

Diplomarbeit

Verwendungshäufigkeiten von Skalen zur semiquantitativen Bewertung von Symptomen bei Morbus Parkinson

eingereicht von
Andreas Erlacher

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr.med.univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Neurologie

unter Anleitung von
Ao.Univ.-Prof. DDr. Carl Homann, PhD
und
Dr.med.univ. Stephan Seiler

Graz, Februar 2012



Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14. Februar 2012

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Wolfgang Pader', is written on a light green rectangular background.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit geholfen haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Ao.Univ.-Prof. DDr. Carl Homann, PhD und Dr.med.univ. Stephan Seiler, die mir immer mit Rat und Tat beiseite standen!

Vielen Dank auch an meine Eltern, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben und vor allem in der Endphase viel Geduld bewiesen haben.

Ein riesen Dank gebührt auch meiner Freundin Simone, die mich während des gesamten Studiums begleitet und vor allem bei der Erstellung dieser Diplomarbeit immer unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die ich während des Studiums kennengelernt habe und diese Zeit für mich unvergesslich gemacht haben.

Danke auch an Michi, Sandi, Martina und Michi Tant'!

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	ii
Abkürzungsverzeichnis	iii
Kurzfassung	iv
Abstract.....	vi
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.3 Parkinsonsyndrom	4
1.3.1 Klassifikation.....	4
1.4 Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)	4
1.4.1 Pathophysiologie	4
1.4.2 Epidemiologie.....	7
1.4.3 Klinik.....	8
1.4.4 Diagnose.....	12
1.4.5 Therapie.....	15
1.5 Atypische Parkinson Syndrome.....	24
1.5.1 Multisystematrophien (MSA).....	25
1.5.2 Progressive supranukleäre Paralyse (PSP)	26
1.5.3 Kortikobasale Degeneration (CBD)	26
1.5.4 Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK)	27
1.6 Skalen.....	27
1.6.1 UPDRS	28
1.6.2 MDS-UPDRS	29
1.6.3 Hoehn und Yahr Skala (H&Y).....	31
1.6.4 Schwab and England Activity of Daily Living-Scale (S/E-ADLS)	32
1.6.5 Clinical Global Impression Scale (CGI).....	33
1.6.6 Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)	34
1.6.7 Andere	35
2 Methode.....	35

2.1	Suchstrategie.....	35
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.3	Untersuchte Variablen.....	37
2.4	Datenanalyse.....	39
3	Ergebnis.....	40
3.1	Studiencharakteristika.....	49
3.2	Verwendung von Skalen.....	51
3.3	Verwendung des UPDRS.....	57
3.4	Untersuchte Medikamentengruppe.....	65
3.5	Krankheitsstadium.....	68
3.6	Geographische Lokalisation der Studien.....	69
3.7	Verwendung von Skalen in sich in Durchführung befindlichen Studien.....	72
4	Diskussion.....	73
4.1	Der UPDRS.....	73
4.2	Andere parkinsonspezifische Skalen.....	74
4.3	Verwendung nicht parkinsonspezifischer Skalen.....	74
4.4	Verwendung des MDS-UPDRS.....	75
4.5	Untersuchte Medikamentengruppe.....	75
4.6	Krankheitsstadium.....	77
4.7	Geographische Lokalisation der Studie.....	77
4.8	Der Veröffentlichungszeitraum.....	79
4.9	Zusammenfassung.....	79
4.10	Limitationen.....	80
	Literaturverzeichnis.....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschaltungen der Basalganglien beim Gesunden und Parkinsonkranken (angelehnt an Silbernagel und Lang 2005).....	6
Abbildung 2: Verknüpfung der Schlagwörter	36
Abbildung 3: Zeitraum und Anzahl der Publikationen	50
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Verwendung von Skalen	51
Abbildung 5: Häufigkeit der Nutzung von einer, zwei, drei, vier und mehr als vier Skalen	52
Abbildung 6: Verwendung funktioneller Skalen im zeitlichen Verlauf.....	53
Abbildung 7: Vergleich von PDQ-39 und andere QoL-Skalen im zeitlichen Verlauf.....	54
Abbildung 8: Verwendung motorischer Skalen im zeitlichen Verlauf	55
Abbildung 9:Verwendung gemischter Skalen im zeitlichen Verlauf.....	56
Abbildung 10: zeitlicher Verlauf der Verwendung des UPDRS als Fortführung der Abbildung von Mitchell (2000).....	57
Abbildung 11: Häufigkeit der untersuchten Skalen (Mehrfachnennung möglich)	58
Abbildung 12: Häufigkeit des UPDRS in Arbeiten die ausschließlich eine Skala verwenden	59
Abbildung 13: Verwendung der Subscores des UPDRS (Mehrfachnennung möglich).....	60
Abbildung 14: Kombinationen der Subskalen	61
Abbildung 15: Verwendung einer Subskala.....	62
Abbildung 16: Verwendungshäufigkeiten bei der Kombination von zwei Subskalen.....	63
Abbildung 17: Verwendungshäufigkeiten bei der Kombination von drei Subskalen.....	64
Abbildung 18: Häufigkeiten der Medikamentengruppen (Mehrfachnennung möglich).....	65
Abbildung 19: Kombination von L-Dopa mit anderen Wirkstoffgruppen.....	66
Abbildung 20: Untersuchtes Stadium des IPS.....	68
Abbildung 21: geographische Lokalisationen (Mehrfachnennung möglich).....	69
Abbildung 22:Detaildarstellung der geographischen Lokalisation der 181 Studien.....	70
Abbildung 23: zeitlicher Verlauf der Veröffentlichungszahlen der einzelnen Studienlokalisierungen	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nichtmotorische Parkinson-Symptome nach Mumenthaler (1).....	10
Tabelle 2: Klinische Diagnosekriterien des IPS (2)	12
Tabelle 3: Klassifikation der Parkinsonsyndrome (1, 64)	14
Tabelle 4 Das L-Dopa-Spätsyndrom (3)	17
Tabelle 5: Pharmakologische Charakteristika der Dopamin-Agonisten (2).....	19
Tabelle 6: Indikationen von stereotaktischen OP-Verfahren beim IPS (2).....	23
Tabelle 7: atypische Zeichen bei Parkinson-Syndromen (4).....	24
Tabelle 8: Quantitative Bewertung der Symptome (5).....	30
Tabelle 9: Hoehn und Yahr Skala und modifizierte Hoehn und Yahr Skala (6).....	31
Tabelle 10: Schwab and England Activity of Daily Live-Scale (7).....	32
Tabelle 11: PDQ-39: Subskalen und Items (8).....	34
Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
Tabelle 13: Untersuchte Variablen	37
Tabelle 14: Übersicht über verwendete Studien.....	40
Tabelle 15: Studiencharakteristika	49
Tabelle 16: Zusammenhänge von Medikamentengruppe und Skala.....	67

Abkürzungsverzeichnis

CBD:	Corticobasale Degeneration
COMT-H:	Catechol-O-Methyltransferase Inhibitoren
DLK:	Demenz mit Lewykörperchen
H&Y:	Hoehn und Yahr
IPS:	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L-Dopa:	Levodopa
MAO-H:	Monoaminoxidase-B Inhibitoren
MDS-UPDRS:	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MSA:	Multisystematrophie
PDQ-39:	Parkinson's Disease Questionnaire 39
PSP:	Progressive Supranukleäre Paralyse
PubMed:	Meta-Datenbank der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine)
QoL:	Quality of Life
S/E-ADLS:	Schwab and England Activity of Daily Living-Scale
UPDRS:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Kurzfassung

Hintergrund: Das Idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) ist eine chronische Erkrankung, die neben den Kardinalsymptomen, Bradykinese, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität durch eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen gekennzeichnet ist. Deshalb und weil es keinen etablierten Biomarker gibt um den Krankheitsverlauf oder ein Therapieoutcome zu dokumentieren, sind klinische Skalen bei der Bewertung des IPS von großer Bedeutung. In der Literatur gibt es dafür zahlreiche klinische Skalen, was es schwierig machen kann, Studien miteinander zu vergleichen.

Methoden: Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe einer systematischen Literatursuche in der elektronischen Datenbank „PubMed“ randomisierte klinische Studien zur Untersuchung des IPS von 1998 bis 2011 zu identifizieren, um die Verwendung von klinischen Skalen und deren Häufigkeitsverteilung zu beschreiben. Zusätzlich wurde in der Datenbank „ClinicalTrials.gov“ nach Studien zum Thema IPS gesucht, die sich gerade in Durchführung befinden.

Resultate: 176 der 181 aufgenommenen Arbeiten (97%) verwenden Skalen, 63% mehr als eine. 163 (90%) verwenden den Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS), dessen „motor score“ (UPDRS III) mit 129 Mal die beliebteste Subskala ist. Alle übrigen Skalen, die nicht mit dem UPDRS in Zusammenhang stehen, kommen mit Ausnahme der zweit häufigsten, der CGI (Clinical Global Impression: 42 Mal), selten zur Anwendung (2-17 Mal). Der MDS-UPDRS, eine aktualisierte Version des UPDRS, konnte gerade drei Nennungen im „ClinicalTrials.gov“ erreichen. Bei den Medikamentengruppen wurden die Dopaminagonisten (66 Arbeiten) und COMT-Hemmer (29 Arbeiten) am meisten untersucht. Dabei kam es nur bei der Verwendung von Dopaminagonisten bezüglich unspezifischer QoL-Skalen ($p=0,005$) und Adenosin-Rezeptoragonisten bzgl. des GCI ($p=0,007$) zu einer klaren Skalenpräferenzierung. Studien wurden in Europa (94 Mal) und Nordamerika (75 Mal) öfters als in Asien (20Mal) und anderen geographischen Lokalisationen (16 Mal) durchgeführt. Dabei kam es nur in Asien mit der Hoehn und Yahr Skala ($p=0,001$) und in den anderen Lokalisatioenen mit den unspezifischen QoL-Skalen ($p=0,012$) zu klaren regionalen Favoriten.

Conclusio: Die bereits vor zehn Jahren angezeigte Entwicklung, dass Skalen zur Studienoutcomebewertung des IPS unabdingbar sind, hat sich weiter verdichtet. Auch die Belieb-

heit des UPDRS ist ungebrochen und konnte nicht einmal durch seine Neufassung den MDS-UPDRS gefährdet werden.

Abstract

Background: Idiopathic Parkinson's disease (IPD) is a chronic progressive disorder characterized by a multitude of different symptoms. Because of this and since there are no biomarkers to reflect the course of the disease and the effect of interventions, clinical scales became important study outcome measures. In the literature there are a lot of clinical scales in use, which can make it difficult to compare studies.

Methods: The aim of this diploma thesis is to identify randomized clinical trials, published between 1998 and 2011 and analyse the usage of clinical scales, using a systematic literature research in the database "PubMed". In addition the database "ClinicalTrials.gov" was used to find currently enrolling studies on IPD.

Results: 176 (97%) of the 181 papers identified, used some sort of scale, two thirds used more than one. 163 (90%) used the Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS). The motor part of the UPDRS was the most frequently (129 times) used subscale. All other scales not related to the UPDRS except for the CGI (clinical global impression) which was second (42 times) were used rarely (2-17 times). The MDS-UPDRS, a revised version of the UPDRS, was detected only 3 times in "ClinicalTrials.gov". Dopamineagonists were the most frequently used drug group (66 times) followed by COMT-Inhibitors with 29 times. Clear associations were found between the evaluation of Dopamineagonists and QoL scales ($p=0,005$) and Adenosinreceptoragonists and CGI ($p=0,007$). Studies were more often conducted in Europe (94 times) and Northern America (75 times) than in Asia (20 times) and other geographic locations (16 times). The Hoehn und Yahr scale in Asia ($p=0,001$) and unspecific QoL-Scales in non Asia-Western locations ($p=0,012$) proved to be regional favourites.

Conclusion: The development that scales are an indispensable study outcome measure in IPD has further gained momentum within the last ten years. The popularity of the classical UPDRS is unbroken and has not even been jeopardized by the new MDS-UPDRS

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Laut Statistik Austria steigt die durchschnittliche Lebenserwartung in Österreich kontinuierlich an. Lag die Lebenserwartung bei der Geburt 2009 für Frauen bei 82,9 Jahren und für Männer bei 77,4 Jahren, so wird sie bis zum Jahre 2029 bei 86,5 Jahren für Frauen und 82,2 Jahren für Männer liegen (9). Dieser Trend kann zumindest teilweise durch eine immer besser werdende medizinische Versorgung begründet werden (10).

Die Inzidenz des idiopathischen Parkinsonsyndroms steigt mit dem Alter kontinuierlich an und wird daher in Zukunft in Zusammenhang mit der steigenden Lebenserwartung das Gesundheitsbudget überproportional belasten (1, 2, 11).

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine chronische unheilbare Erkrankung, die sowohl Patienten, als auch Mediziner vor eine große Herausforderung stellt. Weltweit wird intensiv geforscht um Medikamente zu entwickeln, welche die Symptome erfolgreich und vor allem auch auf Dauer erleichtern können, ohne durch ihre Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten einzuschränken (12, 13). Dabei werden die Ärzte mit dem Problem konfrontiert, wie sich der Therapieerfolg bei einer Erkrankung feststellen und quantifizieren lässt die dadurch gekennzeichnet ist, dass gleichzeitig eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome besteht. Es gibt keinen Laborparameter oder ähnliches um den Krankheitsverlauf zu dokumentieren und somit eine Krankheitsprogredienz oder Regredienz messbar zu machen (14). Daher sind klinische Skalen bei der Bewertung des Idiopathischen Parkinsonsyndroms von großer Bedeutung.

