



Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Neurologische Klinik München

**Langzeitergebnisse und Patientenzufriedenheit bei der kontinuierlichen
subkutanen Apomorphin-Infusionstherapie (csAI) -
katamnestische Erhebung von Patienten mit Parkinson**

Galina Kavaldjieva

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 25.11.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2015 angenommen.

An uns – die Patienten von Dr. Parkinson und ihre Begleiter

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| DANKSAGUNG..... | 1 |
| 1 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND..... | 2 |
| 1.1 DAS PARKINSON-SYNDROM..... | 2 |
| 1.2 GRUNDPRINZIPIEN DER BEHANDLUNG VOM PARKINSON-SYNDROM..... | 17 |
| 1.3 DIE KONTINUIERLICHE SUBKUTANE APOMORPHIN-INFUSIONSTHERAPIE..... | 33 |
| 2 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN..... | 40 |
| 3 METHODEN..... | 42 |
| 3.1 VERSUCHSDSIGN UND VERSUCHSPLANUNG..... | 42 |
| 3.2 STICHPROBENBESCHREIBUNG..... | 42 |
| 3.3 STUDIENABLAUF..... | 44 |
| 3.4 MESSINSTRUMENTE..... | 45 |
| 3.5 STATISTISCHE ANALYSEN..... | 50 |
| 4 ADMINISTRATIVE ASPEKTE..... | 52 |
| 4.1 REGULATIVE UND ETHISCHE ASPEKTE..... | 52 |
| 4.2 AUFKLÄRUNG UND SCHRIFTLICHES EINVERSTÄNDNIS..... | 52 |
| 4.3 ETHIKKOMMISSION..... | 52 |
| 4.4 ENDE DER STUDIE..... | 52 |
| 4.5 DATENMANAGEMENT..... | 53 |
| 4.6 STUDIENDOKUMENTE..... | 53 |
| 4.7 VERSICHERUNG..... | 53 |
| 5 ERGEBNISSE..... | 54 |
| 5.1 DESKRIPTIVE STATISTIKEN DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS..... | 54 |
| 5.2 BEARBEITUNG DER FRAGESTELLUNGEN..... | 56 |
| 6 DISKUSSION..... | 85 |
| 6.1 TESTUNG DER FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN..... | 85 |
| 6.2 STÄRKEN DER UNTERSUCHUNG..... | 89 |
| 6.3 UNTERSUCHUNGSKRITIK..... | 90 |
| 6.4 IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAXIS DER CSAI..... | 91 |
| 6.5 IMPLIKATIONEN FÜR WEITERE FORSCHUNGSTÄTIGKEITEN..... | 93 |
| 7 ZUSAMMENFASSUNG..... | 94 |
| 8 LITERATURVERZEICHNIS..... | 96 |
| ANHANG..... | 112 |
| EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG..... | 129 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: J. Parkinson's PS-Definition..... | 2 |
| Abb. 2: Substantia nigra intakt (re.) vs. PD (li.)..... | 4 |
| Abb. 3: Direkte Regelkreise der Basalganglien..... | 7 |
| Abb. 4: PD-Erkrankungsverlauf..... | 17 |
| Abb. 5: Die dopaminerge nigrostriatale Synapse..... | 21 |
| Abb. 6: Algorithmus der PD-Interventionen..... | 32 |
| Abb. 7: Zur Historie von csAI..... | 33 |
| Abb. 8: Portable csAI-Minipumpe..... | 37 |
| Abb. 9: Skizze der Studienkohorte..... | 44 |
| Abb. 10: Ablauf der Untersuchung..... | 45 |
| Abb. 11: Einfluss von csAI auf mot. Fluktuationen - Gesamtkollektiv..... | 57 |
| Abb. 12: Alte vs. neue Wohnsituation des Gesamtkollektivs..... | 58 |
| Abb. 13: Kumulative Verteilungen - Pflegestufe vor csAI..... | 60 |
| Abb. 14: Kumulative Verteilungen - Pflegestufe im Verlauf..... | 61 |
| Abb. 15: Anlegen der csAI-Minipumpe - Personengruppen in Prozent..... | 62 |
| Abb. 16: Bedienung der csAI-Minipumpe - Personengruppen in Prozent..... | 62 |
| Abb. 17: csAI-Nebenwirkungen und deren Vorkommen..... | 64 |
| Abb. 18: csAI-Nebenwirkungen und deren Ausprägung..... | 65 |
| Abb. 19: Gründe für Therapieabbruch..... | 67 |
| Abb. 20: Anschlusstherapie - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht..... | 68 |
| Abb. 21: Ursachen für Mortalität in der Kohorte..... | 69 |
| Abb. 22: Positive Erfahrungen mit csAI..... | 70 |
| Abb. 23: Negative Erfahrungen mit csAI..... | 73 |
| Abb. 24: csAI-Patientenempfehlung..... | 74 |
| Abb. 25: Boxplots der csAI-Schulnote - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht..... | 78 |
| Abb. 26: Boxplots für PD-Erkrankungsalter - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 79 |
| Abb. 27: Boxplots für Alter bei csAI-Beginn - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 79 |
| Abb. 28: Boxplots der csAI-Latenz - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 80 |
| Abb. 29: Einfluss von csAI auf mot. Fluktuationen - SG Anw./Abbr..... | 82 |
| Abb. 30: Pflegestufe vor csAI - SG Anw./Abbr..... | 83 |
| Abb. 31: Pflegestufe im Verlauf - SG Anw./Abbr..... | 83 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1 Offene Studien zur csAI (Auswahl)..... | 36 |
| Tab. 2: Inhalte des semi-strukturierten Interviews..... | 49 |
| Tab. 3: Erkrankungsalter - Gesamtkollektiv und SG Anwender/Abbrecher..... | 55 |
| Tab. 4: Alter bei csAI-Beginn - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 55 |
| Tab. 5: csAI-Latenz (Jahre) - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 56 |
| Tab. 6: csAI-Langzeiteinfluss auf die Wohnsituation - Modellparameter..... | 59 |
| Tab. 7: csAI-Langzeiteinfluss auf die Pflegestufe - Modellparameter..... | 61 |
| Tab. 8: Relevante Komedikation - MAOBI, COMTI, DA..... | 70 |
| Tab. 9: Patientenbewertung von csAI als Schulnote..... | 74 |
| Tab. 10: csAI-Behandlungsdauer (Monate) - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht..... | 75 |
| Tab. 11: csAI-Behandlung täglich (Stunden) - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht..... | 76 |
| Tab. 12: csAI-Behandlungsdauer (Monate) - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 81 |
| Tab. 13: csAI-Behandlung täglich (Stunden) - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr..... | 81 |

Anhang

| | |
|--|-----|
| Anhang A: Administrative Unterlagen..... | 113 |
| Anhang B: Messinstrumente - Katamnese..... | 115 |
| Anhang C: Ergänzende Ergebnistabellen und Diagramme..... | 118 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| ADL | Activities of daily living |
| AE | Adverse events (Nebenwirkungen) |
| AIMS | Abnormal involuntary movement scale |
| CDS | Continuous dopaminergic receptor stimulation |
| COMTI | Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor |
| csAI | Kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusionstherapie |
| DA | Dopaminagonist |
| DBS | Deep brain stimulation (Tiefe Hirnstimulation) |
| DDI | DOPA-Decarboxylase-Inhibitor |
| EPMS | Extrapyramidalmotorisches System |
| GABA | Gamma-aminobutyric acid (γ -Amino-n-Buttersäure) |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GPI | Globus pallidus internus |
| ICD | Impuls control disorder (Impulskontrollstörung) |
| IPS | Idiopathisches Parkinson-Syndrom |
| KI | Konfidenzintervall |
| LD/L-Dopa | Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) |
| MAOBI | Monoaminoxidase-Typ B-Inhibitor |
| MW | Mittelwert |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| OR | Odds ratio (Quotenverhältnis) |
| PD | Parkinson's disease (Parkinson-Erkrankung) |
| PS | Parkinson-Syndrom |
| SD | Standardabweichung |
| SG | Subgruppe |
| STN | Nucleus subthalamicus |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| VEP | Visuell evozierte Potenziale |
| WIC | Written informed consent (Einverständniserklärung) |

Danksagung

*Ich bedanke mich bei meinem **Doktorvater Prof. Dr. med. Andres Ceballos-Baumann** für die interessante Aufgabe, seine non-direktive wissenschaftliche Leitung und freundliche menschliche Art.*

*Ich bedanke mich bei meinem **Betreuer Herrn Dr. med. Urban Fietzek**, weil er mich konstruktiv und kompetent begleitet und in schwierigen Momenten unterstützt hat.*

*Ich bedanke mich bei meinem **besten Freund Thierry Jean-Baptiste** für alles.*

*Ich bedanke mich bei meiner **Schwester Nina** für die strukturellen Vorschläge und ihre wundervolle Natur.*

*Ich bedanke mich bei meinen **Eltern** für ihre Unterstützung.*

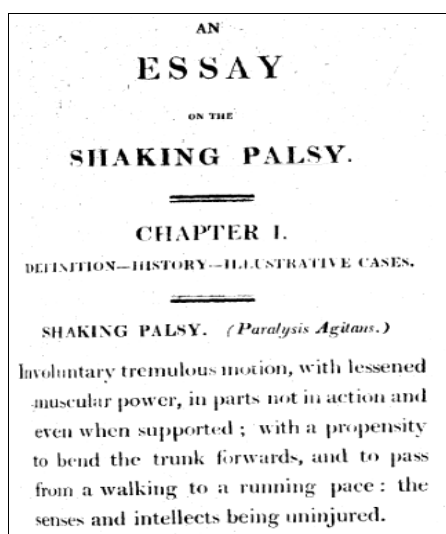
*Ich bedanke mich bei **allen Parkinson-Patienten der Schön Klinik München Schwabing**, die an der Erhebung teilgenommen haben, für ihr mitgeteiltes Wissen und Unterstützung.*

1 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1 Das Parkinson-Syndrom

1.1.1 Definition

1817 beschreibt der englische Arzt James Parkinson als erster die Symptome der Parkinson-Erkrankung und bezeichnet sie als Schüttellähmung (*shaking palsy*) oder Paralysis agitans: „Unwillkürliches Zittern mit verminderter Muskelkraft in nicht oder passiv bewegten Körperteilen und die Neigung, den Körper nach vorn zu beugen und ungewollt von Gehen in Laufen überzugehen. Die Sinne und Intelligenz bleiben dabei unberührt.“ Hiermit beschreibt James Parkinson folgende Hauptsymptome des Parkinson-Syndroms (PS): Tremor (*involuntary tremulous motion*), Bradykinese / Akinese / Rigor (*lessened muscular power*) und posturale Instabilität / Kamptokormie (*propensity to bend the trunk forwards*) (Parkinson, James, 1817).



“Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.”

An Essay on the Shaking Palsy, J. Parkinson, 1817

Abb. 1: J. Parkinson's PS-Definition

Quelle: J. Parkinson [Reprod.], 1817

Parkinson-Syndrome sind neurodegenerative Erkrankungen von allen Regionen des Gehirns, wobei der klinisch sichtbare Schwerpunkt zunächst im extrapyramidalen motorischen Zentralnervensystem liegt (EPMS). Die Erkrankung wird klinisch definiert

durch das Vorliegen einer Bradykinese und eines der folgenden, in unterschiedlicher Gewichtung auftretenden Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor und Störung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen- posturale Reflexe, Stellreflexe. Die derzeit gültigen Diagnosekriterien basieren auf dem Nachweis der motorischen Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung, obwohl es diverse nicht motorische typische Befunde gibt. Dazu zählen neuropsychiatrische Störungen wie Depression, Apathie, kognitive Dysfunktion, Psychose und Impulskontrollstörungen. Autonome Symptomatik wie Blasenstörung, orthostatische Hypotension, Obstipation und sexuelle Dysfunktion ist häufig. Weiterhin zeigen sich typische Schlafstörungen (z. B. REM-Schlaf-Verhaltensstörung) und sensorische Störungen wie Hyposmie, Sehstörungen und Schmerzen (Oertel, Deuschl, & Poewe, 2011).

1.1.2 Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom ist heute der Oberbegriff für ein Symptomkomplex verschiedener Ätiologien. Die Ursachen für die neurodegenerativen Veränderungen bei der idiopathischen Form der Parkinson-Erkrankung (ca. 75 % aller PS) sind letztlich unbekannt, auch wenn epidemiologischen Untersuchungen zufolge etwa Umweltgifte wie Pestizide und mitochondriale Toxine in Frage kommen (Pålhagen, 2014). Für die Zellschädigung werden komplexe und interagierende Mechanismen aus Proteinabbau, mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress und Neuroinflammation angeschuldigt (Oertel et al., 2011). Bis zu 30% des Parkinsonrisikos lässt sich durch genetische Formen erklären, dabei machen monogenetische familiäre Erkrankungen weniger als 5% aus.

Atypische Parkinson-Syndrome kommen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen vor. Symptomatische (sekundäre) PS werden medikamenten-, toxin-, inflammatorisch, posttraumatisch, tumorbedingt oder metabolisch induziert (Diener, 2012).

Die Anzahl der PD-Patienten im Alter über 50 J. in den bevölkerungsreichsten fünf westeuropäischen und zehn Weltnationen war im Jahr 2005 laut Prävalenzstudien zwischen 4,1 and 4,6 Millionen. Diese Zahl wird sich im Jahr 2030 verdoppeln zwischen 8,7 und 9,3 Millionen (Dorsey et al., 2007). Zu beachten ist, dass zum Beispiel in China 68% der PD-

Patienten in ländlichen und 37% in städtischen Gebieten nicht diagnostiziert sind (Zhang et al., 2005). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 60 und 70 Jahren. 4% der PD-Patienten sind bei Krankheitsbeginn weniger als 50 Jahre alt (Oertel et al., 2011).

1.1.3 Pathogenese vom idiopathischen Parkinson-Syndrom

1.1.3.1 Anatomische Lokalisation und neuropathologische Hauptkennzeichen

Die heterogenen pathophysiologischen Ausprägungen der Parkinson-Syndrome definieren die Basalganglien und deren zusammenhängenden zentralen Strukturen als anatomische Lokalisation pathologischer neuronaler Funktionen, die durch einen Nervenzelluntergang dopaminerger Neuronen der Substantia nigra bedingt sind (Wichmann, DeLong, Guridi, & Obeso, 2011). Abbildung 2 zeigt rechts das Mesencephalon eines Gesunden mit intakter Substantia nigra und links das Mittelhirn eines PD-Patienten mit einem deutlichen Substanzverlust der Substantia nigra (pigmentiertes Areal) im Bereich über den Pedunculi cerebri (s. Bildpfeile) (Bradley, 2004):

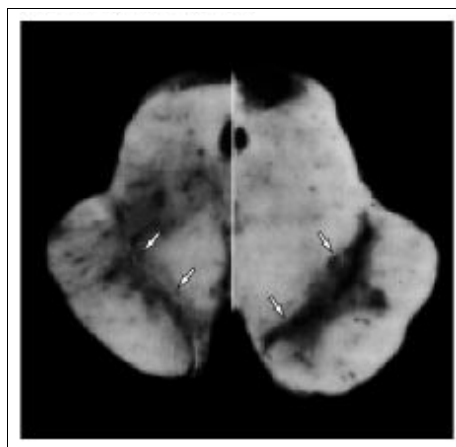


Abb. 2: Substantia nigra intakt (re.) vs. PD (li.)

Quelle: Bradley et al., 1991

Als neuropathologisches Hauptkennzeichen findet man in den degenerierten Neuronen der Substantia nigra hyaline eosinophile Lewy-Einschlusskörperchen (Lewy, 1912), die aus α -Synuclein, Ubiquitin, Neurofilament und anderen Proteinablagerungen bestehen. Die Lewy-Körper sind von aktivierten Mikroglia-Zellen und Melaninpigment-Haufen umgeben. Zusätzlich sind regelmässig auch andere Gruppen von Neuronen im Vagus-Kern, den

Raphe-Kernen, im Edinger-Westphal-Kern, der Brücke, Mittelhirn, Spinalganglien und in den peripheren sympathischen Ganglien atrophiert. Damit fehlen nicht nur der Neurotransmitter Dopamin, sondern auch die Monoamine Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin, sowie zahlreiche andere Transmitter wie Acetylcholin oder GABA. Für die Störung visuo-konstruktiver Funktionen in PD wird eine kausale Rolle von der α -Synukleinpathologie in Neuronen des visuellen Assoziationskortex vermutet (Aarsland, Andersen, Larsen, & Lolk, 2003).

1.1.3.2 Dopaminumsatz bei PD

Obwohl PD viele nicht dopaminerge motorische und nicht motorische Symptome aufweist (Braak et al., 2002), ist Dopamin der wichtigste Neurotransmitter von EPMS. Der Dopaminverlust verursacht die kardinalen motorischen Aspekte der Erkrankung-Bradykinese und Akinese. Dopamin kann im menschlichen Organismus aus den Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin synthetisiert werden. Die für die Synthese benötigten Reaktionsschritte laufen in den chromaffinen Zellen von Nebennierenmark, Hypothalamus, Substantia nigra und in anderen Teilen des Nervensystems ab. Im ersten Schritt der Dopamin-Biosynthese wird das Tyrosin-Molekül durch das limitierende Enzym Tyrosinhydroxylase (TH) mit einer zweiten Hydroxylgruppe ausgestattet und liegt damit als 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) vor. Danach decarboxyliert das Enzym DOPA-Decarboxylase das entstandene Molekül zum biogenen Amin Dopamin. In der subklinischen Phase von PD ist die Expression des geschwindigkeitshemmenden Enzyms Tyrosinhydroxylase (TH) um das 2-3fache erhöht. Der Dopamin-Umsatz bei PD steigt auf das 3-4fache (The Lundbeck Institute, 2013). Dieser Kompensationsmechanismus ist bis in die ersten Jahre der klinischen Phase wirksam. Im Verlauf nehmen die TH-Aktivität, TH-Synthese und TH-mRNA im Striatum von PD-Patienten ab (Haavik & Toska, 1998). Mit weiterer PD-Progression von PD ist der zunehmende Verlust noch aktiver pigmentierter Neuronen in der Substantia nigra stärker als alle Kompensationsmechanismen und Behandlungen. Es kommt zu immer ausgeprägteren Fähigkeitsstörungen bis zum Neuronenuntergang (Clarke, Worth, Grosset, & Stewart, 2009).

1.1.3.3 Direkte motorische und nicht-motorische Regelkreise der Basalganglien

Die Hauptaufgabe der Basalganglien-Schleifen ist die Auswahl eines motorischen Programms, es bereit zu stellen und unterstützen und andere konkurrierende Programme zu unterdrücken. Darüber hinaus spielen die Basalganglien eine wichtige Rolle in der Entscheidung zwischen einem zielgerichteten (*goal directed control*) und einem automatischen Bewegungsprogramm (*habitual control*), welches der dopaminergen Kontrolle unterliegt (Redgrave et al., 2010).

Im Verlauf der wissenschaftlichen Bemühungen, die pathophysiologischen Mechanismen der PD-Symptome zu verstehen, wurde zwischen motorischen und nicht motorischen Arealen der Basalganglien differenziert, die auch vorwiegend unabhängig von den Regelkreisen des Zerebellums ablaufen (Abbildung 3). Die nicht motorischen Regelkreise (*non-motor loops*) enthalten eine exekutive Basalganglien-Schleife (*executive loop*) im lateralen präfrontalen Kortex und Nucleus caudatus, und eine limbische Basalganglien-Schleife (*limbic loop*) in Cingulum und Nucleus accumbens. Die Ähnlichkeit dieser Schleifen mit den bekannten motorischen Regelkreisen legt nahe, dass die nicht motorischen Regulationsfunktionen der Basalganglien die gleichen sein können wie diese der Initiierung und Regulation von Bewegungsabläufen. Somit reguliert die exekutive Basalganglien-Schleife die Initiierung und das Ende von einem kognitiven Prozess wie Planen, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit. Dabei könnte die limbische Basalganglien-Schleife das emotionale Verhalten regulieren. Die Verschlechterung von kognitiven und emotionalen Funktionen in Parkinson-Patienten ist dann das Ergebnis einer Störung der nicht motorischen Basalganglien-Schleifen. Ursächlich werden sowohl eine dopaminerge Denervierung des Nucleus caudatus mit nachfolgender Funktionsstörung in Projektionen zum laterodorsalen präfrontalen Kortex angenommen, wie auch eine frontale cholinerge Denervierung durch Neuronenverlust im Nucleus basalis Meynert. (Purves et al., 2001). Eine L-Dopa resistente Apathie als gravierende nicht motorische Komplikation der Parkinson-Erkrankung wird mit einer Atrophie des linken Nucleus accumbens und des linken dorsolateralen Nucleus caudatus assoziiert (*limbic loop*) (Dujardin et al., 2007). Apathie ist eine Motivationsminderung, eine quantitative Reduktion von selbst generiertem willkürlichem und zielgerichtetem Verhalten (Levy & Dubois, 2006). Die Patienten zeigen

auf der Verhaltensebene einen Mangel an Eigeninitiative und verstärkte Abhängigkeit von Aussenreizen für die Aufnahme und Strukturierung von Aktivitäten. Auf der kognitiven Ebene zeigen sie ein vermindertes Interesse an neuen Erfahrungen oder Inhalten, inklusive Desinteresse an eigenen Problemen. Dies ist jeweils mit affektiver Verflachung und reduzierter emotionaler Responsivität verbunden (Leentjens et al., 2008). Apathie ist eine Kernkomponente der Depressivität bei PD-Patienten und liegt je nach verwendeten diagnostischen Verfahren zwischen 16% und 50% (Dujardin et al., 2007; Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun, & Bowers, 2006).

Die partielle Störung der nicht motorischen Basalganglien-Regelkreise wird in der Pathogenese einer Vielzahl weiterer Erkrankungen vermutet. Die exzessive Aktivität der limbischen Basalganglien-Schleife wird bei der Schizophrenie relevant und resultiert in Halluzinationen, Verfolgungswahn, Gedankenflucht und Affektverflachung. Dieser Ansatz wird durch die Tatsache untermauert, dass Neuroleptika, die auf dopaminerge D2-Inhibitionsrezeptoren von medialen Spinalneuronen der indirekten striatalen Leitungsbahn wirken, erfolgreich in der Therapie schizophrener Symptome eingesetzt werden. Eine Dysfunktion der limbischen Basalganglien-Schleife kann auch bei Zwangs- und Angststörungen sowie Depression angenommen werden (Purves et al., 2001).

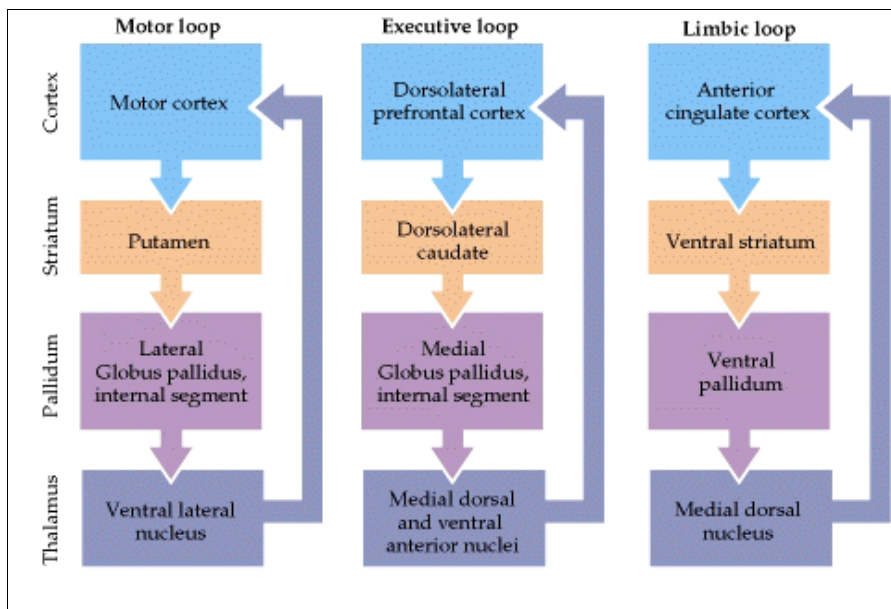


Abb. 3: Direkte Regelkreise der Basalganglien

Quelle: Purves et al., 2001

1.1.4 Klinik

1.1.4.1 Motorische Symptome der Parkinson-Erkrankung

Bradykinese

Die Bradykinese ist die diagnostisch wichtigste und für den PD-Patienten bedeutsamste Behinderung und beschreibt die Verlangsamung des Bewegungstempos. Klinisch wird der Begriff zusammen verwendet mit den Begriffen Akinese- die gestörte Bewegungsinitiation und Bewegungsblockade- und Hypokinese- verminderte Bewegungsamplitude und verminderte Spontanbewegungen. Demnach beinhaltet Bradykinese eine Erschwerung oder Verzögerung der Initiierung von Willkürbewegungen und eine Verlangsamung paralleler motorischer Tätigkeiten oder Durchführung rascher sequenzieller Bewegungen, die typischerweise an Amplitude verlieren (Dekrement). Sie betrifft alle motorischen Funktionen (Oertel et al., 2011).

Rigor

Rigor ist ein weiteres PD-Kardinalsymptom und wird als eine Tonuserhöhung während des gesamten Bewegungsumfangs charakterisiert und ist unabhängig von der Geschwindigkeit einer Gelenkbewegung. Der Rigor ist oft mit Schmerzen verbunden, die besonders Schulter und Hüftgelenk betreffen (Oertel et al., 2011).

Tremor

Die Parkinson-Erkrankung ist auch durch Tremor am häufigsten vom Typ I charakterisiert, der bei unterstützten Armen in Ruhe oder noch deutlicher beim entspannten Liegen sichtbar wird. Er kommt bei etwa 75% der Patienten im Laufe der Erkrankung vor und hat eine Frequenz von 4-6 Hz. Typisch ist die Aktivierbarkeit des Tremors durch kognitive Beschäftigung oder Emotionen, oder auch beim Gehen. In abnehmbarer Häufigkeit werden Hände und Arme, Beine, Gesicht und Zunge betroffen (Oertel et al., 2011).

Gangstörung

Die typische Gangstörung der Parkinson-Patienten ist kleinschrittig und schmalbasig und wahrscheinlich durch die Kombination von Bradykinese, Rigor, Verlust posturaler Reflexe

und orthostatischer Störung verursacht. Der Patient kann schon früh im Krankheitsverlauf eine Ganginitiierungsstörung entwickeln- eine Starthemmung oder motorische Blockade, ein Einfrieren des Gehens (*freezing of gait*). Freezing zeigt sich besonders an engen Durchgängen, beim Umdrehen oder bei Bewegungsabläufen kombiniert mit kognitiven Aufgaben. Da die Bradykinese am deutlichsten zur Gesamtbehinderung des PD-Patienten beiträgt, ist sie das Hauptziel therapeutischer Anstrengungen (Oertel et al., 2011).

Haltungsstörung

Die typische Haltungsstörung des PD-Patienten ist als Flexionshaltung, Vorbeugung (Kamptokormie) oder Seitenhaltung (Pisa-Syndrom) des Oberkörpers, Beugung im Ellenbogen und Handgelenk und die leichte Beugung im Kniegelenk bemerkbar. Eine gehäufte Sturzerfahrung des Patienten beim Fortschreiten der Erkrankung aufgrund dieser Haltungsabweichungen führt zu Angst vor Bewegung. Die Immobilität bringt klinische Komplikationen und nicht zuletzt Depressionen als Folge vom spürbaren Autonomieverlust (Oertel et al., 2011).

Dropped-head-Syndrom

Ein weiteres motorisches Symptom ist das so genannte Dropped-head-Syndrom bei PD-Patienten. Dabei ist der Kopf nach vorne geneigt und kann kaum aktiv angehoben werden. Dieses kommt besonders nach langjähriger Erkrankung vor (Oertel et al., 2011).

Störungen von Gesichts-, Schluck- und Sprechmotorik

Das Gesicht des PD-Patienten zeigt eine Hypomimie, das Schlucken wird seltener aufgrund der verminderten Schluckmotorik. Ein Verlust der Gestik im Seitenvergleich wird sichtbar, eine Haltungsstörung, ein Nachziehen des Beins oder ein reduziertes Mitpendeln des Arms der zuerst betroffenen Seite beim in der Regel unilateralen Beginn der Parkinson-Erkrankung. Die Sprache des PD-Patienten wird hypophon und dadurch oft schlechter verständlich. Neben der Dysarthrophonie fällt auch die verminderte Prosodie auf- ausgeprägt als eine unmodulierte, monotone Stimme (Oertel et al., 2011).

1.1.4.2 Nicht motorische Symptome der Parkinson-Erkrankung

Fakultative, nicht motorische Begleitsymptome im Krankheitsverlauf sind sensorische Symptome (Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie), vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion, Sexualfunktionen), psychische Symptome (vor allem Depression), Schlafstörungen und kognitive Symptome (frontale Störungen, Demenz).

Neuropsychiatrische Symptome

Störungen von Antrieb und Affektivität

Neuropsychiatrische Symptome gehören zu den häufigsten nicht motorischen PD-Manifestationen. Diese umfassen Störungen der Affektivität und des Antriebs, verschiedene kognitive Dysfunktionen bis hin zur Parkinson-Demenz, sowie in Verbindung mit dopaminerger Ersatztherapie- komplexe Verhaltensstörungen, psychotische Symptome und Impulskontrollstörungen (ICD). Störungen von Antrieb und Affektivität sind bei mindestens einem Drittel der Patienten bereits am Beginn der Erkrankung vorhanden und gehen nicht selten der Manifestation motorischer Kardinalsymptome voraus (Ravina et al., 2007). Interessenverlust und Anhedonie sind zentrale Symptome des depressiven Syndroms der Parkinson-Erkrankung, ebenso wie Ängstlichkeit und Panikattacken. Schlafstörungen und Erschöpfung sind ebenfalls häufig (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006).

Psychotische Symptome

Psychotische Symptome gehören zu den häufigen neuropsychiatrischen PD-Symptomen. Die Parkinson-Psychose umfasst in leichten Fällen eine illusionäre Verkennung, wobei die Einsicht in die halluzinatorische Natur der Wahrnehmung erhalten bleibt. In schweren Formen wie Halluzinationen fast immer visueller Natur oder Wahnvorstellungen geht diese Einsicht verloren, paranoide Deutungen und Angstzustände können hinzutreten. Illusionen, Halluzinosen und andere psychotische Symptome werden bei PD häufig durch Dosiserhöhungen oder Kombinationsveränderung von Parkinson-Medikamenten oder durch deren Kombination mit anderen zentral wirksamen Substanzen ausgelöst bzw. manifest.

Grundsätzlich können alle Antiparkinson-Medikamentengruppen Halluzinationen und andere psychotische Symptome induzieren oder verschlechtern einschliesslich Levodopa (LD), Dopaminagonisten (DA), MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer, Anticholinergika und Amantadin (Poewe, 2003). Insgesamt ist die medikamentös induzierte Psychose häufiger unter Behandlung mit Dopaminagonisten als unter L-Dopa-Monotherapie zu finden (Weintraub, Morales, Duda, Moberg, & Stern, 2006). Die wesentlichen weiteren Risikofaktoren für eine Psychose bei PD-Patienten sind kognitive Dysfunktion, Demenz und Alter. Eine systematische klinische Anamnese-Erhebung ist daher notwendig, denn die Inzidenz psychotischer Symptome bei der Parkinson-Erkrankung in der klinischen Routine unterschätzt wird (Oertel et al., 2011).

Eine Psychose erweist sich auch als ein wesentlicher Risikofaktor für die Pflegeheimeinweisung von PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. In einer Untersuchung von Goetz & Stebbins (1993) wurden die Risikofaktoren ausgeprägte motorische Symptome, Halluzinationen, Wahnvorstellungen und kognitive Dysfunktion erhoben. Der einzige statistisch signifikante Risikofaktor für die Pflegeheimeinweisung von PD-Patienten war die Angabe von Halluzinationen oder Wahnvorstellungen. Motorische Symptome und kognitive Defizite zeigten keinen Einfluss auf die Pflegeheimeinweisung von PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Dabei gab es keine Risikofaktorensynergie für Halluzinationen, motorische Symptome und kognitive Störung. Da die meisten PD-Patienten nach einer Pflegeheimeinweisung in permanenter Pflege bleiben, ist es umso wichtiger halluzinatorische und wahnhaftige Zustände zu explorieren und behandeln, um einer nicht gewünschten Pflegeheimeinweisung vorzubeugen (Goetz & Stebbins, 1993).

Verhaltensabnormitäten

Weiterhin entwickelt eine Subgruppe von Parkinson-Patienten allerdings unter dopaminerger Ersatztherapie Verhaltensabnormitäten, welche sowohl einen unkontrollierten Medikamentengebrauch, abnorme repetitive, nicht zweckorientierte Verhaltensschablonen als auch eine gestörte Impulskontrolle gegenüber lust- oder belohnungsorientiertem Verhalten beinhalten. Es handelt sich vor allem von pathologischem Glücksspiel,

Hypersexualität, pathologischem Einkaufen, unkontrollierter Nahrungsaufnahme, exzessiven Hobbies oder auch von Ordnungstereotypen. Es bleibt noch unklar, ob diese Verhaltensauffälligkeiten nur in Verbindung mit dopaminergem Medikation bei vorbestehender Vulnerabilität auftreten, oder ob hier primäre pathologische PD-Symptome eine Rolle spielen (Voon & Fox, 2007).

Ausgeprägte Störungen der Impulskontrolle (ICD) führen zu einer starken Vernachlässigung sozialer oder beruflicher Aufgaben und Verantwortungen mit entsprechenden negativen Konsequenzen für soziale Beziehungen und Lebensqualität. Risikofaktoren für die Entwicklung von Impulskontrollstörungen und verwandten abnormen Verhaltensmustern sind ein junges Alter bei Erkrankungsbeginn, Alkohol- oder Medikamentenabusus in der Vorgeschichte, Persönlichkeitsstrukturen, die mit erhöhter Risikobereitschaft und Suche nach Neuem bzw. einer Veränderung einhergehen, sowie eine Behandlung mit dopaminergen Pharmaka. Dabei werden ICDs häufiger mit Dopaminagonisten als mit L-Dopa beobachtet, wohingegen die Symptome mit der gesamten dopaminergen Dosis einschliesslich L-Dopa korrelieren. Es wird angenommen, dass die Impulskontrollstörungen mit einer Dysfunktion der Belohnungssysteme des Gehirns zusammenhängen. Relevante neuroanatomische Strukturen sind die dopaminergen Projektionen des ventralen Tegmentums zum ventralen Striatum und zum limbischen und präfrontalen Kortex (Voon & Fox, 2007).

Kognitive Dysfunktionen

Kognitive Dysfunktionen finden sich bei vielen Patienten bereits zu Beginn der Erkrankung als Defizite in frontal-exekutiven Funktionen mit Einschränkungen der Fähigkeit zum Wechsel zwischen verschiedenen mentalen Konzepten, Perseverationsneigung, Defizite in Handlungsplanung und Wortflüssigkeit, sowie Einschränkungen in Arbeitsgedächtnis und visuo-konstruktiven Fähigkeiten (Foltnie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004). Die Prävalenz eine Demenz zu entwickeln, ist weiterhin um dreimal höher in PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Laut Studienlage entwickeln mehr als 80% der PD-Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Demenz mit einem erhöhten Risiko für Patienten mit vorbestehenden Halluzinosen und einem Akinese-Rigor-Dominanztyp (Aarsland et al.,

2003). Die Entwicklung von einer Demenz hat einen negativen Effekt auf Lebensqualität und Lebenserwartung im Vergleich zu PD-Patienten ohne Demenz (Mayeux, Denaro, & Hemenegildo, 1992). Eine Demenzentwicklung ist mit einer längeren Erkrankungsdauer assoziiert (Aarsland, Tandberg, Larsen, & Cummings, 1996) und hat eine Schlüsselrolle für die Überlebenserwartung mit PD. Die Entwicklung von einer Demenz muss bei der Therapie- und Betreuungsplanung mitbedacht werden (Buter et al., 2008).

Diese Datenlage legt nahe, dass kognitive Störungen neben motorischen Symptomen prädiktive Faktoren für Therapieadhärenz, Patientenzufriedenheit mit der Therapie, Belastungslage der Caregiver, Halluzinationen, Pflegestufe, Pflegeheimweisung und Mortalität darstellen (Aarsland, Larsen, Tandberg, & Laake, 2000; Korczyn, 2001).

Autonome Dysfunktionen

Ein weiteres nicht motorisches PD-Symptomkomplex stellen autonome Dysfunktionen dar. Deren Ursache dürfte die Synukleinpathologie in autonomen Kerngebieten des unteren Hirnstamms wie dem dorsalen Vagus Kern, dem Nucleus ambiguus, Zentren der rostralen ventrolateralen Medulla, des Nucleus raphe caudalis sowie in peripheren sympathischen Efferenzen zum Herzen, ebenso wie in parasympathischen Efferenzen zum Gastrointestinaltrakt liegen (Poewe, 2009a).

