. and Sonninen, V.: *Brain dopamine turnover and the relief of Parkinsonism. Arch. Neurol.*, 34:626, 1977.
- Shaw, K.M., Lees, A.J. and Stern, G.M.: *Bromocriptine in Parkinson's disease. Lancet*, 1:1255, 1978.
- Silbergeld, E.K. and Pfeiffer, R.F.: *Differential effects of three dopamine agonists: Apomorphine, bromocriptine and lergotriole. J. Neurochem.*, 28:1323, 1977.
- Sweet, R.D., Lee, J.E., Spiegel, H.E. and McDowell, F.H.: *Enhanced response to low doses of levodopa after withdrawal from chronic treatment. Neurology (Minneap)* 22:520, 1972.
- Sweet, R.D. and McDowell, F.H.: *Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa: therapeutic results and survival of 100 patients. Ann. Intern. Med.*, 83:456, 1975.
- Teychenne, P.F., Calne, D.B., Leigh, P.N., Greenacre, J.K., Reid, J.L., Petrie, A. and Bamji, A.N.: *Idiopathic Parkinsonism treated with Bromocriptine. Lancet*, 2:473, 1975.
- Teychenne, P.F., Bergsrud, D., Racy, A., Elton, R. L. and Vern, B.: *Bromocriptine: Low-dose therapy in Parkinson disease. Neurology(Ny)*, 32:577, 1982.
- Wass, J.A.H., Thorner, M.O. and Besser, G.M.: *Digital vasospasm with bromocriptine, Lancet*, 1:1135, 1976a.
- Wass, J.A.H., Thorner, M.O., Besser, G.M., Morris, D., Mason, A.S., Liuzzi, A. and Chiodini, P.G.: *Gastrointestinal bleeding in patients on bromocriptine. Lancet* 1:851, 1976b.
- Weiner, W.J., Koller, W.C., Perlick, S., Nausieda, P.A. and Klawans, H.L.: *Drug holiday and the management of Parkinson disease. Neurology(Ny)*, 30:1257, 1980.
- Wodak, J., Stark, R. and Gilligan, B.: *Bromocriptine in lieu of levodopa for Parkinson's disease. Med. J. Aust., Special Supp.* 28-31, 1978.
- Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Shear, M.J., Barrett, R.E. and Hoehn, M.M.: *Treatment of Parkinsonism with levopa. Arch. Neurol.*, 21:343, 1969.