In der Literatur gibt es zahlreiche klinische Skalen, deren Ziel es ist, den Schweregrad der Krankheitssymptome beim IPS zu quantifizieren. Durch diese Vielzahl an unterschiedlichen Skalen ist es jedoch schwierig, Studien miteinander zu vergleichen (5). Hinzu kommt, dass es außer klinischen Skalen noch eine Reihe anderer Möglichkeiten der Symptombewertung gibt. So werden zum Beispiel häufig Patiententagebücher herangezogen oder die Zeit bis ein bestimmtes Symptom auftritt wird aufgezeichnet. Es besteht zwar seit län-

gerem das Bedürfnis einen Gold Standard zur Quantifizierung von Parkinsonsyndromen zu definieren, die Umsetzung wird jedoch durch die Komplexität der Materie erschwert. Selbst nach dem Vereinheitlichungsversuch durch die Einführung eines Unified Parkinson's Disease Rating Score wurden teilweise lokale Skalen weiter verwendet (15).

Mitchell et al. (15) untersuchten die Muster der Nutzung von klinischen Skalen zur Bestimmung von Endpunkten bei Parkinsonstudien.

Es konnte festgestellt werden, dass seit 1966 die Bedeutung von Skalen zugenommen hat. In der Studie wurden sechs Skalen identifiziert, die regelmäßig angewendet wurden. Alle übrigen dagegen kamen eher seltener zur Anwendung. Unter der Vielzahl an Skalen war der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), zehn Jahre nach seiner Veröffentlichung 1987, die am häufigsten verwendete. Im Zeitraum zwischen 1994 und 1998 wurde er bereits in 68,9% der untersuchten Studien herangezogen (15). Diesem von Mitchell aufgezeigten Trend zu mehr Vereinheitlichung laufen zwei Strömungen entgegen. 2001 wurde von der Movement Disorder Society eine neue Version des UPDRS, der MDS-UPDRS, veröffentlicht. Trotz äußerlicher Ähnlichkeiten mit dem UPDRS stellt dieser eine vollkommen neue Skala dar, sodass derzeit zwei empfohlene Gesamtbewertungsskalen nebeneinander in Verwendung sind (16). Die Fokussierung auf die Untersuchung von Teilbereichen der vielschichtigen Parkinsonsyndrome führte dazu, dass für eine Vielzahl von Einzelproblemen Detailbewertungsskalen entwickelt wurden und es bestehen für ein und denselben Bereich nun mehrere Skalen (5). Die beiden Strömungen lassen auch einen Trend zu mehr Diversifizierung erkennen.

Für Kliniker und Forscher wäre eine Kenntnis, welcher dieser Trends sich durchsetzt und welche Skalen nun tatsächlich von Bedeutung sind von großem Interesse.

Zum Einheitlichen und besseren Verständnis wird im ersten Teil dieser Arbeit das Parkinsonsyndrom, insbesondere das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) im Einzelnen, sowie die Epidemiologie, die Pathophysiologie, die Diagnostik sowie die Therapie nach aktuellem Stand der Wissenschaft beschrieben. Danach wird kurz auf die wichtigsten der aktuell gebräuchlichen Skalen eingegangen.

1.2 Ziel der Arbeit und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, randomisierte klinische Studien von 1998 bis 2010 nach den verwendeten klinischen Skalen, den untersuchten Medikamentengruppen und den Studienlokalisationen zu untersuchen und deren Häufigkeitsverteilung zu beschreiben. Für diese Arbeit lauten die Hypothesen wie folgt:

Es wird angenommen dass:

- Der UPDRS weiterhin die am meisten verwendete Skala ist.
- Der motorische Teil des UPDRS (UPDRS III) weiterhin die am meisten verwendete Subskala ist.
- Der MDS-UPDRS zunehmend stärker verwendet wird.
- Es im zeitlichen Verlauf Unterschiede in der Anzahl an Publikationen, die eine bestimmte klinische Skala verwenden gibt und die Verwendung nicht parkinsonspezifischer klinischer Skalen zur Bewertung von mit Parkinsonsyndromen assoziierten Erkrankungen, wie Depression sich in den letzten Jahren vermehrt hat.
- Die Wirkung bestimmter Medikamente häufiger unter Verwendung ein und derselben Skala untersucht wird.
- Es geographische Unterschiede bei der Verwendung von klinischen Skalen gibt, wobei Nordamerika weiterhin den UPDRS präferiert.
- Es einen Zusammenhang zwischen dem Alter, der Größe der Studienpopulation und dem untersuchten klinischen Stadium von Morbus Parkinson und der verwendeten Skala gibt.

1.3 Parkinsonsyndrom

1.3.1 Klassifikation

Grundsätzlich können Parkinsonsyndrome in drei Hauptgruppen eingeteilt werden: Das idiopathische Parkinsonsyndrom, die atypischen Parkinsonsyndrome und die sekundären (symptomatischen) Parkinsonsyndrome (4, 17).

Atypische Parkinsonsyndrome sind z.B. die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blicklähmung, die kortikobasale Degeneration und die Demenz mit Lewy-Körperchen. Sekundäre Parkinsonsyndrome können unter anderem vaskulär, medikamentös oder entzündlich bedingt sein. Ebenso können sie aber auch z.B. posttraumatisch, toxininduziert oder bei Normaldruckhydrozephalus auftreten (3, 17).

1.4 Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom oder Morbus Parkinson ist die wichtigste und am Häufigsten auftretende Form der neurodegenerativen Erkrankungen mit Parkinsonsyndrom (2). In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich klinische Studien und Morbus Parkinson analysiert. Daher soll das IPS nachfolgend kurz beschrieben werden.

1.4.1 Pathophysiologie

Um die Vielzahl an unterschiedlichen klinischen Symptomen die von Skalen zu erfassen sind besser verstehen zu können, ist es notwendig, auf die Pathophysiologie des Morbus Parkinson näher einzugehen.

Seit langem ist bekannt, dass insbesondere die motorischen Symptome durch Veränderungen in den Basalganglien hervorgerufen werden. Zu den Basalganglien gehören das Corpus striatum, welches sich aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen zusammensetzt, der Globus pallidus, welcher wiederum aus einem lateralen (Globus pallidus externus) und einem medialen (Globus pallidus internus) Segment besteht, dem Nucleus subthalamicus

und der Substantia nigra, die ihrerseits aus einer Pars compacta und einer Pars reticulata gebildet wird. Die Basalganglien sind untereinander sowie mit umliegenden Kerngebieten und Arealen des Cortex verbunden. Die wichtigsten erregenden Neurotransmitter in diesem System sind neben Dopamin auch Noradrenalin, Acetylcholin und Glutamat. Vor allem auf den Thalamus wirkt hingegen γ -Aminobuttersäure (GABA) hemmend (2). Die Hauptfunktion der Basalganglien ist im Wesentlichen die Kontrolle und Regulation von Bewegungen, in engem Zusammenspiel mit dem motorischen Cortex, dem Kleinhirn, den kortikospinalen Bahnen und den motorischen Kernen im Hirnstamm. Der Cortex wirkt, über Glutamat stimulierend auf das Striatum, welches wiederum von der Substantia nigra, über Dopamin teilweise stimuliert und teilweise gehemmt wird. Das Striatum wirkt schließlich indirekt durch GABA-erge Hemmung des Globus pallidus auf den Thalamus. Im Vordergrund der Parkinsonkrankheit steht ein Untergang der melatoninhaltigen Zellen der Substantia nigra pars compacta. Wodurch dieser ausgelöst wird, ist noch unklar. Allerdings ist es wahrscheinlich, dass oxidativer Stress, sowie Störungen im Proteinabbau und damit Proteinaggregation eine Rolle spielen. Eine abnorme Ansammlung von Protein führt zu einer gestörten Zellfunktion und in weiterer Folge zum Zelltod. Lewykörperchen sind eine solche Proteinaggregation und typisch für diese Erkrankung. Sie sind anfangs nur im unteren Hirnstammbereich, später auch typischerweise in der Substantia nigra zu finden. Später breiten sie sich über Hirnstammkerne, bis hin ins limbische System und den Cortex aus. Wie sie entstehen und welche Bedeutung ihnen pathophysiologisch zukommt ist noch unklar. Wichtig könnte, wie oben erwähnt, auch oxidativer Stress und die zytotoxische Wirkung entstehender Sauerstoffradikale auf Neuronen sein (4).

Durch die Degeneration dopaminerger Neuronen kommt es nun zu einer verminderten Wirkung von Dopamin auf das Striatum. Dies wirkt sich auf zwei verschiedene Weisen mit demselben Ergebnis aus. Zum einen kommt es durch den Wegfall der über Dopamin-D1-Rezeptoren vermittelten Stimulation des Striatum zu einer verminderten Hemmung der den Thalamus hemmenden Strukturen Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata. Zum anderen kommt es durch Dopamin-D2-Rezeptoren vermittelt zu einer Minderung der hemmenden Wirkung von Dopamin im Striatum. Dadurch kann das Striatum nun vermehrt hemmenden Einfluss auf den Globus pallidus externus nehmen. Die hemmende Wirkung desselben auf den Nucleus subthalamicus fällt somit weg, wodurch nun dieser stimulierend auf den Globus pallidus medialis und Substantia nigra pars reticulata einwirken kann. Diese beiden hemmen nun wieder vermehrt den Thalamus. Dadurch kommt es auf zwei verschiedenen Wegen zu einer vermehrten Hemmung des Thalamus (4, 18). Die

Verschaltung der Basalganglien beim Gesunden und beim Parkinsonkranken sind in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt.

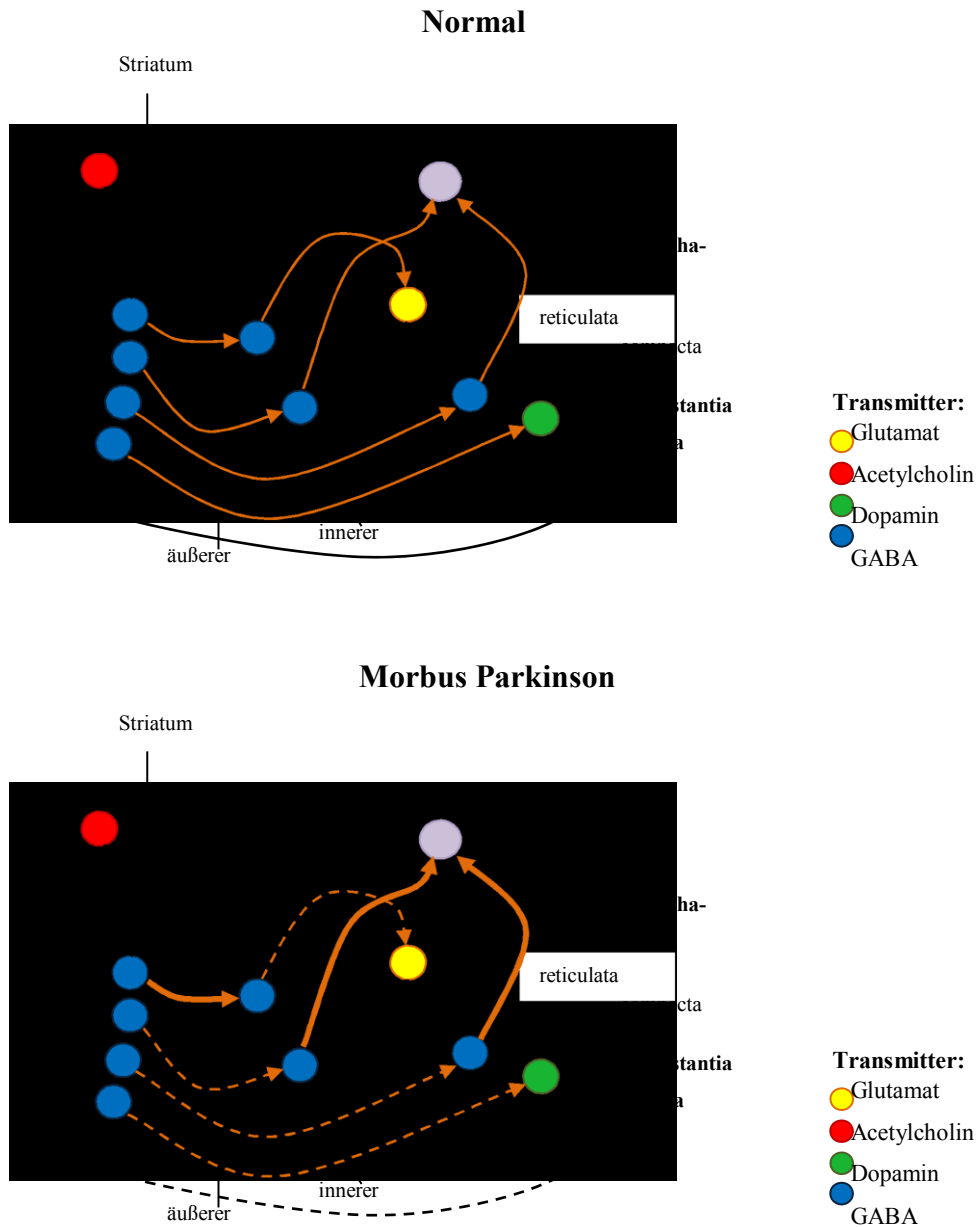


Abbildung 1: Verschaltungen der Basalganglien beim Gesunden und Parkinsonkranken (angelehnt an Silbernagel und Lang 2005)

Durch die Degeneration bestimmter Kerngebiete kommt es somit auch zum Ausfall bestimmter Funktionen beziehungsweise Auftreten bestimmter Symptome. Die isolierte Degeneration dopaminergener Neuronen kann die motorischen Symptome gut erklären. Die pathologischen Veränderungen beschränken sich jedoch vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung nicht nur auf die Pars compacta der Substantia nigra. Sind andere Gebiete wie melaninpigmenthaltige Kerne des Hirnstamms, die *Formatio reticularis* des Hirnstamms, der Nucleus dentatus oder der Thalamus betroffen, so könnten sich dadurch die nichtmotorischen Symptome, wie vegetative (Sexualfunktionsstörungen), psychische (Depression, Demenz) oder sensible Störungen (Hyposmie) des IPS erklären lassen (1, 2).