Orthostatische Hypotension

Orthostatische Hypotension sowie urogenitale und gastrointestinale Dysfunktion sind die häufigsten Manifestationen der autonomen Dysfunktion der Parkinson-Erkrankung. Klinische Studien beschreiben hohe Prävalenzen vor allem im fortgeschrittenen PD-Stadium mit mehr als zehnjähriger Krankheitsdauer- für orthostatische Hypotension von mindestens 30%, für Blasenfunktionsstörungen von 32% und für chronische Obstipation von 36% (Chaudhuri et al., 2006). Die orthostatische Hypotension bei PD kann asymptomatisch sein. Die symptomatische Hypotension manifestiert sich durch posturale Instabilität, Verschwommensehen, Schwindelgefühl, Schmerzen in Schulter und Nacken sowie durch orthostatische Synkopen. Die symptomatische orthostatische Hypotension ist ein wesentlicher Risikofaktor für Stürze bei PD (Lahrman et al., 2006).

Sensorische Störungen

Sensorische Störungen der Geruchswahrnehmung und der Geruchsdiskrimination sind ein nahezu universelles nicht motorisches PD-Symptom und bei mehr als 90% der Patienten gefunden worden (Regina Katzenschlager & Lees, 2004). Die pathologische Basis für die Hyposmie in PD dürfte in einem frühzeitigen Befall des Bulbus und Tractus olfactorius sowie von Teilen des piriformen Kortex durch die neuronale Synukleinopathie liegen.

Auch das visuelle System ist bei PD sowohl bei der Wahrnehmung visueller Stimuli als auch auf der Ebene der Interpretation betroffen (Hipp, Diederich, Pieria, & Vaillant, 2014). Dazu gehören Störungen der Kontrastsensitivität (Bodis-Wollner et al., 1987), der Farbdiskrimination, der Hell-Dunkel-Adaptation, der visuell-räumlichen und Bewegungswahrnehmung, sowie auch verlängerte VEP-Latenzen und ein abnormes Elektroretinogramm (Price, Feldman, Adelberg, & Kayne, 1992). PD-Patienten zeigen weiterhin eine Dysfunktion der Erkennung von Objekten, Gesichtern und Gesichtsausdruck. Als Risikofaktoren der besonders ausgeprägten Perzeptionsstörungen von negativen Emotionen bei PD-Patienten werden männliches Geschlecht, dominante rechte Hemisphärenpathologie, exekutive Dysfunktion, Apathie, dopaminerge Therapie oder ihre Änderung oder auch tiefe Hirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus genannt (Hipp u. a., 2014). Chronische Störungen des visuellen Systems gelten auch als Risikofaktoren und Vorboten leichter Formen von Halluzinationen aber nicht von komplexen visuellen Halluzinationen (Urwyler et al., 2014).

Weitere autonome Funktionsstörungen

Eine chronische Obstipation kann dem Auftreten klassischer motorischer Symptome bei PD-Patienten vorausgehen. Dagegen manifestieren sich Störungen der Blasenentleerung und sexuelle Funktionsstörungen meistens Jahre nach Beginn der motorischen Symptome. Verschiedene Formen einer gestörten Schlaf-Wach-Regulation sind weiterhin bei bis zu 90% der PD-Patienten vorhanden.

Nicht motorische Symptome werden mit fortschreitender Erkrankung häufiger und dann ein wesentlicher bestimmender Faktor für Progression von Behinderung, Pflegestufe und

Verschlechterung von Lebensqualität. In ihren verschiedenen Kombinationen stellen die nicht motorischen Symptome der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung eine der grössten therapeutischen Herausforderungen im Management der Erkrankung (Oertel et al., 2011).

1.1.5 Subtypen von PD

Die Progression von PD ist nicht einheitlich und kann auf der Grundlage der Symptome in zwei Untergruppen eingeteilt werden: Die eine ist durch Haltungsinstabilität und Gangstörungen gekennzeichnet (Akinese-Rigor-Dominanztyp), die andere durch Tremor. Der Tremor dominante Verlaufstyp hat eine bessere Prognose als der Akinese-Rigor-Dominanztyp. Der Akinese-Rigor-Typ der Parkinson-Krankheit hat den ungünstigsten Verlauf, besonders wenn die sogenannten axialen Symptome wie Gangstörung und Sprachstörung dominieren. Hier treten dann kognitive und emotionale Störungen auch früher auf. Diese Patienten haben im Mittel einen späteren Krankheitsbeginn als die Patienten mit Tremor dominantem PD-Typ (Jankovic & Stacy, 2007).

1.1.6 Verlauf und Prognose der Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung zeigt allgemein einen langsam progredienten Verlauf und wird nach Schweregrad in fünf klinische Stadien nach Hoehn und Yahr eingeteilt (Hoehn & Yahr, 1967). Die Krankheitsdynamik ist individuell unterschiedlich und nicht linear. Neuere Studien unterscheiden nach dem Schweregrad im On- bzw. Off-Stadium. Die Schweregrade im On-Stadium liegen in der Regel um zwei Stadien niedriger als in den Off-Stadien.

Als Prognosefaktor im frühen PD-Stadium ist das Patientenalter von Bedeutung. PD-Erkrankungen, die vor dem 40. Lebensjahr auftreten, werden als früh beginnend bezeichnet. Juvenile Parkinson-Erkrankungen beginnen wiederum vor dem 21. Lebensjahr.

In der Mitte des vergangenen Jahrhunderts lag die Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei 9,42 Jahren (Hoehn & Yahr, 1967). Durch die Verlängerung der Lebenserwartung und die Verbesserung der Therapie wird geschätzt, dass ein Patient mit dem aktuellen mittleren

Erkrankungsalter bei Erstdiagnose von 63 Jahren eine mittlere Lebenserwartung von 20 Jahren hat (Kurtzke, Flaten, & Murphy, 1991).

Studien mit Prävalenzdaten wichtiger PD-Symptome zeigen deren Abhängigkeit von Lebensalter und Krankheitsdauer. So entwickeln jüngere Patienten mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit Dyskinesien und motorische Fluktuationen, neuropsychiatrische Symptome, autonome Symptome und Schlafstörungen. Patienten mit einem frühen PD-Beginn sind assoziiert mit dem Erhalt kognitiver Funktionen im Vergleich zu Patienten mit einem späten PD-Beginn. Bei einer langsamen Progression der Erkrankung haben Young-onset-Patienten eine bessere Lebenserwartung. Der Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsverlauf zeigt einen exponentiellen Charakter. Umgekehrt lässt sich daraus schliessen, dass ein früherer Beginn mit einer günstigeren Prognose verbunden ist. (Schrag, Ben-Shlomo, Brown, Marsden, & Quinn, 1998).

Retrospektive pathologische Studien zeigen, dass sich der Todeszeitpunkt von Patienten mit frühem und spätem Beginn nicht wesentlich unterscheidet. Die charakteristischen für eine fortgeschrittene PD-Erkrankung häufigen Stürze, visuelle Halluzinationen, kognitive Störung und Heimunterbringung werden von Patienten mit frühem und spätem PD-Beginn im Mittel 2-5 Jahre vor dem Todeszeitpunkt erreicht und reflektieren ihn genauer im Vergleich zum Patientenalter. Visuelle Halluzinationen wurden ungefähr fünf Jahre vor Todeszeitpunkt berichtet und sind oft erste Anzeichen von fortgeschrittenem PD-Stadium. Die Latenz zwischen PD-Beginn und Auftreten von den typischen Merkmalen eines fortgeschrittenen PD-Stadiums wird signifikant beeinflusst von Erkrankungsalter und Gesamtdauer der Parkinson-Erkrankung. Die Symptome vom fortgeschrittenen PD entwickeln sich ähnlich unabhängig vom Erkrankungsalter und führen zu einem gemeinsamen pathologischen Endkorrelaten (Kempster, O'Sullivan, Holton, Revesz, & Lees, 2010).

Häufige Stürze, visuelle Halluzinationen, kognitive Störung und Heimunterbringung werden mit einem hohen Lewy-body-Score und bei Patienten mit Demenz mit signifikant mehr Alzheimer Amyloid- β -Plaques assoziiert. Die klinisch-pathologischen Befunde beim fortgeschrittenen PD unterstützen ein Staging-System nach rostraler Ausbreitung und

Ausprägung der Lewy-body-Pathologie (Braak et al., 2002), auch wenn andere pathologische Prozesse eine synergistische Rolle für die Entstehung kognitiver Defizite spielen können. Folglich sprechen visuelle Halluzinationen, häufige Stürze und frühe kognitive Defizite zum Beispiel gegen einen Behandlungsversuch mit tiefer Hirnstimulation (DBS) oder mit zell-basierten Therapien mit Einfluss auf das nigrostriatale dopaminerge System, auch wenn es sich um relativ junge PD-Patienten handelt.

Die Kenntnis vom globalen Erkrankungsverlauf skizziert in Abbildung 4 (Wolters, Lees, Volkmann, van Laar, & Hovestadt, 2008) legt eine fundierte pharmakologische Strategie nahe, adaptiert an individuellen PD-Beginn, PD-Progression, Symptomkomplex und daraus resultierende Prognose (Kempster et al., 2007; Kempster, O’Sullivan, Holton, Revesz, & Lees, 2010).

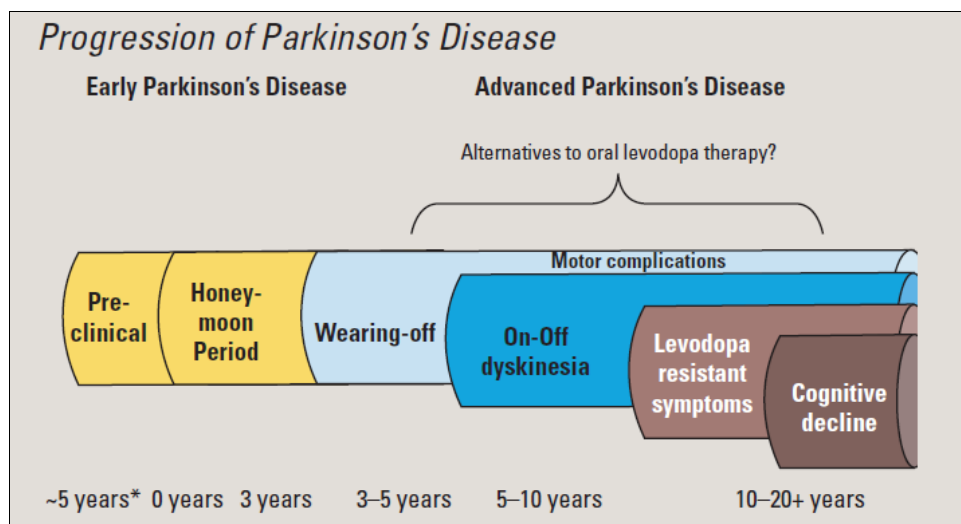


Abb. 4: PD-Erkrankungsverlauf

Quelle: Volkmann et al., 2008

1.2 Grundprinzipien der Behandlung vom Parkinson-Syndrom

1.2.1 Therapieziele

PD darf bisher nicht verhindert und das Fortschreiten der Erkrankung nicht verlangsamt werden. Die Symptome können jedoch gemildert und das Auftreten weiterer Symptome hinausgezögert werden. Die Therapie sollte rechtzeitig beginnen, altersgerecht und effizient

sein. Wichtigste Therapieziele sind die Besserung oder vorübergehende Behebung motorischer Symptome und die Linderung nicht motorischer Symptome, um die Autonomie der Patienten zu bewahren und deren Lebensqualität zu verbessern. Dabei gilt es, die Nebenwirkungen sowie die motorischen und nicht motorischen Komplikationen einer medikamentösen Therapie zu beachten und nach Möglichkeit zu vermeiden (Oertel et al., 2011).

Die Therapie der Parkinson-Erkrankung wird unermüdlich verbessert und vertieft, trotzdem bleibt PD eine unheilbare progressive neurodegenerative Erkrankung. Die in klinischen Studien benutzten Messinstrumente der PD-Progression wie zum Beispiel das Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) der Movement Disorder Society fokussieren soweit auf die Untersuchung fortschreitender motorischer Kardinalsymptome wie Bradykinese, Rigor und Tremor. Allerdings ist die Progression der globalen PD-Funktionseinschränkung durch zusätzliche Faktoren beeinflusst, die über die progressive nigrostriatale Denervation hinausgehen und zu fortschreitender Verschlechterung motorischer Kardinalsymptome führen. Progressive pathologische Veränderungen von zentralen extranigralen Gehirnarealen und auch Veränderungen des peripheren autonomen Nervensystems tragen zum suboptimalen Levodopa-Ansprechen motorischer Symptome wie posturale Instabilität, Freezing, Stürze und auch nicht motorischer Symptome bei. Zusätzlich zeigen die Therapie induzierten motorischen Komplikationen einen Impakt auf die globale PD-Funktionseinschränkung.

Obwohl die Ursachen der klinischen PD-Progression nach aktuellem wissenschaftlichen Konsensus multidimensional und dazu auch altersabhängig sind, besteht momentan keine Einigkeit darüber, wie die klinischen Hauptmerkmale der fortschreitenden globalen PD-Funktionseinschränkung am besten und sinnvollsten in klinische Studien zu implementieren sind. Notwendig werden zuverlässige Biomarker fortschreitender neurodegenerativer Vorgänge, welche die globale PD-Funktionseinschränkung im Krankheitsverlauf reflektieren (Poewe, 2009a).

1.2.2 Behandlungsoptionen

Die Behandlung von PD bleibt hauptsächlich symptomatisch, auch wenn neuere Erkenntnisse von Rasagilin-Studien (ADAGIO-Studie) einen krankheitsmodifizierenden Effekt besonders im PD-Frühstadium postulieren (Olanow & Rascol, 2008). Die Therapie richtet sich nach folgenden Grundprinzipien (Diener, 2012; Giladi, 2008):

- Pharmakologische Therapie mit L-Dopa in verschiedenen Präparationen oral oder mit Duodopa-Pumpe, Dopaminagonisten oral oder mit Apomorphin-Pumpe, MAO-B-Hemmern, NMDA-Antagonisten
- Chirurgische Behandlung durch tiefe Hirnstimulation von Nucleus subthalamicus, Globus pallidus internus, Nucleus ventralis intermedius
- Pharmakologische Behandlung der nicht motorischen Komplikationen und Komorbiditäten von PD (Chaudhuri et al., 2006; Chaudhuri & Schapira, 2009)
- Physiotherapeutische, psychologische und soziale Unterstützung von Patienten und deren Betreuern- spezielle psychotherapeutische und psychoedukative Verfahren, Krankengymnastik, Logopädie, diätetische Massnahmen.

1.2.2.1 Pharmakologische Therapie mit Levodopa und Dopaminagonisten

Die aktuelle pharmakologische Therapie der Parkinson-Erkrankung adressiert die Wiederherstellung der striatalen dopaminergen Signalkaskade. Am besten wird das erreicht durch die Erhöhung des Dopaminangebots mit oraler Levodopa-Gabe, durch direkte Stimulation der Dopamin-Rezeptoren (DR) mit Dopaminagonisten oder durch Reuptake-Inhibition von endogenem Dopamin (Wolters et al., 2008). Eine pharmakologische Substitution des striatalen Dopaminmangels ist das wesentlichste Korrelat der motorischen PD-Kardinalsymptome (Oertel et al., 2011). Die ZNS-gängige Dopaminvorstufe L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) in Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor ist eine der wichtigsten pharmakologischen Therapieoptionen für PD als symptomatische Monotherapie und in Kombination bei motorischen Komplikationen (Fox et al., 2011).

Die dopaminerge nigrostriatale Synapse

Die Wirkung von Dopamin wird im Striatum über vorwiegend postsynaptisch lokalisierte D1- und D2-Rezeptoren vermittelt. Fünf Rezeptorsubtypen, die entsprechend ihren pharmakologischen Eigenschaften in D1-ähnliche (D1, D5) und D2-ähnliche (D2, D3, D4) Rezeptoren unterteilt werden, konnten molekularbiologisch unterschieden werden (Gingrich & Caron, 1993). Die Wiederaufnahme von Dopamin in die präsynaptischen Nervenendigungen und die konsekutive Inaktivierung erfolgt über den hochaffinen Dopamin-Transporter. Weiterhin wird Dopamin enzymatisch durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und die vorwiegend glial lokalisierte Monoaminoxidase B (MAO-B) abgebaut. Im Rahmen der medikamentösen Therapie werden die Dopamin-Vorläuferstufe Levodopa in Kombination mit einem Hemmer der aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC), die Dopaminagonisten und die Hemmer von Dopamin abbauenden Enzymen MAO-B und COMT eingesetzt. Nicht dopaminetische Mechanismen werden durch den NMDA-Rezeptorblocker Amantadin und Anticholinergika bedient (Oertel et al., 2011). Mehr als 95% von Levodopa wird von der weit verbreiteten extrazerebralen aromatischen AADC überwiegend beim First pass abgebaut, da die Leber reich an Decarboxylase ist. Ein kleiner Teil wird zu 3-O-Methyldopa methyliert, die wegen ihrer langen Halbwertszeit in der ZNS akkumuliert. Ein grosser Teil wird in Dopamin umgebaut, das wiederum zu einem kleinen Teil zu Norepinephrin und Epinephrin (Adrenalin) metabolisiert wird (U.S. National Library of Medicine, n.d.).

Synthesiertes Dopamin wird in synaptischen Vesikeln akkumuliert und zu extrazellulärer Abgabe bereitgestellt. Nach Freisetzung und Rezeptoraktivierung wird Dopamin einer Dilution durch Diffusion unterzogen und metabolisiert. Die Biotransformation von Dopamin verläuft rapide zu den Hauptmetaboliten 3-4-Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) durch das Enzym MAO und zu 3-Methoxytyramin (3MT) durch das Enzym COMT. 3MT wird weiterhin jeweils zu unterschiedlichem Anteil von MAO und COMT zu 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylethylsäure (Homovanillinsäure/HVA) metabolisiert (Molinoff & Axelrod, 1971). Abbildung 5 stellt die dopaminerge nigrostriatale Synapse schematisch dar:

Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten und Caregivern und auf die Patienten-Pflegestufe. Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von motorischen Komplikationen sind junges Erkrankungsalter, tägliche Levodopa-Dosis und Dauer der Levodopa-Therapie (Grandas et al., 1992).

Pharmakokinetisch weist Levodopa eine kurze plasmatische Halbwertszeit auf, die zu striatalen Spiegelfluktuationen führt. Da der striatale Dopaminspiegel von der peripheren Levodopakonzentration abhängt, entspricht dies einer pulsatilen, nicht-physiologischen striatalen Rezeptorstimulation postsynaptischer Neuronen. Letzte wird als Ursache für die klinischen Wirkungsfluktuationen angesehen (Grandas et al., 1992; Schrag & Quinn, 2000; Fabrizio Stocchi & Olanow, 2004). Die Gabe von intermittierenden Dosen von kurz wirksamen LD-Formulierungen mit einer relativ kurzen Halbwertszeit von ca. 50 min und 1,5 h in Kombination mit Carbidopa resultiert in grossen und unkontrollierten Oszillationen in striatalen Dopaminlevels. Solche Oszillationen werden ausgeprägter mit PD-Progression und Verlust von striatalen Dopaminspeichern, die unvermeidliche plasmatische Fluktuationen der oralen LD-Plasmakonzentration normalerweise puffern können (Olanow, Obeso, & Stocchi, 2006).

Nigrale dopaminerge Neurone feuern tonisch bei einer konstanten Rate von ca. 4 Zyklen/sek. Diese Hintergrundversorgung wird durch phasische Peaks unterbrochen, die ihrerseits durch unerwartete oder Belohnungsstimuli wie zum Beispiel Nahrung hervorgerufen werden (Nilsson et al., 1998). Die Neurotransmittermenge reflektiert die neuronale Feuerungsrate und ist für striatale Dopaminkonzentrationen physiologisch relativ klein, so dass nigrostriatale Synapsen kleinen und stabilen Konzentrationen ihres verwandten Neurotransmitters exponiert werden (Wolters et al., 2008).

Mit der fortschreitenden Denervation der nigrostriatalen dopaminergen Neurone wird die Halbwertszeit des striatalen von exogener L-Dopa produzierten Dopamins immer kürzer. Diese relative Veränderung der Dopaminkonzentration verlangt eine höhere Amplitude als die physiologische. Im Anfangsstadium der Parkinson-Erkrankung bleibt die variable Verfügbarkeit der oralen LD-Medikation meistens unbemerkt, und die Patienten profitieren von der Therapie. Dieses stabile Therapieansprechen reflektiert die Kapazität der

dopaminergen Restneurone, exogene L-Dopa in langanhaltende motorische Antwort zu transformieren (Wolters et al., 2008).

Die pharmakokinetischen Levodopa-Eigenschaften werden im Therapieverlauf klinisch immer wichtiger, und die LD-Halbwertszeit von 90 min limitiert die Dauer der motorischen Antwort. Ausser der Bluthirnschranke beeinflussen viele periphere Faktoren die Konzentrationen der plasmatisch zirkulierenden L-Dopa. Die unerwünschte Decarboxylierung in Darm, Leber und extrazerebralen Kapillaren wird durch Decarboxylase-Inhibitoren vermindert. Andere periphere Faktoren wie physische Absorptionsbarrieren durch Nahrung, Infektion mit *Helicobacter pylori*, individuelle Unterschiede in Darmmotilität und Magenazidität, Absorptionvorteile in der Darmwand für neutrale Aminosäuren aus der Nahrung und für Dopa-Metabolite aus der Darmflora können durch eine parenterale Applikation eliminiert werden. Eine viel bessere Kontrolle über plasmatische LD-Konzentrationen wird möglich (Nutt, Woodward, Hammerstad, Carter, & Anderson, 1984).

Wenn die Anzahl der Dopamin produzierenden nigralen Neurone von ca. 50% bei Symptombeginn auf weniger als 20% sinkt, geht die Pufferungs- und Transformationskapazität des Gehirns verloren. Dopamin kann nicht mehr pulsatil abgegeben werden, und die medialen Neurone des Striatums werden immer mehr unphysiologischen Dopaminmengen exponiert. Die physiologisch kontinuierliche Exposition dopaminerger Rezeptoren des Striatums zu Dopamin wird durch pathologisch hohe oder niedrige Dopaminkonzentrationen verdrängt. Diese pulsatile Stimulation dopaminerger Rezeptoren resultiert in weiterer Destabilisierung der Basalganglienschleifen, die in PD-Patienten schon pathologisch verändert sind (Calabresi, Di Filippo, Ghiglieri, & Picconi, 2008; Olanow et al., 2006; Fabrizio Stocchi, Tagliati, & Olanow, 2008).

Therapiekomplicationen bei L-Dopa sind folglich vor allem Dyskinesien und wearing-off (Rascol et al., 2006). Gegen eine diskutierte neurodegenerative Levodopa-Toxizität auf Substantia nigra spricht substantielle Datenevidenz (Rajput, 2001). Dyskinesien kommen ausschliesslich bei Patienten auf Levodopa mit einem Zusammenhang zwischen Dyskinesie und Levodopa-Dosis. Dabei besteht ein Zeitfenster zwischen LD-Therapiebeginn und

Entwicklung von motorischen Komplikationen- dieser Effekt steht in wahrscheinlichem Zusammenhang mit dem Ausmass der dopaminergen Denervation (Antonini & Odin, 2009).

Die kurze Halbwertszeit und die irreguläre Absorption von L-Dopa bedingen die physiologisch pulsatile dopaminerge Stimulation und machen die intermittierenden Therapiestrategien immer ineffektiver im PD-Verlauf, besonders wenn motorische Komplikationen die Lebensqualität der Patienten zusätzlich verschlechtern. Die Entwicklung von Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen bei Langzeitanwendung von Levodopa führt zur adjuvanten Addition von Dopaminagonisten (DAs), Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMTIs) oder Monoaminoxidase-Typ B-Inhibitoren (MAOBIs) mit einer Überlegenheit der DAs in der Reduktion der Levodopa-Dosis, der Medikamenten-off-Zeit und des UPDRS-Score. Durch eine provisorische Umstellung der oralen Medikation oder auch Addition von MAO-B-Inhibitoren oder COMT-Inhibitoren kann gelegentlich eine Verlängerung der On-Zeit bis zu einer Stunde erreicht werden. Die dopaminerge Therapie mit DAs wird als Monotherapie besonders bei jüngeren Patienten und als Add-on-Therapie bei älteren PD-Patienten angewendet. (Stowe et al., 2010).

Pharmakologische Therapie mit Dopaminrezeptoragonisten

Derivate und Formulierungen

Die Dopaminagonisten in der PD-Therapie werden in Ergot- und Non-Ergot-Derivate unterteilt. Die Non-Ergot-Derivate sind Mittel der ersten Wahl und umfassen die oralen Substanzen Piribedil, Pramipexol (Standard- und retardierte Freisetzungsform) und Ropinirol (Standard- und retardierte Freisetzungsform), das transdermal applizierbare Rotigotin, sowie das parenteral zu verabreichende Apomorphin. Ergot-DAs wie Bromocriptin, Cabergolin, α -Dihydroergocriptin, Lisurid und Pergolid sind wegen ihres Nebenwirkungsprofils Mittel der zweiten Wahl (Oertel et al., 2011).

Die pharmakologische Therapie mit Dopaminagonisten ist in verschiedenen Applikationsformen möglich und sollte im Verlauf individuell angepasst werden. Orale DA-Retardpräparationen wie Pramipexol und Ropinirol zur täglichen Einmalgabe verbessern die Patienten-Compliance und zeigen eine mit dem unretardierten Präparat

äquivalente Bioverfügbarkeit, vergleichbare Verträglichkeit und Wirksamkeit auf motorische Symptome (Hauser et al., 2010). Aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung können eine morgendliche und nächtliche Akinese, oder auch eine nächtliche Harndrangproblematik gebessert werden (Oertel et al., 2011). Zur einmal täglichen konstanten transdermalen Pflasterapplikation wird Rotigotin in der PD-Therapie eingesetzt, die sich durch eine kontinuierliche Wirkung, gute Steuerbarkeit und eine kurze Halbwertszeit von 5-7 Stunden auszeichnet, die dazu nahrungs- und resorptionsunabhängig erfolgt. Die Therapieadhärenz wird hier bei 10-15% der Patienten durch lokal begrenzte reversible Reizungen an Applikationsstelle beeinflusst und führt in 5% zu Therapieabbruch (Lloret & Rascol, 2009).

Dopaminagonisten versus Levodopa

Dopaminagonisten müssen nicht wie LD enzymatisch in eine wirksame Form umgewandelt werden und sind somit direkt sowohl zentral durch Stimulation von striatalen D2- und D3-Dopaminrezeptoren, als auch peripher wirksam. PD-Patienten mit einer DA-Monotherapie entwickeln seltener Dyskinesien, Dystonien und motorische Komplikationen als Levodopa behandelte Patienten, dafür erfahren sie mehr nicht-motorische Nebenwirkungen, die signifikant häufiger zu Therapieabbruch führen im Vergleich zu LD-Patienten (Stowe et al., 2010). Im Spätstadium können DAs bei Patienten mit kognitiver Einschränkung oder Demenz das Auftreten von Halluzinationen fördern oder bereits bestehende Halluzinationen verstärken und verlangen daher eine individuelle Therapieanpassung (Rascol et al., 2006).

Bei einer initialen LD-Monotherapie treten Dyskinesien viel früher auf als bei einer initialen DA-Monotherapie, die einen Dyskinesie freien Intervall von durchschnittlich 3-5 Jahren bietet, gefolgt von der Kombinationstherapie von Dopaminagonisten und L-Dopa (Rascol et al., 2006). Nach 5-10 Jahren erfordert die Behandlung der meisten PD-Patienten jedoch die LD-Gabe, um eine ausreichende symptomatische Wirkung zu erzielen. Nach LD-Einsatz treten Dyskinesien in ähnlicher Latenz und Häufigkeit auf wie bei initialer LD-Behandlung. Die Lebensqualität der Patienten in den ersten vier Jahren nach PD-Beginn mit initialer LD-Monotherapie und initialer DA-Monotherapie wird laut Studien ähnlich eingestuft (Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, 2009; Rascol et al., 2006).

Die Therapie mit Levodopa und Dopaminagonisten zeigt neben motorische auch autonome Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotonie und gastrointestinale Störungen in Form von Übelkeit und Brechreiz. Weitere Nebenwirkungen von LD und DAs sind neuropsychiatrischer Natur und umfassen eine exzessive Tagesmüdigkeit, Dopamin induzierte Psychose, komplexe stereotype Tätigkeiten, sowie das dopaminerge Dysregulationssyndrom (Lang & Lees, 2002).

Kontinuierliche dopaminerge Stimulation - Therapieoptionen

Korrekte Bewegungssequenzen benötigen physiologisch die kontinuierliche striatale Rezeptorstimulation durch tonische Transmitterfreigabe dopaminerge Neuronen der Substantia nigra pars compacta (Fabrizio Stocchi, 2008). Steady-state-Blutkonzentrationen von L-Dopa zur Reduktion motorischer Komplikationen sind notwendig und legen Therapieoptionen der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation nahe (Wolters et al., 2008).

Die pulsatile Stimulation dopaminerge Rezeptoren mit oralen Antiparkinsonika mag laut Studien Downstream-Veränderungen in Proteinen und Genen induzieren, die eine veränderte striatale Antwort mit Entwicklung von motorischen Komplikationen nach sich zieht (Olanow et al., 2006). Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen abnormalen 3MT-Levels und Nebenwirkungen der L-DOPA-Therapie mit der relevanten Beobachtung, dass 3MT-Konzentrationen im Putamen von PD-Patienten mit L-Dopa induzierten Dyskinesien signifikant erhöht sind (Rajput et al., 2004). Chronische intermittierende Stimulation von normal tonisch aktiven dopaminergen Rezeptoren führt zu alternierenden Zellsignalen in medialen dopaminergen Neuronen des Striatums (Jenner, 2004; Thanvi, Lo, & Robinson, 2007). Diese Hypothese hat zu einem Paradigmenshift in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung geführt mit dem Ziel, motorische Komplikationen durch kontinuierliche dopaminerge Stimulation zu minimieren (Fabrizio Stocchi & Olanow, 2004; Wolters et al., 2008). Eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation verbessert motorische Symptome sowie Schlafstörungen und Müdigkeit, und vermindert das Risiko für gastrointestinale Dysfunktion, Psychose und Verhaltensstörungen (Olanow et al., 2006).

Kontinuierliche Levodopa-Infusionstherapie

Bei Patienten im fortgeschrittenen PD-Stadium mit nicht mehr zu beherrschenden Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien wird die intraduodenale bzw. intrajejunale Infusionstherapie mit L-Dopa angewendet (Wolters et al., 2008). Die wichtigste Bedingung für diese Therapieoption ist das Ansprechen der Symptome auf Levodopa. Behandelnde Neurologen wenden die LD-Infusionstherapie für die klinisch gut bekannte Wirksamkeit von L-Dopa/Carbidopa auch als Monotherapie an. Weiterhin ist diese Therapieoption wertvoll als Alternative zu DBS wegen Komorbiditäten und zu einer kontinuierlichen Apomorphin-Therapie wegen subjektiven Schwierigkeiten mit subkutanen Injektionen, Übelkeit und in seltenen Fällen hämolytischer Anämie (Nilsson et al., 1998). Die Therapie besteht in der kontinuierlichen Infusion von konzentriertem Levodopa-Carbidopa-Gel (Duodopa) direkt ins Duodenum mittels kleiner subkutaner Kanüle und portabler Minipumpe. Die Implantation geschieht als einmaligen chirurgischen Eingriff.

Die kontinuierliche intraduodenale Infusion von Levodopa als Monotherapie zeigt sich in Studien als eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit motorischen Komplikationen. Patienten berichten über verbesserte motorische Funktion und Lebensqualität und schätzen eine Applikationsart ohne strikte Medikamentenzeiten und das leichte Handling (Antonini & Tolosa, 2009). Trotz positiver Wirkung auf refraktäre motorische Fluktuationen und der Reduktion von Off-Zeit vermag die enterale Infusion die Funktion eines normal funktionierenden dopaminergen Gehirns nicht ersetzen. Eine Verkürzung der motorischen Antwort auf LD im Therapieverlauf kann durch Toleranzentwicklung erklärt werden, die bei einer ununterbrochenen kontinuierlichen Applikation den potentiellen Nachteil von Entwicklung refraktärer Off-Perioden assoziiert mit schwerer Immobilität und Hyperpyrexie mit sich bringt.

Bei Patienten mit motorischen Fluktuationen sind weiterhin Nahrungsproteine wichtige Konkurrenten der intraduodenalen L-Dopa an der Blut-Hirn-Schranke und limitieren womöglich den motorischen Langzeiterfolg dieser Therapieoption trotz konstanter Plasma-LD-Konzentrationen (Hardie, Malcolm, Lees, Stern, & Allen, 1986). Hoher Proteinanteil in der Nahrung oder orale Phenylalanin, Leucin oder Isoleucin machten den therapeutischen

Effekt von LD-Infusionen in Studien rückgängig ohne Reduktion der LD-Plasmakonzentrationen. Nahrungsaufnahme generell reduziert die plasmatischen L-Dopa-Peaks um 29% und verzögert die LD-Absorption um 34 min (Nutt et al., 1984).

Unerwünschte Nebenwirkungen der duodenalen Levodopa-Therapie sind transiente Infektionen der Gastrostoma postoperativ oder auch postoperative Peritonitis, dermatologische Probleme und Infektionen der perkutanen Eingangsstelle mit Fieber und Peritonealzeichen. Wegen Infusionskomplikationen wird häufiger eine Gastroskopie durchgeführt. Röntgenkontrollen sind bei vielen Patienten notwendig, um die Schlauchposition zu überprüfen. Dies ist der Fall bei erschwerten Implantationsverhältnissen im Duodenum, Schlauchdislokation vom Duodenum in den Magen, Schlauchobstruktion oder Schlauchperforation, die dann einen erneuten chirurgischen Eingriff mit Schlauchaustausch nötig machen (Antonini et al., 2007; van Laar, Postma, & Drent, 2010). Diese klinischen Prozeduren setzen eine komplexe Logistik und konzentrierte klinische Expertise voraus. Die Infusionstherapie verlangt Adjustierungen wegen vermehrten transienten Halluzinosen oder Dyskinesie.

Wichtigste Gründe für einen Abbruch der intraduodenalen Levodopa-Therapie sind laut Studienlage ungenügende Wirksamkeit, Probleme und Komplikationen verbunden mit dem Infusionsschlauch und das Handling der Pumpe. Schwere Halluzinationen können Grund für Therapieabbruch sein, genauso wie die Entwicklung einer Demenz, die das Handhaben des Infusionssystems für den Patienten unmöglich macht (Nilsson et al., 1998; van Laar et al., 2010). Die Anwendung der Levodopa-Infusionstherapie wird in der klinischen Praxis von Produktkosten und Compliance mit der PEG-Operation limitiert (Antonini & Odin, 2009).

Obwohl Levodopa weiterhin der Goldstandard für symptomatische Wirksamkeit gegen kardinale motorische Aspekte der Erkrankung darstellt, wird deren Anwendung mit potentiell behindernden motorischen Komplikationen verbunden. Krankheitsdauer und hohe tägliche LD-Dosis wurden mit motorischen Komplikationen assoziiert im Unterschied zur Krankheitsdauer zu Beginn der Levodopa-Therapie. Die mediane Zeit zwischen

Therapiebeginn und Entwicklung motorischer Fluktuationen und Dyskinesien bei LD-naiven Patienten wird im Median mit 6 Monaten bestimmt (Cilia et al., 2014).

Nicht zuletzt sprechen axiale motorische Symptome wie Gangstörungen, posturale Instabilität und nicht-motorische Symptome wie Dysarthrie, Dysphagie, Schmerz, Diplopie und Inkontinenz nicht auf Dopaminersatztherapie an und stehen wahrscheinlich mit der Degeneration von nicht-dopaminergen Neuronen in Verbindung. Nicht-motorische Symptome wie Stimmungsschwankungen, Angststörung, Konzentrationsstörung, Müdigkeit, Hyperhidrose, dermatologische oder Kontinenzbeschwerden beeinflussen im fortgeschrittenen PD-Stadium die Pflegesituation der Patienten (Fabbrini, Brotchie, Grandas, Nomoto, & Goetz, 2007; Marsden, Parkes, & Quinn, 1981; Obeso et al., 1989).