In den letzten Jahren hat sich die Hypothese von Braak durchgesetzt, wonach es zu einer bestimmten Reihenfolge im Neuronenuntergang bestimmter Hirnregionen kommt (19).

1.4.2 Epidemiologie

Das IPS ist mit 75% das am häufigsten auftretende Parkinsonsyndrom. Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz steigt mit dem Alter an (1, 11). In etwa 4-10% der Fälle treten Symptome bereits vor dem 40. Lebensjahr auf. Die Angaben zur Inzidenz schwanken von Land zu Land stark. Die Inzidenz liegt in der Altersgruppe von 30-39 bei 1/100000/Jahr. In der Altersgruppe der 50-59 Jährigen bei 17/100000/Jahr und bei den 70-79 Jährigen bei 93/100000/Jahr. Das Risiko an IPS zu erkranken ist für Männer mit 2% höher als für Frauen mit 1,3%. Die Prävalenz beträgt bei den 65-69 Jährigen 0,6%, bei den 85-90 Jährigen 2,6% (11).

Die genaue Ätiologie des IPS ist nicht geklärt. Auffällig ist, dass ungefähr 20-25% der Betroffenen einen Verwandten I. Grades aufweisen, der ebenfalls Parkinson hat. Es gibt auch Parkinsonfamilien, in denen die Erkrankung autosomal vererbt wird. Es sind auch bereits einzelne Parkinsongene beschrieben worden, die mit einem früheren Auftreten von Symptomen einhergehen. Daher kann von einem genetischen Einfluss ausgegangen werden (17). Ebenso zeigt sich, dass Frauen geringgradig seltener betroffen sind als Männer, weshalb eine mögliche Wirkung von weiblichen Geschlechtshormonen auf das nigrostriatale System nicht ausgeschlossen werden kann (2). Die Inzidenz bei Rauchern und Menschen mit hohem Kaffeekonsum scheint ebenfalls gering erniedrigt zu sein. Auch wird in manchen Studien ein höheres Erkrankungsrisiko von Kauasiern gegenüber Afroamerika-

nen angegeben (20). Diese Erkenntnisse sind der Grund, weshalb häufig ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren bei der Entstehung von Parkinson diskutiert wird. Ob diese Zusammenhänge von ätiologischer Bedeutung sind oder ob sie sich aus studiencharakteristischen Gegebenheiten, wie der unterschiedlichen Vorgehensweise bei der Auswahl der Studienpopulationen etc. herleiten lassen, ist jedoch unklar (2).

Aufgrund der epidemiologischen Entwicklung ist es anzunehmen, dass einerseits die Gesamtzahl der Parkinsonpatienten steigen wird und andererseits, die Patienten länger an ihrer Erkrankung leiden werden (1, 11). Somit steigt die Notwendigkeit bessere Medikamente zu entwickeln und damit auch der Bedarf an guten Messmethoden und Skalen.

1.4.3 Klinik

Das IPS ist eine chronisch-progrediente neurodegenerative Erkrankung. Sie verläuft über Jahre asymptomatisch. Erst bei einem Verlust von mindestens 50% der Neuronen in der Substantia nigra oder von 70% des striatalen Dopamins ist mit dem Auftreten von Symptomen zu rechnen (2, 4).

1817 wurde das Krankheitsbild erstmals von James Parkinson beschrieben (21). Die Kardinalsymptome sind Bradykinesie oder Akinesie, Rigor, Tremor und posturale Instabilität (22). In der Regel beginnen die Symptome schleichend, häufig einseitig und sind meist uncharakteristisch (2, 3, 11). Oftmals beginnt die Erkrankung mit einem Steifigkeitsgefühl und der Ungeschicklichkeit eines Armes sowie allgemeiner Verlangsamung und Änderungen des Schriftbildes. Weniger spezifische Frühsymptome sind Obstipation, Störungen des Riechvermögens und des Farbkontrastsehens, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit sowie depressive Verstimmung, Kopf- und Gliederschmerzen. Diese Symptome können über Monate bis Jahre bestehen ohne dass eine spezifische Klinik auftritt. Dies erschwert eine frühzeitige Diagnose und damit auch Therapie (2, 11).

Bradykinesie/Hypokinesie/Akinesie

Bradykinesie bezeichnet die Verlangsamung der Initiation von Willkürbewegungen. Repetitive Bewegungen wie Pro- und Supination oder das rhythmische Stampfen mit den Füßen

werden langsamer durchgeführt. Als Hypokinesie wird dagegen die Reduktion der Amplitude von Spontanbewegungen bezeichnet. Die Bradykinesie kann schleichend in eine Akinesie übergehen, also in eine nahezu vollständige Bewegungsunfähigkeit. Daneben besteht häufig auch eine Starthemmung oder ein Freezing, also ein plötzliches Erstarren während der Ausführung von Bewegungen. Zu diesem Symptomenkreis zählen auch die starre Mimik (Maskengesicht), der reduzierte Liedschluss, die verkleinerte Schrift (Mikrographie), das verminderte oder aufgehobene Mitschwingen der Arme beim Gehen, der kleinschrittige Gang, die leise, monotone Stimme (Dysarthrophonie) oder die Hyper-salivation, die durch verringertes Abschlucken und nicht durch vermehrte Speichelproduktion bedingt ist (1, 3). Sowohl feinmotorische Bewegungen, wie das Zuknöpfen des Hemdes, als auch grobmotorische Bewegungen, wie das Aufstehen aus einem niedrigen Stuhl, oder das Umdrehen im Bett, sind für die Patienten erschwert (2).

Rigor

Der Rigor ist eine Erhöhung des Muskeltonus in bestimmten Muskeln, welcher Agonisten und Antagonisten in etwa gleich betrifft. Zu Beginn ist er häufig im Handgelenk, uni- später auch bilateral, oder dem Nacken bemerkbar. Bei der passiven Bewegung können ein wachsender Widerstand oder auch das typische Zahnradphänomen bemerkt werden. Im Gegensatz zur Spastik, bei welcher der Widerstand plötzlich nachlässt, bleibt der Rigor über den gesamten passiven Bewegungsablauf bestehen. Er trägt ebenso zu den motorischen Schwierigkeiten der Patienten bei (1, 3, 11).

Tremor

Ein Tremor ist eine unwillkürliche, rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperteile (23). Er tritt bei ca. 70% der Patienten als erstes Symptom auf und ist in der Regel ein Ruhetremor. Er beginnt meist einseitig (in der Regel auf der Seite, die auch schwerer von Bradykinesie und Rigor betroffen ist) und hat eine Frequenz zwischen vier und sechs Hertz. Häufig ist er kleinamplitudig und bei fortschreitendem Krankheitsverlauf mit einem Haltetremor beziehungsweise Aktionstremor kombiniert. Er verstärkt sich bei psychischer oder geistiger Anspannung sowie Müdigkeit und sollte daher nur an vollkommen entspannten Extremitäten beurteilt werden. Ein Intentionstremor ist üblicherweise nicht vorhanden (1–3, 11).

Posturale Instabilität

Die posturale Instabilität tritt normalerweise erst mit dem Fortschreiten der Erkrankung in späteren Stadien auf. Ist sie aber bereits am Anfang vorhanden, sollte differentialdiagnostisch an eine Multisystematrophie oder eine progressive supranukleäre Lähmung gedacht werden. Die posturale Instabilität kann bei der Untersuchung durch eine höhere Fallneigung beim Stoß- und Zugtest objektiviert werden. Dabei kann der Patient einen leichten Stoß nach vorne oder hinten durch einen Ausfallschritt, nicht ausgleichen, sondern versucht durch mehrere kleine Ausgleichsschritte einen Sturz zu verhindern. Im späteren Verlauf ist selbst diese Ausgleichsreaktion nicht mehr vorhanden. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Sturzneigung. Dies kann sich zum Beispiel beim Öffnen einer Tür, die plötzlich nachgibt, zeigen (1–3). Auch das schnelle Stehenbleiben vor einer roten Ampel kann gestört sein. Der Patient muss dann einige Schritte weitergehen bis er stehenbleiben kann (17). Die Haltungsinstabilität kann zu schweren Stürzen, beispielsweise in öffentlichen Verkehrsmitteln führen und stellt somit ein klinisch höchst relevantes Symptom dar (24).

Zusätzlich können im Verlauf noch weitere nicht motorische Symptome auftreten. Diese sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1: Nichtmotorische Parkinson-Symptome nach Mumenthaler (1)

Neuropsychiatrische Symptome:
Apathie, Angst, Anhedonie, Depression
Aufmerksamkeits- und kognitive Störungen, Demenz
Halluzinationen, Illusionen, Delirium
Zwangsstörungen, Zwangsverhalten
Schlafstörungen:
Insomnie
Restless-Legs-Syndrom und periodische Beinbewegungen
REM-Schlaf-Störungen, fehlende Atonie im REM-Schlaf
Tagesschläfrigkeit
Lebhafte Träume
Autonome Symptome:
Blasenfunktionsstörungen, z.B. Miktionsdrang, Pollakisurie, Nykturie
Schwitzen

orthostatische Hypotension
gestörte Sexualität: mangelnde Libido, Erektionsstörungen, Hypersexualität
Xerostomie
Gastrointestinale Symptome:
Speichelfluss
Dysphagie
Obstipation
Sensible und sensorische Symptome:
Schmerzen
Parästhesien
Hyposmie, Anosmie

Darüber hinaus existieren weitere Symptome, als Folgen, die durch die langjährige Therapie des IPS mit L-Dopa bedingt sind. Diese beinhalten das On-off-Phänomen, Spätdyskinesien und Dystonie, sowie Halluzinationen und Psychosen (1).

Je nach Dominanz eines bestimmten Leitsymptoms kann das IPS in Subtypen unterteilt werden. Es kann zwischen einem Tremordominanz-Typ, einem akinetisch-rigiden Typ und einem Äquivalenz-Typ unterschieden werden. Es wurde festgestellt, dass vor allem die motorischen Symptome des Tremordominanz-Typs im Durchschnitt langsamer fortschreiten, als die der anderen Typen (2).

Zudem kann das IPS auch nach dem Manifestationsalter eingeteilt werden. Ein Beginn der Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr bezeichnet man als juveniles IPS. Zwischen dem 21. und 50. Lebensjahr spricht man von einem „Young-Onset“ oder „Early-Onset“ IPS. Diese beiden Typen weisen ebenfalls eine langsamere Progredienz auf, als das „normale“ IPS, das erst ab dem 50. Lebensjahr beginnt. Allerdings treten dafür medikamenteninduzierte motorische Nebenwirkungen häufiger und früher auf (2).

1.4.4 Diagnose

Um zur Diagnose eines IPS zu kommen, wurden verschiedene Diagnosekriterien entwickelt. Die in der Praxis und in Studien am häufigsten Verwendeten sind die der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB). Um ein IPS zu diagnostizieren, muss eine Bradykinesie unbedingt vorhanden sein. Zusätzlich muss zumindest eines der anderen Kardinalsymptome, wie Rigor, Tremor oder posturale Instabilität bestehen. Daneben werden noch eine Reihe Ein- und Ausschlusskriterien genannt, die entweder für oder gegen die Diagnose eines IPS sprechen. Hatte der Patient in der Vergangenheit zum Beispiel einen Schlaganfall, eine Enzephalitis oder eine Hirnverletzung, so spricht dies eher gegen das Vorliegen eines IPS. Dagegen würde ein einseitiger Beginn, das Vorliegen eines Ruhetremors, ein gutes Ansprechen auf L-Dopa, usw. dafür sprechen (22). Die gesamten Diagnosekriterien der UKPDSBB sind in Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2: Klinische Diagnosekriterien des IPS (2)

1.Schritt: Diagnose eines Parkinson-Syndroms
Bradykinesie und mindestens eins der folgenden Symptome
Rigor
4-6 Hz Ruhetremor
Verminderung der Stellreflexe, die nicht durch Störung des visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Systems erklärt werden kann
2. Schritt: Ausschlusskriterien
Anamnese rezidivierender zerebraler Ischämien und schubförmiger Verschlechterung des Parkinson-Syndroms
Anamnese rezidivierender Schädelhirntraumen
Anamnese einer definitiven Enzephalitis
okulogyre Kriesen
andauernde Remission
frühe schwere Demenz mit Störung des Gedächtnisses, der Sprache und der Praxis
Diagnose eines zerebralen Tumors oder kommunizierenden Hydrozephalus
Behandlung mit Neuroleptika bei Beginn der Symptome
Pyramidenbahnzeichen
streng einseitige Symptome 3 Jahre nach Krankheitsbeginn

supranukleäre Blickparese
zerebelläre Symptome
frühe schwere autonome Dysfunktion
mehr als ein betroffener Verwandter
Exposition zu MPTP
3. Schritt: Unterstützende prospektive Kriterien (3 oder mehr Symptome sind für die definitive Diagnose eines Morbus Parkinson erforderlich)
einseitiger Beginn
Ruhetremor vorhanden
progrediente Erkrankung
persistierende Asymmetrie, bei der die initial betroffene Körperhälfte stärker betroffen bleibt
exzellentes Ansprechen auf L-Dopa (70 bis 100%)
schwere L-Dopa-induzierte Chorea
positives Ansprechen auf L-Dopa für mehr als fünf Jahre
Dauer der Erkrankung mehr als 10 Jahre

Fakultativ können auch Zusatzuntersuchungen bei der Diagnose hilfreich sein. Sie sollten jedoch nur bei gezielten Fragestellungen verwendet werden. Der L-Dopa-Test (69,2% Sensitivität, 71,4% Spezifität (25)) oder der Apomorphintest (91,2% Sensitivität, 53,3% Spezifität (25)) können einen hilfreichen Beitrag zur Diagnosefindung leisten (1, 26). Genetische Untersuchungen liefern bei familiären Parkinsonformen Ergebnisse. Nuklearmedizinische Techniken, wie zum Beispiel die 18F-Dopa-PET aber auch die Mittelhirnsonographie können bei der diagnostischen Zuordnung hilfreich sein (27). Ebenso lassen sich quantitative Riechtests oder autonome Funktionstests differentialdiagnostisch einsetzen (1).

Parkinsonsyndrome werden in 4 Gruppen eingeteilt, das idiopathische Parkinsonsyndrom, familiäre Formen des Parkinsonsyndroms, symptomatische (sekundäre) Parkinsonsyndrome und atypische Parkinsonsyndrome. Diese sind in Tabelle 3 genauer dargestellt. Das bedeutendste davon ist das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS, Parkinsonkrankheit) da es ca. 75% aller Parkinsonsyndrome ausmacht. Insbesondere aus therapeutischer, aber

auch aus prognostischer Sicht ist es notwendig, die anderen Syndrome vom IPS abzugrenzen.

Tabelle 3: Klassifikation der Parkinsonsyndrome (1, 64)

Klassifikation der Parkinsonsyndrome
1. Das idiopathische Parkinson-Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> • Akinetisch-rigider Typ • Äquivalenz-Typ • Tremordominanz-Typ • Monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante)
2. Familiäre Formen des Parkinson-Syndroms
3. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome und häufigere Differenzialdiagnosen:
<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie) • Normaldruckhydrozephalus • Medikamenteninduziert: • Klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin • Lithium • Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin • Valproinsäure • Tumorbedingt • Posttraumatisch • Toxininduziert (z. B. Kohlenmonoxid, Mangan) • Entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden) • Metabolisch (z. B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus) • Depression • Essenzieller Tremor
4. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome):
<ul style="list-style-type: none"> • Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C) • Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) • Kortikobasale Degeneration (CBD) • Spinozerebelläre Atrophien (einige Subtypen) • Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) (Variante des IPS).

1.4.5 Therapie

Die Therapie des IPS ist prinzipiell rein symptomatisch. Ob einzelne Medikamente auch neuroprotektive Wirkungen entfalten, sodass möglichst frühzeitig einzugreifen wäre, ist umstritten. Die Therapie sollte möglichst individuell auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten sein. Dabei sollte das Patientenalter sowie die klinische Ausprägung der Krankheitssymptome, die Lebensführung und die Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt werden. Bei mäßiger Symptomausprägung können zunächst Monoaminoxidase B (MAO-B)-Hemmer wie Selegilin und Rasagilin oder der NMDA-Rezeptor-Agonist Amantadin als Therapie verwendet werden. Bei jüngeren Patienten kann auch ein Dopaminagonist als Monotherapie zur Anwendung kommen. Zusätzlich gibt es noch eine Vielzahl anderer Medikamentengruppen, wie Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer oder Anticholinergika, die adjuvant gegeben werden können. Das am häufigsten eingesetzte Medikament stellt L-Dopa dar. Es wird in Kombination mit einem Dekarboxylasehemmer gegeben und ist nach wie vor der wichtigste Wirkstoff der Parkinsontherapie (1).

Bei fortgeschrittener Erkrankung mit schweren Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie gibt es auch die Möglichkeit einer neurochirurgischen Therapie, das Setzen von Läsionen in wohl definierten Bereichen der Basalganglien. Sie wurde in den 1950er Jahren entwickelt, hat jedoch nach Einführung der L-Dopa-Therapie zunächst an Bedeutung verloren. In den letzten Jahren wurden neurochirurgische Interventionen erneut häufiger zur Anwendung gebracht. Die Gründe hierfür liegen einerseits an den besseren technischen Möglichkeiten in Situationen der Anwendung der tiefen Hirnstimulation, wie der verbesserten Bildgebung, die diese Methoden sicherer machen. Andererseits liegt es auch daran, dass es immer mehr Patienten gibt, bei denen die pharmakotherapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind (1). In den letzten Jahren kam als weiterer wichtiger Punkt die symptomatische Therapie der nichtmotorischen Begleitsymptome sowie der medikamentösen Nebenwirkungen hinzu. In diesem Zusammenhang sind die zwei innovativen Methoden der Apomorphin- und Duodopapumpe zu erwähnen.

Nachfolgend sind die wichtigsten Substanzen und die operativen Möglichkeiten der Parkinsontherapie beschrieben.

1.4.5.1 Medikamentöse Therapie

Der Gold-Standard bei der Therapie des IPS ist L-Dopa in Kombination mit einem peripher wirksamen Dekarboxylasehemmer. Allerdings sollte immer darauf geachtet werden, die L-Dopa-Dosierung so gering wie möglich, jedoch so hoch wie nötig zu halten (4). Dies kann erreicht werden, indem bei jüngeren Patienten zuerst ein Dopaminagonist als Monotherapie gegeben wird. Später kann oft auch durch eine Kombination von Dopaminagonisten mit L-Dopa das Auslangen gefunden werden. Ebenso können andere Medikamente, die den Dopaminabbau hemmen und dadurch zu höheren Wirkstoffspiegeln im Hirn führen, verabreicht werden. Dadurch kann der Entwicklung eines L-Dopa-Spätsyndroms, mit Motorfluktuationen und Dyskinesien, entgegengewirkt werden (2, 28).

Nachdem in dieser Arbeit ausschließlich Medikamentenstudien analysiert wurden, ist es notwendig, kurz auf die einzelnen Therapeutika einzugehen.

1.4.5.1.1 L-Dopa (LD)

Im Jahr 1961 beschrieben Birkmayer und Hornykiewicz in Wien, eine deutliche Besserung von Parkinsonsyndromen nach einer intravenösen Gabe von L-Dopa (29). Die Einführung dieser Therapie gilt auch heute noch als Meilenstein in der Neurologie, da sie die erste rationale Therapie einer neurologischen Erkrankung war. Sie basierte auf dem Wissen, dass der Parkinsonkrankheit ein Dopaminmangel im Striatum zugrunde liegt. Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird die zerebrale Dopaminkonzentration nur durch Gabe der hirngängigen physiologischen Vorstufe L-Dopa gesteigert. Dort wird sie durch die Dopa-Dekarboxylase zu Dopamin umgewandelt. Allerdings findet diese Umwandlung im gesamten Kreislauf statt, sodass sehr hohe Dosen an L-Dopa notwendig sind, um einen ausreichenden Dopamingehalt im Gehirn zu erreichen. Darum wird immer ein peripher wirksamer Dopa-Dekarboxylasehemmer dazugegeben. Dieser verhindert die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin außerhalb des Hirns und ermöglicht so eine Reduktion der benötigten Dosis. Begonnen wird mit kleinen Dosen von etwa 50mg, welche langsam unter Berücksichtigung der Wirkung und Nebenwirkungen auf die Zieldosis, die von Patient zu Patient unterschiedlich ist und zwischen 700 und 2000mg liegt, gesteigert werden. Mit der Zeit kann es zu einem Wirkungsverlust der Therapie kommen, was durch eine Dosisanpassung vermindert werden kann (30). Auch bei der Gabe von Retardpräparaten

muss die Dosis um ein Drittel höher berechnet werden. L-Dopa zeigt zwar die beste Wirksamkeit aller Medikamente, weist aber auch ein hohes Nebenwirkungspotential nach Langzeiteinnahme auf. Häufig schon am Beginn der Therapie sind Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotonie. Seltener treten Schwindel oder neuropsychiatrische Störungen wie Halluzinationen auf. Am häufigsten sind jedoch jene Komplikationen, die durch eine langjährige L-Dopa-Therapie hervorgerufen werden und als L-Dopa-Spät syndrom zusammengefasst werden (3). Dies bedeutet, dass es mit andauernder Therapie zum Auftreten von Dyskinesien und dem ON-off-Phänomen kommen kann. Das On-off-Phänomen gehört zu den Wirkungsfluktuationen. Das „On“ beschreibt einen Zustand, in dem der Patient auf die Therapie anspricht und sich somit gut bewegen kann. Das „Off“ stellt hingegen einen akinetischen Zustand dar. Warum es genau dazu kommt, ist noch nicht gänzlich geklärt. Möglicherweise spielt jedoch die dopaminerge Degeneration und die damit verringerte postsynaptische Speicherkapazität von Dopamin sowie die Therapie mit L-Dopa, welches eine kurze Halbwertszeit aufweist, oder kurzwirksamen Dopaminagonisten eine Rolle. Es wird davon ausgegangen, dass es dadurch zu einer pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren im Striatum kommt (2, 3). Das L-Dopa-Spät syndrom ist in Tabelle 4 ausführlich zusammengefasst. Dieses lässt sich, einerseits mit einer kontinuierlichen subkutanen Apomorphingabe, andererseits mit einer duodenalen Infusionsbehandlung mit einem löslichen L-Dopa-Präparat über eine perkutane endoskopische Gastrostomie- oder Jejunostomie-Sonde, behandeln.

Tabelle 4 Das L-Dopa-Spät syndrom (3)

1. Wirkungsfluktuationen:
• vorhersehbare Fluktuationen
• End-of-dose-Akinese
• Wearing-off
• Peak-dose-Überbeweglichkeit
• nächtliche-frühmorgendliche Akinese
• unverhoffte Fluktuationen
• On-off-Phänomen
2. Dyskinesien:
• Peak-dose-Dyskinesie z.B. im Sinne choreatischer zum Teil ballistischer oder dystoner Bewegungen,

zum Teil Verstärkung des Tremors
<ul style="list-style-type: none"> • biphasische Dyskinesie in der An- und Abflutphase von L-Dopa auftretende Dyskinesien
<ul style="list-style-type: none"> • Off-period-Dystonie Meist am frühen Morgen bei 20-30 Prozent der chronisch therapierten Patienten mit IPS
<ul style="list-style-type: none"> • On-Chorea oder Dystonie
3. Psychiatrische Nebenwirkungen
<ul style="list-style-type: none"> • visuelle Halluzinationen
<ul style="list-style-type: none"> • Verwirrheitszustände
<ul style="list-style-type: none"> • Medikamenten-Delir

1.4.5.1.2. Dopaminagonisten (DA)

Die positive Wirkung des Dopaminagonisten Apomorphin auf die Symptome des IPS ist schon länger bekannt als die Wirkung von L-Dopa (31). Da Apomorphin nicht in oraler Form vorhanden war und zudem noch eine extrem kurze Halbwertszeit aufweist, kam es erst etwa 25 Jahre nach der ersten L-Dopaverabreichung, mit der Einführung von Bromocriptin, zu einer zunehmenden Bedeutung von Dopaminagonisten bei der Therapie des IPS (2).

Dopaminagonisten binden direkt an Dopaminrezeptoren und führen dort zu einer Stimulation derselben. Mittlerweile gibt es verschieden Dopaminagonisten, die in Ergot-Derivate und Non-Ergot-Derivate unterteilt werden. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrer Spezifität zu den verschiedenen Dopaminrezeptoren. Tabelle 5 zeigt die pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Dopaminagonisten. Viele Substanzen, vor allem Ergot-Derivate, binden nicht nur an verschiedenen Dopaminrezeptoren, sondern zusätzlich auch an anderen Monoaminorezeptoren, wie adrenerge und serotoninerge Rezeptoren, was wiederum einen Einfluss auf deren Verträglichkeit haben könnte (2). Insgesamt gilt, dass Dopaminagonisten im Vergleich zu L-Dopa eine geringere Wirksamkeit und eine schlechtere Verträglichkeit aufweisen. Der Hauptvorteil gegenüber L-Dopa liegt darin, dass sie das Auftreten von Motorfluktuationen zu verzögern im Stande sind (32). Sie können am Beginn der Erkrankung als Monotherapie verwendet werden oder aber auch in Kombination mit L-Dopa (30). Besonders bei jüngeren Patienten wird empfohlen am Anfang mit Dopa-

minagonisten zu therapieren oder, wenn es später notwendig wird, eine Kombination mit L-Dopa zu geben (33). Durch diese Kombination kann die benötigte L-Dopa-Dosis reduziert werden und es kommt zu einer Besserung der L-Dopa-assoziierten Fluktuationen. Das Nebenwirkungsprofil von Dopaminagonisten ist ähnlich dem von L-Dopa. Sie treten jedoch im Vergleich häufiger und ausgeprägter auf. Das ist auch der Grund, warum bei der Erstbehandlung auf eine vorsichtige Aufdosierung geachtet werden sollte. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, orthostatische Dysregulation und Psychosen. Sie lassen sich vor allem auf die dopamimetische Wirkung zurückführen. Spezifischere Nebenwirkungen für Dopaminagonisten hingegen sind Unterschenkelödeme, Tagesmüdigkeit und verkürzte Einschlafzeiten. Ergot-Derivate können zudem Weichteilfibrosen, wie zum Beispiel eine Retroperitonealfibrose oder eine Pleurafibrose und Gefäßkonstruktionen, wie das Raynaud-Phänomen, auslösen. Wahrscheinlich werden diese Nebenwirkungen aufgrund ihrer zusätzlich stimulierenden Wirkung auf Serotoninrezeptoren verursacht (2). Auch eine fibrotische Umwandlung von Herzklappen wurde bereits für die Substanz Pergolid beschrieben und hat dazu geführt, dass nunmehr orale Neueinstellungen nahezu ausschließlich mit Non-Ergotpräparaten durchgeführt werden (34).