Kontinuierliche Apomorphin-Infusionstherapie

Durch eine kontinuierliche Infusion von dopaminergen Medikamenten wird eine konstante Plasmakonzentration erreicht, die zu einer besseren Kontrolle von motorischen Komplikationen im fortgeschrittenen PD-Stadium führen kann. Das Vermeiden von Plasmafluktuationen vermindert Dyskinesien, da eine pulsatile Stimulation auch einen möglichen Kofaktor für deren Entwicklung sein könnte (Calabresi et al., 2008; Fahn S, 1999; Stowe et al., 2008). Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusionstherapie (csAI) ist eine etablierte Therapieoption für PD-Patienten mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, die einer tiefen Hirnstimulation nicht untergehen dürfen oder wollen. csAI wird in Kapitel 1.3 detailliert vorgestellt.

1.2.2.2 Chirurgische Behandlung durch tiefe Hirnstimulation

Ein gutes Levodopa-Ansprechen als Selektionskriterium gilt auch für Patienten mit tiefer Hirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus. Hochfrequente DBS des Nucleus subthalamicus durch chirurgische Implantation von Elektroden ins Zielareal des Gehirns und deren Verbindung mit internem Pulsgenerator implantiert meistens im Thoraxgebiet ist die prävalente chirurgische Therapie zur Verbesserung motorischer Symptome und Dyskinesien im fortgeschrittenen PD-Stadium (Wolters et al., 2008).

DBS hinterlässt keine destruktiven Gehirnläsionen, und die Stimulatoreigenschaften können postoperativ telemetrisch adjustiert werden, um den Therapieeffekt zu verbessern, Nebenwirkungen zu reduzieren und DBS an den Krankheitsverlauf zu adaptieren. Zusätzlich ist DBS prinzipiell reversibel als Therapieoption und schliesst somit andere Therapien mit Integrität der Basalganglienkreise nicht aus.

Der genaue zelluläre Mechanismus von DBS ist noch unbekannt, obwohl schon einige Hypothesen postuliert wurden. DBS imitiert reversibel den Effekt von einer Läsion hyperaktiver STN- und interner Pallidum-Areale (GPi) oder von einer hochfrequenten Stimulation dieser Gehirnareale und reduziert so die Verbreitung abnormaler neuronaler Aktivität von den Basalganglien zu den motorischen Gebieten in Kortex und Hirnstamm. Es wird vermutet, dass diese abnormale neuronale Aktivität mit der normalen motorischen Kontrolle interferiert (Wolters et al., 2008).

DBS verbessert bei gut ausgewählten Patienten signifikant motorische Symptome der Off-Zeit (bis 76%), Dyskinesien (81% Reduktion in AIMS-Score), Lebensqualität und macht Reduktion von Komedikation möglich (LD-Dosisreduktion mehr als 60% nach 12 Therapie-Monaten) (Weaver, Follett, & Stern, 2009). Die häufigsten ernstzunehmenden Nebenwirkungen sind perioperative intrakranielle Blutungen (3,9%), Durchgangssyndrom, signifikante Verschlechterung neuropsychiatrischer Parameter, Apathie, Depression, Suizidgedanken oder (Hypo)manie, Psychose (Kleiner-Fisman et al., 2006). Laut Studien leiden mindestens 50% der Patienten mit STN-DBS an Apathie und Verhaltensstörungen (Alegret et al., 2004; Weaver et al., 2009). Die häufigsten Ursachen für den Misserfolg der DBS-Therapie sind eine unglückliche chirurgische Implantation, inadäquate Programmierung und nicht zuletzt ein suboptimal selektiertes Patientenkollektiv (Okun, Tagliati, & Pourfar, 2005).

Einschlusskriterien für tiefe Hirnstimulation sind sehr gutes Levodopa-Ansprechen, motorische Fluktuationen, Dyskinesie oder Tremor, wenige oder keine axialen motorischen Symptome. Ausschlusskriterien sind kognitive Störung und schwere psychiatrische Erkrankung, darunter auch akute Psychose, schwere Depression und Demenz. Der Allgemeinzustand des Patienten muss eine chirurgische Intervention erlauben, und die

Kooperation des Patienten während einer längeren Wachoperation muss gegeben sein (Welter et al., 2002).

Laut Studien profitieren ältere PD-Patienten >70 Jahre weniger von DBS wegen verzögerter funktioneller Rehabilitation und erhöhtem Risiko für kognitive Verschlechterung postoperativ (Antonini et al., 2011). Retrospektive Studien zeigen eine postoperative Verschlechterung von axialen Symptomen wie Gang und Gleichgewicht bei Patienten >70 Jahre alt, die in 25% der Fälle zu Heimeinweisung geführt haben (Russmann et al., 2004). Diese Konditionen führen zum Ausschluss einer Grosszahl von PD-Patienten von der DBS-Therapie.

Die tiefe Hirnstimulation wird von jüngeren Patienten präferiert bedingt durch die psychosoziale Belastung von noch berufstätigen Young-onset-Patienten. Relativ milde motorische Symptome können hier zu Stigmatisierung des PD-Patienten führen bis hin zu Reduktion seiner sozialen Partizipation und ADLs (*activities of daily living*). Obwohl die Levodopa-Infusionstherapie bei diesen Patienten klinisch effektiv sein kann, wird DBS normalerweise bevorzugt, weil das komplett implantierte Gerät kosmetisch akzeptabler ist, weniger Pflege verlangt und kompatibel mit einem „fast normalen“ Lebensstil ist, wenn motorische Symptome der Erkrankung dadurch beherrscht werden. Andere Patienten können Angst vor den Risiken einer Hirnoperation haben und weniger invasive Behandlungsoptionen vorziehen (Wolters et al., 2008).

1.2.3 Algorithmus der PD-Interventionen

Eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse mit Abklärung der Pros und Contras sollte in einem offenen multidisziplinären Gespräch mit dem Patienten geschehen unter Einbeziehung von Neurologen spezialisiert in Bewegungsstörungen, Neurochirurgen, Neuropsychologen, Psychiatern, Physiotherapeuten und Sozialarbeitern. Weil keine der aktuellen Therapieoptionen eine Heilung der Parkinson-Erkrankung anbietet, sondern als Aufgabe die Verbesserung der Lebensqualität hat, sollte hier die individuelle Patientenpräferenz akzeptiert werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Die Individualisierung von therapeutischen Entscheidungen ist somit der Schlüssel zu einem optimalen klinischen Ergebnis. Bei PD-Patienten mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen

im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, die einer tiefen Hirnstimulation nicht untergehen dürfen oder wollen, können kontinuierliche Infusionstherapien angewendet werden wie die duodenale Levodopa-Therapie und die kontinuierliche subkutane Applikation vom Dopaminagonisten Apomorphin, um schnell eine optimale klinische Wirkung zu erreichen bei unterschiedlicher Ausprägung und Ausbreitung der Nebenwirkungen dieser Therapieoptionen (Wolters et al., 2008). Abbildung 6 bietet einen Algorithmus individualisierter Interventionen für PD-Patienten (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, UK, 2006):

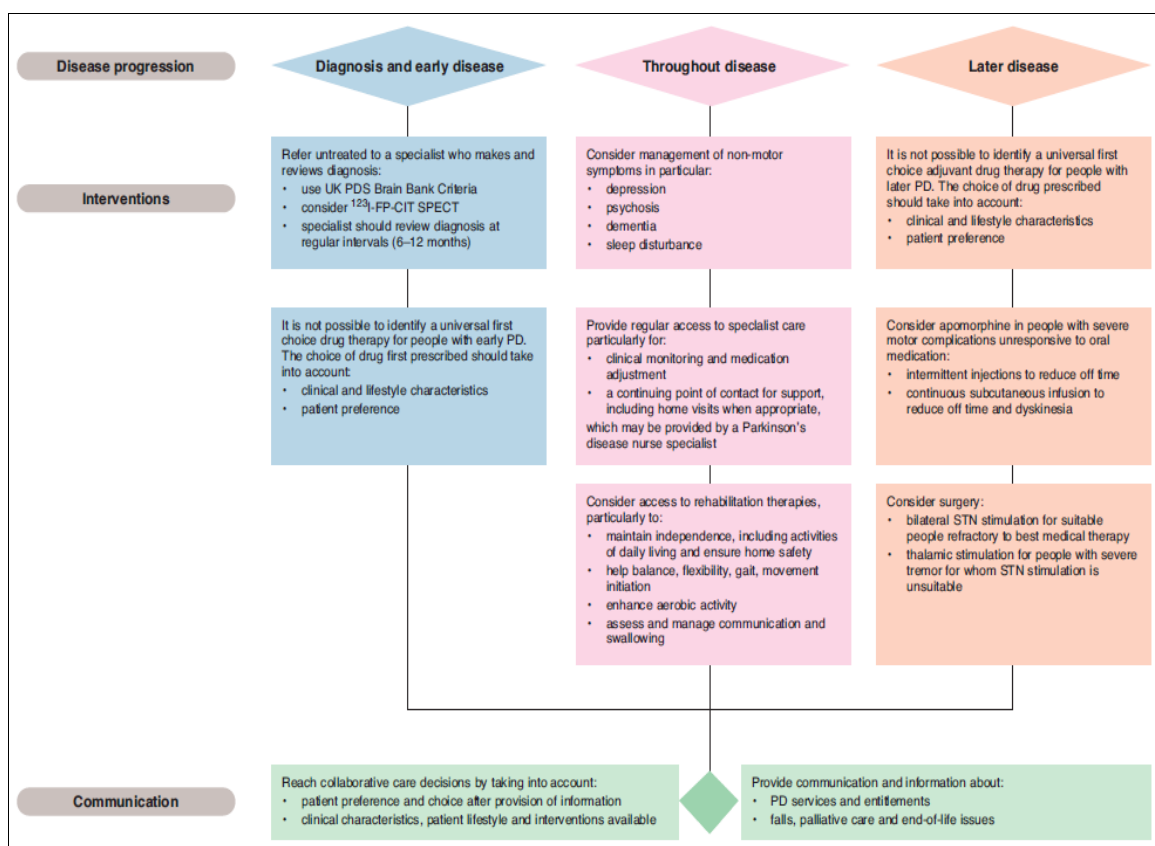


Abb. 6: Algorithmus der PD-Interventionen

Quelle: NICE Clinical Guidelines for PD, Royal College of Physicians (UK)

1.3 Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusionstherapie

1.3.1 Historie

Der Non-ergot-Dopaminagonist Apomorphin wurde zuerst in 1868 von Matthiessen und Wright durch Dehydrierung von Morphin mit Hydrochlorsäure synthetisiert (Matthiessen, 1868). Apomorphin ist das älteste synthetisch hergestellte dopaminerge Medikament und wurde ursprünglich für seine emetischen Eigenschaften bekannt (Gee, 1869). Weill benutzte Apomorphin 1884 zur Behandlung motorischer Störungen. Wegen der Wirksamkeit des Medikaments kam er auf die Anwendung von Apomorphin in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung (Weill, 1884). Schwab schlug 1951 die Anwendung von Apomorphin gegen Rigor und Tremor vor (Schwab, Amador, & Lettvin, 1951). Als potenter Dopaminrezeptoragonist wurde Apomorphin 1967 erkannt (Andén, Rubenson, Fuxe, & Hökfelt, 1967). Apomorphin wurde subkutan verabreicht bei Patienten mit gutem Levodopa-Ansprechen in 1970 (Cotzias, Papavasiliou, Fehling, Kaufman, & Mena, 1970). Eine kontinuierliche subkutane Infusionstherapie mit portabler Pumpe wurde 1987 von Stibe et al. bei der Behandlung von PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen und Levodopa resistenten Off-Phasen angewendet (Stibe, Lees, & Stern, 1987). Frankel et al. bestätigten 1990 die csAI-Wirksamkeit (Frankel, Lees, Kempster, & Stern, 1990):

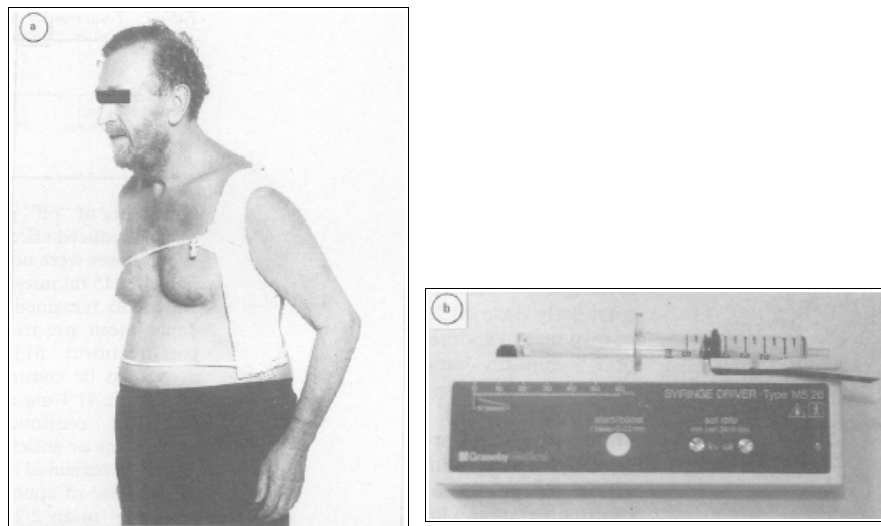


Abb. 7: Zur Historie von csAI

Legende: (a) Patient mit csAI-Pumpe in Schultertasche, (b) csAI-Pumpe Graseby MS 26

Quelle: Frankel et al., 1990

1.3.2 Pharmakologie

Apomorphin ($C_{17}H_{17}NO_2$, Mr = 267.3 g/mol) ist ein farbloses lipophiles Morphinderivat ohne opioide Wirkungen, das durch Erhitzen von Morphin mit konzentrierter Salzsäure erhalten werden kann. Es ähnelt strukturell dem Dopamin und ist ein gemischter D1/D2-Dopaminrezeptoragonist, hat aber einen deutlich stärkeren D2-Effekt (Argiolas & Hedlund, 2001). Apomorphin ist der potenteste Dopaminagonist. Seine Anwendung in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung kann eine mit Levodopa vergleichbare Symptombesserung bewirken (Tyne et al., 2004). Wegen seines fast vollständigen First-Pass-Effektes ist Apomorphin als subkutane Formulierung verfügbar. Apomorphin wird rasch absorbiert (C_{max} 20 min) und zeigt innerhalb von 5-15 min nach subkutaner Injektion einen spürbaren Effekt, der mit einer Halbwertszeit von 30-43 min allerdings von kürzerer Wirkdauer ist als bei Therapie mit Levodopa (Ostergaard et al., 1995).

1.3.3 Die Therapie des M. Parkinson mit Apomorphin

Laut Studienlage erreichen fast zwei Drittel der Patienten eine signifikante Besserung der Symptome mit einer Apomorphindosis von 4 mg (Deleu, Hanssens, & Northway, 2004). Apomorphin zeigt also eine Wirkung auf Symptome, die auch auf LD ansprechen, erreicht dies allerdings schneller und für eine kürzere Zeit. Diese Eigenschaft ist auch bei Patienten mit plötzlichen oder unvorhersehbaren (*sudden*) Off-Phasen klinisch relevant, weswegen Apomorphin als intermittierende subkutane Bedarf-Pen-Injektion zugelassen ist (Ostergaard et al., 1995). Als kontinuierliche Infusion durch tragbare Minipumpen-Geräte wird Apomorphin zur Behandlung von schnell einsetzenden, unerwarteten und refraktären Levodopa-induzierten Off-Phasen im PD-Stadium der Wirkungsfluktuationen eingesetzt.

1.3.4 Studienergebnisse zur kontinuierlichen Therapie mit csAI

Der Ausmass und die Form der motorischen Antwort auf eine subkutane Einzeldosis Apomorphin ist qualitativ vergleichbar mit oraler Levodopa, der Unterschied besteht im rapiden On- und Offset der Wirkung (Deleu et al., 2004). Die kontinuierliche Apomorphin-Infusionstherapie (csAI) wird wie die intrajejunale L-Dopa-Dauerinfusion im fortgeschrittenen PD-Stadium unbeherrschbarer Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien

angewendet, die auf orale Medikation nicht mehr ansprechen. Hinsichtlich der Wirksamkeit der kontinuierlichen Pumpenapplikation liegen kleine, nicht kontrollierte Studien vor (García Ruiz et al., 2008). In diesen wurden zahlreiche Effekte nachgewiesen. Die Apomorphin-Infusionstherapie reduziert die Anzahl der Wirkungsfluktuationen, verbessert die motorischen Scores und hat einen sparenden Effekt auf die Levodopa-Dosis (Deleu et al., 2004).

Die Reduktion von Dyskinesien erfolgt verzögert nach Beginn der kontinuierlichen Therapie- am häufigsten nach Wochen oder Monaten. Durch die üblicherweise beibehaltene Komedikation mit oraler Levodopa wird die pulsatile Stimulation de facto beibehalten und die optimale Reduktion von Dyskinesien nicht erreicht. Idealerweise sollte die LD-Dosis wenn möglich reduziert oder ganz weggelassen werden (Antonini & Odin, 2009). Dieses Ideal ist aber meist klinisch nicht zu erreichen.

Eine Reduktion der LD-Dosis bis 29% wird nach 12 Therapie-Monaten mit einer csAI-Gabe tagsüber und bis 50% bei einer 24-stündigen csAI-Gabe erreicht (De Gaspari et al., 2006; Poewe, Kleedorfer, Wagner, & Schelosky, 1991). Die tägliche Off-Zeit mit csAI vermindert sich laut Studien mit 50-70%. Die Off-Zeit-Reduktion mit oralen Dopaminagonisten oder COMT-Inhibitoren wird dagegen im besten Fall mit 50% angegeben. Laut Langzeitstudien erhöht sich die Apomorphin-Dosis mit csAI kaum im Verlauf. Die mittlere Apomorphindosis wird mit 77 mg/d angegeben und viele Patienten können auf Apomorphin-Monotherapie umgestellt werden (Poewe & Wenning, 2000). Eine Apomorphin-Monotherapie kann allerdings nur mit hoher Dosierung erreicht werden (meistens >100 mg/d) mit erhöhtem Risiko für Verhaltensstörungen (Antonini & Odin, 2009).

Im Gegensatz zur STN-DBS werden mit csAI keine signifikanten Veränderungen in Kognition oder Verhalten verzeichnet (Alegret et al., 2004; Morgante et al., 2004). Experimentelle Ergebnisse postulieren auch neuroprotektive Eigenschaften von Apomorphin (Grünblatt, Mandel, Berkuzki, & Youdim, 1999). Eine Auswahl offener Studien zur csAI wird in Tabelle 1 gezeigt:

| Autor (Jahr) | N / Mittleres Alter | Rationale | Ergebnisse |
|---------------------------|---------------------|---|--|
| Frankel et al. (1990) | 25 / 58,8 | Deskription der Therapie | Bis zu 32 Monate Therapiedauer. Mittlere Dauer bis Ansprechen 9,0 min. Reduktion der OFF Zeit von 10,1h auf 3,8h. Drei Patienten erreichen Monotherapie. |
| Hughes et al. (1993) | 22 / 60,6 | Deskription der Therapie | Reduktion der OFF Zeit von 9,5h auf 3,8h nach einem Jahr. Keine Toleranzentwicklung. Hautknoten sind relevantes Problem. |
| Stocchi et al. (2001) | 30 / 62,0 | Reduktion der Dyskinesien im mod. Abnormal involuntary movement scale (mAIMS) | Über einen Verlauf von 5 Jahren zeigt sich parallel zur Reduktion der Levodopadosis eine Reduktion der Dyskinesien im mAIMS. |
| Manson et al. (2002) | 64 / 60,3 | Monotherapie, (N=45). Follow-up für 33,8 Monate. | Monotherapie reduziert Dyskinesien um 64% vs. Polytherapie 34% |
| Tyne et al. (2004) | 80 / 50,9 | Audit aller Patienten mit csAI über 10 Jahre an einem Zentrum | Mittlere Nutzungsdauer der csAI war 25 Monate. Nur 15% geben Hautprobleme an. |
| Garcia Ruiz et al. (2008) | 82 / 59,1 | Retrospektive Analyse klinischer Daten bei stabiler csAI | Motorische Scores sind gebessert. Levodopa kann reduziert werden. Kognition ist im Follow-up stabil. |

Tab. 1 Offene Studien zur csAI (Auswahl)

1.3.5 Handling der Apomorphin-Pumpe

Die kontinuierliche Apomorphin-Infusionstherapie mit Minipumpen-Geräten kann nach individuellem Patienten-Bedarf und Verträglichkeit bis zu 24h laufen- dies ist bei ausgeprägter nächtlicher Akinese sinnvoll und praktikabel. Die csAI-Minipumpe kann durch die Patienten selbst, durch Caregiver oder auch durch den Pflegedienst angelegt, reguliert und abgelegt werden. Eine Plastiknadel wird subkutan an einer passenden, frei wählbaren Stelle angelegt. Meistens wird der untere Abdomen oder der proximale Oberschenkelbereich gewählt.

Das An- und Ablegen der Apomorphin-Minipumpe sollte allseits unter hygienischen Bedingungen erfolgen, um subkutane Infektionen an Einstichstelle bis zur Phlegmone zu vermeiden. Weitere typische Komplikationen an Einstichstellen wie lokale Reizungen und

Hämatome müssen bei Bedarf entsprechend mit Hautcreme oder auch kortison- oder heparinhaltige Salbe behandelt werden. Abbildung 8 zeigt den Aufbau einer csAI-Minipumpe:



Abb. 8: Portable csAI-Minipumpe

Quelle: Mit der freundlichen Genehmigung von Licher MT GmbH

1.3.6 Nebenwirkungen der Apomorphin-Therapie

Die Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen bei einer csAI-Behandlung sind gewöhnlich milder Natur. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Knoten an Injektionsstelle (Inzidenz 70%), Müdigkeit und Schläfrigkeit (23%), Übelkeit und Erbrechen (10%), Nierenschädigung (6%), orthostatische Hypotension (5%) und positiver Coombs-Test (6%) (De Gaspari et al., 2006).

Die meist kleinen auch juckenden Knoten an Injektionsstelle sind die häufigsten Komplikationen bei csAI-Langzeitanwendung und können durch aseptische Nadelapplikation, Apomorphindilution auf 5 mg/ml und regelmässige physiotherapeutische abdominale Tiefengewebe- oder Ultraschallmassage reduziert werden. Erfolgreich wird auch Silikon-Gel-Pflaster zum Auflegen auf die Haut angewendet. Die Inzidenz der schweren dermatologischen Komplikationen wie Hautnekrosen bei Langzeitanwendung von Apomorphin wird mit 3% angegeben (Tyne et al., 2004).

Klinisch wichtiger als die Hautprobleme können neuropsychiatrische Komplikationen werden. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, visuelle Halluzinationen,

Psychose und Hypomanie sind selten. In schweren psychotischen Einzelfällen kann eine Gabe des für Parkinson-Patienten zugelassenen atypischen Neuroleptikums Clozapin eine psychotische Krise überwinden helfen (Pietz, Hagell, & Odin, 1998). Meist kann diese allerdings nur durch einen Stop der Agonistentherapie beendet werden. Bei csAI-Langzeitanwendung bis 16 Stunden/Tag für 24 Monate können PD-Patienten Impulskontrollstörungen entwickeln, die bei schwerem Verlauf zu Therapieabbruch führen (De Gaspari et al., 2006).

Psychologische Schwierigkeiten mit subkutanen Injektionen sollten ebenso nicht unterschätzt werden und bedürfen einer Abklärung im offenen multidisziplinären Gespräch mit Patienten und Caregivern.

Periphere csAI-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotension können bis zur Toleranzentwicklung 3-6 Wochen nach csAI-Beginn meistens mit Domperidon kontrolliert werden (Poewe & Wenning, 2000). Junges Patientenalter scheint ein prädiktiver Faktor für Hypotension mit csAI, wahrscheinlich wegen dem intakteren und reaktiveren autonomen Nervensystem (Ondo, Hunter, Ferrara, & Mostile, 2010).

Nebenwirkungen unter Apomorphin-Therapie sind laut Studienlage mild bis moderat, können dennoch die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung stark beeinflussen. Die AEs am häufigsten klassifiziert als definitiv, wahrscheinlich oder möglich zusammenhängend mit der Apomorphin-Therapie sind Übelkeit, Erbrechen, Dykinesie, Schwindel, Schläfrigkeit, Gähnen, Halluzinationen sowie Hämatome an der Injektionsstelle. Apomorphin wurde nicht als Todesursache in PD-Patienten dokumentiert (LeWitt, Ondo, Van Lunen, & Bottini, 2009).

Patienten unterbrechen die csAI-Therapie, wenn sie keine zufriedenstellende Besserung ihrer motorischen Symptome fühlen zum gleichen Anteil wie wegen Handling-Modalitäten trotz guter Ergebnisse und wegen Kosten (Ondo et al., 2010). Der Erfolg der Apomorphin-Therapie kann genauso durch mangelnde Compliance limitiert werden. Der „ideale“ csAI-Patient ist motiviert und verfügt über ein gutes Caregiver-Netz. Die Patienten- und Caregivercompliance ist für ein optimales Therapieergebnis unentbehrlich. Der

Therapieabbruch aus Compliance-mangel geschieht meistens während der ersten drei Behandlungsmonate (Antonini & Odin, 2009).

Ein wiederum durch den behandelnden Neurologen initiierten Dopaminagonisten-Therapieabbruch wurde lediglich für Ropinirol und Pramipexol untersucht und konnte in Studien bis 60% innerhalb der ersten fünf Therapiejahre erreichen. Es werden hierzu nicht genetische und genetische Ursachen für einen DA-Therapieabbruch festgehalten. Nicht genetisch wird ein DA-Therapieabbruch in Zusammenhang mit ungenügendem Therapie-Ansprechen, Nebenwirkungen, Anzahl der Jahre ab PD-Beginn und Begleitmedikation gebracht. Als relevante Begleitmedikation erweist sich die Dosis von anderen nicht-ergolinen Dopaminagonisten wie Apomorphin und eine LD-Dosis zwischen 500 mg und 1000 mg. Ein genetischer repetitiver Polymorphismus des Dopaminrezeptors DRD2(CA)n wurde auch mit einem nicht-ergolinen Dopaminagonisten-Therapieabbruch assoziiert. (Arbouw et al., 2009).

In der vorliegenden retrospektiven Erhebung wird das kontinuierliche Infusionssystem mit dem nicht-ergolinen Dopaminagonisten Apomorphin als subkutane Apomorphin-Infusionstherapie (csAI) mit portabler Minipumpe untersucht, um einen systematischen Einblick in die klinischen Langzeitimplikationen und deren Einfluss auf die Patientenzufriedenheit mit dieser Therapieoption zu gewinnen.

2 Fragestellungen und Hypothesen

Anhand der theoretischen Überlegungen und der Ergebnisse empirischer Studien aus Kapitel 1 und modifiziert durch den Interessenfokus der vorliegenden Erhebung werden im folgenden Kapitel Fragestellungen und Hypothesen abgeleitet. Es wird ein Modell angenommen, wonach sich eine Behandlung mit csAI positiv auf den motorischen und Allgemeinstatus der PD-Patienten auswirkt und einen Einfluss auf die Wohnsituation und die Pflegestufe hat.

Fragestellung I: Beeinflusst eine Behandlung mit csAI den motorischen und Allgemeinstatus von PD-Patienten?

Hypothese 1. csAI verbessert in der Langzeittherapie den motorischen Status von PD-Patienten im Stadium der Wirkungsfluktuationen.

Hypothese 2. csAI hat eine positive Wirkung auf den Allgemeinstatus der Patienten.

Fragestellung II: Gibt es einen Zusammenhang zwischen csAI und der Lebenssituation der erfassten PD-Patienten?

Hypothese 3. csAI hat einen positiven Effekt auf die Wohnsituation der Kohorte.

Hypothese 4. csAI beeinflusst die Pflegestufe der Kohorte.

Fragestellung III: Welche sind die Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen der csAI-Behandlung, und führen diese zu einem Therapieabbruch in der untersuchten Kohorte?

Hypothese 5. Hauptnebenwirkungen der Apomorphin-Therapie sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Halluzinationen sowie Knoten und Hämatome an der Injektionsstelle.

Hypothese 6. Die Nebenwirkungen der csAI-Therapie sind die Hauptgründe für eventuellen Therapieabbruch.

Fragestellung IV: Wie wird csAI von PD-Patienten erfahren und bewertet?

Hypothese 7. csAI wird durch eine Vereinfachung des Medikamentschemas, gleichmässige Wirkung und Variabilität der Dosierung positiv erfahren.

Hypothese 8. Aufgrund positiver Patienten-Erfahrungen wird csAI günstig bewertet und als empfehlenswert eingestuft.

Fragestellung V: Lassen sich subgruppenspezifische Unterschiede in Fragestellungen I-IV erkennen?

Hypothese 9. Geschlechtsspezifische Subgruppenunterschiede hinsichtlich Fragestellungen I-IV lassen sich formulieren.

Hypothese 10. Subgruppenunterschiede für csAI-Anwender / csAI-Abbrecher lassen sich formulieren.

3 Methoden

3.1 Versuchsdesign und Versuchsplanung

Dieses Projekt ist eine reine Evaluierungsstudie und berührt weder das AMG noch das MPG. Es ist keine Intervention geplant sondern eine retrospektive Erfassung von 179 PD-Patienten der Schön Neurologischen Klinik der TU München, die im Erfassungszeitraum ein Apomorphin-Pumpensystem ApoGo des Herstellers Licher MT GmbH, Wedemark verordnet bekamen. Im Rahmen eines persönlichen oder telefonischen Studieninterviews erfolgt zuerst die Patientenaufklärung (s. Anhang A). Die Zeit dafür richtet sich nach dem individuellen Nachbesprechungsbedarf des jeweiligen Studienteilnehmers. Nach der mündlichen Patienten- und/oder Caregiver-Zustimmung zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie wird ein semi-strukturierter Fragebogen mit 36 Items, Kommentar und Frage nach Nebenwirkungen erhoben (Anhang B). Das gesamte Interview mit Patient und/oder Caregiver nimmt ca. 20 min in Anspruch. Zusätzlich zu dem persönlichen oder telefonischen Interview werden Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung und aktuelle Medikation erfasst. Die aktuelle Medikation aus der Klinikdatenbank wird durch Patienten- und Familienaussagen vervollständigt. Jeder Studienteilnehmer unterzeichnet eine Einverständniserklärung (Anhang A) und bekommt individuelle Reflexionszeit nach Bedarf. Die schriftliche Einwilligung erfolgt persönlich und auf dem postalischen Weg.

3.2 Stichprobenbeschreibung

3.2.1 Rekrutierung

Es werden ambulante und stationäre Patienten der Schön Klinik München (MSW), Parzivalplatz 4, 80804 München rekrutiert. Die MSW ist eine zertifizierte Fachklinik zur Behandlung von Parkinson-Syndromen und Bewegungsstörungen und sieht im Jahr ca. 1000 stationäre und 500 ambulante Patienten mit Parkinson-Syndromen. Für die Studie wird im Rahmen der regelmässig stattfindenden Patienteninformationsabende geworben.

3.2.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten der Schön Klinik München Schwabing, die von 2005 bis 2011 eine csAI verschrieben bekamen, wurden in der Klinikdatenbank identifiziert (N=179). Die Patienten und/oder Caregiver wurden im Rahmen eines stationären oder ambulanten Aufenthaltes angesprochen und zur Teilnahme eingeladen. Die Rekrutierung von Patienten mit einem entfernten Wohnort erfolgte in einem Telefongespräch. Die Diagnose wurde von PD-erfahrenen Neurologen gestellt aufgrund von kompletter Anamnese, körperlicher und neurologischer Untersuchung und spezieller Testbatterie.

3.2.3 Ausschlusskriterien

11 Patienten wurden von der Erhebung ausgeschlossen: 2 PD-Patienten hatten eine fortgeschrittene Demenz, 1 Teilnehmer verfügte nicht über ausreichende Deutschkenntnisse, und seine Kontaktperson konnte keine zuverlässige Auskunft geben. 2 Patienten waren schon vor csAI-Beginn auf eine andere Therapieoption umgestiegen, bei einem Patienten wurde der Diagnosecode modifiziert und 5 weitere haben der Teilnahme nicht zugestimmt. 19 Patienten blieben auch nach mehreren Kontaktversuchen und Recherchen nicht erreichbar. Somit wurden 30 der identifizierten Studienteilnehmer nicht in die Erhebung aufgenommen.

3.2.4 Studienkohorte

An der vorliegenden Studie nahmen 149 Patienten teil, daraus wurden 103 Teilnehmer interviewt. 46 PD-Patienten waren verstorben. Hier wurden die Datensätze durch Familien- und Caregiver-Aussagen und durch die Klinikdatenbank vervollständigt.

Abbildung 9 stellt das Studienkollektiv graphisch dar:

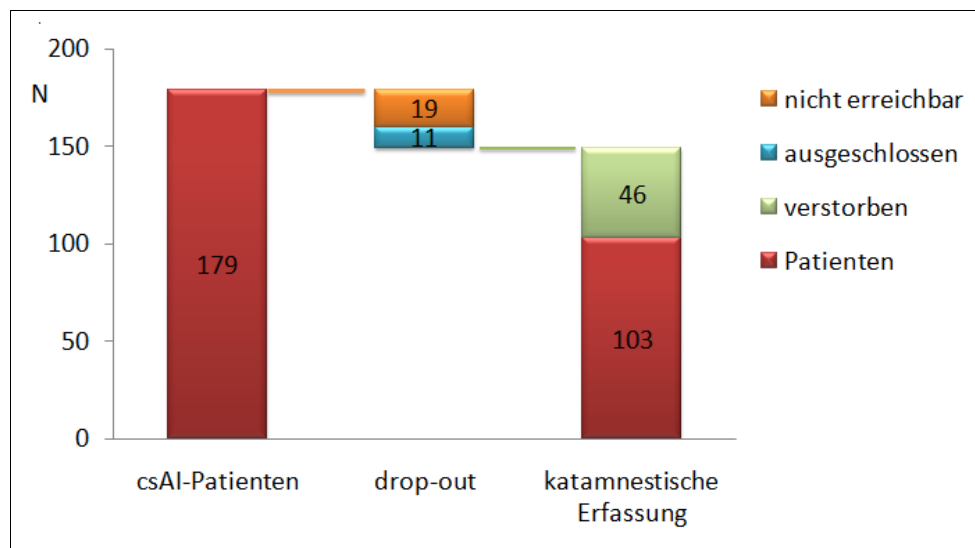


Abb. 9: Skizze der Studienkohorte

3.3 Studienablauf

3.3.1 Räumlichkeiten

Die Datenerhebung findet in der Schön Klinik Schwabing, Parzivalplatz 4 in München statt. Der Testraum besteht aus einem ruhigen Forschungszimmer.

3.3.2 Zeitrahmen

Die Datenerhebung findet im Zeitraum August 2012-November 2012 statt und gilt die ganze Kohorte. Der genaue Zeitpunkt der Interview-Durchführung wird individuell nach Patientenwunsch gestaltet.

3.3.3 Arbeitsmodell

In der Vorbereitungsphase der Untersuchung wurden alle csAI-Patienten der Schön Neurologischen Klinik der TU München, die von 2005 bis 2011 eine csAI verschrieben bekamen, in der Klinikdatenbank identifiziert. Nach erfolgreicher Rekrutierung wurden die Patienten und Caregiver über die Studie ausführlich aufgeklärt. Bei Zusage zur Studienteilnahme wurden die schriftliche und mündliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Hauptphase der Untersuchung diente der Katamnese-Erhebung. Die

gewonnenen Studiendaten wurden in der Abschlussphase statistisch erfasst und analysiert. Abbildung 10 stellt den Untersuchungsablauf skizziert dar:

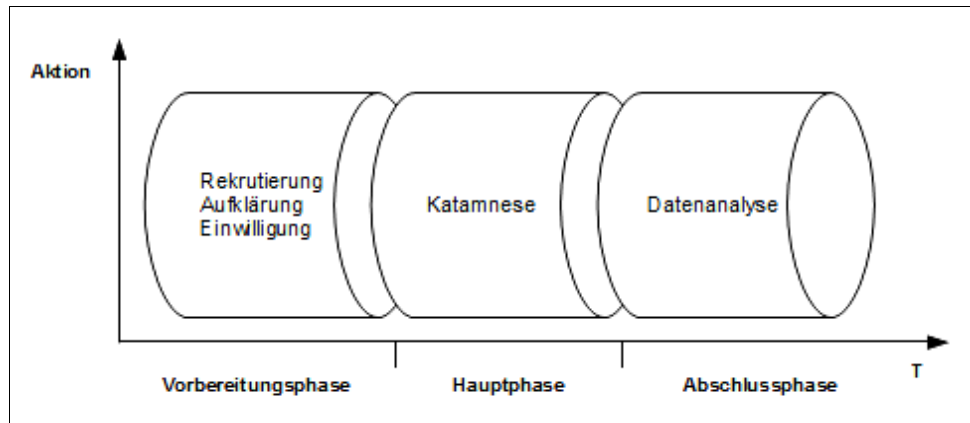


Abb. 10: Ablauf der Untersuchung

3.4 Messinstrumente

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein semi-strukturierter Fragebogen der Schön Klinik München /Version 2012/ mit 36 Items, Kommentar und Frage nach Nebenwirkungen angewendet (Anhang B). Subgruppenspezifische Unterschiede bei den untersuchten Fragestellungen werden für die Subgruppen Männer/Frauen und csAI-Anwender/csAI-Abbrecher untersucht. Tabelle 2 (S. 49) zeigt die Inhalte des semi-strukturierten Interviews.

Fragebogenitems zum motorischen und Allgemeinstatus

Das standardisierte Instrument wurde zur Einschätzung des motorischen Patientenstatus durch Selbst- bzw. Caregiver-Beobachtung herangezogen. In der vorliegenden Untersuchung wurde der motorische Status als erstes nicht-suggestiv durch das Fragebogen-Item „Was hat funktioniert?“ angefragt. Im Erhebungsverlauf kam ein weiteres Interview-Item zum motorischen Status: „Bestanden vor der csAI Fluktuationen?“. Bei Zustimmung boten sich die Auswahlmöglichkeiten für eine Statusänderung von Fluktuationen „schlechter“, „gleich“ und „besser“ an. Zur Prüfung von Hypothese 1 wurde mit diesem speziellen Interview-Item die relative Häufigkeit pro Kategorie (%) berechnet.

Der Allgemeinstatus wurde nicht als Auswahlmöglichkeit angeboten sondern bei Übereinstimmung dem PD-Patienten bzw. Caregiver selbst überlassen, da er sich als Item

unspezifisch erwies und zu einer systematischen Verzerrung geführt hätte (Ja- bzw. Nein-Sage-Tendenz). Der Allgemeinstatus ist daher nicht-suggestiv durch das Fragebogen-Item „Was hat funktioniert?“ erfasst.

Fragebogenitems zur Lebenssituation der Kohorte

Um die Lebenssituation der Kohorte mit csAI zu untersuchen, wurden Interview-Items für die Wohnsituation und Patienten-Pflegestufe angewendet.

Wohnsituation

Die Interview-Items für die Wohnsituation bei csAI-Beginn („Wohnsituation alt“) und zum Messzeitpunkt („Wohnsituation neu“) waren „1. Zu Hause“, „2. Betreutes Wohnen“, „3. Altenheim“ und „4. Pflegeheim“.

Pflegestufe

Um eine eindeutige Aussage über den Zusammenhang zwischen csAI und der Pflegesituation der erfassten PD-Patienten zu treffen, wurde eine deskriptive Analyse der Pflegesituation im Zeitraum von csAI-Beginn bis Ende der Untersuchungsperiode durchgeführt. Wie vom Deutschen Bundesministerium für Gesundheit definiert, werden Pflegebedürftige entsprechend des Umfangs und der täglichen Häufigkeit des Hilfebedarfs einer von drei Pflegestufen (1-3) zugeordnet. Aufgrund der PD-Progression ist die Gegenüberstellung der Pflegesituation der csAI-Anwender zu der Pflegesituation der csAI-Abbrecher vor csAI-Beginn (Interview-Item „Pflegestufe alt“) und am Ende der Untersuchungsperiode (Interview-Item „Pflegestufe neu“) relevant.

Fragebogenitems zu Handling-Modalitäten der csAI-Minipumpe

Die täglichen Handling-Modalitäten der csAI-Minipumpe, die einen Einfluss auf die Pflegestufe ausüben könnten, wurden dennoch näher untersucht. Das Augenmerk galt den in das tägliche Anlegen und Bedienen der csAI-Minipumpe involvierten Personengruppen. Das Interview-Item hierzu war „Bedienung der Pumpe tagsüber durch wen?“ mit den Optionen „Patient“, „Partner“, „Angehörige“ und „Pflegedienst“. Dieses Item wurde

ergänzt durch die Interview-Items „Anlage und Abnehmen der Pumpe: Wer?“ und „Hilfe wie oft?“ („nie“, „manchmal <1x/Woche“, „häufig >1x/Woche“, „täglich“).

Fragebogenitems zu Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen

Die Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen der csAI-Behandlung wurden initial mit dem Fragebogen-Item „Was stört am meisten?“ exploriert. Im Verlauf folgte eine detaillierte Explorationssequenz der Nebenwirkungen. Es wurde gefragt, ob es bei der berichteten Nebenwirkung um einen schwerwiegenden Zwischenfall ging („ja“ vs. „nein“), nach der Ausprägung („einzeln“, „intermittierend“, „kontinuierlich“) und dem Vorkommen („mild“, „mässig“, „schwer“) des unerwünschten Ereignisses, und ob es in direktem Zusammenhang mit csAI gesehen wird („kein Zusammenhang“, „unwahrscheinlich“, „möglich“, „wahrscheinlich“, „definitiv“). Hier waren die letzten drei Relationen für die Erhebung relevant („möglich“, „wahrscheinlich“, „definitiv“), die durch die Notation der Ereignisdauer verifiziert wurden („Startdatum“ und „Enddatum“ bzw. „anhaltend“).

Fragebogenitems zu einer durchgeführten Apomorphindosis-Massnahme

Zur Vollständigkeit wurde eine eventuell durchgeführte Apomorphindosis-Massnahme erfragt („keine Änderung“, „Erhöhung“, „Reduktion“, „Pause“, „Absetzen“, „unklar“, „nicht zutreffend“) als auch das Ergebnis dieser Massnahme („erholt“, „erholt mit Restsymptomatik“, „in Erholung“, „verstorben“, „unklar“).

Fragebogenitems zu einer Umstellung auf Apomorphin-Fertigspritzen

Für Patienten ab 2011, die über Knotenbildung an Injektionsstelle berichteten, gab es zwei zusätzliche Interview-Items: „Haben Sie im Jahr 2011 auf Fertigspritzen umgestellt?“ („ja“ mit Einschätzung „positiv“ oder „negativ“ vs. „nein“) und „Wurde dadurch die Knotenbildung am Bauch verändert?“ mit den Optionen „mehr“, „gleich“ und „weniger“.

Fragebogenitems zu spezifischen csAI-Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen der Itemanalyse für csAI-Nebenwirkungen wurde zwischen der relativen Häufigkeit pro Kategorie (%), der Häufigkeit des Vorkommens („einzeln“,

„intermittierend“, „kontinuierlich“) und der Ausprägung („mild“, „mässig“, „schwer“) der Nebenwirkungen differenziert.

Die spezifischen Nebenwirkungen „Halluzinationen“ sind typische PD-Symptome und zugleich mögliche Nebenwirkungen aller Antiparkinson-Medikamentengruppen. Relevant ist daher eine Statusveränderung halluzinatorischer Zustände unter csAI- ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung (Interview-Item „schlechter“), keine Veränderung („gleich“) oder eine Verbesserung vorbestehender Halluzinationen („besser“).

Die Häufigkeit des Vorkommens der jeweiligen AEs, die mit csAI in Zusammenhang gebracht wurden, ist in der Erhebung mit den Interview-Items „einzeln“, „intermittierend“ und „kontinuierlich“ erfasst.

Fragebogenitems zu Gründen für Therapieabbruch

Um zu überprüfen, ob die Nebenwirkungen der csAI-Therapie auch die Hauptgründe für eventuellen Therapieabbruch sind, wurde die Verteilung der Gründe für das Beenden der csAI in Prozent ermittelt („Gründe für Therapieabbruch“).

Fragebogenitems zu Anschlusstherapie nach csAI-Abbruch und zu Begleitmedikation

Die Anschlusstherapie nach csAI-Abbruch und die relevante Begleitmedikation wurden durch das Fragebogen-Item „Jetzige Therapie“ untersucht und erfasste LD/DDIs, COMTIs, MAOBIs, andere DAs, Duodopa, DBS, orale Antikoagulantien (OAKs), ASS und Domperidon (DMP).

Fragebogenitems zu Ursachen für Mortalität in der Kohorte

46 csAI-Patienten waren im Untersuchungszeitraum verstorben („Lebt der Patient noch?“). Die Ursachen für Mortalität wurden durch das Interview-Item „Wann und woran verstorben?“ erhoben.

Fragebogenitems zu negativen csAI-Erfahrungen

Durch das Fragebogen-Item „Was hat nicht funktioniert?“ wurden die negativen csAI-Erfahrungen anvisiert. Im Erhebungsverlauf kam das Interview-Item „Probleme mit csAI“

mit den Unter-Items „Rezeptierung“, „Medikamentenversorgung durch die Apotheke“ und „Technische Probleme“ („Nadel“, „Schlauch“, „Transporttasche“). Die Bewertungsoptionen waren „unproblematisch“ vs. „problematisch“.

Fragebogenitems zur Patientenzufriedenheit

Die Patientenzufriedenheit wurde durch die Fragebogen-Items „Schulnote“ (1-6) sowie als Weiterempfehlungsrate operationalisiert (“Würden Sie die Pumpe weiterempfehlen?” - „ja“ vs. „nein“; %). Tabelle 2 zeigt die Inhalte des semi-strukturierten Interviews:

| Fragen / Themen | Antwortmöglichkeiten |
|---|--|
| Population – soziale Angaben | |
| Beginn des Parkinson (Erkrankungsalter) | Zeitangabe [Jahre] |
| Beginn / Ende csAI | Zeitangabe [Jahre] |
| Lebenssituation zu Beginn / Ende csAI | [Zu Hause; Betreut; Altenheim; Pflegeheim] |
| Pflegestufe zu Beginn / Ende csAI | [I; II; III] |
| Aktuelle Therapie | |
| Aktuelle Parkinsontherapie | [Levodopa; COMT-I; MAO-I; Dopaminagonisten; Duodopa; DBS] |
| Gerinnungshemmende Therapie | [Orale Antikoagulantientherapie; Thrombozytenaggr.hemmer] |
| Therapieerfolg – Misserfolg | |
| Zufriedenheit | Schulnote [1-6] |
| Weiterempfehlung | [Ja; Nein] |
| „Was hat (nicht) funktioniert?“ | [Freitext] |
| Handling und Administration | |
| Pumpenbedienung durch | [Patient; Partner; Angehöriger; Pflegedienst] |
| Anlage der Pumpe durch ... | [Patient; Partner; Angehöriger; Pflegedienst] |
| Hilfe notwendig? | [Nie; Manchmal (< 1x / Woche); Häufig (>1x / Wo.); Täglich] |
| Probleme mit Rezeptierung? | [Unproblematisch; Problematisch] |
| Versorgung mit Medikament? | [Unproblematisch; Problematisch] |
| Tech. Probleme mit Pumpe / Nadel? | [Unproblematisch; Problematisch] |
| Nebenwirkungen | |
| „Was stört am meisten?“ | [Freitext] |
| Knotenbildung? Hämatome? | [Ja; Nein] |
| Halluzinationen? | [Schlechter; Gleich; Besser] |
| Impulskontrollstörungen? | [Schlechter; Gleich; Besser] |
| Motorische Fluktuationen | [Schlechter; Gleich; Besser] |
| Sonstige Nebenwirkungen | [Seriousness; Severity; Frequency; Relation to csAI; Start; End] |

Tab. 2: Inhalte des semi-strukturierten Interviews

3.5 Statistische Analysen

3.5.1 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgt durch eine Datenbankgenerierung mit der Software Microsoft Office Excel 2007 und Apache OpenOffice Calc 4.1.1, die methodische Aufarbeitung mit XLSTAT 2010.5.08.

3.5.2 Statistischer Prüfplan der Forschungsfragen und Hypothesen

3.5.2.1 Deskriptive Statistiken

Die eingeschlossenen Patienten werden hinsichtlich Erstdiagnose des IPS, Alter, Therapiebeginn, Gesamtdauer der csAI-Behandlung, Dauer der täglichen csAI-Behandlung und Geschlecht deskriptiv beschrieben.

3.5.2.2 Test auf Normalverteilung

Jede Variable wird einer Analyse auf Normalverteilung unterzogen. Die Normalverteilungsannahme wird mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (KS-Test) geprüft. Der Shapiro-Wilk-Test mit hoher Trennschärfe wird benutzt um zu testen, ob es eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung gibt (Bortz, 2005).

3.5.2.3 Deskriptive Analyse

Die deskriptive Analyse erfolgt mit Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm SD$) für normalverteilte (nv), bzw. Median und Interquartile-Range (MD/IQR) für nicht-normalverteilte (nnv) Daten. Kontinuierliche Variablen werden mit Mittelwert, Median, SD, Minimum- und Maximumwerten und diskrete Variablen mittels Häufigkeiten (absolute und relative) dargestellt.

3.5.2.4 Tests auf Lageparameter (Mittelwert, Median)

Zum Vergleich von Mittelwerten zweier Stichproben wird der T-test (nv) durchgeführt bzw. der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, wenn die Mittelwertdifferenzen nachkontrolliert werden müssen. Der U-test wird auch bei nicht-normaler Verteilungen der Werte angewandt, um die Gleichheit der Mittelwerte zu testen.

Zum Vergleich der Mediane zweier Stichproben überprüft der Wilcoxon-Test, ob die Differenzen paarig angeordneter Beobachtungen symmetrisch um den Median verteilt sind (Lohninger, 2010).

3.5.2.5 Logistische Regressionsanalyse

Die logistische Regressionsanalyse zur Modellierung der Variablenverteilung erfolgt mit Berechnung von Odds ratios (OR, 95% Konfidenzintervall).

Subgruppenanalysen für csAI-Status (Abbrecher/Anwender) und Geschlecht (Männer/Frauen) werden durchgeführt. Die Ergebnisse für statistische Signifikanz werden entsprechend der jeweiligen Stichprobengröße korrigiert.

Ausgewählte Ergebnisse werden zur Visualisierung in Interaktionsdiagrammen abgebildet (Säulendiagramme, Histogramme, Box-Plots).

4 Administrative Aspekte

4.1 Regulative und Ethische Aspekte

Die Studie wird entsprechend den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) und allen Massgaben der regulativen Behörden durchgeführt.

4.2 Aufklärung und schriftliches Einverständnis

Vor Studienbeginn werden alle Teilnehmer ausführlich und umfassend über die Zielsetzung und die Art des Projektes, über die Freiwilligkeit der Teilnahme und das Recht zum Ausscheiden ohne Angabe von Gründen, über die Vertraulichkeit der Studiendaten und die Verpflichtung der Prüfer zur Verschwiegenheit aufgeklärt. Die Einwilligung in die Teilnahme erfolgt mündlich und schriftlich.

4.3 Ethikkommission

In der vorliegenden nicht-interventionellen Prüfung (NIS) nach § 4 (23) Satz 2 und 3 AMG wurden retrospektive Daten ausgewertet, die an der Quelle anonymisiert wurden. Eine Zustimmung einer unabhängigen Ethikkommission wurde daher nicht für notwendig erachtet. Die Studienteilnehmer wurden nach § 40 AMG aufgeklärt und haben mündlich und schriftlich in die Teilnahme eingewilligt.

4.4 Ende der Studie

Das Projekt endet mit der Erfassung aller 179 Datensätze, die für die Zielerreichung gefordert wird. Die Datenbank wird geschlossen, sobald alle Daten der erfassten Patienten eingegeben sind.

4.5 Datenmanagement

Die Quelldokumente werden in Papierform erfasst und verbleiben am Studienzentrum. Die Protokoll relevanten Daten werden in eine elektronische Datenbank überführt. Diese enthält keine Namen und keine rückidentifizierbaren Kürzel. Ein Schlüssel über die benützten ID-Nummern befindet sich im Studienzentrum.

4.6 Studiendokumente

Die Studiendokumente werden gemäss den Richtlinien der GCP für 15 Jahre am Studienort aufbewahrt.

4.7 Versicherung

Die Studie unterliegt nicht der Versicherungspflicht nach § 40 AMG oder nach MedProdG und bedarf daher keiner zusätzlichen Probandenversicherung.

5 Ergebnisse

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden in dem folgenden Kapitel dargestellt. Ergänzende Tabellen und Diagramme befinden sich im Anhang C.

5.1 Deskriptive Statistiken des untersuchten Kollektivs

An der Untersuchung nahmen 64 weibliche und 85 männliche PD-Patienten teil. Ausschlusskriterien zur Teilnahme waren fortgeschrittene Demenz (N=2), keine ausreichenden Deutschkenntnisse (N=1), Präferenz für eine andere Therapieoption vor csAI-Beginn (N=2), Diagnosecodemodifikation (N=1), kein Interesse (N=5) und keine Erreichbarkeit (N=19). Die eingeschlossenen 149 Patienten wurden als Gesamtkollektiv und in Subgruppen untersucht. Angesichts der Studienfragestellungen wurden die Subgruppen Männer / Frauen und Anwender (N=85) / Abbrecher (N=64) unterschieden. Vervollständigt durch Familien- und Caregiveraussagen und durch die Klinikdatenbank wurden auch die Datensätze der 46 PD-Patienten miteinbezogen, die im Untersuchungszeitraum verstorben waren. Diese sind in den entsprechenden Ergebnisdaten kenntlich gemacht.

5.1.1 PD-Erkrankungsalter

Das PD-Erkrankungsalter lag in einer Normalverteilung vor. Das mittlere Erkrankungsalter in der untersuchten Kohorte war $54,9 \pm 9,8$ Jahre (MW \pm SD). Somit war der PD-Beginn in der untersuchten Kohorte im Mittel 8,1 Jahre früher als der aktuell in Studien berichtete mittlere Erkrankungsbeginn von 63 Jahren. Die csAI-Abbrecher hatten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von $50,9 \pm 8,2$ Jahren und die csAI-Anwender von $55,5 \pm 9,3$ Jahren. Die csAI-Abbrecher unter den verstorbenen Patienten waren mit $56,8 \pm 6,8$ Jahren im Mittel früher erkrankt als die verstorbenen csAI-Anwender mit $59,3 \pm 11,5$ Jahren. Tabelle 3 zeigt die deskriptiven Statistiken (quantitative Daten) für das Erkrankungsalter des Gesamtkollektivs und getrennt für die Subgruppen Abbrecher/Anwender/Abbrecher verstorben/Anwender verstorben:

| Statistik | PD-B. ges. | Abbr. | Anw. | Abbr. verst. | Anw. verst. |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | 53 | 50 | 11 | 35 |
| Anz. fehlender Werte | 6 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| Minimum | 25,9 | 25,9 | 28,1 | 44,4 | 25,9 |
| Maximum | 81,5 | 66,5 | 77,7 | 65,7 | 81,5 |
| 1. Quartil | 48,7 | 44,9 | 49,2 | 52,9 | 54,4 |
| Median | 54,8 | 51,6 | 56,2 | 58,7 | 59,8 |
| 3. Quartil | 61,3 | 56,3 | 62,8 | 61,9 | 66,2 |
| Mittelwert | 54,9 | 50,9 | 55,8 | 56,8 | 59,3 |
| Varianz (n) | 96,7 | 66,5 | 86,1 | 45,9 | 133,3 |
| Standardabweichung (n) | 9,8 | 8,2 | 9,3 | 6,8 | 11,5 |
| Standardfehler des MWs | 0,8 | 1,1 | 1,3 | 2,1 | 2,1 |
| Untere Grenze des MWs (95%) | 53,2 | 48,6 | 53,1 | 52,0 | 55,0 |
| Obere Grenze des MWs (95%) | 56,5 | 53,2 | 58,5 | 61,6 | 63,6 |

Tab. 3: Erkrankungsalter - Gesamtkollektiv und SG Anwender/Abbrecher

Legende: PD-B. ges. - PD-Beginn des Gesamtkollektivs, Abbr.-Abbrecher, Anw.-Anwender, verst.-verstorben

5.1.2 Alter bei csAI-Beginn

Das mittlere Patientenalter bei Beginn der csAI war $68,3 \pm 8,7$ Jahre (MW \pm SD). Der csAI-Beginn der Abbrecher war mit $64,7 \pm 7,9$ Jahren und der csAI-Anwender mit $69,3 \pm 7,6$ Jahren. Die verstorbenen csAI-Abbrecher haben die Therapie mit $67,3 \pm 9,2$ Jahren angefangen und die verstorbenen csAI-Anwender mit $72,7 \pm 8,6$ Jahren. In Tabelle 4 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen für das Alter bei csAI-Beginn des Gesamtkollektivs und der jeweiligen Subgruppen der Anwender und Abbrecher dargestellt:

| Statistik | Alter csAI-B. | Abbr. | Anw. | Abbr. verst. | Anw. verst. |
|-------------------------------|---------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | 53 | 50 | 11 | 35 |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Minimum | 40,0 | 44,4 | 49,2 | 49,7 | 40,0 |
| Maximum | 86,6 | 78,9 | 85,9 | 80,3 | 86,6 |
| 1. Quartil | 63,5 | 60,1 | 65,7 | 63,0 | 70,6 |
| Median | 70,0 | 66,4 | 71,2 | 64,9 | 73,8 |
| 3. Quartil | 74,1 | 70,1 | 74,4 | 75,1 | 78,5 |
| Mittelwert | 68,3 | 64,7 | 69,3 | 67,3 | 72,7 |
| Varianz (n) | 75,0 | 62,6 | 58,2 | 85,5 | 74,0 |
| Standardabweichung (n) | 8,7 | 7,9 | 7,6 | 9,2 | 8,6 |
| Standardfehler des MWs | 0,7 | 1,1 | 1,1 | 2,9 | 1,5 |
| Untere Grenze- MW (95%) | 66,9 | 62,5 | 67,1 | 60,8 | 69,7 |
| Obere Grenze- MW (95%) | 69,7 | 66,9 | 71,5 | 73,9 | 75,7 |

Tab. 4: Alter bei csAI-Beginn - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Legende: Alter csAI-B.- Alter bei csAI-Beginn d. Kohorte, Abbr.-Abbrecher, Anw.-Anwender, verst.-verstorben

5.1.3 Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und csAI-Behandlungsbeginn (Latenz)

Die Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und csAI-Behandlungsbeginn der ganzen Kohorte war $15,7 \pm 12,2$ Jahre (MW \pm SD). Die Subgruppenanalyse der Ergebnisse für die csAI-Latenz wird in Kapitel 5.2.5 diskutiert. Tabelle 5 zeigt die deskriptiven Statistiken (quantitative Daten) für die Latenz in Jahren von PD-Beginn zu csAI-Beginn des Gesamtkollektivs und der jeweiligen Subgruppen:

| Statistik | csAI-Latenz | Abbr. | Anw. | Abbr. verst. | Anw. verst. |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | 53 | 50 | 11 | 35 |
| Anz. fehlender Werte | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Minimum | 0,2 | 4,6 | 0,2 | 2,9 | 1,3 |
| Maximum | 78,6 | 68,4 | 53,0 | 15,5 | 78,6 |
| 1. Quartil | 9,7 | 9,7 | 10,4 | 7,7 | 8,9 |
| Median | 13,9 | 14,1 | 13,4 | 12,1 | 15,6 |
| 3. Quartil | 17,4 | 17,5 | 16,5 | 14,4 | 19,1 |
| Mittelwert | 15,7 | 14,8 | 14,6 | 10,6 | 20,1 |
| Varianz (n) | 147,9 | 79,6 | 60,9 | 20,0 | 384,9 |
| Standardabweichung (n) | 12,2 | 8,9 | 7,8 | 4,5 | 19,6 |
| Standardfehler- MW | 1,0 | 1,2 | 1,1 | 1,4 | 3,4 |
| Untere Grenze- MW (95%) | 13,7 | 12,3 | 12,4 | 7,4 | 13,3 |
| Obere Grenze- MW (95%) | 17,6 | 17,2 | 16,9 | 13,7 | 27,0 |

Tab. 5: csAI-Latenz (Jahre) - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Legende: csAI-Latenz - Latenz zu csAI des Gesamtkollektivs,

Abbr.-Abbrecher; Anw.-Anwender; verst.-verstorben

Die mediane Lebenserwartung der verstorbenen PD-Patienten war 16,6 (10,8-17,7) Jahre (Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung $p=2.965$, $\alpha=.05$, $p>.05$). Die aktuelle Studienschätzung der mittleren Lebenserwartung von 20 Jahren hat sich in der untersuchten Kohorte daher annähernd bestätigt.

5.2 Bearbeitung der Fragestellungen

Die im Abschnitt 3 aufgestellten Fragestellungen und Hypothesen werden schrittweise untersucht und dargestellt. Jede Variable wurde einer Analyse auf Normalverteilung unterzogen. Die Überprüfungen der Normalverteilungsvoraussetzungen sowie ergänzende Tabellen und Ausdrücke befinden sich in Anhang C. Die Testvoraussetzungen für die Variablen befinden sich jeweils unter den zu prüfenden Fragestellungen und Hypothesen.

5.2.1 Einfluss von csAI auf den motorischen und Allgemeinstatus von PD-Patienten

5.2.1.1 Motorischer Status

Hypothese 1 der ersten Fragestellung postuliert, dass csAI im Langzeitverlauf den motorischen Status von PD-Patienten im Stadium der Wirkungsfluktuationen verbessert. Der gebesserte motorische Status war die häufigste positive Erfahrung mit csAI für 40,1% (N=77) der PD-Patienten. csAI führte bei 69% (N=70) der Patienten zu einer Besserung der motorischen Fluktuationen, übte bei 29% (N=29) keinen Einfluss und wurde von 2% (N=2) mit einer Verschlechterung motorischer Fluktuationen assoziiert. Abbildung 11 bietet die graphische Darstellung der Ergebnisse zu Hypothese 1:

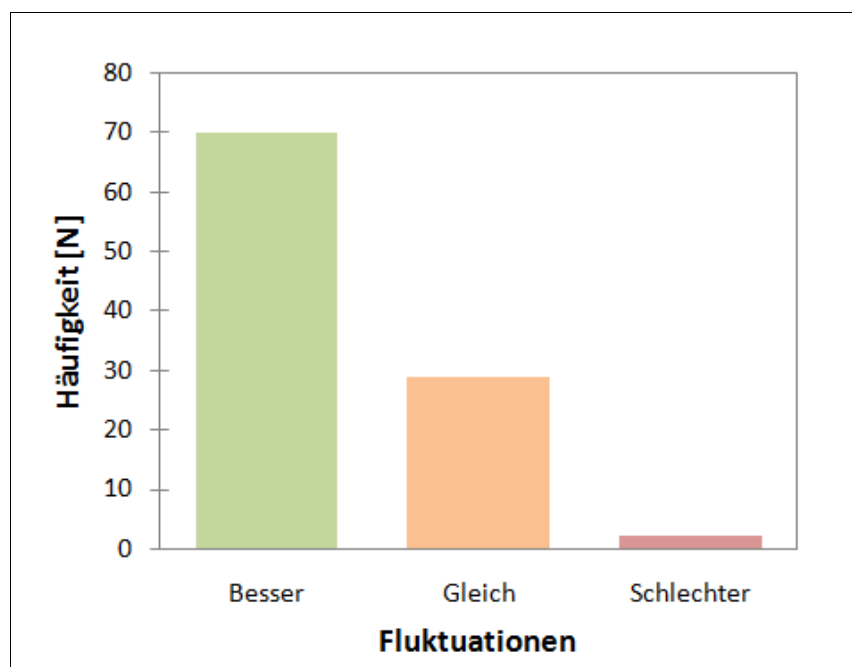


Abb. 11: Einfluss von csAI auf mot. Fluktuationen - Gesamtkollektiv

Die Verbesserung der motorischen Fluktuationen ergab ein Odds ratio von 3,6 (95% KI 1,5-8,9). Die gewonnenen Daten unterstützen Hypothese 1.

5.2.1.2 Allgemeinstatus

Die Verbesserung des Allgemeinstatus wurde von 18,8% (N=36) der Studienteilnehmer als zweithäufigstes personenspezifisches Antwortmuster für dieses Item aufgelistet (s. auch Abbildung 22). Damit konnte Hypothese 2 bestätigt werden.

5.2.2 Der Zusammenhang zwischen csAI und der Lebenssituation

5.2.2.1 Wohnsituation

Fragestellung II untersucht, ob csAI die Lebenssituation der erfassten PD-Patienten beeinflusst. Laut Hypothese 3 übt die Apomorphin-Therapie einen positiven Effekt auf die Wohnsituation aus. Die Ergebnisse für die Wohnsituation der Kohorte wurden deskriptiv aufgearbeitet.

Bei Behandlungsbeginn haben 94,5% (N=120) der Studienteilnehmer zu Hause und 5,5% (N=7) im Pflegeheim gewohnt. Zum Zeitpunkt der Erhebung haben 87,4% (N=111) der PD-Patienten unverändert zu Hause, 0,8% (N=1) in einer Einrichtung für betreutes Wohnen, 3,1% (N=4) im Altenheim und 8,7% (N=11) im Pflegeheim gewohnt.

Mit dem zweiseitigen Kolmogorov-Smirnov-Test wurde überprüft, ob die Verteilung der beiden Stichproben „alte Wohnsituation“ und „neue Wohnsituation“ unterschiedlich ausfiel. Der berechnete p-Wert=.083 für das Gesamtkollektiv war grösser als das Signifikanz-Niveau $\alpha=.05$. Die Wohnsituation der Kohorte hat sich daher nicht signifikant verändert. Abbildung 12 zeigt die kumulativen Verteilungen der beiden Stichproben:

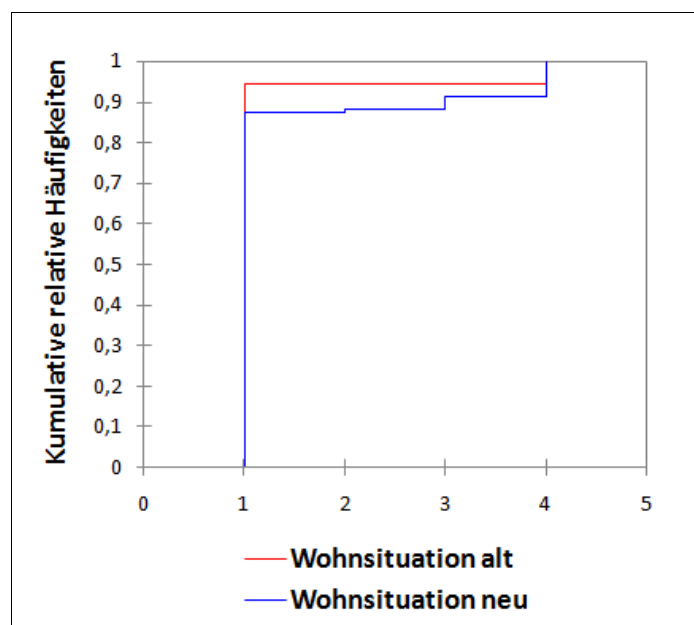


Abb. 12: Alte vs. neue Wohnsituation des Gesamtkollektivs

Legende: 1-zu Hause, 2-betreutes Wohnen, 3-Altenheim, 4-Pflegeheim

Wichtig für die Überprüfung von Hypothese 3 ist vor allem die Untersuchung vom Einfluss der kontinuierlichen Apomorphin-Infusionstherapie auf die Wohnsituation der PD-Patienten, die die Therapie nicht unterbrochen und somit längerfristig bekommen haben. In Tabelle 6 werden die Modellparameter der Variable „Wohnsituation“ der csAI-Anwender dargestellt. Der Subgruppenvergleich der Wohnsituation der Anwender und Abbrecher wird gesondert in Kapitel 5.2.5 behandelt.

| Quelle | Wert | Standardfehler | Wald-Chi-Q. | Pr> Khi ² | Wald unt. Gr.(95%) | Wald ob. Gr.(95%) | OR | OR unt. Gr.(95%) | OR ob. Gr.(95%) |
|-----------------|--------------|----------------|--------------|----------------------|--------------------|-------------------|--------------|------------------|-----------------|
| Achsenabschnitt | 2.506 | 0.520 | 23.215 | <0,0001 | 1.486 | 3.525 | | | |
| Anwender | 0.246 | 0.791 | 0.097 | 0.756 | -1.304 | 1.796 | 1.279 | 0.272 | 6.023 |
| Abbrecher | 0.000 | 0.000 | | | | | | | |

Tab. 6: csAI-Langzeiteinfluss auf die Wohnsituation - Modellparameter

Das Odds ratio der Wohnsituation der csAI-Anwender ergab 1,3 (95% KI 0,3-6,0). Ein signifikant positiver Langzeiteffekt von csAI auf die Wohnsituation wurde nicht gefunden, deshalb musste Hypothese 3 abgelehnt werden.

5.2.2.2 Pflegestufe

Pflegestufe vor csAI

Um Hypothese 4 zu überprüfen, wurde der Zwei-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test zuerst für die Pflegestufe der Anwender und Abbrecher des Gesamtkollektivs vor csAI-Beginn durchgeführt („Pflegestufe alt“). Die Verteilung der Stichproben war annähernd gleich ($p=.089$, $\alpha=.05$, $p>.05$) mit einer nicht signifikant höheren Gesamtpflegesituation der csAI-Anwender.

Abbildung 13 zeigt die kumulativen relativen Häufigkeiten der Pflegestufe vor csAI für die csAI-Abbrecher und csAI-Anwender:

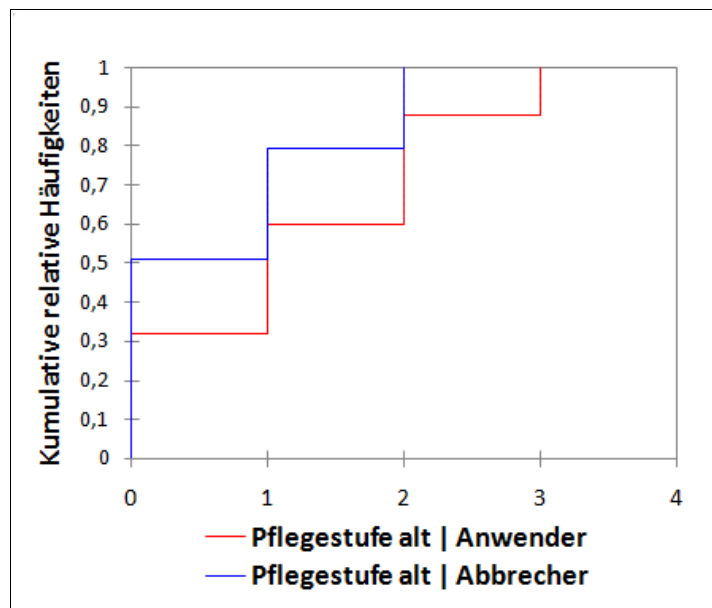


Abb. 13: Kumulative Verteilungen - Pflegestufe vor csAI

Legende: 0-keine Pflegestufe, 1-3 Pflegestufen

Pflegestufe mit csAI

Der Zwei-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test für die Pflegestufe der Anwender und Abbrecher mit csAI („Pflegestufe neu“) ergab unterschiedliche Verteilungen der Stichproben mit einem $p\text{-Wert}=0,003$, $\alpha=0,05$ und $p<0,05$. Da der berechnete p -Wert kleiner als das Signifikanz-Niveau α ist, musste die Null-Hypothese H_0 zurückgewiesen und die alternative Hypothese H_a akzeptiert werden: Die csAI-Langzeittherapie war im PD-Verlauf mit unterschiedlich hohem bzw. häufigem Einsatz professioneller Helfer für Anwender und Abbrecher verbunden.