Tabelle 5: Pharmakologische Charakteristika der Dopamin-Agonisten (2)

Substanz	Tmax (min)	T1/2 (min)	Proteinbindung (%)	Bioverfügbarkeit (%)	Elimination	Dopamin-Rezeptor-Bindung
<i>Ergot-Derivate</i>						
Bromocriptin	80	6	90	8	hepatisch	D2
Lisurid	60	1-7	70	20	hepatisch	D2>>D1
Pergolid	60-120	15-27	90	20	hepatisch/ renal	D2>D3>D1
Cabergolin	120-240	65	40	60	hepatisch	D2>>D1
α -Dihydroergocriptin	60	12	80	20	hepatisch	D2>>D1
<i>Non-ergot-Derivate</i>						
Piribedil	75	3	75	80	renal	D2
Popinirol	90	4-10	25	50	renal	D3>D2>D1
Pramipexol	60-180	8-12	<20	>90	renal	D3>D2>D1
Apomorphin	10	0,5	90	90 (s.c.)	hepatisch	D2=D1

1.4.5.1.3 COMT-Hemmer (COMT-H)

L-Dopa und Dopamin werden durch die Chatechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut. Dies geschieht sowohl peripher als auch zentral. Hemmer der COMT, hemmen diesen Abbau und können so den L-Dopa-Plasmaspiegel erhöhen. Es gibt zwei Wirkstoffe, die für die Therapie des IPS zugelassen sind. Entacapon wirkt nur peripher und ähnelt somit in seiner Wirkung den Decarboxylasehemmern. Der zweite Wirkstoff, Tolcapone, wirkt sowohl peripher als auch zentral. Er wurde aufgrund seiner toxischen Wirkung auf die Leber in Europa eine Zeit lang vom Markt genommen und kann nun jedoch wieder als COMT-Hemmer der zweiten Wahl, bei nicht Ansprechen auf eine Therapie mit Entacapon, gegeben werden. Allerdings muss dabei die Leberfunktion in den ersten sechs Monaten alle zwei und danach alle vier Wochen kontrolliert werden. Eine häufige Nebenwirkung von Entacapon ist eine orange-rötliche Verfärbung des Urins, die jedoch vollkommen ungefährlich ist. COMT-Hemmer dürfen nicht als Monotherapie verwendet werden, sondern müssen immer mit L-Dopa kombiniert werden. Dadurch ist eine geringe Reduktion der benötigten L-Dopadosis möglich. Der Haupteffekt liegt jedoch in der größeren Menge L-Dopa, die in das Gehirn aufgenommen werden kann und somit zu einer Verbesserung der motorischen Symptome und der „Activities of Daily Living“ (ADL) führt (2, 35). Auch eine positive Wirkung der COMT-Hemmer auf Motorfluktuationen wurde bereits beschrieben (36). Entacapon wird in einer Dosierung von 200mg bei jeder L-Dopagabe gegeben. Maximal 2000mg können pro Tag gegeben werden. Tolcapone wird meist in einer Dosierung von drei mal 100mg gegeben.

1.4.5.1.4 MAOB-Inhibitoren (MAO-H)

Dopamin wird im synaptischen Spalt durch drei Enzyme abgebaut. Neben der bereits bekannten COMT und Dopamin- β -Hydroxylase, geschieht dies auch durch die Monoaminoxidase-B (MAO-B). Ebenso wie es Hemmstoffe der COMT gibt, sind derzeit zwei MAO-B-Hemmer zur Behandlung des IPS bekannt. Diese heißen Selegilin und Rasagilin. Im Gegensatz zu den COMT-Hemmern können sie sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit L-Dopa verschrieben werden (2). Sie führen zu einer höheren Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt (11). Als Monotherapeutika sind sie jedoch nur sehr schwach wirksam. In Kombination mit L-Dopa zeigte sich bei fortgeschrittenen Erkrankungen mit Wirkfluktuationen eine gute Wirksamkeit, die in etwa mit der von COMT-

Hemmer vergleichbar ist (37). Rasagilin wird in einer Dosierung von 1mg morgens gegeben. In höheren Dosierungen konnte auch eine antidepressive Wirkung und eine Steigerung des Antriebes beobachtet werden. MAO-B-Hemmer sind in der Regel gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Appetitmangel, Schlaflosigkeit und Verwirrung (2).

1.4.5.1.5 Andere medikamentöse Therapeutika

Neben den oben erwähnten Medikamenten gibt es noch andere Parkinsontherapeutika, die ebenfalls zur Behandlung des IPS zugelassen sind. Sie haben zwar nicht den gleichen Stellenwert, werden jedoch nach wie vor verwendet. Daher sollen die verbreitetsten von ihnen hier kurz beschrieben werden.

Glutamatantagonisten

Es gibt zwei, für die Therapie des IPS, zugelassene Glutamatantagonisten. Zum Einen die Amantadinsalze, zum Anderen Budipin. Sie haben beide eine eher geringe Wirkung auf die Parkinsonsymptome, wobei die Amantadinsalze ihre Hauptwirkung vorwiegend auf der Seite der rigiden und akinetischen Symptome haben, während Budipin besser auf den Tremor wirkt (2). Außerdem ist eine positive Wirkung von Amantadin auf die von L-Dopa-induzierten Dyskinesien beschrieben worden (38). Die gravierendste Nebenwirkung ist, vor allem bei Budipin, die Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit, was die Gefahr eine „Torsade-de-pointes“-Herzrhythmusstörung zu entwickeln, erhöht. Somit ist eine genaue Elektrolyt- und EKG-Kontrolle unbedingt notwendig (2).

Anticholinergika

Anticholinergika werden bereits seit den späten 1860er Jahren zur Behandlung des Parkinsonsyndroms verwendet und gehören somit zu den ältesten Parkinsontherapeutika, spielen aber derzeit nur noch eine untergeordnete Rolle. Sie haben nicht nur einen positiven Einfluss auf die Hypersalivation und Hyperhydrosis, sondern auch eine Wirkung gegen den Tremor (3). Daher werden sie vor allem bei eher jungen Patienten mit Tremorsymptomen, die mit anderen Therapeutika nicht beherrscht werden können, als letzte Option angewendet (2). Dagegen sind sie bei älteren Patienten mit dementiellen Symptomen kontraindiziert, da sie diese Symptome verstärken können. Andere Kontraindikationen sind zum Bei-

spiel die Prostatahyperplasie und das Engwinkelklaukom. Ebenso treten andere Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Harnverhalt, Übelkeit und Tachykardie auf. Beim Absetzen sollten sie langsam ausgeschlichen werden, da sonst eine Verschlechterung der Parkinsonsymptome und eine Entzugssymptomatik auftreten kann (3).

Adenosinantagonisten

Es konnte festgestellt werden, dass Istradefyllin, ein selektiver Adenosin-A_{2A}-Rezeptorantagonist, die „OFF“-Zeit bei Patienten mit IPS signifikant verkürzen kann (39, 40). Istradefyllin wird in der Regel gut vertragen. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Übelkeit (41). Allerdings handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein relativ neues Therapeutikum, das sich zurzeit noch in klinischer Prüfung befindet.

1.4.5.2 Operativ

Prinzipiell unterscheidet man bei der chirurgischen Therapie des IPS zwischen läsionellen Verfahren und der tiefen Hirnstimulation. Beide haben das Ziel überaktive Kerngebiete in ihrer Aktivität zu modulieren. Dabei entwickelten sich die interventionellen Methoden bereits in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts, verloren aber vor allem auf Grund ihrer hohen Komplikations- und Nebenwirkungsrate nach der Einführung der L-Dopatherapie zunehmend an Bedeutung (2). Erst durch ihre Weiterentwicklung zur tiefen Hirnstimulation und dem Auftreten von immer mehr Patienten, bei denen die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie ausgeschöpft sind, gewann sie in letzter Zeit wieder an Bedeutung (1).

Thermokoagulation

Bei der Thermokoagulation handelt es sich um ein läsionelles Verfahren, bei dem, mithilfe einer dünnen Sonde und hochfrequentem Strom in einem bestimmten Kerngebiet so große Hitze erzeugt wird, dass dieses Areal koaguliert. Sie hat nach Entdeckung der tiefen Hirnstimulation in den 1980er Jahren an Bedeutung verloren und wird heute nur noch in seltenen Fällen durchgeführt. Der Grund dafür ist, dass sie nur einseitig angewendet werden soll und die Komplikationsrate relativ hoch ist (1, 2).

Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation wurde in den 1980er Jahren von Benabid entwickelt. Er stellte fest, dass bei der Behandlung eines therapierefraktären Tremors, mittels Thermokoagulation mit Hochfrequenzstrom, bereits vor der eigentlichen Setzung der Läsion eine Verbesserung des Tremors zu erkennen war. Bei diesem Verfahren werden stereotaktisch Stimulationselektroden in die verschiedenen Kerngebiete implantiert und der Stimulator unter dem Schlüsselbein angebracht. Bereits im Operationssaal kann mit der Stimulation begonnen und das Ergebnis beurteilt werden. Dabei muss der Patient allerdings bei vollem Bewusstsein sein. Die Stimulation ist reversibel und kann individuell an den Patienten angepasst werden. Die Elektrode kann zur Behandlung der unterschiedlichen Symptome in den verschiedenen Kerngebieten implantiert werden (2, 17). Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die unterschiedlichen Stimulationslokalisationen im Gehirn und deren Wirksamkeit auf bestimmte Symptome. Am häufigsten wird für die Parkinsonbehandlung heute jedoch die Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus angewendet, da sie eine positive Wirkung auf alle Parkinsonsymptome zeigt und die geringsten Risiken und Nebenwirkungen aufweist (2).

Tabelle 6: Indikationen von stereotaktischen OP-Verfahren beim IPS (2)

Zielpunkt	Tremor	Rigor	Bradykinese	Dyskinsien	Motorfluktuationen
Thalamus (VIM¹)	+++	Ø	Ø	Ø	Ø
Globus pallidus int.	+	++	+	++	++
Nucleus subthalamicus	++	++	++	++ ^a	+++
Ø keine Wirksamkeit + geringe Wirksamkeit ++ mittlere Wirksamkeit +++ hohe Wirksamkeit ^a wahrscheinlich sekundär durch Reduktion der Dopaminergika					

¹ VIM = ventraler Intermedius-Kern

1.5 Atypische Parkinson Syndrome

Nur zum Verständnis der Ein- und Ausschluss Kriterien der Studie sollen hier die neben dem Idiopathischen Parkinsonsyndrom existierenden Erkrankungen mit Parkinsonsyndrom Erwähnung finden.

Es gibt Erkrankungen, die dem IPS in der Symptomatologie ähneln. Sie werden durch charakteristische Symptome, die nicht mit einem IPS zu vereinen sind (atypische Zeichen), differentialdiagnostisch von diesem abgegrenzt. Sie weisen nicht nur eine Degeneration in der Substantia nigra, sondern auch in vielen anderen Hirnregionen auf. In Tabelle 7 werden häufige atypische Zeichen beschrieben. Zu den häufigsten atypischen Parkinson-Syndromen zählen die Multisystematrophien (MSA), die progressive supranukleäre Paralyse (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) (4).

Die atypischen Parkinsonsyndrome können histopathologisch weiter in Alpha-Synukleopathien und Tauopathien differenziert werden (42). IPS und MSA weisen in der Histopathologie unterschiedliche pathologische Marker, Lewy-Körperchen bzw. oligodendroglialen Einschlüsse auf. Gemeinsam ist ihnen jedoch, dass sich bei beiden Krankheiten Läsionen, die durch Ablagerung aus veränderten Alpha-Synuclein gebildet werden, finden lassen. Auch für die Demenz mit Lewy-Körperchen ist dies der Fall, sodass diese drei Syndrome histopathologisch als Alpha -Synucleinopathien eingestuft werden (2).

Bei der PSP und CBD hingegen, gibt es abnorme Ablagerungen von Tau-Protein in den Basalganglien. Ähnliche Ansammlungen von abnormem Tau-Protein finden sich in der Pick-Krankheit, der Demenz vom Alzheimer Typ, der frontotemporalen Demenz und Parkinsonismus, assoziiert mit Chromosom 17 (2). Dies hat zu der Zuordnung aller dieser Erkrankungen unter dem Überbegriff Tauopathien geführt.