Abbildung 14 zeigt die kumulativen relativen Häufigkeiten für die neue Pflegesituation der Anwender und Abbrecher:

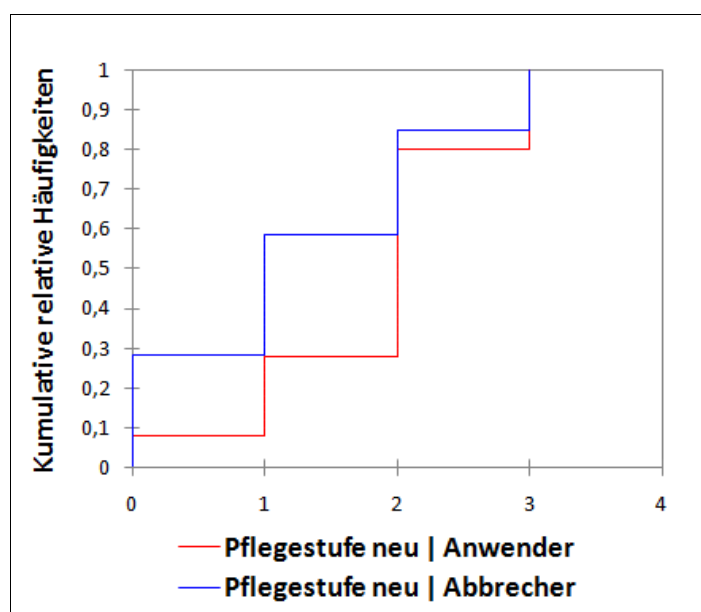


Abb. 14: Kumulative Verteilungen - Pflegestufe im Verlauf

Legende: 0-keine Pflegestufe, 1-3 Pflegestufen

Das Odds ratio für die neue Pflegesituation der Anwender wurde berechnet (Tabelle 7) und lag bei 0,7 (95% KI 0,3-1,6):

| Quelle | Wert | Standardfehler | Wald-Chi-Q. | Pr> Khi ² | Wald unt. Gr.(95%) | Wald ob. Gr.(95%) | OR | OR unt. Gr.(95%) | OR ob. Gr.(95%) |
|-----------------|--------|----------------|-------------|----------------------|--------------------|-------------------|-------|------------------|-----------------|
| Achsenabschnitt | 0,501 | 0,283 | 3,123 | 0,077 | -0,055 | 1,056 | | | |
| Anwender | -0,340 | 0,401 | 0,721 | 0,396 | -1,126 | 0,446 | 0,711 | 0,324 | 1,561 |
| Abbrecher | 0,000 | 0,000 | | | | | | | |

Tab. 7: csAI-Langzeiteinfluss auf die Pflegestufe - Modellparameter

Die csAI zeigte keinen Einfluss auf die sozioökonomischen Parameter Wohnsituation und Pflegestufe der erfassten PD-Patienten. Der angenommene Einfluss von csAI auf die Pflegestufe der Anwender in der untersuchten Kohorte konnte nicht bestätigt werden, weshalb Hypothese 4 abgelehnt wird.

5.2.2.3 Handling-Modalitäten der csAI-Minipumpe

Das Anlegen der Minipumpe – involvierte Personengruppen

Die täglichen Handling-Modalitäten der csAI-Minipumpe, die einen Einfluss auf die Pflegestufe ausüben könnten, wurden dennoch näher untersucht. Das Augenmerk galt den

in das tägliche Anlegen und Bedienen der csAI-Minipumpe involvierten Personengruppen. Die Erhebung zeigte: Das Anlegen der Minipumpe wird vorwiegend durch den Pflegedienst übernommen (N=44), gefolgt von dem Partner (N=35), dem PD-Patienten selbst (N=17) und weiteren Angehörigen (N=8). Die prozentuale Verteilung der involvierten Personengruppen ist in Abbildung 15 dargestellt:

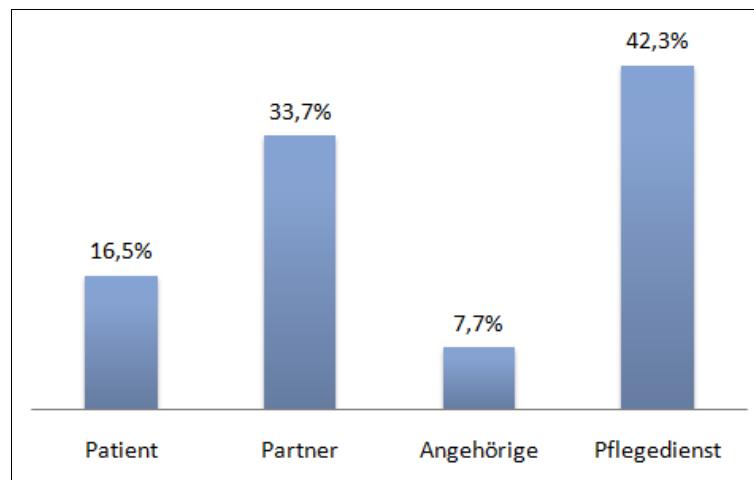


Abb. 15: Anlegen der csAI-Minipumpe - Personengruppen in Prozent

Die Bedienung der Minipumpe – involvierte Personengruppen

Die csAI-Bedienung tagsüber übernimmt andererseits hauptsächlich der Patient (N=37). Der Pflegedienst (N=31), der Partner (N=28) und weitere Angehörige (N=8) sind ebenso am täglichen Handling der Minipumpe beteiligt (Abbildung 16):

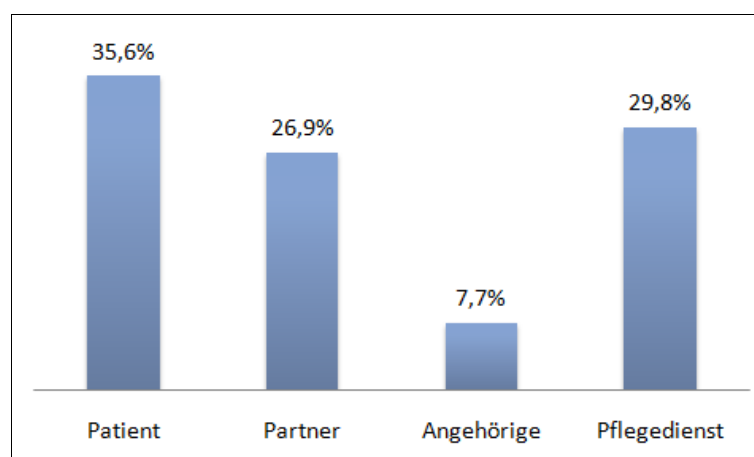


Abb. 16: Bedienung der csAI-Minipumpe - Personengruppen in Prozent

Das Anlegen und die Bedienung der Minipumpe wird bei einem Drittel der Patienten vom Pflegedienst übernommen. Der häufigere Anspruch auf professionelle Helfer beim Handling der csAI-Minipumpe könnte mit Fortschreiten der Erkrankung zu einer Erhöhung der Pflegestufe führen. Dieser Zusammenhang wurde im untersuchten Kollektiv nicht gefunden. Die Ergebnisse heben jedoch die Rolle der Patientenangehörigen hervor, die fast so oft beim Anlegen der Minipumpe involviert sind wie der Pflegedienst (Pflegedienst N=44, Angehörige N=43). Die Bedienung der Minipumpe wird annähernd zum gleichen Anteil von den Patienten (N=37), den Angehörigen (N=36) und dem Pflegedienst (N=31) übernommen.

5.2.3 Der Zusammenhang zwischen Hauptnebenwirkungen und negativen Patientenerfahrungen mit csAI und Therapieabbruch

Die dritte Fragestellung widmete sich den Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen der csAI-Behandlung als möglichem Grund für einen Therapieabbruch in der untersuchten Kohorte. Aufgrund der aktuellen Studienlage postulierte Hypothese 5, dass zu den Hauptnebenwirkungen der Apomorphin-Therapie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Halluzinationen sowie Knoten und Hämatome an der Injektionsstelle zählen.

5.2.3.1 Relative Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen

Im ersten Schritt wurde die relative Häufigkeit in Prozent der spezifischen Nebenwirkungen Knoten, Hämatome und Halluzinationen untersucht. Die relative Häufigkeit der Knotenbildung an Injektionsstelle im Gesamtkollektiv war 81,6% (N=84) und der Hämatome 46,6% (N=48). csAI führte in der untersuchten Kohorte zu einer Reduktion von Halluzinationen („besser“) für 35,7% (N=20) der Studienteilnehmer, hatte keinen Einfluss („gleich“) für 39,3% (N=22) und verschlechterte diese Symptomatik („schlechter“) für 25% (N=14).

5.2.3.2 csAI-Nebenwirkungen und deren Vorkommen

Die Häufigkeit des Vorkommens der jeweiligen AEs, die mit csAI in Zusammenhang gebracht wurden, ist in der Erhebung mit den Interview-Items „einzeln“, „intermittierend“

und „kontinuierlich“ erfasst. Hier zeigten sich drei Hauptsignale (Abbildung 17). Knotenbildung kam einzeln (N=20), am häufigsten intermittierend (N=37) und seltener kontinuierlich (N=26) vor. Hämatome am Injektionsort waren vorwiegend einzeln (N=32) und selten intermittierend (N=7) oder kontinuierlich (N=8). Halluzinationen wurden einzeln (N=3), intermittierend (N=4) und kontinuierlich (N=5) erlebt. Selten wurde über Müdigkeit berichtet, die einzeln (N=1), intermittierend (N=2) und kontinuierlich (N=3) vorkam. Übelkeit wurde sehr selten und dann kontinuierlich erfahren (N=2), Schwindel jeweils intermittierend (N=1) und kontinuierlich (N=1). Über Erbrechen wurde nicht berichtet.

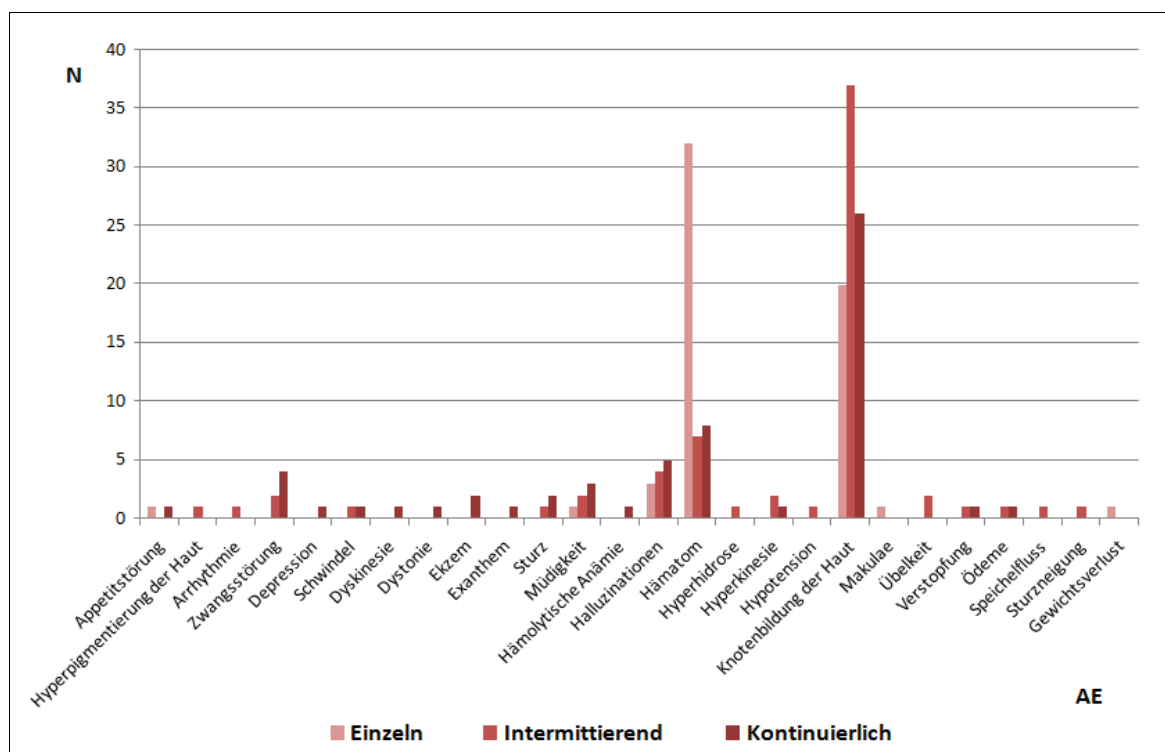


Abb. 17: csAI-Nebenwirkungen und deren Vorkommen

5.2.3.3 csAI-Nebenwirkungen und deren Ausprägung

Hinsichtlich der Ausprägung der AEs wurden die Hautknoten am häufigsten als mild eingestuft (N=41), seltener als mässig (N=32) und schwer (N=10). Die Hämatome an Injektionsstelle waren am häufigsten milder Ausprägung (N=40), in einzelnen Fällen mässig (N=6) und schwer (N=1). Halluzinationen wurden gleichteilig als mild (N=6) und

mässig (N=6) erlebt, Zwangsstörungen mild (N=2), mässig (N=1) und auch schwer (N=3). Über einen schweren Verlauf der Müdigkeit wurde von 3 Studienteilnehmern berichtet, bei weiteren war die Müdigkeit eher mässig (N=2) und mild (N=2). Ein Patient erlebte eine hämolytische Anämie, wovon er sich nach Absetzen vollständig erholte. Einzelne schwere Verläufe wurden bei Schwindel (N=1), Sturz (N=1), Hyperkinesie (N=1), Exanthem (N=1) und Übelkeit (N=1) berichtet.

Abbildung 18 zeigt die Ausprägung der Nebenwirkungen, die mit csAI in Zusammenhang gebracht wurden:

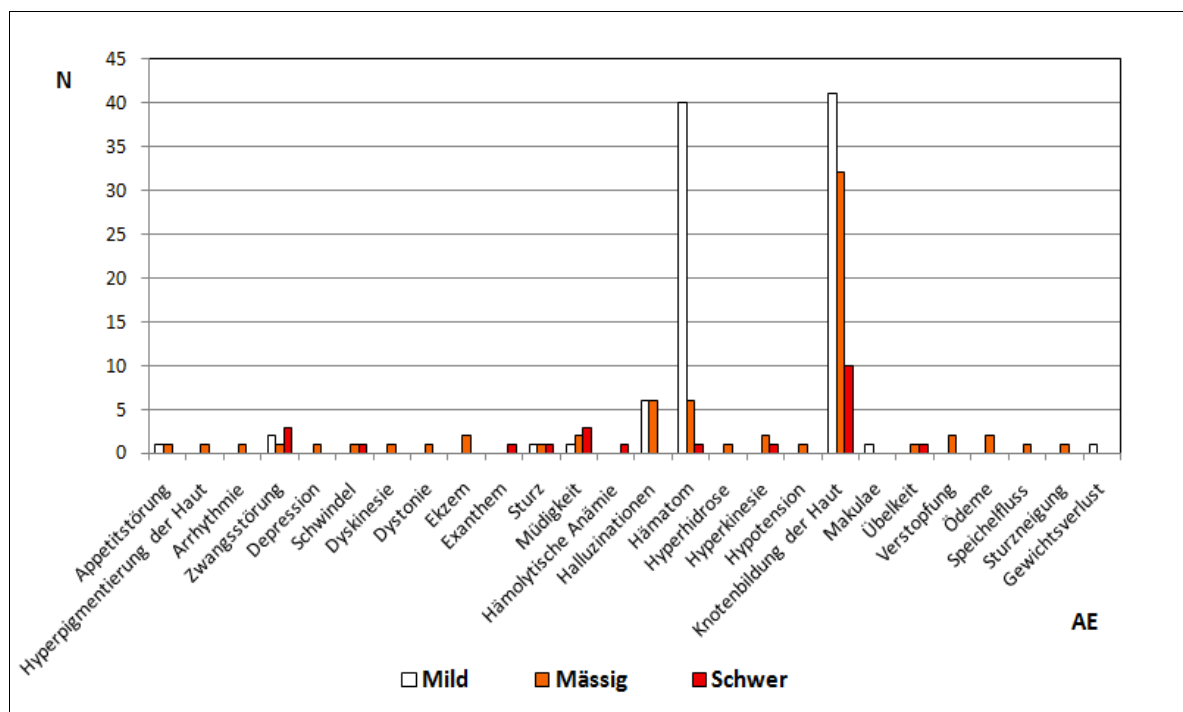


Abb. 18: csAI-Nebenwirkungen und deren Ausprägung

Die csAI-Hauptnebenwirkungen sind intermittierend vorkommende und mild ausgeprägte Knotenbildung, einzelne mild ausgeprägte Hämatome und kontinuierliche, milde bis mässige Halluzinationen. 77% (N=114) der csAI-Patienten hatten Domperidon als Begleitmedikation am häufigsten in einer medianen Tagesdosis von 60 mg/d (N=95) und seltener von 30 mg/d (N=19). Somit gehört Übelkeit ebenso zu den Hauptnebenwirkung der Apomorphin-Behandlung und wurde mit der gegebenen Dosierung in der Kohorte

erfolgreich kontrolliert, da darüber einzeln berichtet wurde (N=4). Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit waren selten. Damit konnte Hypothese 5 teilweise bestätigt werden.

5.2.3.4 Zum Einfluss von Apomorphin-Fertigspritzen auf csAI-Nebenwirkungen

Apomorphin als Fertigspritzen-Formulierung wird seit 2011 angewendet. 43 Studienteilnehmer haben von Anfang an Apomorphin-Fertigspritzen bekommen. 15 Patienten sind nach 2011 auf Apomorphin-Fertigspritzen umgestiegen. Davon bewerten 13 (87%) Patienten die Umstellung positiv und 2 negativ. Als Nachteil dieser Formulierung wurde die Abfallansammlung genannt. Die Umstellung hatte keinen Einfluss auf die Knotenbildung für 12 Patienten (86%). Ein Patient berichtete über verminderte Knotenbildung in Zusammenhang mit der Umstellung, und ein weiterer Patient über eine vermehrte Knotenbildung.

5.2.3.5 Zum Einfluss einer Apomorphin-Dosisanpassung auf csAI-Nebenwirkungen

csAI-Nebenwirkungen führten relativ selten zu einer Dosis-Massnahme. 88,38% der unerwünschten Ereignisse sind ohne Intervention abgeklungen. Davon sind 74,2% vollständig abgeklungen, 17,8% mit Restsymptomatik und 8% waren zum Erhebungszeitpunkt in Erholung. Die Dosisanpassung äusserte sich in Dosisreduktion (71,4%) oder Dosiserhöhung (28,6%) und führte am häufigsten zu einer vollständigen AE-Erholung. Deskriptiv führte eine Dosisreduktion zu einer Verbesserung von Knoten, Hämatomen, ICDs, Halluzinationen, Depression, Müdigkeit, Schwindel, Hyperkinesie, Stürze, Übelkeit und Obstipation. Eine Dosiserhöhung führte zu einer Erholung in Fällen von Dyskinesie, Hyperkinesie, erhöhter Sturzneigung, Tremor, Halluzinationen und Schlafstörung.

5.2.3.6 csAI-Therapiedauer und Gründe für Abbruch der Behandlung

Die mediane Dauer der csAI-Behandlung im untersuchten Zeitraum war 14 (5,3-32,0) Monate. Um zu überprüfen, ob die Nebenwirkungen der csAI-Therapie laut Hypothese 6 auch die Hauptgründe für eventuellen Therapieabbruch sind, wurde die Verteilung der Gründe für das Beenden der csAI in Prozent ermittelt. Die Hauptgründe für einen csAI-

Therapieabbruch in der Kohorte waren keine spürbare motorische Besserung bei 30% (N=23) der Abbrecher, dermatologische Nebenwirkungen bei 25% (N=19) und Progression der Parkinson-Erkrankung bei 6% (N=5). Gerätebezogene Abbruchgründe waren unbequemes Tragen bei 6% (N=5) sowie Bedienung und Versorgung der Minipumpe mit Apomorphin bei 5% (N=4). Psychiatrische Nebenwirkungen wie Psychose oder Halluzinationen (N=3) und ICDs (N=3) führten selten zu einer Umstellung vom Therapiemodus (jeweils 4%). Selten waren auch Müdigkeit (N=3), Schwindel (N=2) oder Stürze (N=2) der Grund für einen csAI-Therapieabbruch. Ein Patient erlebte eine kardiale Arrhythmie und ein weiterer eine hämolytische Anämie, wovon sich diese PD-Patienten nach Absetzen von csAI vollständig erholten. Ein Patient musste die Behandlung vorübergehend einstellen, weil er ein Schädel-Hirn-Trauma nach Fahrradunfall hatte. 3 Studienteilnehmer berichteten über Beinödeme, 1 Patient über Obstipation als Ursache für den Therapieabbruch. Abbildung 19 stellt die Ergebnisse zur Fragestellung graphisch dar:

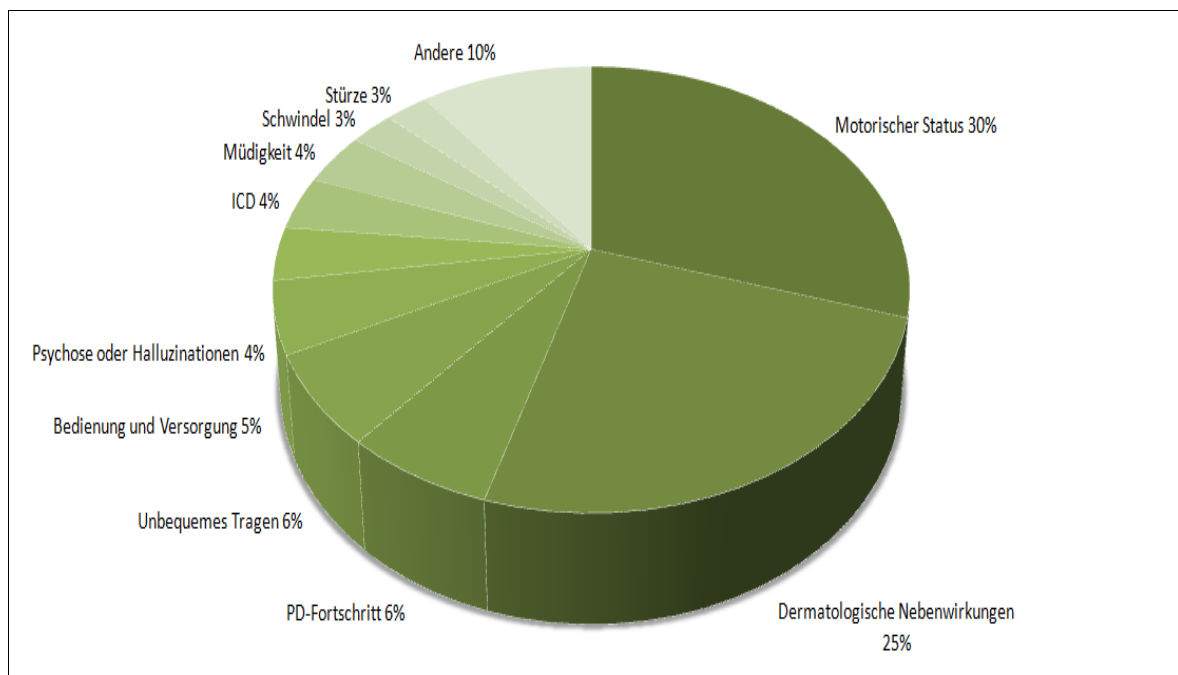


Abb. 19: Gründe für Therapieabbruch

Die Beurteilung der Ergebnisse zeigt, dass die subjektive Unzufriedenheit mit dem Ansprechen motorischer Symptome und dermatologische Komplikationen an

Injektionsstelle am häufigsten zu einem Therapieabbruch führen. Hypothese 6 konnte bestätigt werden.

5.2.3.7 Anschlusstherapie nach csAI-Abbruch

Die Anschlusstherapie nach csAI-Abbruch wurde in der Erhebung näher untersucht. Dabei wurde der Frage nachgegangen, ob PD-Patienten auf eine andere kontinuierliche Infusionstherapie wie Duodopa, auf DBS oder auf rein orale Medikationsformen umsteigen. 67,2% (N=43) der Studienteilnehmer bekamen orale Medikationsformen nach Beenden von csAI. DBS ist die Therapieoption für 25% (N=16) und Duodopa für 7,8% (N=5) der Abbrecher. Weitere Berechnungen wurden durchgeführt um herauszufiltern, ob signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei der präferierten Anschlusstherapie vorliegen. Der Unabhängigkeitstest Chi-Quadrat mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur für die Stichprobengrösse (m=33, f=31) für nur orale Medikation als Anschlusstherapie ergab einen p-Wert=.37, für tiefe Hirnstimulation p=.89 und für Duodopa p=.39 ($\alpha=.05$, $p>.05$). Es wurde kein signifikanter Geschlechtsunterschied beim Anschlusstherapiemodus der Subgruppen festgestellt. Abbildung 20 visualisiert die gewonnenen Daten:

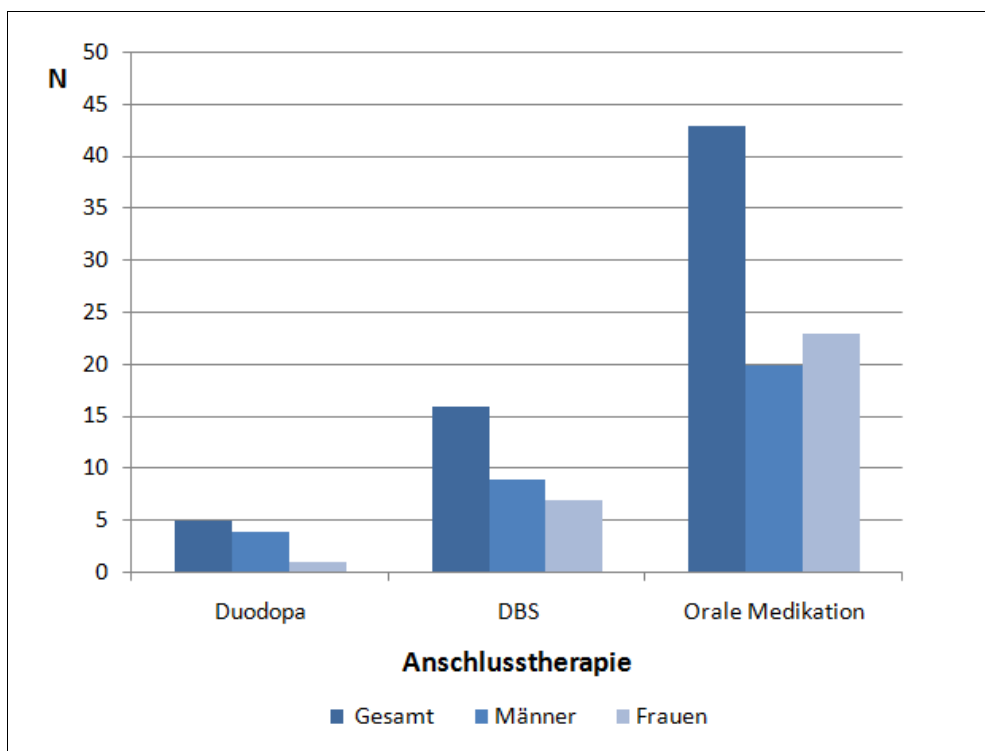


Abb. 20: Anschlusstherapie - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

5.2.3.8 Ursachen für Mortalität in der Kohorte

46 csAI-Patienten waren im Untersuchungszeitraum verstorben. Die Ursachen für Mortalität im Studienkollektiv wurden näher untersucht. Die PD-Progression war die Hauptursache für Mortalität in der untersuchten Kohorte (68,6%). Pneumonie (14,3%), Vorerkrankungen (8,6%), Multimorbidität (5,7%) und postoperative Komplikationen nicht verwandter chirurgischer Eingriffe (2,9%) waren seltenere Todesursachen. Apomorphin wurde in der vorliegenden Erhebung nicht als Todesursache bei PD-Patienten dokumentiert. Abbildung 21 zeigt die Ursachen für Mortalität in der Kohorte mit Patientenangaben (N):

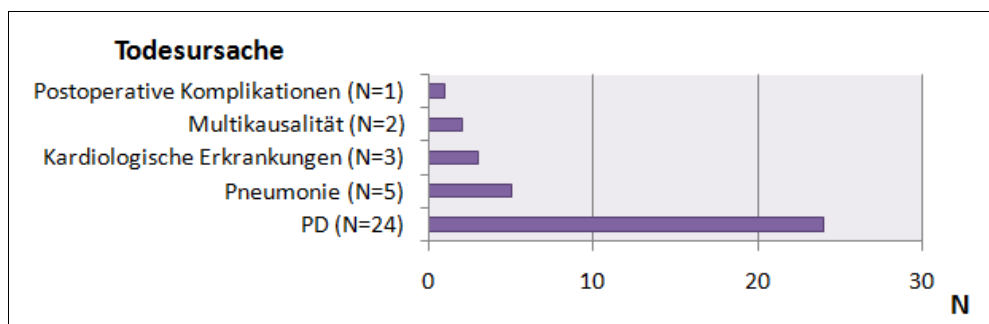


Abb. 21: Ursachen für Mortalität in der Kohorte

5.2.4 Erfahrungen und Patientenzufriedenheit mit csAI

Die vierte Fragestellung untersucht, wie csAI von PD-Patienten erfahren und bewertet wird. Durch eine Vereinfachung des Medikamentschemas, gleichmässige Wirkung und Variabilität der Dosierung postuliert Hypothese 7 eine positive Erfahrung der PD-Patienten mit der kontinuierlichen Apomorphin-Infusionstherapie.

5.2.4.1 Relevante Begleitmedikation

Relevante Antiparkinson-Komedikation in der untersuchten Kohorte war ausser LD/DDIs auch COMTIs (22,3%), andere DAs (20,9%) und seltener MAOBIs (6,1%). Weitere Begleitmedikation war Domperidon (75,7%), ASS (11,5%) und OAKs (10%).

Tabelle 8 zeigt die relevante Antiparkinson-Komedikation im untersuchten Studienkollektiv:

| Statistik | MAOBI | | COMTI | | DA | |
|--|-------|------------|-------|-------------|-------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 148 | | 148 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 139,0 | 9,0 | 115,0 | 33,0 | 117,0 | 31,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 93,9 | 6,1 | 77,7 | 22,3 | 79,1 | 20,9 |

Tab. 8: Relevante Komedikation - MAOBI, COMTI, DA

5.2.4.2 Positive Erfahrungen mit csAI

Wie in Kapitel 5.2.1 vorweggenommen gehören der gebesserte motorische (N=77) und Allgemeinstatus (N=36), die Pumpenfunktion (N=35), die Bedienung und Versorgung der Minipumpe (N=13) sowie die gleichmässige Wirkung (N=9) zu den häufigsten positiven Erfahrungen mit csAI. Die vollständige Auswertung des nicht-suggestiven Fragebogen-Items „Was hat funktioniert?“ zur Erfassung positiver Patienten-Erfahrungen zeigte, dass PD-Patienten über weniger relevante Medikation (N=5), weniger Tremor (N=6) und Krämpfe (N=3), und eine Besserung der Hyperkinesie (N=5) bzw. Dyskinesie (N=3) als wichtige Eigenschaften der kontinuierlichen Apomorphin-Behandlung berichten. Abbildung 22 veranschaulicht die Ergebnisse der hierzu bestätigten Hypothese 7:

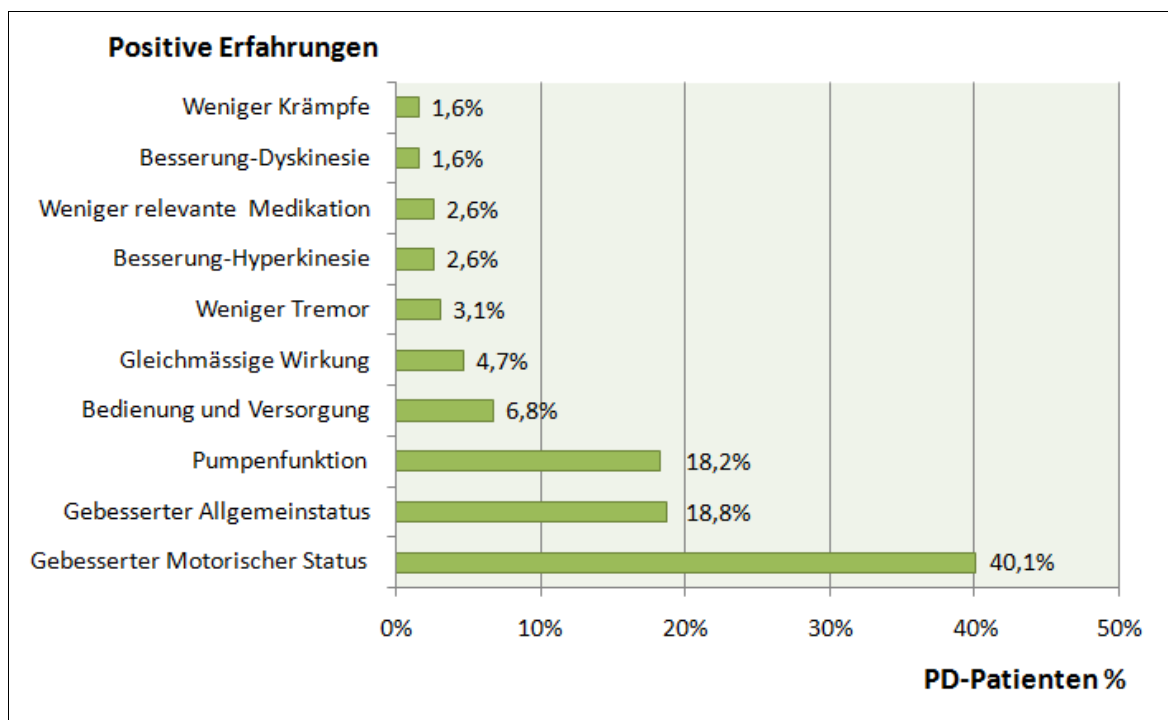


Abb. 22: Positive Erfahrungen mit csAI

5.2.4.3 Tägliche Apomorphin-Behandlungsdauer

Die tägliche Apomorphin-Behandlungsdauer für eine positive csAI-Erfahrung der Kohorte wurde näher untersucht. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung ergab einen p-Wert < .0001. Da der berechnete p-Wert kleiner als das Signifikanz-Niveau $\alpha = .05$ ist, musste die Null-Hypothese H_0 zurückgewiesen und die alternative Hypothese H_a akzeptiert werden: Die Apomorphin-Dosis ist nicht normalverteilt. Die tägliche mediane csAI-Behandlungsdauer war 15 (15-15) Stunden.

5.2.4.4 Negative Erfahrungen mit csAI

Subjektive Unzufriedenheit mit dem Ansprechen motorischer Symptome

Die Patientenbewertung und Weiterempfehlungsrate werden nicht nur von positiven sondern auch von negativen Erfahrungen mit csAI geprägt. 30 PD-Patienten berichteten in diesem Interview-Segment über subjektive Unzufriedenheit mit dem Ansprechen motorischer Symptome.

Das Tragen einer Minipumpe

Das Tragen einer Minipumpe (N=17), Schwierigkeiten mit der Bedienung (N=16), Versorgung (N=11) und technische Probleme mit dem csAI-Infusionssystem (N=7) wurden ebenso als negative Erfahrungen aufgelistet. Das Tragen bzw. das notwendige Ablegen der Minipumpe wurde bei bestimmten Sportaktivitäten wie zum Beispiel Schwimmen als nachteilig erlebt. Weibliche Studienteilnehmerinnen berichteten über Schwierigkeiten mit der Kombination einer leichten Frauenbekleidung in den Sommermonaten mit dem Tragen einer Minipumpe.

Probleme mit der Bedienung und Versorgung der Minipumpe

Zu den Problemen der Bedienung zählten initiale unzureichende Schulung der Patientenangehörigen oder des Pflegedienstes bzw. des Pflegeheimpersonals. Die Ursachen dafür waren häufig versicherungstechnischer Natur, deren Klärung eine gute interdisziplinäre Arbeit von dem behandelnden Arzt, dem Pflegepersonal und dem Versicherer verlangte.

Zu den patientenbezogenen Bedienungsschwierigkeiten zählten Visuseinschränkungen, Diskomfort mit einer Selbstinjektion, gleichzeitiges Benutzen weiterer Pumpensysteme (zum Beispiel Insulinpumpe) oder das initiale Fehlen an Apomorphin-Fertigspritzen vor dem Jahr 2011.

Die csAI-Versorgung wurde laut Patientenangaben durch Verzögerungen bei der Rezeptausstellung durch den behandelnden Arzt oder bei der Apomorphin-Lieferung durch die zuständige Apotheke erschwert. Versorgungsprobleme kamen viel häufiger in ländlichen Gebieten und entfernt von spezialisierten Parkinson-Behandlungszentren vor.

Technische Probleme mit der Minipumpe

Die technischen Probleme mit der Minipumpe umfassten Katheter-Verstopfung durch Blut oder Gewebe und produktionstechnische Defekte, die vom Hersteller prompt behoben wurden.

Dermatologische Komplikationen an Injektionsstelle

Über Knoten (N=13) und Hämatome (N=5) am Applikationsort als negative csAI-Erfahrungen wurde seltener berichtet.

Seltene negative csAI-Erfahrungen

1 Patient erlebte eine hämolytische Anämie, wovon er sich nach Absetzen vollständig erholte. 6 PD-Patienten sahen eine erhöhte Sturzneigung, weitere 5 Müdigkeit und 3 eine Depression in Zusammenhang mit der kontinuierlichen Apomorphin-Behandlung.

Eine Patientenangehörige monierte braune Apomorphin-Flecken bei versehentlichem Kontakt mit Kleidung aufgrund der Apomorphin-Oxidation bei Luftexposition. Diese liessen sich mit Hilfe von einem frei verkäuflichen Präparat mit dem Inhaltsstoff 15-30% Bleichmittel auf Sauerstoffbasis (Dr. Beckmann-Fleckenteufel „Obst und Getränke“) entfernen und störten den Patienten und die Angehörige nicht weiter.

Die wichtigsten Ergebnisse der Itemanalyse zu den negativen Patienten-Erfahrungen mit csAI werden als Angaben in Prozent in Abbildung 23 zusammengefasst:

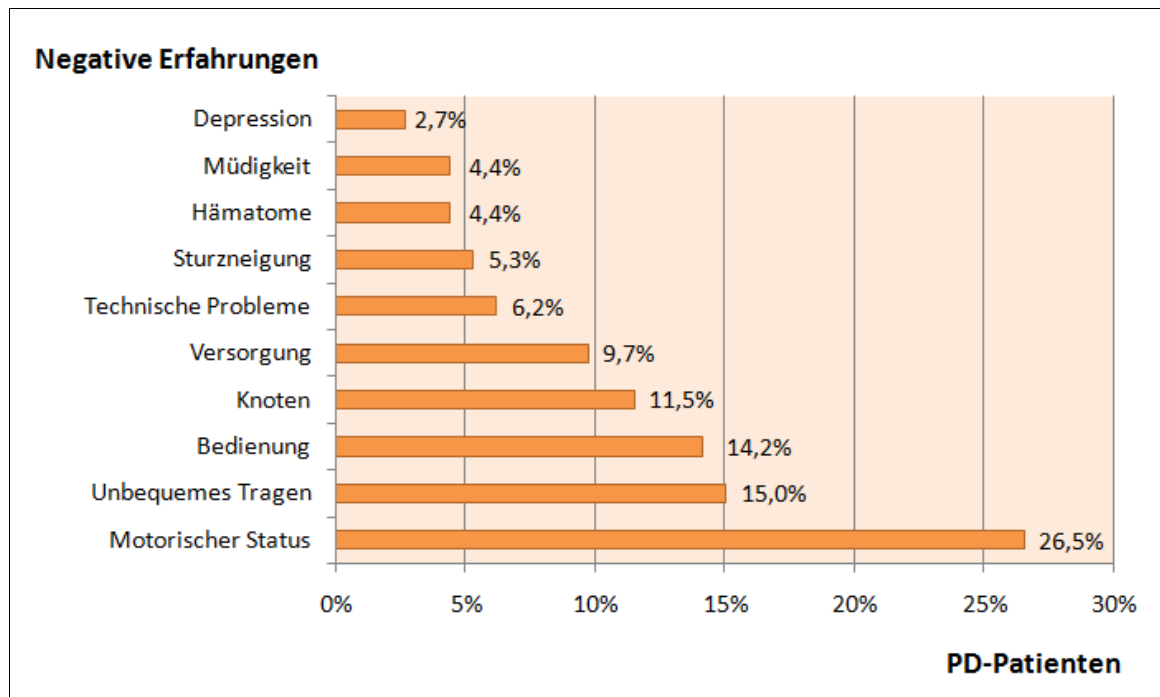


Abb. 23: Negative Erfahrungen mit csAI

5.2.4.5 Patientenzufriedenheit

Hypothese 8 legt nahe, dass aufgrund der häufiger positiven Patienten-Erfahrungen csAI günstig bewertet und als empfehlenswert eingestuft wird. Zur Operationalisierung der Patientenzufriedenheit wurden die Fragebogen-Items „Schulnote“ (1-6) und Weiterempfehlungsrate („ja“ vs. „nein“; %) eingeführt.

Das Item "Schulnote" wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet und ergab einen p -Wert $< .0001$ ($\alpha = .05$, $p < .05$). Das Item "Schulnote" ist hiermit nicht normalverteilt.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass die csAI im Median mit einer Schulnote von 2,5 (2,0 - 4,0) bewertet wird. Deskriptiv benennen Männer den Erfolg der csAI mit einer Schulnote von 2,0 (2,0 - 3,75) und Frauen von einer 3,0 (2,0 - 4,0). Im Mittelwert ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($2,81 \pm 1,38$ vs. $2,96 \pm 1,57$; $p = .749$).

Tabelle 9 enthält die quantitative Beschreibung der Schulnote für die gesamte Kohorte und getrennt für die Subgruppen Männer und Frauen:

| Statistik | Schulnote gesamt | Männer | Frauen |
|--------------------------------------|------------------|-------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 148 | 85 | 63 |
| Anz. der fehlenden Werte | 44 | 27 | 17 |
| Minimum | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Maximum | 6,00 | 6,00 | 6,00 |
| 1. Quartil | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Median | 2,50 | 2,00 | 3,00 |
| 3. Quartil | 4,00 | 3,75 | 4,00 |
| Mittelwert | 2,88 | 2,81 | 2,96 |
| Standardabweichung (n) | 1,47 | 1,38 | 1,57 |
| Schiefe (Pearson) | 0,76 | 0,81 | 0,67 |
| Standardfehler des Mittelwertes | 0,15 | 0,18 | 0,23 |
| Untere Grenze des Mittelwertes (95%) | 2,59 | 2,44 | 2,48 |

Tab. 9: Patientenbewertung von csAI als Schulnote

5.2.4.6 Weiterempfehlungsrate

70,9% (N=73) der Befragten empfehlen csAI und 29,1% (N=30) gaben keine Empfehlung. Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Geschlechter ($p=.256$) beobachtet. Abbildung 24 zeigt die Weiterempfehlungsrate in % für die gesamte Kohorte und getrennt für Männer und Frauen:

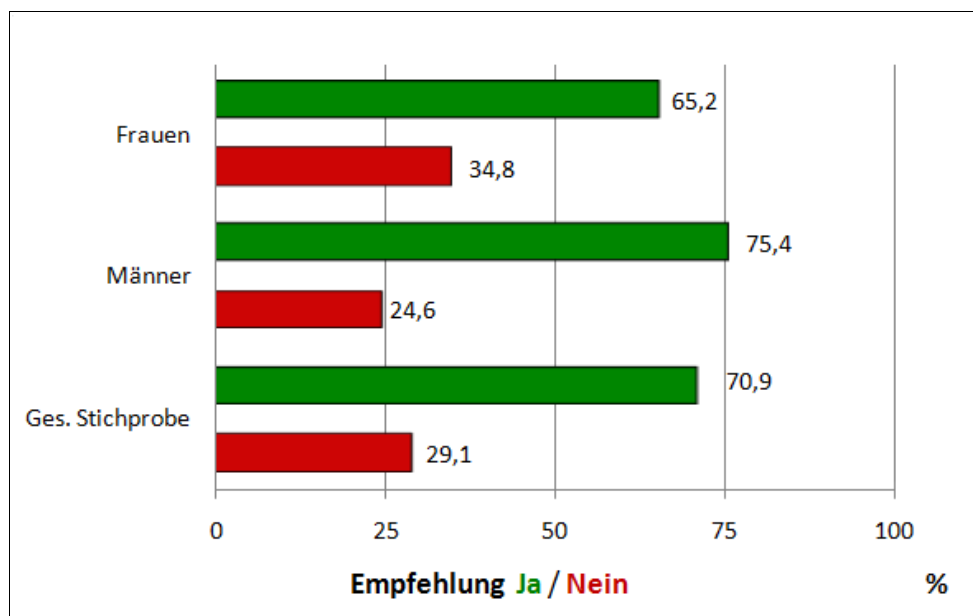


Abb. 24: csAI-Patientenempfehlung

Aufgrund positiver Patienten-Erfahrungen wird csAI günstig bewertet und als empfehlenswert eingestuft. Hypothese 8 wird bestätigt.

5.2.5 Untersuchung subgruppenspezifischer Unterschiede in Fragestellungen I-IV

5.2.5.1 Subgruppen Männer und Frauen

Die fünfte Fragestellung widmete sich der Untersuchung von Subgruppenunterschieden hinsichtlich ausgewählter Aspekte der Hypothesen 1-8. Daraus wurde Hypothese 9 abgeleitet, die geschlechtsspezifische Unterschiede formuliert.

Gesamtdauer der csAI-Behandlung

In diesem Zusammenhang wurde zuerst die Gesamtdauer der csAI-Behandlung mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und ergab einen p -Wert $< .0001$. Die mediane Dauer der csAI-Behandlung im untersuchten Zeitraum war 14 (5,3-32,0) Monate für das Gesamtkollektiv und jeweils 17,8 (6,0-31,7) Monate für die Männer und 11,5 (3,9-31,2) Monate für die Frauen der Kohorte. Tabelle 10 stellt die csAI-Behandlungsdauer des Gesamtkollektivs und der Subgruppen Männer/Frauen deskriptiv dar:

| Statistik | csAI-BD gesamt | Männer | Frauen |
|--------------------------|----------------|-------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | 85 | 64 |
| Anz. der fehlenden Werte | 4 | 3 | 1 |
| Minimum | 0,2 | 0,3 | 0,2 |
| Maximum | 70,0 | 69,8 | 70,0 |
| 1. Quartil | 5,3 | 6,0 | 3,9 |
| Median | 14,0 | 17,8 | 11,5 |
| 3. Quartil | 32,0 | 31,7 | 31,2 |
| Mittelwert | 20,5 | 21,3 | 19,4 |
| Varianz (n) | 327,6 | 312,5 | 345,3 |
| Standardabweichung (n) | 18,1 | 17,7 | 18,6 |
| Standardfehler- MW | 1,5 | 2,0 | 2,4 |
| Untere Grenze- MW (95%) | 17,5 | 17,4 | 14,7 |
| Obere Grenze- MW (95%) | 23,5 | 25,2 | 24,1 |

Tab. 10: csAI-Behandlungsdauer (Monate) - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

Der berechnete Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die csAI-Behandlungsdauer der Subgruppen zeigte, dass die Differenz der Position unter den Stichproben gleich 0 ist

($p=.294$). Es wurde kein signifikanter Subgruppenunterschied bei der Gesamtdauer der kontinuierlichen Apomorphin-Therapie beobachtet.

Dauer der täglichen csAI-Behandlung

Die tägliche Behandlungsdauer im Gesamtkollektiv war ebenso nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test, $p<.0001$) und ergab im Median 15 (15-15) Stunden. Die Infusionsdauer bei den männlichen Patienten war 15 (15,0-20,8) Stunden täglich und differierte nicht signifikant ($p=.396$) von der Infusionsdauer bei den Frauen mit 15 (15-15) Stunden. Tabelle 11 zeigt die tägliche csAI-Behandlungsdauer des Gesamtkollektivs und der Subgruppen Männer/Frauen:

| Statistik | csAI/d gesamt | Männer | Frauen |
|--------------------------|----------------------|---------------|---------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | 85 | 64 |
| Anz. der fehlenden Werte | 45 | 27 | 18 |
| Minimum | 11,0 | 12,0 | 11,0 |
| Maximum | 24,0 | 24,0 | 24,0 |
| 1. Quartil | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| Median | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| 3. Quartil | 15,0 | 20,8 | 15,0 |
| Mittelwert | 16,5 | 16,8 | 16,0 |
| Varianz (n) | 17,4 | 18,8 | 15,3 |
| Standardabweichung (n) | 4,2 | 4,3 | 3,9 |
| Standardfehler- MW | 0,4 | 0,6 | 0,6 |
| Untere Grenze- MW (95%) | 15,7 | 15,7 | 14,9 |
| Obere Grenze- MW (95%) | 17,3 | 18,0 | 17,2 |

Tab. 11: csAI-Behandlung täglich (Stunden) - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

Einfluss von csAI auf den motorischen Status der Subgruppen Männer / Frauen

Die deskriptiven Statistiken über den Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen der Subgruppen ergeben, dass csAI für 71% (N=32) der Frauen und 68% (N=38) der Männer zu einer Besserung der motorischen Fluktuationen führte. Bei 27% (N=12) der Frauen und 30% (N=17) der Männer zeigte csAI keinen Einfluss, und wurde von jeweils 2% (N=1) der Frauen und Männer der Kohorte mit einer Verschlechterung motorischer Fluktuationen assoziiert. Es wurde kein signifikanter Geschlechtsunterschied bei der Ausprägung motorischer Fluktuationen unter csAI festgestellt (KS-Test, $p\text{-Wert}=.860$, $\alpha=.05$, $p>.05$).

Spezifisches csAI-Nebenwirkungsprofil der Subgruppen Männer / Frauen

Weiterhin wurde das spezifische csAI-Nebenwirkungsprofil der Subgruppen Männer und Frauen analysiert. 84,8% (N=39) der weiblichen und 78,9% (N=45) der männlichen Studienteilnehmer berichteten über Knotenbildung am Injektionsort. Der Kolmogorov-Smirnov-Test verzeichnete hierzu keine signifikante Differenz bei der Knotenbildung der beiden Stichproben ($p=.610$, $\alpha=.05$, $p>.05$).

Die relative Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen „Hämatome“ für Frauen war 47,8% (N=22) und für Männer 45,6% (N=26). Es wurde kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied gefunden (KS-Test, $p=.845$).

Die Analyse der spezifischen AEs „Halluzinationen“ zeigte eine Verbesserung unter csAI von 23,8% (N=5) für Frauen und 42,9% (N=15) für Männer. Die Behandlung schien keinen Einfluss auf Halluzinationen zu haben laut 38,1% (N=8) der weiblichen und 40% (N=14) der männlichen PD-Patienten. Eine Verschlechterung halluzinatorischer Zustände erlebten 38,1% (N=8) der Frauen und 17,1% (N=6) der Männer. Ein signifikanter Unterschied in den Verteilungen der Stichproben für die spezifische Nebenwirkung „Halluzinationen“ wurde nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test ausgeschlossen (p -Wert=.176, $\alpha=.05$, $p>.05$).

Relevante Begleitmedikation

Bei der Erhebung der Begleitmedikation der Subgruppen Männer und Frauen wurde ebenso kein signifikanter Unterschied in den Verteilungen der Stichproben gefunden. 18,8% (N=16) der Männer und 23,8% (N=15) der Frauen hatten andere Dopaminagonisten als Antiparkinson-Komedikation. 20% (N=17) der Männer und 25,4% (N=16) der Frauen erhielten COMT-Inhibitoren. 4,7% (N=4) der männlichen und 7,9% (N=5) der weiblichen Studienteilnehmer bekamen MAOB-Inhibitoren. Weitere Begleitmedikation wie Domperidon wurde von 72,9% (N=62) der Männer und 79,4% (N=50) der Frauen eingenommen. Männer bekamen OAKs zu 11,8% (N=10), Frauen zu 14,35% (N=9), und ASS entsprechend zu 11,8% (m=10) und 11,1% (f=7).

Schulnote und Weiterempfehlungsrate der Subgruppen Männer / Frauen

75,4% (N=43) der Männer und 65,2% (N=30) der Frauen empfehlen csAI nahezu zu gleichem Anteil (Mann-Whitney-Test, $p=.256$). Deskriptiv benennen Männer den Erfolg der csAI mit einer Schulnote von 2,0 und Frauen mit einer 3,0. Im Median differierten die Stichproben in ihrer Benotung nicht signifikant (2,0 vs. 3,0; $p=.75$). Abbildung 25 zeigt die Boxplots der Schulnote für die gesamte Kohorte und getrennt für Männer und Frauen:

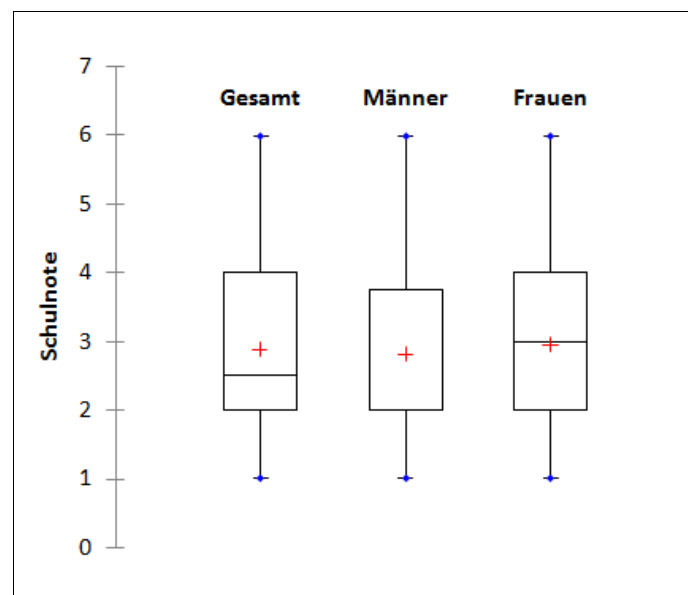


Abb. 25: Boxplots der csAI-Schulnote - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Subgruppenunterschiede in den untersuchten Fragestellungen gefunden. Hypothese 9 wird somit abgelehnt.

5.2.5.2 Subgruppen csAI-Anwender und csAI-Abbrecher

Erkrankungsalter

Hypothese 10 postulierte Subgruppenunterschiede bei den Ergebnissen der Hypothesen 1-8 für csAI-Anwender (N=85) und csAI-Abbrecher (N=64). Deskriptiv war das mittlere PD-Erkrankungsalter des Gesamtkollektivs $54,9 \pm 9,8$ Jahre (MW \pm SD). Die Abbrecher waren im Mittel mit $50,9 \pm 8,2$ Jahren erkrankt, die Anwender mit $55,5 \pm 9,3$ Jahren, die verstorbenen Abbrecher mit $56,8 \pm 6,8$ Jahren und die Anwender mit $59,3 \pm 11,5$ Jahren. Abbildung 26 zeigt die Boxplots für das Erkrankungsalter der Kohorte und der Subgruppen:

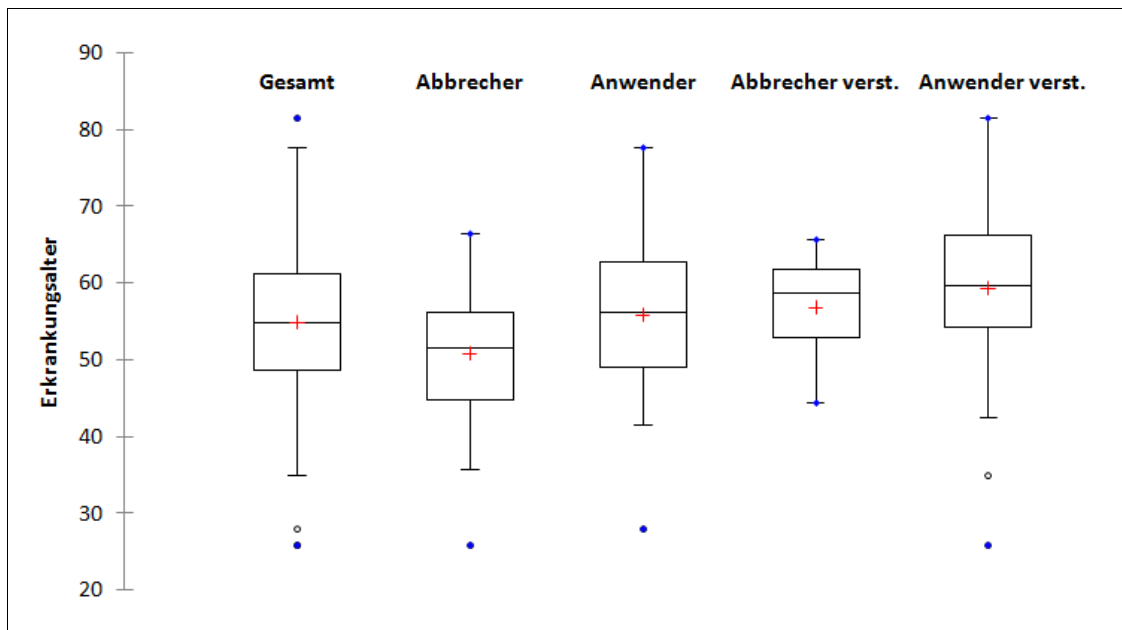


Abb. 26: Boxplots für PD-Erkrankungsalter - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Das mittlere Alter bei csAI-Beginn der untersuchten Kohorte war $68,3 \pm 8,7$ Jahre. Die Abbrecher haben die Behandlung im Mittel mit $64,7 \pm 7,9$ Jahren bekommen, die csAI-Anwender mit $69,3 \pm 7,6$ Jahren, die verstorbenen csAI-Abbrecher mit $67,3 \pm 9,2$ Jahren und die verstorbenen csAI-Anwender mit $72,7 \pm 8,6$ Jahren (Abbildung 27).

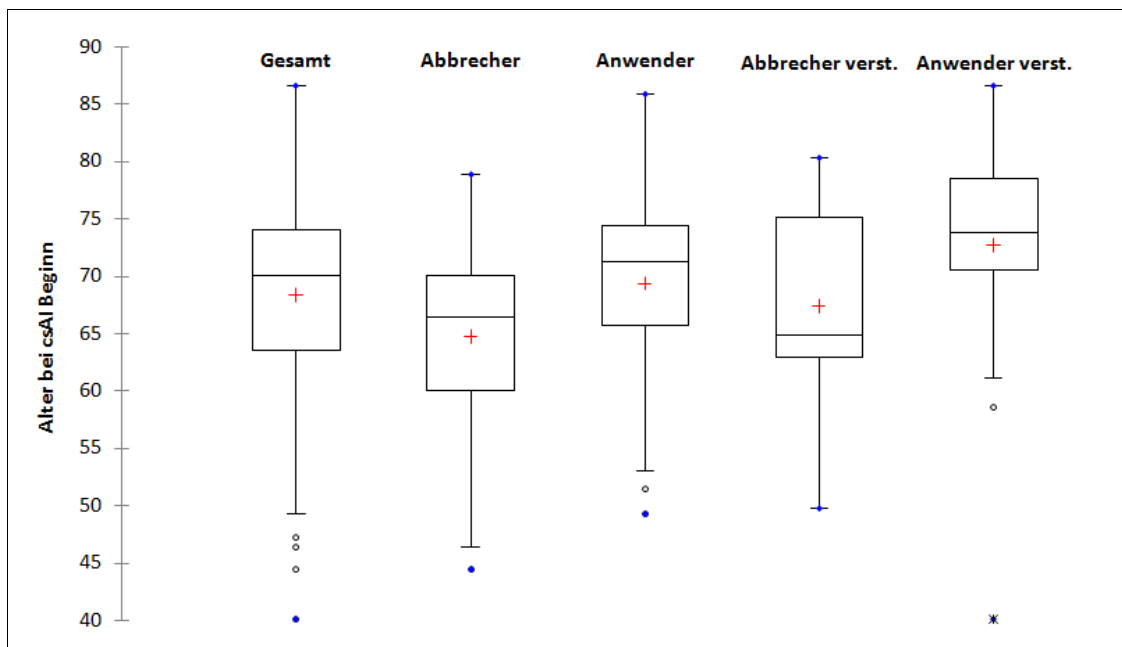


Abb. 27: Boxplots für Alter bei csAI-Beginn - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und csAI-Behandlungsbeginn

Die Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und csAI-Behandlungsbeginn in der Kohorte war $15,7 \pm 12,2$ Jahre (MW \pm SD). Die Abbrecher hatten eine mittlere Therapielatenz von $14,8 \pm 8,9$ Jahren, die Anwender von $14,6 \pm 7,8$ Jahren, die verstorbenen Abbrecher von $10,6 \pm 4,5$ Jahren und die verstorbenen Anwender von $20,1 \pm 19,6$ Jahren. Die Boxplots der Latenz in Jahren von PD-Beginn zu csAI-Beginn des Gesamtkollektivs und der Subgruppen sind in Abbildung 28 dargestellt:

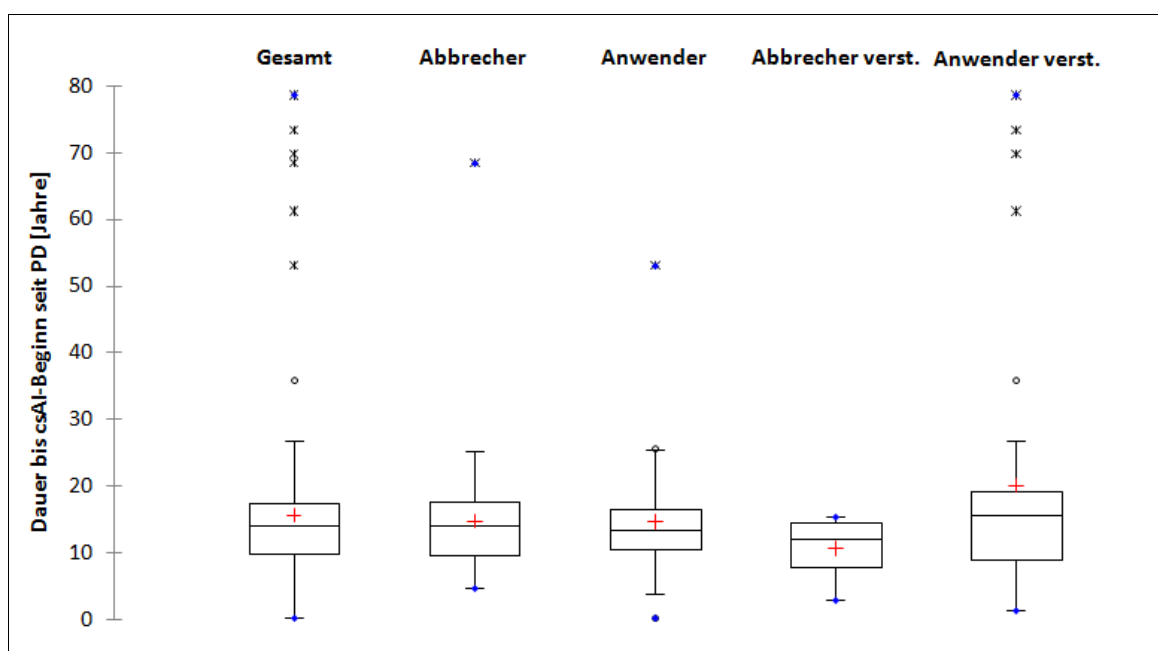


Abb. 28: Boxplots der csAI-Latenz - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Gesamtdauer der csAI-Behandlung

Die gesamte csAI-Behandlungsdauer für die Subgruppen der Anwender und Abbrecher war nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test, $p < .0001$). Die mediane Therapiedauer der Anwender im untersuchten Zeitraum war 27,6 (13,4 - 43,6) Monate, der verstorbenen Anwender 23,8 (5,8 - 35,7) Monate, der Abbrecher 6 (3,0 - 17,0) Monate und der verstorbenen Abbrecher 5,3 (3,5 - 5,5) Monate. Tabelle 12 zeigt die deskriptiven Statistiken der gesamten csAI-Behandlungsdauer in Monaten für die ganze Kohorte und getrennt für die Abbrecher und Anwender:

| Statistik | csAI-BD ges. | Abbr. | Anw. | Abbr. verst. | Anw. verst. |
|--------------------------|--------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | 53 | 50 | 11 | 35 |
| Anz. der fehlenden Werte | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Minimum | 0,2 | 0,2 | 2,5 | 1,0 | 0,3 |
| Maximum | 70,0 | 60,0 | 69,8 | 11,5 | 70,0 |
| 1. Quartil | 5,3 | 3,0 | 13,4 | 3,5 | 5,8 |
| Median | 14,0 | 6,0 | 27,6 | 5,3 | 23,8 |
| 3. Quartil | 32,0 | 17,0 | 43,6 | 5,5 | 35,7 |
| Mittelwert | 20,5 | 12,0 | 29,2 | 5,1 | 24,0 |
| Varianz (n) | 327,6 | 174,4 | 326,5 | 9,6 | 347,7 |
| Standardabweichung (n) | 18,1 | 13,2 | 18,1 | 3,1 | 18,6 |
| Standardfehler- MW | 1,5 | 1,8 | 2,6 | 1,3 | 3,2 |
| Untere Grenze- MW (95%) | 17,5 | 8,3 | 24,0 | 2,0 | 17,5 |
| Obere Grenze- MW (95%) | 23,5 | 15,7 | 34,4 | 8,2 | 30,5 |

Tab. 12: csAI-Behandlungsdauer (Monate) - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Legende: csAI-BD ges. - csAI-Behandlungsdauer des Gesamtkollektivs,

Abbr.-Abbrecher, Anw.-Anwender, verst.-verstorben

Dauer der täglichen csAI-Behandlung

Die tägliche csAI-Behandlungsdauer der lebenden Anwender war im Median 15 (15-20) Stunden und der lebenden Abbrecher 15 (15-15) Stunden (Tabelle 13). Die tägliche Apomorphin-Infusionsdauer der Stichproben wurde mit dem zweiseitigen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen und ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=.349$).

| Statistik | csAI/d ges. | Abbr. | Anw. |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 103 | 53 | 50 |
| Anz. der fehlenden Werte | 1 | 0 | 1 |
| Minimum | 11,0 | 12,0 | 11,0 |
| Maximum | 24,0 | 24,0 | 24,0 |
| 1. Quartil | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| Median | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| 3. Quartil | 15,0 | 15,0 | 20,0 |
| Mittelwert | 16,5 | 16,2 | 16,9 |
| Varianz (n) | 17,5 | 17,1 | 17,7 |
| Standardabweichung (n) | 4,2 | 4,1 | 4,2 |
| Standardfehler- MW | 0,4 | 0,6 | 0,6 |
| Untere Grenze- MW (95%) | 15,7 | 15,1 | 15,7 |
| Obere Grenze- MW (95%) | 17,4 | 17,4 | 18,1 |

Tab. 13: csAI-Behandlung täglich (Stunden) - Gesamtkollektiv und SG Anw./Abbr.

Legende: csAI/d ges. - tägliche csAI-Behandlungsdauer des Gesamtkollektivs,

Abbr.-Abbrecher, Anw.-Anwender

Einfluss von csAI auf den motorischen Status der Subgruppen

Der Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen wurde getestet und brachte für 82% (N=41) der Anwender eine Besserung der motorischen Fluktuationen, für 16% (N=8) keine Zustandsänderung und wurde für 2% (N=1) mit einer Verschlechterung motorischer Fluktuationen assoziiert. 57% (N=29) der Abbrecher berichten über eine Verbesserung motorischer Fluktuationen unter csAI, 41% (N=21) haben keine Veränderung erfahren, und 2% (N=1) berichten hierzu über eine Verschlechterung. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab signifikant unterschiedliche Verteilungen der beiden Stichproben ($p\text{-Wert}=0,006$, $\alpha=0,05$, $p<0,05$). Abbildung 29 zeigt die kumulativen Kategorienverteilungen für die Subgruppen Anwender/Abbrecher:

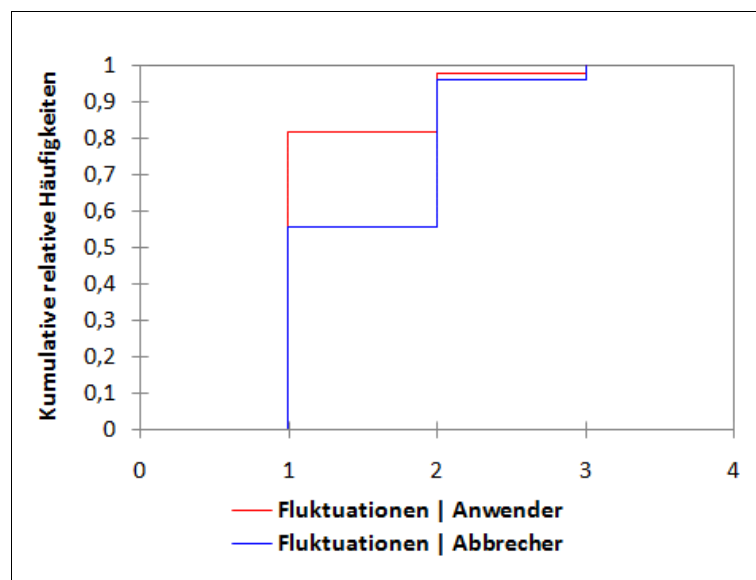


Abb. 29: Einfluss von csAI auf mot. Fluktuationen - SG Anw./Abbr.

Legende: 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

Lebenssituation der Subgruppen csAI-Anwender / csAI-Abbrecher

Die Untersuchung der Lebenssituation der Anwender und Abbrecher ergab keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen der Stichproben in Bezug auf die Wohnsituation vor csAI (KS-Test, $p=0,704$, $\alpha=0,05$, $p>0,05$) und zum Zeitpunkt der Erhebung (KS-Test, $p=0,459$). Der Einfluss von csAI auf die Wohnsituation konnte ausgeschlossen werden (OR 1,3; 95% KI 0,3-6,0).

Pflegesituation der Subgruppen csAI-Anwender / csAI-Abbrecher

Der zweiseitige Kolmogorov-Smirnov-Test für die Pflegesituation vor csAI ergab einen p-Wert=.089 ($\alpha=.05$, $p>.05$) und somit gleiche Verteilungen der Stichproben. Abbildung 30 visualisiert die alte Pflegesituation der Subgruppen vor csAI mit Angaben in Prozent:

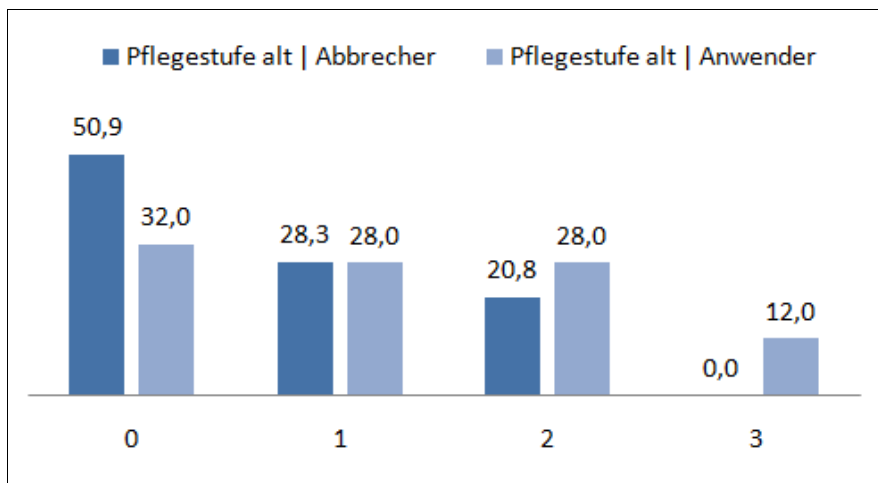


Abb. 30: Pflegestufe vor csAI - SG Anw./Abbr.

Legende: 0-keine Pflegestufe, 1-3 Pflegestufen

Die Stichproben waren in der neuen Pflegesituation unterschiedlich verteilt (KS-Test, $p=.003$, $\alpha=.05$ und $p<.05$). Der Einfluss von csAI auf die Pflegestufe der Anwender in der untersuchten Kohorte konnte nicht bestätigt werden (OR 0,7; 95% KI 0,3-1,6). Abbildung 30 zeigt die Ergebnisse für die Pflegesituation der Subgruppen im Verlauf (%):

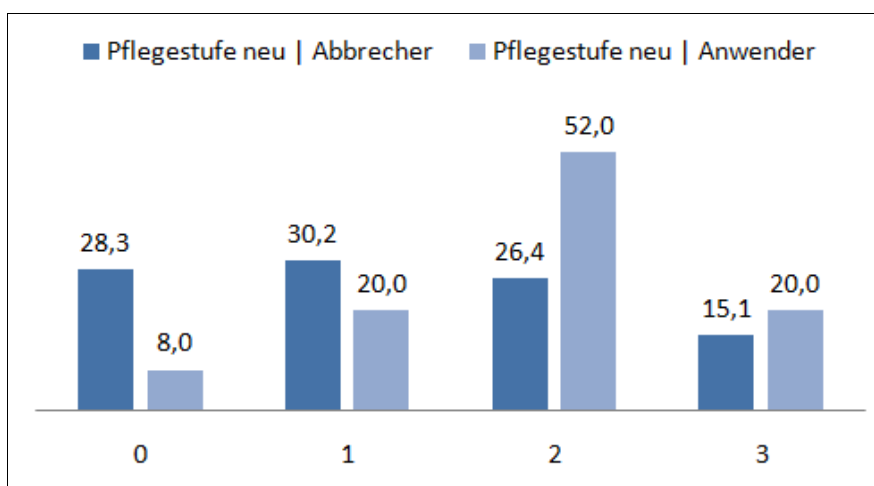


Abb. 31: Pflegestufe im Verlauf - SG Anw./Abbr.

Legende: 0-keine Pflegestufe, 1-3 Pflegestufen

Spezifisches csAI-Nebenwirkungsprofil der Subgruppen Anwender / Abbrecher

Die spezifischen Nebenwirkungen „Knoten“ und „Hämatome“ an Injektionsstelle und „Halluzinationen“ wurden spezifisch für die Subgruppe Anwender/Abbrecher untersucht.

Die relative Häufigkeit der Knotenbildung war bei den Anwendern 88% (N=44) und bei den Abbrechern 75,5% (N=40). Die Verteilung der beiden Stichproben war gleich (KS-Test, $p=.130$, $p>.05$).