Tabelle 7: atypische Zeichen bei Parkinson-Syndromen (4)

• Mangelndes oder fehlendes Ansprechen auf L-Dopa
• Rasches Fortschreiten der Parkinson-Symptomatik
• Haltungsinstabilität und Stürze in den ersten drei Krankheitsjahren
• Frühzeitiges Auftreten ausgeprägter Haltungsstörungen (Antecollis, stark vorgebeugte Rumpfhaltung)

• Rollstuhl-Zeichen (Rollstuhl-Pflichtigkeit nach wenigen Krankheitsjahren)
• Frühzeitige ausgeprägte Dysarthrophonie und oder Dysphagie
• Respiratorischer Stridor
• Atypische Tremorformen (zum Beispiel irregulärer Haltetremor)
• Myoklonien
• Fehlende oder atypische Dyskinesien
• Frühe ausgeprägte autonome Insuffizienz
• Pyramidenbahnzeichen
• Zerebelläre Zeichen
• Frühe Demenz und frühzeitige Manifestation ausgeprägter frontal-exekutiver Störungen
• Vertikale Blickparese und andere Blickmotorik-Störungen
• Apraxie

1.5.1 Multisystematrophien (MSA)

Zu den Multisystematrophien zählen historisch gesehen drei Störungen. Das Shy-Drager-Syndrom, die striatonigrale Degeneration und die olivopontozerebelläre Atrophie (1). Heute werden sie nach ihren Leitsymptomen, in MSA vom Parkinson-Typ (MSA-P Subtyp) und MSA vom zerebellären Typ (MSA-C-Subtyp), eingeteilt. Zu den weiteren Leitsymptomen gehören autonome Störungen, wie Blasenfunktionsstörungen, erektile Dysfunktionen bei Männern sowie das frühzeitige Auftreten von orthostatischer Hypotension mit Synkopen. Zusätzlich kann es zum Auftreten von Pyramidenbahnzeichen kommen. Die Parkinsonsymptome können ident mit denen des IPS sein und, wenn sie alleine vorliegen, eine Unterscheidung unmöglich machen. Zu den zerebellären Symptomen gehören Extremitäten- und Gangataxien, Nystagmus und Intentionstremor (4). Für die exakte Zuordnung der MSA, je nach Symptomatologie in mögliche, wahrscheinliche und gesicherte MSA, gibt es die internationalen Diagnosekriterien nach Gilman (43). MSA geht mit einer stark verminderten Lebenserwartung und einer mittleren Krankheitsdauer von 9 Jahren von Symptombeginn bis zum Tode einher. Patienten mit vorherrschender Parkinsonsymptomatik machen ungefähr 80% der Fälle aus und haben im Vergleich zu jenen mit Überwiegen der zerebellären Ataxie eine raschere Progression im Sinne einer schnelleren funktionellen

Behinderung betreffend Selbständigkeit bei Mobilität und Pflegebedürftigkeit bei vergleichbarer Überlebenszeit (44). Der Verlauf der MSA insgesamt ist deutlich schneller und die Prognose schlechter als beim IPS (2).

1.5.2 Progressive supranukleäre Paralyse (PSP)

Bei der PSP kommt es zu einer Degeneration von Neuronen im Hirnstamm und den Stammganglien. Zusätzlich akkumulieren an diesen Stellen Tau-Proteine. Typisch sind ein symmetrisches rigid-akinetisches Parkinsonsyndrom, das frühzeitige Auftreten von Stürzen infolge von Gangstörungen und Haltungsinstabilitäten sowie der Krankheitsbeginn nach dem 40. Lebensjahr. Eine progrediente supranukleäre, vor allem vertikale Blickparese tritt bei ca. 50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung auf.

Es lassen sich klinisch 3 Phänotypen der PSP unterscheiden (45): Richardson's Syndrom (RS), PSP-Parkinsonsyndrom (PSP-P) und Pure Akinesia with Gait Freezing (PAGF). Das RS ist durch posturale Instabilität, Stürze, supranukleäre Blickparese und kognitive Dysfunktion in den ersten 2 Jahren der Erkrankung charakterisiert. Die PSP-P ist durch einen asymmetrischen Beginn, Tremor oder Extremitätendystonie sowie ein initial positives Ansprechen auf L-Dopa gekennzeichnet. PAGF präsentiert sich klinisch mit einem progredienten Freezing, während Blickparese, Extremitätenrigor, Ansprechen auf L-Dopa oder Demenz in den ersten 5 Jahren der Erkrankung nicht vorherrschen. Diagnosekriterien wurden nach einer internationalen Konsensuskonferenz 1996 publiziert (46) und finden derzeit trotz kontroverser Diskussion weiterhin Anwendung.

Der Verlauf und die Prognose der PSP sind deutlich schlechter als beim IPS (2, 4). Die mittlere Lebensdauer wird mit sechs Jahren angegeben (46).

1.5.3 Kortikobasale Degeneration (CBD)

Typisch für die CBD ist das Auftreten eines asymmetrischen, L-Dopa-resistenten Parkinsonsyndroms, unwillkürliche Bewegungen, wie Myoklonien und kortikale Funktionsstörungen, Apraxien oder Sensibilitätsstörungen. Ebenso tritt das Gefühl, dass eine bestimmte Extremität fremd ist und nicht zum Körper gehört (alien limb), auf. Zudem treten posturale Instabilität, Stürze und okulomotorische Dysfunktionen im Krankheitsverlauf häufig auf (2, 4). Es gibt auch hier klar definierte diagnostische Kriterien (47). Für die Diagnose defi-

nitiv CBD, ist allerdings die histopathologische Bestätigung ausschlaggebend (48). Die Erkrankung verläuft in der Regel schnell progredient und weist eine schlechtere Prognose als das IPS und andere atypische Parkinsonsyndrome auf (2).

1.5.4 Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK)

Bei der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) ist es strittig, ob es sich nur um eine besondere Verlaufsform von IPS, bei der die Demenz früher auftritt, oder um eine eigenständige Erkrankung handelt (49). Als zentrales Merkmal der DLK gilt, dass sie mit einer ausgeprägten Funktionseinschränkung im Alltag einhergeht, aber die Gedächtnisfunktion beim Erkrankungsbeginn relativ gut erhalten ist. Weitere Symptome einer DLB sind ausgeprägte Schwankungen der Wachheit und Aufmerksamkeit, Beeinträchtigungen der exekutiven und visuoperzeptiven Funktionen, visuelle Halluzinationen sowie Wahn und Halluzinationen anderer Sinnesqualitäten. Es gibt für die DLK eine eigene ICD-10 Klassifizierung und zudem aktuelle, wissenschaftlich verwendete Konsensuskriterien (50). Im Einzelnen kann die Abgrenzung zwischen DLK und Demenz bei Morbus Parkinson gerade am Beginn der Erkrankung trotz der Kriterien schwer fallen. Als Anhaltspunkt muss bei unklaren Fällen, bei denen die Demenz innerhalb eines Jahres nach Auftreten der motorischen Symptome beginnt, an eine DLK, manifestiert sie sich erst später, an eine Parkinsondemenz gedacht werden (2).

1.6 Skalen

Es gibt eine Vielzahl von Skalen um Symptome die bei IPS auftreten oder durch die krankheitsspezifische Therapie ausgelöst werden, zu quantifizieren und damit vergleichbar zu machen. Dabei gibt es allgemeine Skalen wie UPDRS und MDS-UPDRS, Hoehn und Yahr, die das Gesamtbild der Symptomatik erfassen und spezifische Skalen, die einzelne Symptome und Zusatzerkrankungen abdecken. Die wichtigsten von ihnen sollen nachfolgend kurz beschrieben werden.

1.6.1 UPDRS

Der UPDRS ist die am häufigsten verwendete Skala. Er wurde in den 1980er Jahren entwickelt und eignet sich gut, um in Studien den Therapieerfolg und den Krankheitsverlauf eines Patienten zu verfolgen. Allerdings ist aber auch der Gebrauch des UPDRS einigen Limitationen unterworfen. Durch den zu großen Interpretationsspielraum bei den Antwortmöglichkeiten und die zu wenig differenzierten Abstufungen der Schweregrade, vor allem in den frühen Stadien der Erkrankung, ist die Interratervariabilität hoch. Dadurch wird es erschwert, dass geringfügige aber dennoch relevante klinische Veränderungen der Beschwerden erfasst werden. Darum wurde im Auftrag der MDS eine neue Skala entwickelt, auf die später näher eingegangen wird (7).

Der UPDRS gliedert sich in vier Subskalen:

1. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (UPDRS I)
2. Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II)
3. Objektive motorische Untersuchung (UPDRS III)
4. Komplikationen der Therapie (UPDRS IV)

Ad 1: Es werden intellektuelle Beeinträchtigungen, Gedankenstörungen, Depression und Motivation des Patienten bewertet, wobei maximal 16 Punkte vergeben werden. Die entspricht dem schlechtesten zu erreichenden Ergebnis.

Ad 2: Hier werden dem Patienten Fragen zum täglichen Leben gestellt (Sprache, Handschrift, Gehen, Stürze, usw.), welche er einmal für die ON-Phase und einmal, so vorhanden für die OFF-Phase beantwortet. Hier können 52 Punkte vergeben werden, was gleichzeitig den schlechtesten Fall darstellt.

Ad 3: Dieser „Motorscore“ ist der bedeutendste Bestandteil des UPDRS und wird daher oft auch ohne die Anderen verwendet. Er umfasst die genaue Beurteilung von motorischen Fertigkeiten wie Fingerklopfen, Agilität der Beine, Aufstehen aus einem Stuhl usw. sowie Symptome wie Ruhetremor und Rigidität. Dabei werden einige Untersuchungen auf beiden

Seiten (rechts, links), manche sogar an den 4 Extremitäten plus Kopf durchgeführt. Dabei sind maximal 108 Punkte zu vergeben.

Ad 4: In der vierten Untergruppe wird nach Behandlungskomplikationen, welche vom Patienten in den letzten Wochen bemerkt wurden, gefragt. Dabei wird auf Dyskinesien, klassische Fluktuationen und andere Komplikationen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und orthostatische Symptome eingegangen. Hier sind maximal 23 Punkte zu erreichen.

1.6.2 MDS-UPDRS

2001 initiierte die MDS eine Überarbeitung des UPDRS. Hier wurden die Stärken der Skala aufgezeigt, gleichzeitig aber auch auf einige Schwächen aufmerksam gemacht. Eine neue Auflage der Skala wurde entwickelt, welche die alten Stärken beibehalten, aber identifizierte Probleme lösen sollte. Diese neue Version nannte man „MDS sponsored UPDRS revision“ (MDS-UPDRS). Diese neue Skala wurde in einer großen Studie mit dem originalen UPDRS verglichen. Die wesentlichen Neuerungen waren die verbesserte Integration von nicht bewegungsassoziierten Symptomen als eigenen Teil und die bessere Trennung von vom Patienten, beziehungsweise vom Untersucher auszufüllenden Teilen. Außerdem wurde die quantitative Bewertung der Symptome verändert. Ließen die Antwortmöglichkeiten beim alten UPDRS noch recht großen Interpretationsspielraum, so sind sie jetzt klarer gegliedert und bieten die Möglichkeit, vor allem im klinisch relevanten Bereich der früheren milderen Parkinson Krankheit besser zu differenzieren. Diese quantitative Bewertung der Symptome ist in Tabelle 8 näher dargestellt. Obwohl der MDS-UPDRS auf 65 Items (vgl. 55 Items beim UPDRS) erweitert wurde, ist es möglich die Evaluation in 30 Minuten durchzuführen, da die vom Patienten selbstständig auszufüllenden Fragen ausgegliedert wurden (16).

Es muss jedoch kritisch darauf hingewiesen werden, dass es sich durch die Erweiterung der Variablen, aber insbesondere in noch größerem Ausmaß durch die Veränderung der Auswahlmöglichkeiten für jede einzelne Frage, nicht um eine Erweiterung der alten Skala, sondern um eine vollkommen neue Skala handelt.

Tabelle 8: Quantitative Bewertung der Symptome (5)

MDS-UPDRS – Schweregradstufen von Parkinsonsymptomen
0 = symptomfrei (normal)
1 = kommt vor, schränkt Funktionen/Alltagsaktivitäten jedoch noch nicht ein (slight)
2 = kommt vor, schränkt Funktionen/Alltagsaktivitäten geringfügig ein (mild)
3 = schränkt Funktionen/Alltagsaktivitäten erheblich ein, macht sie aber nicht unmöglich (moderate)
4 = schränkt Funktionen/Alltagsaktivitäten sehr stark ein und macht sie nahezu unmöglich (severe)

Der MDS-UPDRS gliedert sich ebenfalls in vier Subskalen:

1. Nicht bewegungsassoziierte Störungen im täglichen Leben
2. Bewegungsassoziierte Störungen im täglichen Leben
3. Motorische Untersuchung
4. Motorische Komplikationen

Ad1: Sie besteht aus zwei Teilen. Der erste (1A) besteht aus sechs Fragen, welche sich vor allem auf das Verhalten und die Stimmung des Patienten beziehen und vom Untersucher auszufüllen sind. Der Zweite ist Teil des Patientenfragebogens und ist von diesem selbstständig auszufüllen.

Ad2: Die zweite Subskala ist zur Gänze Teil des Patientenfragebogens und beschäftigt sich mit den bewegungsassoziierten Problemen des Patienten im täglichen Leben. Der Fragebogen sollte dennoch vom Untersucher auf Vollständigkeit kontrolliert werden.

Ad3: Hier werden die motorischen Symptome des Patienten untersucht. Zuerst muss angegeben werden, ob der Patient eine Therapie erhält, ob er sich in der ON oder OFF-Phase befindet und ob bzw. wann er das letzte Mal L-Dopa erhalten hat. Diese Subskala besteht aus 18 Tests und ist der vorangegangenen Version sehr ähnlich.

Ad4: Diese Subskala beschäftigt sich, wie der UPDRS mit motorischen Komplikationen,

wie Dyskinesie, Dystonie und motorischen Fluktuationen, wobei besonders darauf eingegangen wird, ob und für wie lange der Patient in der OFF-Phase unter diesen Komplikationen leidet.

1.6.3 Hoehn und Yahr Skala (H&Y)

Die H&Y Skala (siehe Tabelle 9) ist die häufigste und am weitesten verbreitete Skala um den Schweregrad bei Morbus Parkinson zu beschreiben. Sie ist der Standard bei der Einteilung von Studienpopulationen in klinischen Studien und nach der UPDRS die am zweithäufigsten verwendete Skala zur Messung des Therapieoutcome bei Morbus Parkinson (6). Im Vergleich zu den zwei vorhergenannten Skalen ist sie leicht anzuwenden und schnell durchführbar, unabhängig davon, ob der Untersucher ein Spezialist für Bewegungsstörungen ist, oder nicht. Die Einteilung erfolgt streng nach den beschriebenen Symptomen und dadurch verringert sich der Raum für subjektive Interpretationen des Untersuchers. Dennoch ist sie nicht frei von Einschränkungen. Zum Beispiel kann ein Patient im Stadium 1 (einseitige Erkrankung) arbeitsunfähig sein, wenn er einen einseitigen starken Tremor und eine Bradykinesie der dominanten Hand aufweist, während ein Patient im Stadium 2 (beidseitige Erkrankung) mit milder Symptomausprägung nur geringe Einschränkungen aufweisen kann (6). Ein weiterer Nachteil ist, dass es nur 5 Stadien zur Schweregradeinteilung der Beeinträchtigung gibt. Dadurch ist eine genauere Differenzierung oft erschwert und unterschiedlichste Ausprägungen müssen sich oftmals eine Stufe teilen. Um dieses Problem zu lösen wurde eine modifizierte Skala entworfen die ein Stadium 1,5 und 2,5 enthält. Dabei ist aber ein weiteres Problem aufgetreten, da diese beiden Skalen oft synonym verwendet werden, was nicht selten zu Verwirrungen führen kann (6). Zudem wurde die modifizierte Skala nie klinimetrischen Tests unterzogen, was ihre Vergleichbarkeit stark einschränkt. Außerdem erscheint sie in Studien relativ unsensitiv für therapieassoziierte Veränderungen, vor allem in den unteren Stadien (6, 7).

Tabelle 9: Hoehn und Yahr Skala und modifizierte Hoehn und Yahr Skala (6)

Hoehn und Yahr Skala	Modifizierte Hoehn und Yahr Skala
1:Unilaterale Symptome, mit minimalen oder keinen funktionellen Einschränkungen	1:Unilaterale Symptome

	1,5:Unilaterale oder axiale Symptome
2:Bilaterale- oder Mittelliniensymptome ohne Einschränkungen der Balance	2:Bilaterale Symptome ohne Einschränkungen der Balance
	2,5:Leichte bilaterale Erkrankung: mit Verbesserung des Pull Tests
3:Bilaterale Erkrankung: leichte bis mäßige Behinderung mit eingeschränkten posturalen Reflexe, jedoch physische Unabhängigkeit	3:Leichte bis mäßige bilaterale Erkrankung: geringe posturale Instabilität, jedoch physische Unabhängigkeit
4:Erkrankung mit schwerwiegenden Einschränkungen: stehen oder gehen ohne fremde Hilfe möglich	4:Schwerwiegende Einschränkungen: stehen oder gehen ohne fremde Hilfe möglich
5:Ohne fremde Hilfe ist das Verlassen des Bettes oder Rollstuhles nicht möglich	5:Ohne fremde Hilfe ist das Verlassen des Bettes oder Rollstuhles nicht möglich

1.6.4 Schwab and England Activity of Daily Living-Scale (S/E-ADLS)

Diese Skala schätzt die Fähigkeiten des Patienten ein, die Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig und unabhängig ausführen zu können. Die Einschätzung wird vom Untersucher vorgenommen, nachdem er den Patienten oder, falls nötig, einen Angehörigen, wie den Ehepartner, befragt hat. Die Spannweite reicht von 0% bis 100%, wobei 0% einen vegetativen Zustand und 100% einen Zustand vollständiger Unabhängigkeit, ohne Einschränkung, beschreibt (siehe Tabelle 10). Die Schwab and England Scale ist die einzige, die ein solches Einteilungssystem verwendet, allerdings wurden die klinimetrischen Eigenschaften noch nie ermittelt (7, 51).

Tabelle 10: Schwab and England Activity of Daily Live-Scale (7)

Schwab and England ADL-Scale
100%- Vollständig unabhängig; in der Lage alle Hausarbeiten ohne Einschränkungen, Schwierigkeiten oder Verzögerung zu lösen, keine erkennbaren Probleme
90%- Vollständig unabhängig und in der Lage alle Hausarbeiten mit geringen Grad an Einschränkungen, Schwierigkeiten oder Verzögerung zu lösen; einzelne Aktivitäten kön-

nen dabei doppelt so lange dauern, anfängliches bewusst werden der Probleme
80%- Vollständig unabhängig in manchen Hausarbeiten, einzelne Tätigkeiten können doppelt so lange dauern, Bewusstheit über Schwierigkeiten und Verzögerungen
70%- nicht vollständig unabhängig; größere Schwierigkeiten bei den Hausarbeiten, einzelne Aktivitäten dauern drei bis vier mal so lange, Großteil des Tages muss für Hausarbeit aufgewendet werden
60%- geringe Abhängigkeit; die meisten Hausarbeiten können durchgeführt werden, jedoch sehr langsam und mit großer Mühe; einige Aufgaben können nicht geleistet werden, vermehrte Fehler treten auf
50%- mäßige Abhängigkeit; für die Hälfte der Hausarbeiten wird Hilfe benötigt, langsamer und vermehrte Schwierigkeiten bei allen Aufgaben
40%- große Abhängigkeit aber in der Lage bei allen Hausarbeiten zu helfen, einiges kann selbstständig durchgeführt werden
30%- alle Aufgaben erfordern große Anstrengung; wenige Hausarbeiten können alleine bewältigt oder zumindest begonnen werden
20%- keine der Aufgaben können alleine durchgeführt werden; Patient kann geringfügige Hilfe bei einigen Hausarbeiten leisten, benötigt aber bei allen Aktivitäten Unterstützung
10%- vollständige Abhängigkeit und Hilfsbedürftigkeit bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens
0%- vegetative Funktionen mit dem Verlust der Kontrolle über Schlucken, Blasen- und Darmfunktionen; bettlägerig

1.6.5 Clinical Global Impression Scale (CGI)

Die CGI-Scale wird vor allem in psychopharmakologischen Studien häufig verwendet. Sie bezieht die Schwere der Erkrankung, deren Veränderung beziehungsweise Verbesserung seit Beginn einer Intervention, die Effektivität der Therapie sowie die Nebenwirkungen mit ein. Die Schwere der Erkrankung kann zwischen eins und sieben bewertet werden, wobei eins keine Erkrankung bedeutet und sieben die schwerste Erkrankung bezeichnet. Ebenso kann die Krankheitsveränderung von eins bis sieben beurteilt werden, wobei eins eine sehr starke Verbesserung, vier keine Veränderung und sieben eine sehr starke Verschlechterung darstellt. Die Effektivität und Nebenwirkungen werden gemeinsam in einem Effektivitäts-

index zusammengefasst. Die Effektivität kann von ausgeprägt über moderat und minimal bis kein Effekt reichen. In Zusammenschau mit den Nebenwirkungen, welche von „keine Nebenwirkungen“ über „nicht wirklich beeinträchtigend“ und „beeinträchtigend bis schwerwiegender als therapeutischer Effekt“ bewertet werden, ergibt sich ein Wert. Die einzelnen Teile der CGI-Scale werden nicht zu einem gemeinsamen Wert zusammengefasst, sondern jeder für sich beurteilt und können alleine betrachtet werden. Obwohl die CGI-Scale ein häufig verwendetes Assessmentinstrument ist, gibt es nur wenige Studien die ihre klinimetrischen Eigenschaften überprüfen und diese variieren in ihren Ergebnissen stark. Es wird oft kritisiert, dass es für die bewertende Person sehr schwierig ist sich genau daran zu erinnern, wie ausgeprägt eine Erkrankung beim ersten Mal war und somit eine Veränderung richtig einzuschätzen erschwert wird (52).

1.6.6 Parkinson’s Disease Questionnaire 39 (PDQ-39)

Der PDQ-39 wurde 1995 entwickelt und ist ein Fragebogen welcher vom Patienten ausgefüllt wird (53). Darin werden Fragen gestellt, die sich auf das letzte Monat beziehen und vom Patienten mit „Niemals“, „Gelegentlich“, „Manchmal“, „Oft“ oder „Immer“ beantwortet werden müssen. Er wird in acht Subskalen unterteilt, die aus einer unterschiedlichen Anzahl Items bestehen. Diese sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Bei der Auswertung erhalten die fünf Antwortmöglichkeiten unterschiedlich viele Punkte (Niemals = 0, Gelegentlich = 1, ..., Immer =4). Die Punkte der einzelnen Subskalen werden addiert. Um die einzelnen Subskalen vergleichbar zu machen, werden die erreichten Punkte in Prozent umgerechnet (0% ist der schlechteste Wert, 100% der beste Wert). Um einen Gesamtscore aus den acht Subskalen zu berechnen werden die PDQ-Werte der einzelnen Subskalen addiert und durch acht dividiert. Es ergibt sich der Mittelwert. Dieser Gesamtscore berücksichtigt jedoch nicht die unterschiedliche Anzahl an Fragen in den einzelnen Subskalen (54).

Tabelle 11: PDQ-39: Subskalen und Items (8)

Subskala	Anzahl an Items
Mobilität	10
Aktivitäten des täglichen Lebens	6
Emotionales Wohlbefinden	6
Stigma	4

Soziale Unterstützung	3
Kognition	4
Kommunikation	3
Körperliches Unbehagen	3

1.6.7 Andere

Neben den oben genannten, gibt es noch eine Vielzahl anderer Skalen, die einerseits krankheitsspezifisch, wie die Webster-Skala, andererseits nur auf bestimmte Symptome bei Morbus Parkinson ausgerichtet sind. Diese wären zum Beispiel der Beck Depression Inventory (BDI), zur Erfassung von depressiven Symptomen, die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) um unwillkürliche Bewegungen wie Dyskinesien bewerten zu können oder der Mini Mental Test (MMSE) zur Beurteilung der kognitiven Funktion.

2 Methode

Um die oben genannten Hypothesen zu überprüfen, wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt.

2.1 Suchstrategie

Die systematische Suche wurde von November 2010 bis September 2011 in der elektronischen Datenbank „PubMed“ vorgenommen. Die verwendeten Schlagwörter sowie deren Verknüpfung werden in Abbildung 2 dargestellt. Um die Suchergebnisse noch weiter einzugrenzen wurden Limitationen gesetzt. Es wurde nur nach randomisierten klinischen Studien gesucht, welche zwischen September 1998 und September 2011 publiziert wurden. Die Titel und Abstracts der gefundenen Artikel wurden auf die Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht. Zusätzlich wurde in der Datenbank „ClinicalTrials.gov“ nach Studien, die gerade durchgeführt werden und den MDS-UPDRS als „Outcome Measure“ verwenden gesucht, um zu untersuchen, ob er in den neuesten Arbeiten zum Thema „Morbus Parkinson“ Verwendung finden wird.

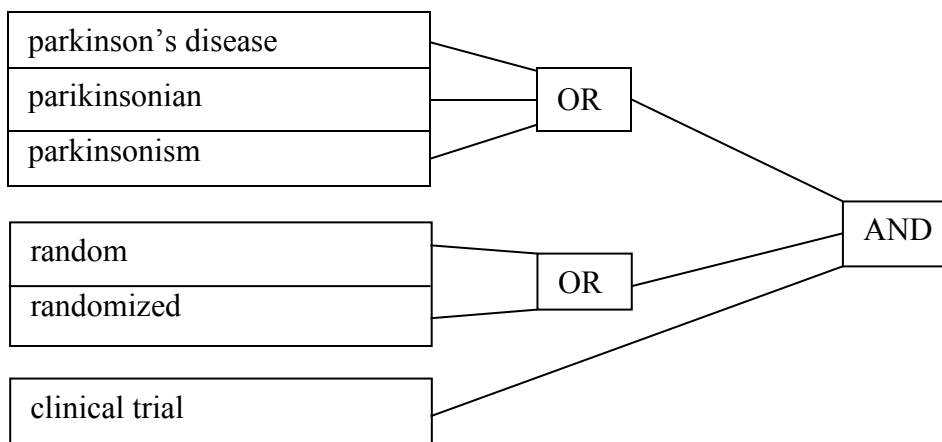


Abbildung 2: Verknüpfung der Schlagwörter

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine Vergleichbarkeit der einzelnen in die Arbeit aufgenommenen Studien sicherzustellen, wurden die in Tabelle 12 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:
randomisierte klinische Studie
Medikamentenstudie
englische oder deutsche Sprache
Veröffentlichung zwischen 01.09.1998 und 30.09.2011
untersuchte Erkrankung ist das Idiopathische Parkinsonsyndrom (parkinson's disease)
Veröffentlichung auf PubMed
Ausschlusskriterien:
ausschließlich Untersuchung von pharmakodynamischen und –kinetischen Eigenschaften eines Medikamentes
ausschließlich Analyse von Begleiterkrankungen wie Parkinsondepression, Parkinsondemenz, usw.
ausschließlich Untersuchung eines spezifischen Symptoms des IPS wie Schreib-, Sprach-, Gang-, Essstörungen, Sialorrhoe, usw.
ausschließlich Untersuchung von Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie wie Dyskinesien

Untersuchung einer nichtmedikamentösen Methode, wie operativen oder physiotherapeutischen Methode

2.3 Untersuchte Variablen

Die in diese Arbeit aufgenommenen Artikel wurden anschließend auf die in Tabelle 13 beschriebenen Variablen untersucht. Zusätzlich wurden noch die demographischen Daten der Studienpopulation wie Durchschnittsalter und Geschlecht ermittelt.