Hämatome am Injektionsort hatten 42% (N=21) der Anwender und 50,9% (N=27) der Abbrecher. Die Verteilungen der beiden Stichproben unterscheiden sich nicht signifikant (KS-Test, $p\text{-Wert}=.431$ grösser als das Signifikanz-Niveau $\alpha=.05$).

28,1% (N=9) der Anwender und 45,8% (N=11) der Abbrecher berichteten über eine Verbesserung von Halluzinationen mit csAI. Bei 43,8% (N=14) der Anwender und 33,3% (N=8) der Abbrecher übte die Behandlung keinen Einfluss auf diese psychischen Symptome, eine Verschlechterung verspürten 28,1% (N=9) der Anwender und 20,8% (N=5) der Abbrecher. Der zweiseitige Kolmogorov-Smirnov-Test ergab keinen signifikanten Unterschied für die Verteilungen der Kategorien in Bezug auf den halluzinatorischen Status der Subgruppen ($p=.330$, $\alpha=.05$, $p>.05$).

Hypothese 10 formulierte Subgruppenunterschiede für csAI-Anwender und csAI-Abbrecher. Signifikante Unterschiede in den Verteilungen der Stichproben wurden bei den Ergebnissen für den Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen gefunden. Hypothese 10 konnte teilweise bestätigt werden.

6 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Befunde der experimentellen Untersuchung zusammengefasst und auf die einzelnen Aspekte kritisch eingegangen. Als erstes werden die Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellungen dargestellt, sowie die Interpretationen und mögliche Ursachen für das Ausbleiben der erwarteten Effekte diskutiert. Abschliessend werden kritische Punkte der Untersuchung aufgelistet und mögliche Konsequenzen der erzielten Ergebnisse für die Forschung und die Praxis gegeben.

6.1 Testung der Fragestellungen und Hypothesen

6.1.1 Epidemiologische und soziale Angaben

Der Erkrankungsbeginn in der untersuchten Kohorte war mit $54,9 \pm 9,8$ Jahren im Mittel 8,1 Jahre früher als laut Studienlage berichtete mittlere Erkrankungsbeginn von 63 Jahren. Ein früher PD-Onset wurde mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit mit Dyskinesien und motorischen Fluktuationen, sowie neuropsychiatrischen und autonomen Symptomen assoziiert (Schrag et al., 1998) und könnte einen Einfluss auf den Therapieerfolg und die Patientenzufriedenheit mit csAI ausgeübt haben. Allerdings diskutieren neuere Studien über einen mittleren Erkrankungsbeginn mit 59,1 Jahren (García Ruiz et al., 2008). Die erhobenen Daten unterstützen einen früheren Erkrankungsbeginn.

Das mittlere Patientenalter bei Beginn der csAI war $68,3 \pm 8,7$ Jahre (MW \pm SD). Die Zeit zwischen Erkrankungsbeginn und csAI-Behandlungsbeginn der ganzen Kohorte war $15,7 \pm 12,2$ Jahre (MW \pm SD).

Für 25% der Patienten war die csAI dann eine Therapieoption für 14-32 Monate, für weitere 25% eine Langzeittherapieoption über 32 Monate.

Die mediane Lebenserwartung der 46 verstorbenen Studienteilnehmer war 16,6 (10,8 - 17,7) Jahre und bestätigt die aktuelle Studienschätzung der mittleren Lebenserwartung von 20 Jahren.

Hauptursache für Mortalität in der untersuchten Kohorte war die Progression der Parkinson-Erkrankung (68,6%). Sowohl in der aktuellen Forschungsliteratur als auch in der vorliegenden Erhebung wurde Apomorphin nicht als Todesursache in PD-Patienten dokumentiert.

6.1.2 Einfluss von csAI auf den motorischen und Allgemeinstatus von PD-Patienten

Mit der ersten Fragestellung wurde überprüft, ob eine Behandlung mit csAI den motorischen und Allgemeinstatus von PD-Patienten positiv beeinflusst. Die Ergebnisse bestätigen die aufgestellten Hypothesen. Fast drei Viertel der IPS-Patienten erleben die csAI als eine gute und empfehlenswerte Therapieoption aufgrund des gebesserten motorischen Status und des gebesserten Allgemeinstatus. Die csAI hat einen positiven Effekt auf motorische Fluktuationen für 69% der PD-Patienten mit einem Odds ratio von 3,6 (95% KI 1,5-8,9). Die Verbesserung motorischer Fluktuationen ist die häufigste positive Erfahrung mit der Therapie. csAI verbesserte auch den Allgemeinstatus der Kohorte und wurde als zweithäufigste positive Erfahrung aufgelistet.

Die Ergebnisse der Untersuchung stimmen somit mit zahlreichen vorangegangenen Studien überein: csAI hat einen positiven Effekt auf den motorischen und Allgemeinstatus in PD (R. Katzenschlager et al., 2005; F. Stocchi et al., 2001)

6.1.3 Der Zusammenhang zwischen csAI und der Lebenssituation

Fragestellung II widmete sich dem Zusammenhang zwischen csAI und den sozio-ökonomischen Parametern Wohnsituation und Pflegestufe. Bei csAI Behandlungsbeginn wohnten 120 Patienten (94,5%) zu Hause und 7 im Pflegeheim (5,5%). Zum Zeitpunkt der Erhebung lebten weiterhin 111 (87,4%) zu Hause, 1 Patient (0,8%) in einer Einrichtung für betreutes Wohnen, 4 (3,1%) im Altenheim und 11 (8,7%) im Pflegeheim.

Die csAI hatte keinen Einfluss auf die Wohnsituation (OR 1,3; KI 95% 0,3-6,0) und die Pflegestufe (OR 0,7; KI 95% 0,3-1,6). Es gab keinen signifikanten Effekt auf diese sozio-ökonomischen Parameter durch einen beständigen Einsatz der csAI.

Bei einem im Vergleich frühen Krankheitsbeginn ($54,9 \pm 9,8$ Jahre) und einer Therapielatenz von $15,7 \pm 12,2$ Jahren haben 94,5% der untersuchten Patienten zu Beginn

der Studie zu Hause gewohnt. Zum Zeitpunkt der Erhebung hat sich die Wohnsituation nicht signifikant verändert. 87,4% der Studienteilnehmer wurden weiterhin zu Hause betreut.

Die Anlage der csAI-Minipumpe ist ein wichtiger Aspekt für die Autonomie der Patienten. Das Anlegen und die Bedienung der Minipumpe wird bei einem Drittel der Patienten von professionellen Dienstleistern übernommen. Handling-Modalitäten können im Langzeitverlauf einen Einfluss auf Pflegestufe und Wohnsituation ausüben. Dieser Zusammenhang wurde im untersuchten Erfassungszeitraum nicht beobachtet. Es bleibt offen, ob eine bessere Schulung auch der Angehörigen einen Einfluss auf die Pflegesituation nehmen könnte.

6.1.4 Die Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen bei einer csAI-Behandlung und deren Einfluss auf den Therapieabbruch

Fragestellung III untersuchte die Hauptnebenwirkungen und negativen Erfahrungen der csAI-Behandlung und deren Einfluss auf die Therapieadhärenz in der untersuchten Kohorte. Die Hauptnebenwirkungen der csAI in der untersuchten Kohorte waren dermatologischer Natur und gut beherrschbar. Die relative Häufigkeit der Knotenbildung an Injektionsstelle im Gesamtkollektiv war 81,6% und der Hämatome 46,6%.

Übelkeit war eine häufige Nebenwirkung in der Kohorte. 77% der csAI-Patienten hatten Domperidon als Begleitmedikation am häufigsten in einer medianen Tagesdosis von 60 mg/d. Mit der gegebenen Dosierung wurde die Nebenwirkung Übelkeit im untersuchten Patientenkollektiv erfolgreich kontrolliert. Weitere relevante Antiparkinson-Komedikation in der erfassten Kohorte waren ausser LD/DDIs auch COMTIs (22,3%).

Halluzinationen waren die häufigsten neuropsychiatrischen AEs (8,1%). Impulskontrollstörungen (4%) wurden nur selten berichtet. Die Erhebung bestätigt nicht die in Studien diskutierte Häufigkeit von 44% für neuropsychiatrische Nebenwirkungen (Colosimo, Merello, & Albanese, 1994).

csAI-Nebenwirkungen führten relativ selten zu einer Dosis-Massnahme. 88,38% der unerwünschten Ereignisse sind ohne Intervention abgeklungen- 74,2% davon vollständig.

Die Dosisanpassung äusserte sich in 71,4% der Fälle in Dosisreduktion und seltener in Apomorphin-Dosiserhöhung. Sie führte am häufigsten zu einer vollständigen Erholung von der jeweiligen Nebenwirkung.

Eine Dosisreduktion führte zu einer Verbesserung von Knoten, Hämatomen, ICDs, Halluzinationen, Depression, Müdigkeit, Schwindel, Hyperkinesie, Stürze, Übelkeit und Obstipation. Eine Dosiserhöhung führte zu einer Erholung in Fällen von Dyskinesie, Hyperkinesie, erhöhter Sturzneigung, Tremor, Halluzinationen und Schlafstörung. Wegen dem geringen Anteil an Dosis-Interventionen von insgesamt 11,6% und dem inhomogenen Intervention-Erholung-Verhältnis (unterschiedliche Interventionen führen zu Erholung sowohl im inter- als auch im intrapersonellen Vergleich) liessen sich aus der Erhebung keine spezifischen Empfehlungen in Bezug auf die Dosisanpassung ableiten. Der hohe Anteil vollständig abgeklungener unerwünschter Ereignisse ohne Intervention ist zu beachten, genauso wie eine in bestimmten Fällen notwendige Dosisanpassung, die selten durchgeführt wurde, aber Compliance, Therapieerfolg und Therapie-Abbruchrate positiv beeinflussen kann.

Eine Umstellung auf seit 2011 zugelassene Apomorphin-Fertigspritzen wurde von 87% der Studienteilnehmer positiv bewertet. Die Medikamenten-Formulierung hatte aber keinen Einfluss auf die Knotenbildung bei 86% der Patienten.

Häufigster Grund für den Therapieabbruch war die subjektive Unzufriedenheit der Patienten mit dem Ansprechen motorischer Symptome. Nebenwirkungen der Apomorphin-Behandlung haben seltener zu einem Abbruch der Therapie geführt.

Als Anschlusstherapie nach csAI werden von 67,2% der Studienteilnehmer orale Medikationsformen gewählt. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei der präferierten Anschlusstherapie wurden nicht gefunden. Die in Studien postulierte Übergangsstellung von csAI vor einer tiefen Hirnstimulation wird in der Erhebung nicht bestätigt. DBS war die Anschlusstherapie für nur 25% der Abbrecher.

6.1.5 Erfahrungen und Patientenzufriedenheit mit csAI

Mit der fünften Fragestellung wurden die Erfahrungen und die Patientenzufriedenheit mit csAI untersucht. Die häufigsten positiven Erfahrungen mit csAI in der untersuchten Kohorte sind der gebesserte motorische Status und der gebesserte Allgemeinzustand. Die tägliche csAI-Behandlungsdauer lag im Median bei 15 (15-15) Stunden. Drei Viertel der IPS-Patienten erleben die csAI als eine gute und empfehlenswerte Langzeittherapieoption aufgrund des gebesserten motorischen und Allgemeinzustand. Keine spürbare motorische Besserung (26,5%) und unbequemes Tragen (15%) waren die häufigsten negativen Erfahrungen mit der Therapie.

Die csAI wird im Median mit einer Schulnote von 2,5 bewertet. Die Weiterempfehlungsrate beträgt 70,9%.

6.1.6 Subgruppenspezifische Unterschiede in Fragestellungen I-IV

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Subgruppenunterschiede in den untersuchten Fragestellungen gefunden. In den Subgruppen der Anwender und Abbrecher zeigten sich signifikante Unterschiede in den Verteilungen der Stichproben für den Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen. 82% der Anwender und 57% der Abbrecher berichteten über eine Verbesserung motorischer Fluktuationen unter csAI. Die csAI hat einen positiven Effekt auf motorische Fluktuationen (OR 1,3; 95% KI 0,3-6,0).

6.2 Stärken der Untersuchung

Die Erhebung stellt eine grosse, repräsentative, kulturell und geographisch kohärente PD-Kohorte. An der Untersuchung nahmen 149 Personen teil, wodurch eine akzeptable Effektstärke angenommen werden konnte. Wichtiger Vorteil der Untersuchung ist, dass die Studienteilnehmer in einem spezialisierten Parkinson-Behandlungszentrum nach standardisierten diagnostischen Kriterien für PD-Diagnostik dem Erhebungskollektiv zugeordnet wurden. Die gesamte Stichprobe wurde einheitlich durch gleiche Personen interviewt.

Nach ausführlicher Aufklärung und mit klarem Untersuchungsverlauf verzeichnete die Studie wenig fehlende Daten und wenig Drop-out-Patienten. In einer festgelegten Untersuchungsperiode wurde ein verständliches, strukturiertes und detailliertes Untersuchungsinterview von gleichen Untersuchern durchgeführt.

Grundsätzliche Anforderung einer wissenschaftlichen Arbeit stellt die Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse auf die Grundgesamtheit dar. Die externe Validität der Untersuchung konnte teilweise angenommen werden, da die an der Untersuchung teilgenommenen Personen eine grosse repräsentative PD-Stichprobe darstellen. Es wurden alle Patienten einer Neurologischen Klinik erhoben, die von 2005 bis Ende 2011 eine csAI erhalten haben. Damit könnten die gewonnenen Ergebnisse auf die csAI-Gesamtpopulation bezogen werden.

Die Stärke dieser Untersuchung liegt darin, dass sie die Patienten zu Wort kommen lässt. Viele bereits bekannte Aspekte konnten bestätigt werden. Neu und interessant sind Details, die weitere Beachtung verdienen. Zum Beispiel dass immerhin 30% der Patienten angeben, wegen motorischer Probleme die Pumpentherapie abubrechen.

6.3 Untersuchungskritik

Die interne Validität der Untersuchung wurde nicht gewährleistet, da die Untersuchung nicht unter kontrollierten Bedingungen stattfand.

Ein Kritikpunkt der Untersuchung ist, dass die Untersuchungseinheiten für jede Versuchsperson in unterschiedlichen Tageszeiten stattfand. Daher konnten Faktoren wie Müdigkeit und zirkadiane Stimmungsschwankungen nicht kontrolliert werden.

Darüber hinaus ist Zweifel an der Eignung des verwendeten Interviews zur Messung von motorischem Status angebracht. In der vorliegenden Untersuchung waren wir auf ein Interview der Schön Neurologischen Klinik der TU München /Variante 2012/ angewiesen. Kritisch zu betrachten ist dabei, dass es sich um ein standardisiertes Messinstrument handelte, das in anderen Zentren nicht angewandt wurde.

Methodologische Limitationen bietet auch die Selbst- und Fremdeinschätzung von motorischem Status. Das Interview musste aufgrund von entferntem Wohnort der Patienten zum Teil per Telefon durchgeführt werden. Das gewohnte klinische Setting mit Arzt-Patienten-Kontakt konnte bei diesen Patienten nicht gewährleistet werden.

Als weiterer Kritikpunkt für die Untersuchung dient die Erfassung selbstberichteter Angaben. Einflussfaktoren wie soziale Erwünschtheit können dabei nicht komplett ausgeschlossen werden.

Eine neuropsychologische Testung wurde nicht in die Patientenevaluation einbezogen. PD-Patienten mit milder bis mittelgradiger Demenz könnten dabei als Patienten ohne Demenz und mit gutem Urteilsvermögen klassifiziert worden sein. Dies könnte die Verlässlichkeit auf die Patientenaussagen beeinflussen. Bei einem PD-Kollektiv im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung ist das durchaus ein wichtiger Punkt in der Interpretation der Ergebnisse. Eine Depression der PD-Patienten könnte sowohl zu kognitiven Defiziten beitragen, als auch eine ungünstigere Einschätzung von Lebensqualität, Patientenzufriedenheit und Empfehlungsrate nach sich ziehen.

Kognitive Defizite in PD tragen wesentlich auch zum Distress der Caregiver bei (Aarsland, Larsen, Karlsen, Lim, & Tandberg, 1999). Eine Depression bzw. Überlastung der Caregiver könnte zu ähnlichen Effekten führen. Diese wurden in der Erhebung nicht vorgetestet und können nicht ausgeschlossen werden. Allerdings dürfen diese Effekte als klein eingestuft werden, da die Erhebung eine hohe Patientenzufriedenheit und Weiterempfehlungsrate für die csAI-Therapie und eine Verbesserung des motorischen und Allgemeinstatus ergab.

6.4 Implikationen für die Praxis der csAI

Die vorgelegten Erhebungsdaten beschreiben die Patientensicht auf die csAI, die sich als eine gute und empfehlenswerte Therapieoption im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung zeigt. Auch aus Patientensicht bestätigen sich die bekannten Effektivitätsdaten. Die csAI reduziert Dyskinesien und motorische Fluktuationen bei Patienten im fortgeschrittenen PD-Stadium.

Ebenso bestätigt werden die kutanen Probleme. Hier haben die Hersteller bereits reagiert. Moderne Systeme benützen Injektionshilfen, bei denen eine trockene Punktion angestrebt wird, so dass das Apomorphin keinen Kontakt mit der Kutis hat. Weiterhin werden die Patienten durch Parkinson nurses geschult, durch regelmässige Pflege den Hautstatus zu erhalten. Dies führt in der Praxis zu sehr guten Verläufen. Dieses muss aber noch in systematischen Studien, welche die wahrhaft effektiven Parameter der Hautschonung bei der Therapie erkennt, bestätigt werden.

Bei einem Therapiebeginn mit Apomorphin als potentem Dopaminagonisten in der Behandlung von Patienten mit ausgeprägten On-off-Fluktuationen ist nachvollziehbar, dass weniger wirksame dopaminerge Medikamente hiermit abgesetzt werden. Genauso wird eine hohe Levodopa-Dosis ein erhöhtes Risiko für dopaminerge Nebenwirkungen mit sich bringen und zum Absetzen anderer dopaminergere Medikamente führen. Das langsame Aufdosieren zur Vermeidung von möglichen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Halluzinationen, Psychose, Übelkeit oder Ekzeme zeigt sich als ein protektiver Faktor für die Dopaminagonisten-Therapie (Grosset, Reid, & Grosset, 2005).

Idealerweise würde das Kennen und Beachten der individuellen genetischen und nicht genetischen Faktoren in der Therapie mit Dopaminagonisten zu einer Reduktion der Abbruchrate und somit zu einer effektiveren Behandlung der Parkinson-Erkrankung führen (Arbouw et al., 2009).

Präklinische In-vivo-Studien zeigen, dass intermittierende pulsatile Stimulation mit dopaminergen Medikamenten eine Sensibilisierung induziert. Kontinuierliche dopaminerge Stimulation mit parenteraler L-Dopa oder subkutaner Infusion mit Apomorphin während des Tages kann laut Studien die Dyskinesie-Schwelle erhöhen (Wolters et al., 2008).

csAI ist daher eine effiziente und gut verträgliche Therapieoption, deren individuelle Anwendbarkeit geprüft werden sollte, bevor invasivere Behandlungen oder neurochirurgische Interventionen überlegt werden (Antonini & Odin, 2009; Deleu et al., 2004; Poewe & Wenning, 2000).

Die unterrepräsentierte Anwendung der Apomorphin-Infusionstherapie in der klinischen Praxis scheint durch die wenigen und kleinen pharmakologischen Phase III-Studien über

Sicherheit und Wirksamkeit von Apomorphin bedingt. Bedenken über zeitaufwendiges Geräte-Handling oder Produktkosten könnten hier ursächlich sein (Poewe, 2009b).

Laut Studienevidenz und den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit ist die subkutane kontinuierliche Apomorphin-Infusionstherapie eine potente therapeutische Strategie für PD-Patienten mit ausgeprägten motorischen Komplikationen, die vor invasiveren chirurgischen Therapien auf jeden Fall bedacht werden sollte.

6.5 Implikationen für weitere Forschungstätigkeiten

Es bleiben eine Reihe von Fragen offen und ein weites Feld wissenschaftlicher Bemühungen. Durch den Hersteller von Apomorphin wurde inzwischen eine multi-zentrische Studie initiiert, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von csAI untersucht (TOLEDO-Studie). Diese Studie wird eine wichtige Lücke schliessen, aber viele praktische Fragen bleiben zunächst unbeantwortet. Zum Beispiel: Wie schützt man die Haut am effektivsten? Wie lässt sich die Flussrate dem Patienten- möglicherweise automatisiert- anpassen? Haben unterschiedliche Flussraten einen Einfluss auf csAI-Nebenwirkungen? Was könnte eine 24h-Gabe bewirken?

Gleichzeitig kann man aber auch nach 20 Jahren csAI mit den vorliegenden Ergebnissen bestätigen, dass es sich um eine wichtige Therapieoption mit hoher Sicherheit handelt, die zum Spektrum der Therapie der Parkinson-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium der Wirkungsfluktuationen mit dazugehört.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusionstherapie (csAI) mit portabler Minipumpe ist eine etablierte aber nicht standardisierte Therapieoption für Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) im Stadium der Wirkungsfluktuationen. Die csAI reduziert motorische Fluktuationen und Levodopa induzierte Dyskinesien, wobei die Evidenz auf wenigen und relativ kleinen klinischen Studien beruht. In der vorliegenden Arbeit wurden mit einem semistrukturierten Interview die Langzeittherapieergebnisse, die Gründe für einen eventuellen Therapieabbruch und relevante Nebenwirkungen aller jener Patienten der Schön Klinik Schwabing, Neurologische Klinik der Technischen Universität München, erhoben, die von Januar 2005 bis Dezember 2011 eine csAI erhalten haben.

Methoden: Alle Patienten der Schön Klinik München, die im genannten Zeitraum eine csAI verschrieben bekamen, wurden erfasst. In einem semistrukturierten Telefoninterview willigten die Patienten oder deren Caregiver in die Studienteilnahme ein. Therapieergebnisse, Nebenwirkungen, Patientenzufriedenheit und der Pflegestatus wurden operationalisiert erhoben und deskriptiv und vergleichend ausgewertet.

Ergebnisse: 179 Patienten wurden identifiziert, 103 konnten interviewt werden. Zusätzlich beteiligten sich Familienmitglieder oder Caregiver von 46 verstorbenen Patienten an der Erhebung, so dass in der vorliegenden Arbeit die Daten von 149 Patienten präsentiert werden. Die Latenz von Krankheitsstart zu csAI war $15,7 \pm 12,2$ Jahre (MW \pm SD). Das mittlere Alter bei Beginn der csAI war $68,3 \pm 8,7$ Jahre und die mediane Dauer der csAI- 14 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen (AE) waren Hautknoten (N=83) und Hämatome am Injektionsort (N=47). Halluzinationen waren die häufigsten neuropsychiatrischen AEs (N=12). Impulskontrollstörungen (N=5) wurden nur selten berichtet. Ein Patient erlebte eine hämolytische Anämie, wovon er sich nach Absetzen vollständig erholte. Von den noch lebenden Patienten würden 70,9% (N=103) die csAI mit der medianen Schulnote von 2,5 weiterempfehlen. Die csAI hatte keinen Einfluss auf die Pflegestufe (Odds ratio 0,7; 95% KI 0,3-1,6) oder die Wohnsituation der Patienten (Odds ratio 1,3; 95% KI 0,3-6,0).

Konklusion: Die vorliegenden Daten liefern klinisch wertvolle Langzeitinformationen über die csAI. 70% der hier erfassten IPS-Patienten erleben csAI als eine gute und empfehlenswerte Therapieoption aufgrund des gebesserten motorischen und Allgemeinstatus. Hauptnebenwirkungen der csAI laut vorliegender Erhebung sind dermatologische Komplikationen und gut beherrschbar. csAI hatte keinen Einfluss auf Wohnsituation und Pflegestufe im untersuchten Patientenkollektiv.

8 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch. Neurol.*, *60*(3), 387–392. doi:10.1001/archneur.60.3.387
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Karlsen, K., Lim, N. G., & Tandberg, E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, *14*(10), 866–874. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199910)14:10<866::AID-GPS38>3.0.CO;2-Z
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, *48*(8), 938–942.
- Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of dementia in parkinson disease. *Arch. Neurol.*, *53*(6), 538–542. doi:10.1001/archneur.1996.00550060082020
- Alegret, M., Valldeoriola, F., Martí, M., Pilleri, M., Junqué, C., Rumià, J., & Tolosa, E. (2004). Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov. Disord*, *19*(12), 1463–1469. doi:10.1002/mds.20237
- Andén, N., Rubenson, A., Fuxe, K., & Hökfelt, T. (1967). Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. *J. Pharm. Pharmacol*, *19*(9), 627–629. doi:10.1111/j.2042-7158.1967.tb09604.x
- Antonini, A., Isaias, I. U., Canesi, M., Zibetti, M., Mancini, F., Manfredi, L., Dal Fante, M., Lopiano, L., Pezzoli, G. (2007). Duodenal levodopa infusion for advanced

- Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov. Disord.*, 22(8), 1145–1149.
doi:10.1002/mds.21500
- Antonini, A., Isaias, I. U., Rodolfi, G., Landi, A., Natuzzi, F., Siri, C., & Pezzoli, G. (2011). A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J. Neurol.*, 258(4), 579–585. doi:10.1007/s00415-010-5793-z
- Antonini, A., & Odin, P. (2009). Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 15 Suppl 4, S97–100. doi:10.1016/S1353-8020(09)70844-2
- Antonini, A., & Tolosa, E. (2009). Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev. Neurother.*, 9(6), 859–867. doi:10.1586/ern.09.48
- Arbouw, M. E. L., Movig, K. L. L., Egberts, T. C. G., Poels, P. J. E., van Vugt, J. P. P., Wessels, J. A. M., van der Straaten, R. J. H. M., Neef, C., Guchelaar, H.-J. (2009). Clinical and pharmacogenetic determinants for the discontinuation of non-ergoline dopamine agonists in Parkinson's disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 65(12), 1245–1251. doi:10.1007/s00228-009-0708-6
- Argiolas, A., & Hedlund, H. (2001). The pharmacology and clinical pharmacokinetics of apomorphine SL. *BJU Int.*, 88, 18–21. doi:10.1046/j.1464-4096.2001.00124.x
- Bodis-Wollner, I., Marx, M. S., Mitra, S., Bobak, P., Mylin, L., & Yahr, M. (1987). Visual Dysfunction in Parkinson's Disease Loss in Spatiotemporal Contrast Sensitivity. *Brain*, 110(6), 1675–1698. doi:10.1093/brain/110.6.1675
- Bortz, J. (2005). *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler* (Auflage: 6., vollst. überarb. u. aktualisierte Aufl.). Berlin; Heidelberg; New York: Springer.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with

- idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J. Neurol.*, 249 Suppl 3, III/1–5.
- Bradley, W. G. (2004). *Neurology in Clinical Practice: Principles of diagnosis and management*. Taylor & Francis.
- Buter, T. C., Hout, A. van den, Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease A 12-year population study. *Neurology*, 70(13), 1017–1022. doi:10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
- Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V., & Picconi, B. (2008). Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.*, 23(S3), S570–S579. doi:10.1002/mds.22019
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.*, 5(3), 235–245. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.*, 8(5), 464–474. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7
- Cilia, R., Akpalu, A., Sarfo, F. S., Cham, M., Amboni, M., Cereda, E., Fabbri, M., Adjei, P., Akassi, J., Bonetti, A., Pezzoli, G. (2014). The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*, 137(10), 2731–2742. doi:10.1093/brain/awu195
- Clarke, C. E., Worth, P., Grosset, D., & Stewart, D. (2009). Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 15(10), 728–741. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.09.005
- Colosimo, C., Merello, M., & Albanese, A. (1994). Clinical Usefulness of Apomorphine in Movement Disorders. *Clin. Neuropharmacol.*, 17(3), 243–259.

- Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Fehling, C., Kaufman, B., & Mena, I. (1970). Similarities between Neurologic Effects of L-Dopa and of Apomorphine. *N. Engl. J. Med.*, 282(1), 31–33. doi:10.1056/NEJM197001012820107
- De Gaspari, D., Siri, C., Landi, A., Cilia, R., Bonetti, A., Natuzzi, F., Morgante, L., Mariani, C. B., Sganzerla, E., Pezzoli, G., Antonini, A. (2006). Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 77(4), 450–453. doi:10.1136/jnnp.2005.078659
- Deleu, D., Hanssens, Y., & Northway, M. G. (2004). Subcutaneous Apomorphine. *Drugs Aging*, 21(11), 687–709. doi:10.2165/00002512-200421110-00001
- Diener, H.-C. (2012). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN (5., vollständig überarbeitete Auflage)*. Thieme, Stuttgart.
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384–386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
- Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 22(6), 778–784. doi:10.1002/mds.21316
- Fabbrini, G., Brotchie, J. ., Grandas, F., Nomoto, M., & Goetz, C. (2007). Levodopa-induced dyskinesias. *Mov. Disord.*, 22(10), 1379–1389. doi:10.1002/mds.21475
- Fahn S. (1999). Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. *Arch. Neurol.*, 56(5), 529–535. doi:10.1001/archneur.56.5.529

- Foltnie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, *127*(3), 550–560. doi:10.1093/brain/awh067
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S.-Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G., Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, *26*(S3), S2–S41. doi:10.1002/mds.23829
- Frankel, J. P., Lees, A. J., Kempster, P. A., & Stern, G. M. (1990). Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *53*(2), 96–101. doi:10.1136/jnnp.53.2.96
- García Ruiz, P. J., Sesar Ignacio, Á., Ares Pensado, B., Castro García, A., Alonso Frech, F., Álvarez López, M., Arbelo González, J., Baiges Octavio, J., Burguera Hernández, J. A., Calopa Garriga, M., Campos Blanco, D., Castaño García, B., Carballo Cordero, M., Chacón Peña, J., Espino Ibáñez, A., Gorospe Onisalde, A., Giménez-Roldán, S., Granés Ibáñez, P., Hernández Vara, J., Ibáñez Alonso, R., Jiménez Jiménez, F. J., Krupinski, J., Kulisevsky Bojarsky, J., Legarda Ramírez, I., Lezcano García, E., Martínez-Castrillo, J. C., Mateo González, D., Miquel Rodríguez, F., Mir, P., Muñoz Fargas, E., Obeso Inchausti, J., Olivares Romero, J., Olivé Plana, J., Otermin Vallejo, P., Pascual Sedano, B., Pérez de Colosía Rama, V., Pérez López-Fraile, I., Planas Comes, A., Puente Periz, V., Rodríguez Oroz, M. C., Sevillano García, D., Solís Pérez, P., Suárez Muñoz, J., Vaamonde Gamo, J., Valero Merino, C., Valldeoriola Serra, F., Velázquez Pérez, J. M., Yáñez Baña, R., Zamarbide Capdepon, I. (2008). Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Mov. Disord.*, *23*(8), 1130–1136. doi:10.1002/mds.22063

- Gee, S. (1869). On the action of a new organic base, apomorphia. In *Trans. Am. Neurol. Assoc.* (Vol. 2, pp. 166–169). London. Retrieved from <http://www.mocavo.com/Transactions-of-the-Clinical-Society-of-London-1869-Volume-2-2/987982/1?browse=true#200>
- Giladi, N. (2008). Medical treatment of freezing of gait. *Mov. Disord.: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23 Suppl 2, S482–488. doi:10.1002/mds.21914
- Gingrich, J. A., & Caron, M. G. (1993). Recent Advances in the Molecular Biology of Dopamine Receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 16(1), 299–321. doi:10.1146/annurev.ne.16.030193.001503
- Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (1993). Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 43(11), 2222–2222. doi:10.1212/WNL.43.11.2222
- Grandas, F., Luquin, M. R., Rodríguez, M., Vaamonde, J., Lera, G., & Obeso, J. A. (1992). Motor fluctuations in Parkinson disease: risk factors. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 7(5), 89–93.
- Grosset, K. A., Reid, J. L., & Grosset, D. G. (2005). Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 20(11), 1397–1404. doi:10.1002/mds.20525
- Grünblatt, E., Mandel, S., Berkuzki, T., & Youdim, M. B. H. (1999). Apomorphine protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Mov. Disord.*, 14(4), 612–618. doi:10.1002/1531-8257(199907)14:4<612::AID-MDS1010>3.0.CO;2-6
- Haavik, J., & Toska, K. (1998). Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.*, 16(3), 285–309. doi:10.1007/BF02741387
- Hardie, R. J., Malcolm, S. L., Lees, A. J., Stern, G. M., & Allen, J. G. (1986). The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22(4), 429–436.

- Hauser, R. A., Schapira, A., Rascol, O., Barone, P., Mizuno, Y., Salin, L., Haaksma, M., Juhel, N., Poewe, W. (2010). Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 25(15), 2542–2549. doi:10.1002/mds.23317
- Hipp, G., Diederich, N. J., Pieria, V., & Vaillant, M. (2014). Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *JJ. Neurol. Sci.*, 338(1-2), 178–182. doi:10.1016/j.jns.2013.12.047
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–427. doi:10.1212/WNL.17.5.427
- Jankovic, J., & Stacy, M. (2007). Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 21(8), 677–692.
- Jenner, P. (2004). Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology*, 62(1 suppl 1), S47–S55. doi:10.1212/WNL.62.1_suppl_1.S47
- Katzenschlager, R., Hughes, A., Evans, A., Manson, A. J., Hoffman, M., Swinn, L., Watt, H., Bhatia, K., Quinn, N., Lees, A. J. (2005). Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: A prospective study using single-dose challenges. *Mov. Disord.*, 20(2), 151–157. doi:10.1002/mds.20276
- Katzenschlager, R., & Lees, A. J. (2004). Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr. Opin. Neurol.*, 17(4), 417–423. doi:10.1097/01.wco.0000137531.76491.c2
- Kempster, P. A., O'Sullivan, S., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain: A J. Neurol.*, 133(Pt 6), 1755–1762. doi:10.1093/brain/awq059

- Kempster, P. A., Williams, D. R., Selikhova, M., Holton, J., Revesz, T., & Lees, A. J. (2007). Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain: A J. Neurol.*, *130*(Pt 8), 2123–2128. doi:10.1093/brain/awm142
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*(1), 33–38. doi:10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E., Deuschl, G. (2006). Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.*, *21*(S14), S290–S304. doi:10.1002/mds.20962
- Korczyn, A. D. (2001). Dementia in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, *248*(3), III1–III4. doi:10.1007/PL00022916
- Kurtzke, J. F., Flaten, T. P., & Murphy, F. M. (1991). Death rates from Parkinson's disease in Norway reflect increased survival. *Neurology*, *41*(10), 1665–1665. doi:10.1212/WNL.41.10.1665
- Lahrman, H., Cortelli, P., Hilz, M., Mathias, C. J., Struhal, W., & Tassinari, M. (2006). EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur. J. Neurol.*, *13*(9), 930–936. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01512.x
- Lang, A. E., & Lees, A. (2002). Management of Parkinson's disease: An evidence-based review. *Mov. Disord.*, *17*(S4), i–i. doi:10.1002/mds.5554
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., Weintraub, D., Sampaio, C., Poewe, W., Rascol, O., Stebbins, G. T., Goetz, C. G. (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23*(14), 2004–2014. doi:10.1002/mds.22229

- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cerebral Cortex*, *16*(7), 916–928.
doi:10.1093/cercor/bhj043
- LeWitt, P. A., Ondo, W. G., Van Lunen, B., & Bottini, P. B. (2009). Open-Label Study Assessment of Safety and Adverse Effects of Subcutaneous Apomorphine Injections in Treating “Off” Episodes in Advanced Parkinson Disease: *Clin. Neuropharmacol.*, *32*(2), 89–93. doi:10.1097/WNF.0b013e31816d91f9
- Lewy, F. H. (1912). Paralysis agitans. Pathologische Anatomie. In M. Lewandowsky (Ed.), *Handbuch der Neurologie* ([Ausg. in 5 Bänden]., Vol. 3, pp. 920–933). Berlin: Springer. Retrieved from <http://opacplus.bsb-muenchen.de/metaopac/search?db=100&View=default&lokalkey=11850816>
- Lloret, S. P., & Rascol, O. (2009). Rotigotine for the Treatment of Advanced Parkinson’s Disease. *Eur. Neurol. Rev.*, *(4)*, 24–28.
- Lohninger, H. (2010). *Grundlagen der Statistik* (Web-Version.). Pressbaum: Epina.
Retrieved from http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/index.html
- Marsden, C. D., Parkes, J. D., & Quinn, N. (1981). Fluctuations disability in Parkinson’s disease-clinical aspects. In *Mov. Disord.: Neurology* (Auflage: 11th Revised edition., pp. 96–122). Butterworth-Heinemann.
- Matthiessen, A. (1868). Researches into the Chemical Constitution of the Opium Bases. Part I.—On the Action of Hydrochloric Acid on Morphia. *Proc. R. Soc. Lond.*, *17*, 455–460. doi:10.1098/rspl.1868.0094
- Mayeux, R., Denaro, J., & Hemenegildo, N. (1992). A population-based investigation of parkinson’s disease with and without dementia: Relationship to age and gender. *Arch. Neurol.*, *49*(5), 492–497. doi:10.1001/archneur.1992.00530290076015
- Molinoff, P. B., & Axelrod, J. (1971). Biochemistry of Catecholamines. *Annual Review of Biochemistry*, *40*(1), 465–500. doi:10.1146/annurev.bi.40.070171.002341

- Morgante, L., Basile, G., Epifanio, A., Spina, E., Antonini, A., Stocchi, F., Di Rosa, E., Martino, G., Marconi, R., La Spina, P., Nicita-Mauro, V., Di Rosa, A. E. (2004). Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 38, 291–296. doi:10.1016/j.archger.2004.04.039
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions, UK. (2006). *Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians (UK). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>
- Nilsson, D., Hansson, L.-E., Johansson, K., Nystrom, C., Paalzow, L., & Aquilonius, S.-M. (1998). Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 97(3), 175–183. doi:10.1111/j.1600-0404.1998.tb00633.x
- Nutt, J. G., Woodward, W. R., Hammerstad, J. P., Carter, J. H., & Anderson, J. L. (1984). The On–Off Phenomenon in Parkinson's Disease: Relation to Levodopa Absorption and Transport. *N. Engl. J. Med.*, 310(8), 483–488. doi:10.1056/NEJM198402233100802
- Obeso, J. A., Grandas, F., Vaamonde, J., Luquin, M. R., Artieda, J., & Lera, G. (1989). Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 39(11 Suppl 2), 11–9.
- Oertel, W. H., Deuschl, G., & Poewe, W. (2011). Parkinson-Krankheit. In *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen* (pp. 35–105). Georg Thieme Verlag.
- Okun, M. S., Tagliati, M., & Pourfar, M. (2005). Management of referred deep brain stimulation failures: A retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch. Neurol.*, 62(8), 1250–1255. doi:10.1001/archneur.62.8.noc40425

- Olanow, C. W., Obeso, J. A., & Stocchi, F. (2006). Drug Insight: continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2(7), 382–392. doi:10.1038/ncpneuro0222
- Olanow, C. W., & Rascol, O. (2008). Early rasagiline treatment slows UPDRS decline in the ADAGIO delayed start study. *Ann. Neurol.*, 64(S12), S65–S70. doi:10.1002/ana.21505
- Ondo, W. G., Hunter, C., Ferrara, J. M., & Mostile, G. (2010). Apomorphine Injections: Predictors of initial adverse effects. *Mov. Disord.*, 25(S2), S181–S565. doi:10.1002/mds.23162
- Ostergaard, L., Werdelin, L., Odin, P., Lindvall, O., Dupont, E., Christensen, P. B., Boisen, E., Jensen, N. B., Ingwersen, S. H., Schmiegelow, M. (1995). Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*, 58(6), 681–687.
- Pålhagen, S. E. (2014). The GOPARK study – A 10 - years population based cohort study of Parkinson's disease and Parkinsonism in an island-population – with potential for upcoming epigenetic study. *Mov. Disord.*, 29(S1), S1–S571. doi:10.1002/mds.25914
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. (2009). Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 66(5), 563–570. doi:10.1001/archneurol.2009.32
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy ([Reprod.]) by James Parkinson. Retrieved December 17, 2011, from <http://visualiseur.bnf.fr/CadresFenetre?O=NUMM-98765&I=7&M=pagination>
- Pietz, K., Hagell, P., & Odin, P. (1998). Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 65(5), 709–716. doi:10.1136/jnnp.65.5.709

- Poewe, W. (2003). Psychosis in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, *18*(S6), 80–87.
doi:10.1002/mds.10567
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, *15*, 14–20.
doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
- Poewe, W. (2009a). Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, *24*(S2), S671–S676. doi:10.1002/mds.22600
- Poewe, W. (2009b). Treatments for Parkinson disease-past achievements and current clinical needs. *Neurology*, *72*(7 Supplement 2), S65–S73.
doi:10.1212/WNL.0b013e31819908ce
- Poewe, W., Kleedorfer, B., Wagner, M., & Schelosky, L. (1991). Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term experience in 20 patients. *Neurology*, *41*(3/S1), 172–173.
- Poewe, & Wenning, G. K. (2000). Apomorphine: An underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, *15*(5), 789–794. doi:10.1002/1531-8257(200009)15:5<789::AID-MDS1005>3.0.CO;2-H
- Price, M. J., Feldman, R. G., Adelberg, D., & Kayne, H. (1992). Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, *42*(4), 887–887.
doi:10.1212/WNL.42.4.887
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). Circuits within the Basal Ganglia System. Retrieved June 20, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10847/>
- Rajput, A. H. (2001). Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat. Disord.*, *8*(2), 95–100.
- Rajput, A. H., Fenton, M. E., Di Paolo, T., Sitte, H., Pifl, C., & Hornykiewicz, O. (2004). Human brain dopamine metabolism in levodopa-induced dyskinesia and wearing-

- off. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 10(4), 221–226.
doi:10.1016/j.parkreldis.2004.01.004
- Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., De Deyn, P. P., Clarke, C. E., Lang, A. E., & Abdalla, M. (2006). Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov. Disord.*, 21(11), 1844–1850. doi:10.1002/mds.20988
- Rascol, O., Goetz, C., Koller, W., Poewe, W., & Sampaio, C. (2002). Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *The Lancet*, 359(9317), 1589–1598. doi:10.1016/S0140-6736(02)08520-3
- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., & Elm, J. (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 69(4), 342–347. doi:10.1212/01.wnl.0000268695.63392.10
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11(11), 760–772. doi:10.1038/nrn2915
- Rusmann, H., Ghika, J., Villemure, J.-G., Robert, B., Bogousslavsky, J., Burkhard, P. R., & Vingerhoets, F. J. G. (2004). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*, 63(10), 1952–1954. doi:10.1212/01.WNL.0000144198.26309.D8
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Brown, R., Marsden, C. D., & Quinn, N. (1998). Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality. *Mov. Disord.*, 13(6), 885–894. doi:10.1002/mds.870130605
- Schrag, A., & Quinn, N. (2000). Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease A community-based study. *Brain*, 123(11), 2297–2305. doi:10.1093/brain/123.11.2297

- Schwab, R. S., Amador, L. V., & Lettvin, J. Y. (1951). Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, *56*, 251–253.
- Stibe, C., Lees, A., & Stern, G. (1987). Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of Parkinsonian on-off fluctuations. *The Lancet*, *329*(8537), 871. doi:10.1016/S0140-6736(87)91660-6
- Stocchi, F. (2008). Use of apomorphine in Parkinson's disease. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, *29 Suppl 5*, S383–386. doi:10.1007/s10072-008-1053-8
- Stocchi, F., & Olanow, C. W. (2004). Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology*, *62*(1 suppl 1), S56–S63. doi:10.1212/WNL.62.1_suppl_1.S56
- Stocchi, F., Tagliati, M., & Olanow, C. W. (2008). Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov. Disord.*, *23*(S3), S599–S612. doi:10.1002/mds.22052
- Stocchi, F., Vacca, L., De Pandis, M. F., Barbato, L., Valente, M., & Ruggieri, S. (2001). Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurological Sciences: Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, *22*(1), 93–94.
- Stowe, R., Ives, N., Clarke, C. E., Deane, K., van Hilten, Wheatley, K., Gray, R., Handley, K., Furnston, A. (2010). Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Syst. Rev. (Online)*, (7), CD007166. doi:10.1002/14651858.CD007166.pub2
- Stowe, R., Ives, N. J., Clarke, C., van Hilten, J., Ferreira, J., Hawker, R. J., Shah, L., Wheatley, K., Gray, R. (2008). Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev. (Online)*, (2), CD006564. doi:10.1002/14651858.CD006564.pub2

- Thanvi, B., Lo, N., & Robinson, T. (2007). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad. Med. J.*, 83(980), 384–388. doi:10.1136/pgmj.2006.054759
- The Lundbeck Institute. (2013). Erkrankungen des Gehirns- Morbus Parkinson. *Lundbeck Insitute-CNSforum*. Retrieved from http://de.brainexplorer.org/brain_disorders/Focus_Parkinson_disease.shtml
- Tyne, H. L., Parsons, J., Sinnott, A., Fox, S. H., Fletcher, N. A., & Steiger, D. M. J. (2004). A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 251(11), 1370–1374. doi:10.1007/s00415-004-0547-4
- U.S. National Library of Medicine. TOXNET: Toxicology Data Network - National Institutes of Health. Retrieved September 10, 2014, from <http://www.nlm.nih.gov/>
- Urwyler, P., Nef, T., Killen, A., Collerton, D., Thomas, A., Burn, D., McKeith, I., Mosimann, U. P. (2014). Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 20(3), 318–322. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.12.009
- Van Laar, T., Postma, A. G., & Drent, M. (2010). Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 16(1), 71–72. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.05.006
- Voon, V., & Fox, S. H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 64(8), 1089–1096. doi:10.1001/archneur.64.8.1089
- Weaver, F., M., Follett, K., & Stern, M. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA*, 301(1), 63–73. doi:10.1001/jama.2008.929

- Weill, E. (1884). De l'apomorphine dans certain troubles nerveux. *Lyon médical : Lyon Méd. Gaz. Médicale J. Médecine Réun.*, 47, 411–419.
- Weintraub, D., Morales, K. H., Duda, J. E., Moberg, P. J., & Stern, M. B. (2006). Frequency and correlates of co-morbid psychosis and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 12(7), 427–431. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.03.006
- Welter, M. L., Houeto, J. L., Montcel, S. T. du, Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., Agid, Y. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, 125(3), 575–583. doi:10.1093/brain/awf050
- Wichmann, T., DeLong, M. R., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2011). Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 26(6), 1032–1041. doi:10.1002/mds.23695
- Wolters, E., Lees, A. J., Volkmann, J., van Laar, T., & Hovestadt, A. (2008). Managing Parkinson's disease with continuous dopaminergic stimulation. *CNS Spectrums*, 13(4 Suppl 7), 1–14; quiz 15–6.
- Zhang, L., Nie, Z. Y., Liu, Y., Chen, W., Xin, S. M., Sun, X. D., Fan, J. H., Liu, Y., H., Gao, X. H., Lu, L. Q., Como, P., McDermott, M. P., Qiao, Y. L., Kieburtz, K. (2005). The prevalence of PD in a nutritionally deficient rural population in China. *Acta Neurol. Scand.*, 112(1), 29–35. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00434.x

Anhang

Anhang A: Administrative Unterlagen

- Patientenaufklärung - Quelle: Schön Klinik München
- Schriftliche Einverständniserklärung - Quelle: Schön Klinik München

Anhang B: Messinstrumente

- Strukturiertes Interview - Quelle: Schön Klinik München /Version 2012/

Anhang C: Ergänzende Ergebnistabellen und Diagramme

Anhang A: Administrative Unterlagen

Patientenaufklärung über die Teilnahme an der wissenschaftlichen Erhebung „Kontinuierliche Apomorphin-Pumpen-Infusionstherapie“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, an unserer Erhebung „Kontinuierliche Apomorphin-Pumpen-Infusionstherapie“ mitzuwirken. Ihre Erfahrungen sind uns und unseren Patienten wichtig. Mit Ihren Antworten in dem gemeinsamen strukturierten Interview gewinnen wir wertvolle Erkenntnisse über den Behandlungsverlauf und die Patientenzufriedenheit mit der kontinuierlichen Anwendung des Apomorphin-Pumpensystems.

Zahlreiche Beobachtungen in Studien und in der praktischen Anwendung haben gezeigt, dass die Therapieeffekte zuverlässig und auch in der Zukunft erfolgversprechend sind. Eine strukturierte retrospektive Erhebung der Patientenzufriedenheit und des Patientenerlebens dieser Behandlungsform steht jedoch aus. Dies wollen wir mit diesem Projekt ändern.

Das Projekt wird an der Schön Klinik München Schwabing unter der Leitung von Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann durchgeführt. Nachdem Sie der Teilnahme mündlich und schriftlich zugestimmt haben, und wir mit Ihnen das Interview durchgeführt haben, ist die Teilnahme für Sie beendet. Das gesamte Interview nimmt ca. 15 min in Anspruch. Zusätzlich zu dem persönlichen oder telefonischen Interview erfassen wir Ihre Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Dauer der Erkrankung und aktuelle Medikation.

Dieses Projekt unterliegt der Schweigepflicht und beachtet die Auflagen des Datenschutzgesetzes. Eine Speicherung Ihrer Daten erfolgt nur in anonymisierter Form, und der Umgang mit ihnen ist streng vertraulich. Eine Weitergabe Ihrer Daten an Dritte ist ausgeschlossen.

Die Teilnahme erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für eine weitere Behandlung widerrufen werden.

Die verantwortlichen Ärzte Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann und Dr. Urban Fietzek sind werktags erreichbar in der Schön Klinik München Schwabing, Parzivalplatz 4, 80804 München, Tel. (089) 36087-0.

Einverständniserklärung für die Teilnahme am Projekt „Kontinuierliche Apomorphin-Pumpen-Infusionstherapie“

Bitte füllen Sie die vorliegende schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der wissenschaftlichen Erhebung aus, und senden Sie sie im beigefügten frankierten und adressierten Briefumschlag unterschrieben an uns zurück. Bitte behalten Sie das beigefügte Duplikat für Ihre Unterlagen.

Ich,, geb. am, wurde vom wissenschaftlichen Team der Schön Klinik München Schwabing vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite des Projektes mit dem oben genannten Titel aufgeklärt.

Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich wurde über den mit der Teilnahme verbundenen Zeitaufwand und den möglichen Nutzen informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an diesem Projekt zu entscheiden. Ich weiss, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiss, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich daraus für mich Nachteile ergeben.

Ja Nein

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden, und dass ausser den zur Verschwiegenheit verpflichteten Versuchsleitern niemand meine Personalien erfahren wird.

Ja Nein

Ich habe die Patienteninformation und eine Kopie dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ja Nein

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an diesem Projekt.

Ja Nein

Ort und Datum

Unterschrift Patient

Ort und Datum

Unterschrift Arzt

Anhang B: Messinstrumente - Katamnese

kontinuierliche subkutane Apomorphin Infusion (csAI)
vers. 06. Juli 2012

Katamnese

Interviewer _____ Datum _____ Einverständnis ja nein

Patient _____ Geschlecht M F Gesprächspartner Patient Caregiver

Lebt der Patient noch?
- Wenn nein, wann und woran verstorben

Beginn PD _____ Beginn csAI _____ Lebenssituation damals _____ P _____
Ende csAI _____ oder ongoing _____ Lebenssituation heute _____ P _____
Dauer csAI _____ Monate / Jahre _____ Dauer csAI/d _____ h/24h

Jetzige Therapie LD/DDI COMT-I MAO-I Other DA DUODOPA DBS OAK ASS

Zufriedenheit mit csAI

- Schulnote 1 2 3 4 5 6
- Würden Sie die Pumpe weiterempfehlen? Ja Nein
- Was hat funktioniert?
- Was hat nicht funktioniert?

Management

- Bedienung der Pumpe tagsüber durch wen? Patient Partner Angehörige Pflegedienst
- Anlage und Abnehmen der Pumpe ?
 - o Wer? Patient Partner Angehörige Pflegedienst
 - o Hilfe wie oft? nie manchmal <1x/Woche häufig >1x/Woche täglich täglich

Seite 1 von 3

Für Patienten ab 2011

- Haben Sie im Jahr 2011 auf Fertigspritzen umgestellt? **Ja** **Positiv** **Negativ** **Nein**
- Wurde dadurch die Knotenbildung am Bauch verändert? **mehr** **gleich** **weniger**

Probleme mit csAI

- Rezeptierung **unproblematisch** **problematisch**
- Versorgung mit Medikament durch Apotheke **unproblematisch** **problematisch**
- Technische Probleme **unproblematisch** **problematisch**
 - o Pumpe
 - o Nadel/Schlauch/Transporttasche

Nebenwirkungen (seriousness, severity, frequency, relation to csAI, start, end, action taken → Tabelle)

- Was stört am meisten?
- Knotenbildung? Hämatome?
- Beständen vor der csAI Halluzinationen? **Schlechter** **Gleich** **Besser**
- Beständen vor der csAI Impulskontrollstörungen? **Schlechter** **Gleich** **Besser**
- Beständen vor der csAI Fluktuationen? **Schlechter** **Gleich** **Besser**

Freier Kommentar

Katamnese
kontinuierliche subkutane Apomorphin Infusion (csAI)
vers. 06. Juli 2012

| Adverse Event | SAE ? Yes / No | Severity 1 = mild 2 = moderate 3 = severe | Frequency 1= single 2=intermittent 3=continuous | Relationship to csAI 1 = not related 2 = unlikely 3 = possible 4 = probable 5 = definite | Start Date | End Date ongoing? | Action(s) Taken 1 = Dose not changed 2 = Dose increased 3 = Dose reduced 4 = Dose interrupted 5 = Dose withdrawal 6 = unknown 7 = not applicable | Outcome 1 = recovered 2 = recovered with sequelae 3 = recovering 4 = died 5 = unknown |
|---------------|-------------------|--|--|--|-------------|----------------------|---|---|
| 1.) | yes no | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 4 5 | ___/___/___ | ___/___/___ | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 |
| 2.) | yes no | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 4 5 | ___/___/___ | ___/___/___ | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 |
| 3.) | yes no | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 4 5 | ___/___/___ | ___/___/___ | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 |
| 4.) | yes no | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 4 5 | ___/___/___ | ___/___/___ | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 |

Anhang C: Ergänzende Ergebnistabellen und Diagramme

5.2 Bearbeitung der Fragestellungen - Itemanalyse

5.2.1 Der Einfluss von csAI auf den motorischen und Allgemeinstatus von PD-Patienten

Deskriptive Statistiken für den Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen – Gesamtkollektiv

| Statistik | Fluktuationen delta - Gesamtkollektiv | | |
|--|--|-----------|----------|
| Anz. der Beobachtungen | 101 | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | |
| Anz. der Kategorien | 3 | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 70 | 29 | 2 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 69 | 29 | 2 |

Legende: Kategorie 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

5.2.2 Der Zusammenhang zwischen csAI und der Lebenssituation

Statistik der Wohnsituation "alt"- Gesamtkollektiv

| Statistik | Wohnsituation alt - Gesamtkollektiv | | | |
|--|--|------------|------------|------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 22 | | | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 120 | 0 | 0 | 7 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 94,5 | 0,0 | 0,0 | 5,5 |

Legende: Kategorie 1-zu Hause, 2-betreutes Wohnen, 3-Altenheim, 4-Pflegeheim

Statistik der Wohnsituation "neu" - Gesamtkollektiv

| Statistik | Wohnsituation neu - Gesamtkollektiv | | | |
|--|-------------------------------------|------------|------------|------------|
| Anz. der Beobachtungen | 149 | | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 22 | | | |
| Anz. der Kategorien | 4 | | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 111 | 1 | 4 | 11 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 87,4 | 0,8 | 3,1 | 8,7 |

Legende: Kategorie 1-zu Hause, 2-betreutes Wohnen, 3-Altenheim, 4-Pflegeheim

Deskriptive Statistiken für die Pflegestufe des Gesamtkollektivs vor csAI-Beginn

| Statistik | Pflegestufe alt - Gesamtkollektiv | | | |
|--|-----------------------------------|-------------|-------------|------------|
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | | |
| Anz. der Kategorien | 4 | | | |
| Kategorie | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 43 | 29 | 25 | 6 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 41,7 | 28,2 | 24,3 | 5,8 |

Legende: Kategorie 0- keine Pflegestufe, Kategorie 1-3 - Pflegestufe 1-3

Deskriptive Statistiken für die Pflegestufe des Gesamtkollektivs im Verlauf

| Statistik | Pflegestufe neu - Gesamtkollektiv | | | |
|--|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | | |
| Anz. der Kategorien | 4 | | | |
| Kategorie | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 19 | 26 | 40 | 18 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 18,4 | 25,2 | 38,8 | 17,5 |

Legende: Kategorie 0- keine Pflegestufe, Kategorie 1-3 - Pflegestufe 1-3

5.2.3 Der Zusammenhang zwischen Hauptnebenwirkungen und negativen Patientenerfahrungen mit csAI und Therapieabbruch

Deskriptive Statistiken (qualitative Daten) der Anschlusstherapie nach Beenden von csAI - Gesamtkollektiv und Subgruppe „Geschlecht“

Anschlusstherapie - Duodopa

| Statistik | Duodopa-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|-------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 64 | | 33 | | 31 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 59,000 | 5,000 | 29,000 | 4,000 | 30,000 | 1,000 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 92,188 | 7,813 | 87,879 | 12,121 | 96,774 | 3,226 |

Unabhängigkeitstest Chi-Quadrat mit Yates-Kontinuitäts-Korrektur für Duodopa als Anschlusstherapie - SG Geschlecht

| | |
|---------------------------------|--------------|
| Chi-Quadrat (Beobachteter Wert) | 0,738 |
| Chi-Quadrat (Kritischer Wert) | 3,841 |
| FG | 1 |
| p-Wert | 0,390 |
| alpha | 0,05 |

Testinterpretation: Die Zeilen und die Spalten der Tabelle sind unabhängig.

Anschlusstherapie - DBS

| Statistik | DBS-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 64 | | 33 | | 31 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 48,000 | 16,000 | 24,000 | 9,000 | 24,000 | 7,000 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 75,000 | 25,000 | 72,727 | 27,273 | 77,419 | 22,581 |

Anschluss therapie - Orale Medikation

| Statistik | Orale Medikation-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|----------------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 64 | | 33 | | 31 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 21,000 | 43,000 | 13,000 | 20,000 | 8,000 | 23,000 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 32,813 | 67,188 | 39,394 | 60,606 | 25,806 | 74,194 |

5.2.4. Schulnote

Test auf Normalverteilung- Shapiro-Wilk-Test (Schulnote)

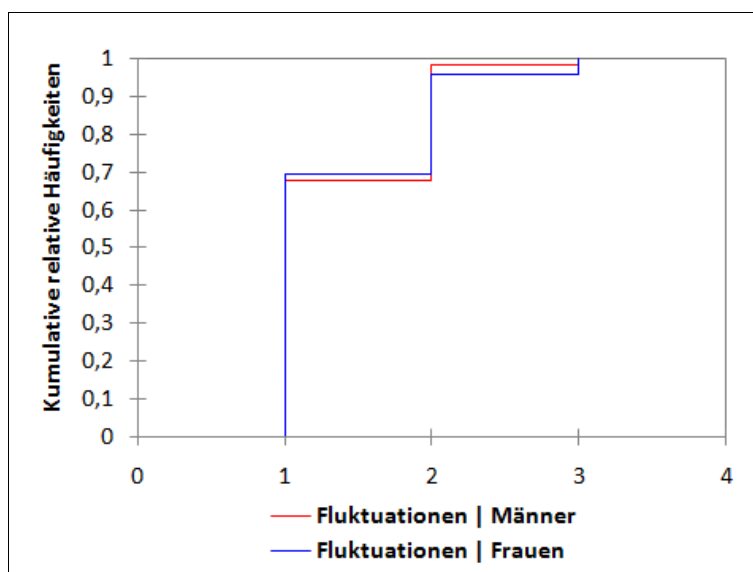
| | |
|---------------|--------------------|
| W | 0,878 |
| p-Wert | < 0,0001 |
| alpha | 0,05 |

Testinterpretation: Das Item "Schulnote" ist nicht normalverteilt.

5.2.5 Subgruppenspezifische Unterschiede

Subgruppen Männer / Frauen

Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen - kumulative Verteilungen der SG Geschlecht



Legende: Kategorie 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

Relative Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen „Knoten“ - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | Knoten-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|------------------|---------------|--------|---------------|--------|--------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | 57 | | 46 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 19,000 | 84,000 | 12,000 | 45,000 | 7,000 | 39,000 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 18,447 | 81,553 | 21,053 | 78,947 | 15,217 | 84,78 |

Relative Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen „Hämatome“ - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

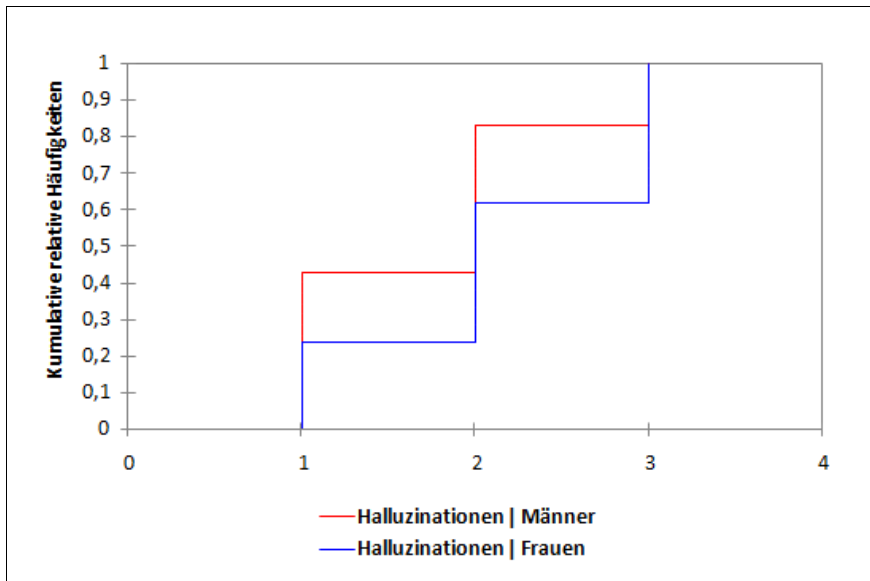
| Statistik | Hämatome - Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|----------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | 57 | | 46 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 55,000 | 48,000 | 31,000 | 26,000 | 24,000 | 22,000 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 53,398 | 46,602 | 54,386 | 45,614 | 52,174 | 47,826 |

Relative Häufigkeiten der spezifischen Nebenwirkungen „Halluzinationen“ - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | Halluzinationen-Kollektiv | | | Männer | | | Frauen | | |
|--|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Anz. der Beobachtungen | 56 | | | 35 | | | 21 | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| Anz. der Kategorien | 3 | | | 3 | | | 3 | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 20 | 22 | 14 | 15 | 14 | 6 | 5 | 8 | 8 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 35,7 | 39,3 | 25,0 | 42,9 | 40,0 | 17,1 | 23,8 | 38,1 | 38,1 |

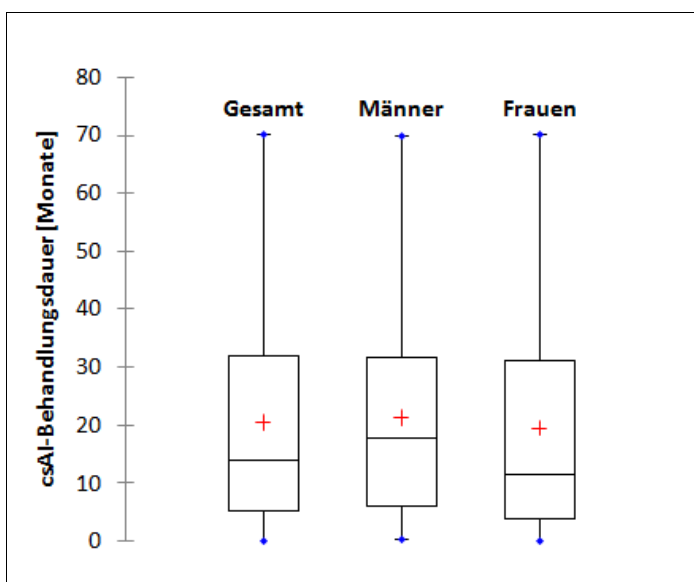
Legende: Kategorie 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

Einfluss von csAI auf Halluzinationen - kumulative Verteilungen der SG Geschlecht



Legende - Kategorien: 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

Boxplots für die csAI-Behandlungsdauer - Gesamtkollektiv und SG Geschlecht



Interpretation: Kein signifikanter Unterschied der csAI-Behandlungsdauer für die Subgruppen Männer/Frauen.

Begleitende Medikation - MAOBIs: Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | MAOBI-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|------------------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 85 | | 63 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 139,0 | 9,0 | 81,0 | 4,0 | 58,0 | 5,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 93,9 | 6,1 | 95,3 | 4,7 | 92,1 | 7,9 |

Begleitende Medikation - COMTIs: Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | COMTI-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 85 | | 63 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 115,0 | 33,0 | 68,0 | 17,0 | 47,0 | 16,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 77,7 | 22,3 | 80,0 | 20,0 | 74,6 | 25,4 |

Begleitende Medikation - DAs: Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | DA-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|---------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 85 | | 63 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 117,0 | 31,0 | 69,0 | 16,0 | 48,0 | 15,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 79,1 | 20,9 | 81,2 | 18,8 | 76,2 | 23,8 |

Begleitende Medikation - Domperidon (DMP): Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | DMP-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|----------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 85 | | 63 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 36,0 | 112,0 | 23,0 | 62,0 | 13,0 | 50,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 24,3 | 75,7 | 27,1 | 72,9 | 20,6 | 79,4 |

Begleitende Medikation - ASS: Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | ASS-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 85 | | 63 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 131,0 | 17,0 | 75,0 | 10,0 | 56,0 | 7,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 88,5 | 11,5 | 88,2 | 11,8 | 88,9 | 11,1 |

Begleitende Medikation - OAKs: Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

| Statistik | OAK-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 148 | | 85 | | 63 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 129,0 | 19,0 | 75,0 | 10,0 | 54,0 | 9,0 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 87,2 | 12,8 | 88,2 | 11,8 | 85,7 | 14,3 |

Schulnote - Zweiseitiger Mann-Whitney-Test der Subgruppendifferenz Männer/Frauen

| | |
|----------------------------|--------------|
| U | 1286,000 |
| Erwartungswert | 1334,000 |
| Varianz (U) | 21970,402 |
| p-Wert (Zweiseitig) | 0,749 |
| alpha | 0,05 |

Testinterpretation: Die Differenz der Position unter den Stichproben ist gleich 0.

Deskriptive Statistiken der csAI-Empfehlung - Gesamtkollektiv und SG Männer/Frauen

| Statistik | Empfehlung-Kollektiv | | Männer | | Frauen | |
|--|----------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | 57 | | 46 | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 30,000 | 73,000 | 14,000 | 43,000 | 16,000 | 30,000 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 29,1 | 70,9 | 24,561 | 75,439 | 34,783 | 65,217 |

Unabhängigkeitstest zwischen Zeilen und Spalten "Geschlecht" / „Empfehlung“

| | |
|---------------------------------|--------------|
| Chi-Quadrat (Beobachteter Wert) | 1,288 |
| Chi-Quadrat (Kritischer Wert) | 3,841 |
| FG | 1 |
| p-Wert | 0,256 |
| alpha | 0,05 |

Testinterpretation: Die Zeilen und die Spalten der Tabelle sind unabhängig.

Kontingenztabelle der Patientenempfehlung für die Subgruppen Männer/Frauen

| Geschlecht | Empfehlung - Nein | Empfehlung - Ja |
|-------------------|--------------------------|------------------------|
| Männer | 14 | 43 |
| Frauen | 16 | 30 |

Subgruppen Abbrecher / Anwender

Einfluss von csAI auf motorische Fluktuationen - deskriptive Statistiken für SG Anwender/Abbrecher

| Statistik | Fluktuationen delta Abbrecher | | | Fluktuationen delta Anwender | | |
|--|--|-----------|----------|---------------------------------------|-----------|----------|
| Anz. der Beobachtungen | 51 | | | 50 | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | | 0 | | |
| Anz. der Kategorien | 3 | | | 3 | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 29 | 21 | 1 | 41 | 8 | 1 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 57 | 41 | 2 | 82 | 16 | 2 |

Legende: Kategorie 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

Deskriptive Statistik der Subgruppe "Abbrecher" in Wohnsituation alt/neu

| Statistik | Wohnsituation alt Abbrecher | | | | Wohnsituation neu Abbrecher | | | |
|--|--------------------------------------|----------|----------|-------------|--------------------------------------|------------|------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 64 | | | | 64 | | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 5 | | | | 6 | | | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | | | 4 | | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 55 | 0 | 0 | 4 | 50 | 0 | 1 | 7 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 93,22 | 0 | 0 | 6,78 | 86,2 | 0,0 | 1,7 | 12,1 |

Legende: Kategorie 1-zu Hause, 2-betreutes Wohnen, 3-Altenheim, 4-Pflegeheim

Deskriptive Statistik der Subgruppe "Anwender" in Wohnsituation alt/neu

| Statistik | Wohnsituation alt Anwender | | | | Wohnsituation neu Anwender | | | |
|--|------------------------------|----------|----------|-------------|------------------------------|------------|------------|------------|
| Anz. der Beobachtungen | 85 | | | | 85 | | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 17 | | | | 16 | | | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | | | 4 | | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 65 | 0 | 0 | 3 | 61 | 1 | 3 | 4 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 85,59 | 0 | 0 | 4,41 | 88,4 | 1,4 | 4,3 | 5,8 |

Legende: Kategorie 1-zu Hause, 2-betreutes Wohnen, 3-Altenheim, 4-Pflegeheim

Relative Häufigkeiten der spezifischen Nebenwirkungen „Knoten“ - Gesamtkollektiv und SG Abbrecher/Anwender

| Statistik | Knoten-Kollektiv | | Abbrecher | | Anwender | |
|--|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | 53 | | 50 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 19 | 84 | 13 | 40 | 6 | 44 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 18,4 | 81,6 | 24,5 | 75,5 | 12,0 | 88,0 |

Relative Häufigkeiten der spezifischen Nebenwirkungen „Hämatome“ - Gesamtkollektiv und SG Abbrecher/Anwender

| Statistik | Hämatome-Kollektiv | | Abbrecher | | Anwender | |
|--|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Anz. der Beobachtungen | 103 | | 53 | | 50 | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | 0 | | 0 | |
| Anz. der Kategorien | 2 | | 2 | | 2 | |
| Kategorie | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja |
| Häufigkeit pro Kategorie | 55 | 48 | 26 | 27 | 29 | 21 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 53,4 | 46,6 | 49,1 | 50,9 | 58,0 | 42,0 |

Relative Häufigkeiten der spezifischen Nebenwirkungen „Halluzinationen“ - Gesamtkollektiv und SG Abbrecher/Anwender

| Statistik | Halluzinationen- Kollektiv | | | Abbrecher | | | Anwender | | |
|--|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | | | |
| Anz. der Beobachtungen | 56 | | | 24 | | | 32 | | |
| Anz. der fehlenden Werte | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| Anz. der Kategorien | 3 | | | 3 | | | 3 | | |
| Kategorie | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 20 | 22 | 14 | 11 | 8 | 5 | 9 | 14 | 9 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 35,7 | 39,3 | 25,0 | 45,8 | 33,3 | 20,8 | 28,1 | 43,8 | 28,1 |

Legende: Kategorie 1-besser, 2-gleich, 3-schlechter

Deskriptive Statistiken für die Pflegestufe vor csAI-Beginn - SG Abbrecher/Anwender

| Statistik | Pflegestufe alt Abbrecher | | | | Pflegestufe alt Anwender | | | |
|--|-----------------------------|-------------|-------------|------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | | |
| Anz. der Beobachtungen | 53 | | | | 50 | | | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | | | 0 | | | |
| Anz. der Kategorien | 4 | | | | 4 | | | |
| Kategorie | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 27 | 15 | 11 | 0 | 16 | 14 | 14 | 6 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 50,9 | 28,3 | 20,8 | 0,0 | 32,0 | 28,0 | 28,0 | 12,0 |

Legende: Kategorie 0- keine Pflegestufe, Kategorie 1-3 - Pflegestufe 1-3

Deskriptive Statistiken für die Pflegestufe im Verlauf - SG Abbrecher/Anwender

| Statistik | Pflegestufe neu Abbrecher | | | | Pflegestufe neu Anwender | | | |
|--|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | | |
| Anz. der Beobachtungen | 53 | | | | 50 | | | |
| An. der fehlenden Werte | 0 | | | | 0 | | | |
| Anz. der Kategorien | 4 | | | | 4 | | | |
| Kategorie | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Häufigkeit pro Kategorie | 15 | 16 | 14 | 8 | 4 | 10 | 26 | 10 |
| Rel. Häufigkeit pro Kategorie (%) | 28,3 | 30,2 | 26,4 | 15,1 | 8,0 | 20,0 | 52,0 | 20,0 |

Legende: Kategorie 0- keine Pflegestufe, Kategorie 1-3 - Pflegestufe 1-3

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit unter der Betreuung von Herrn Dr. med. U. M. Fietzek selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäss aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden.

München, den 25.11.2014

Galina Kavaldjewa