Tabelle 13: Untersuchte Variablen

Impact-Faktor des Journals, in welchem der Artikel veröffentlicht wurde
Jahr, in welchem der Artikel veröffentlicht wurde
Skalen, die zur Quantifizierung von Parkinsonsymptomen verwendet wurden
Medikamentengruppe des untersuchten Medikaments
Region in der die Studie durchgeführt wurde
Krankheitsstadium der Parkinsonerkrankung, die untersucht wurde

Die Skalen die als Endpunkt in den Studien verwendet wurden, wurden wie folgt kategorisiert.:

- MDS-UPDRS
- Gesamt UPDRS
- UPDRS I
- UPDRS II
- UPDRS III
- UPDRS IV
- UPDRS H&Y
- CGI
- H&Y
- S/E-ADLS
- PDQ-39
- Anderer Quality of Life Scales, wie PDQUALIF, EuroQual, HRQOL, usw.
- Mini Mental Status Exam (MMSE)

- Beck Depression Inventory (BDI)
- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)
- Columbia University Rating Scale (CURS), Webster Rating Scale (Webster), Northwestern University Disability Scale (NUDS), New York University Rating Scale (NYU): Diese Skalen wurden berücksichtigt, da sie in der Arbeit von Mitchel nach dem UPDRS am Häufigsten Verwendung fanden (15).
- Andere Skalen: Skalen, die nur sehr selten gebraucht wurden wie die Treatment Response Scale, Epworth Sleepiness Scale, Goetz Dyskinesia Scale, usw.
- Keine Skalen

Um die Vielzahl an unterschiedlichen Skalen übersichtlicher darstellen zu können wurden sie in:

- parkinsonspezifische und
- nicht parkinsonspezifische Skalen

sowie in:

- funktionelle
- motorische und
- gemischte Skalen unterteilt.

Die Medikamentengruppen wurden wie folgt unterteilt:

- L-Dopa
- Dopaminagonisten
- COMT-Hemmer
- MAO-B-Hemmer
- NMDA-Rezeptorantagonisten
- Adenosinrezeptorantagonisten
- Andere: Medikamente, die nicht in eine der oben genannten Gruppen gehören und nur in wenigen Studien untersucht wurden wie Nikotin-oder Östrogenpräparate, Melatonin, Methylphenidat, GABA-Antagonisten, Serotoninagonisten, usw.

Das Krankheitsstadium wurde wie folgt aufgeteilt:

- Frühe Erkrankung: H&Y Stadium, neu diagnostizierte Patienten, ...
- Späte Erkrankung: H&Y Stadium, Dyskinesien, ...
- Beliebige Erkrankungsstadium

Die Studienregion wurde in vier Gruppen unterteilt:

- Nordamerika
- Europa
- Asien
- Andere

Der Veröffentlichungszeitraum wurde in folgende drei Gruppen gegliedert:

- 09/1998 – 2002
- 2003- 2006
- 2007 – 09/2011

2.4 Datenanalyse

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms Predictive Analytics Software (PASW) Statistics 18. Es wurde eine deskriptive Darstellung der Daten durchgeführt. Die Zusammenhänge zwischen Medikamentengruppen und Skalen wurden mittels Chi²-Test ermittelt. Die Korrelationen zwischen Alter, Impact-Faktoren, Ort und Erscheinungsdatum mit den Skalen wurde mit der logistischen Regression analysiert.

3 Ergebnis

Die Suche auf Pubmed ergab 801 Ergebnisse. Davon erfüllten 181 Studien die Einschlusskriterien und konnten in die Arbeit aufgenommen werden. Diese werden in Tabelle 14 aufgelistet.

Tabelle 14: Übersicht über verwendete Studien

Autor	Namen der Studie	Journal	Medikament						Skala			
			L D	D A	C O M T H	M O D B H	N A M D A	A o d e h R r s	U P D R S	o n t h e r s	o n e	
Addy C et al. (65)	Single-dose administration...	J Clin Pharmacol.	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0
Allain H et al. (66)	Five-year follow-up...	Eur Neurol.	X	X	0	0		0	0	X	X	0
Avila A et al. (67)	Does nefazodone improve...	J Clin Psychopharmacol.	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Bara-Jimenez W et al. (68)	Effects of serotonin...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Bara-Jimenez W et al. (69)	Effect of monoamine...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Bara-Jimenez W et al. (70)	Adenosine A (2A) receptor antagonist treatment...	Neurology.	0	0	0	0	0	X	0	X	0	0
Barone P et al. (72)	Sumanriole versus placebo...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	X	0	0
Barone P et al. (71)	Pergolide monotherapy in...	Neurology.	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Battistin L et al. (73)	Alpha-dihydroergocryptine in...	Acta Neurol Scand.	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Bergamasco B et al. (74)	Alpha-dihydroergocryptine in the treatment...	Acta Neurol Scand.	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Biglan KM et al. (75)	Rasagiline improves quality...	Mov Disord.	0	0	0	X	0	0	0	X	0	0
Blanchet PJ et al. (76)	Short-term effects of...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	X	0	X	0

Bracco F et al. (77)	The long-acting dopamine...	CNS Drugs.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Bronzova J, et al. (78)	Double-blind study of...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Brooks DJ et al. (79)	Treatment of end-of-dose...	Eur Neurol.	X	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Brooks DJ et al. (80)	Entacapone is beneficial...	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Brunt ER et al. (81)	A six-month multicentre...	J Neural Transm.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Brusa L et al. (82)	Delayed administration may...	Eur J Neurol.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Brusa L et al. (85)	Pergolide effect on...	J Neural Transm.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Brusa L et al. (84)	Temporal administration of...	Neurol Sci.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Brusa L et al. (83)	Pramipexole in comparison...	J Neural Transm.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Castro-Caldas A et al. (86)	The Parkinson-Control study	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Chan PL et al. (87)	Levodopa slows progression...	Pharm Res.	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Chong DJ et al. (88)	The relationship between...	Clin Neuropharmacol.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Clarke CE et al. (89)	A randomized, double-blind...	Clin Neuropharmacol.	0	0	0	0	X	0	0	0	X	0	0
Costa A, et al. (90)	Levodopa improves time...	J Int Neuropsychol Soc.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X
Descombes S et al. (91)	Dual-release formulation...	Neurology.	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Destée A, et al. (92)	Is there a difference...	Eur Neurol.	X	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0
Deuschl G et al. (93)	Efficacy and tolerability...	Mov Disord.	0	X	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Dewey RB et al. (94)	A randomized, double-blind...	Arch Neurol.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Dewey RB et al. (95)	A double-blind, placebo-controlled...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Djaldetti R et al. (96)	Oral solution of...	Mov Disord.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0
Ebersbach G et al. (97)	Worsening of motor...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Eggert K, et al (99).	Safety and efficacy...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Entacapone to Tolcapone	Entacapone to tolcapone...	Mov Disord.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0

Switch Study Investigators (100)																		
Evans AH, et al. (101)	Changes in psychomotor...	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0				
Fahn S et al. (102)	Levodopa and the	N Engl J Med.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Fénelon G et al. (104)	Efficacy and tolerability...	J Neural Transm.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Fernandez HH et al. (103)	Istradefylline as monotherapy...	Parkinsonism Relat Disord.	0	0	0	0	0	X	0	0	0	X	X	0				
Fung VS, et al. (105)	Quality of life...	Mov Disord.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0				
Giladi N et al. (106)	Rotigotine transdermal patch...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Goetz CG et al. (108)	Objective changes in...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	X	0	X	X	0				
Goetz CG et al. (107)	Switching dopamine agonists...	Neurology.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Grosset K et al. (109)	Trial of subtherapeutic...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Gunzler SA et al. (110)	Effect of low...	Arch Neurol.	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	X	X				
Hanna PA et al. (111)	Switching from pergolide...	J Neural Transm.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Hauser RA et al. (118)	Ten-year follow-up...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Hauser RA et al. (119)	Randomized trial of...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	0	X	X	0				
Hauser RA et al. (114)	Time course of...	Mov Disord.	X	X	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0				
Hauser RA et al. (112)	Preladenant in patients...	Lancet Neurol.	0	0	0	0	0	X	0	0	0	X	0	0				
Hauser RA et al. (116)	Randomized, double-blind...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	0	X	0	0				
Hauser RA et al. (115)	Long-term outcome...	Mov Disord.	0	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0				
Hauser RA et al. (117)	Double-blind trial...	Mov Disord.	X	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0				
Hauser RA et al. (120)	Study of istradefylline...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	X	0	0	0	X	X	0				
Hauser RA et al. (113)	Randomized trial of...	Neurology.	0	0	0	0	0	X	0	0	0	X	X	0				
Heikkinen H et al. (121)	The effects of...	Clin Neuropharmacol.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X				

Hinson VK et al. (122)	Reducing dosing frequency...	Clin Neuropharmacol.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Parkinson Study Groupe CALM Cohort Investigators (186)	Long-term effect...	Arch Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Holloway RG et al. (123)	Pramipexole vs levodopa...	Arch Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Hutton J et al. (124)	Transdermal dopaminergic D (2) receptor...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Im JH et al. (125)	Ropinirole as an...	J Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Jankovic J et al. (126)	A double-blind, placebo-controlled...	Parkinsonism Relat Disord.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Jorga KM et al. (127)	Clinical, pharmacokinetic, and...	Clin Neuropharmacol.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Katzenschlager R et al. (128)	Mucuna pruriens in...	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Katzenschlager R et al. (129)	Fourteen-year final...	Neurology.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0
Koller W et al. (130)	Randomized trial of...	Mov Disord.	0	X	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Korchounov A et al. (131)	Employment, medical absenteeism...	Mov Disord.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Korczyn AD et al. (132)	A 3-year randomized...	Neurology.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Kristiansen IS et al. (133)	Short-term cost...	Appl Health Econ Health Policy.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0
Kulisevsky J et al. (136)	Acute effects of...	Mov Disord.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Kulisevsky J et al. (134)	Chronic effects of...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Kulisevsky J et al. (135)	A six-month...	Clin Neuropharmacol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Lee MS et al. (138)	COMT genotype and...	Neurology.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Lew MF et al. (140)	Safety and efficacy...	Curr Med Res Opin.	0	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0
Lew MF et al. (139)	Long-term efficacy...	Int J Neurosci.	0	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
LeWitt PA et al. (137)	Adenosine A2A receptor antagonist...	Ann Neurol.	0	0	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0

Lieberman A et al. (141)	A multicenter trial...	Neurology.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0
Linazasoro G et al. (142)	Should levodopa dose...	Eur J Neurol.	X	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Lyytinen J et al. (143)	The effect of...	Parkinsonism Relat Disord.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Malsch U et al. (144)	Monotherapy of Parkinson's disease...	Fortschr Neurol Psychiatr.	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	X	0
Medeiros CA et al. (145)	Effect of exogenous...	J Neurol.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	0
Merello M	Effect of memantine...	Clin Neuropharmacol.	0	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0
Mizuno Y et al (147)	Ropinirole is effective...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Mizuno Y et al. (149)	Placebo-controlled, double...	Mov Disord.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Mizuno Y et al. (148)	Clinical efficacy of...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0
Mizuno Y et al. (150)	Randomized, double-blind...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Möller JC et al. (153)	Long-term efficacy...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Montastruc JL et al. (151)	A randomized, double-blind...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Morgan JC et al. (152)	Rotigotine monotherapy in...	Curr Neurol Neurosci Rep.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Müller T et al. (155)	Comparison of 200 mg...	J Neural Transm.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Müller T et al. (157)	Efficacy of budipine...	J Neural Transm.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Müller T et al. (156)	Coenzyme Q10 supplementation...	Neurosci Lett.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Murata M et al. (154)	Zonisamide improves motor...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Navan P et al. (160)	A randomly assigned...	Eur J Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Navan P et al. (159)	Randomized, double-blind...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Navan P et al. (158)	Double-blind, single-dose...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
NINDS NET-PD Investigators (161)	A randomized clinical...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
NINDS NET-PD Investigators (162)	A randomized, double-blind...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0

Noyes K et al. (164)	Pramipexole versus levodopa...	Value Health.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0
Noyes K et al. (163)	Pramipexole v. levodopa as...	Med Decis Making.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0
Nutt JG et al. (165)	Effects of methylphenidate...	Arch Neurol.	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	X
Nutt JG et al. (166)	Effects of a NR2B selective...	Neurology.	0	0	0	0	X	0	0	0	X	X	0	0
Nyholm D et al. (169)	Duodenal levodopa infusion...	Neurology.	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Nyholm D et al. (167)	Optimizing levodopa pharmacokinetics...	Clin Neuropharmacol.	X	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0
Nyholm D et al. (168)	Comparison of apomorphine...	Acta Neurol Scand.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0	0
Oertel WH et al. (170)	Pergolide versus levodopa...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Olanow CW et al. (172)	A double-blind, delayed-start...	N Engl J Med.	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0	0
Olanow CW et al. (173)	TCH346 as a...	Lancet Neurol.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0	0
Olanow CW et al. (171)	Double-blind, placebo-controlled...	Arch Neurol.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Ondo WG et al. (174)	Memantine for non-motor...	Parkinsonism Relat Disord.	0	0	0	0	X	0	0	0	X	X	0	0
Ondo WG et al. (175)	Intravenous flumazenil for...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0	0
Pahwa R et al. (176)	Subcutaneous apomorphine in...	J Neurol Sci.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0	0
Parkinson Study Group (183)	Pramipexole in levodopa-treated...	Clin Neuropharmacol.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Parkinson Study Group (181)	A randomized placebo-controlled...	Arch Neurol.	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0	0
Parkinson Study Group (179)	A controlled, randomized...	Arch Neurol.	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0	0
Parkinson Study Group (185)	The safety and...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0	0
Parkinson Study Group (178)	A controlled trial of rotigotine...	Arch Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0
Parkinson Study Group (177)	A controlled trial of rasagiline...	Arch Neurol.	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0	0

Parkinson Study Group (184)	Pramipexole vs levodopa...	JAMA.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Parkinson Study Group (180)	A multicenter randomized...	Neurology.	0	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0
Parkinson Study Group (182)	A randomized controlled...	Clin Neuropharmacol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Parkinson Study Group PRECEPT Investigators (187)	Mixed lineage kinase...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	0
Pascual-Sedano B et al. (188)	Levodopa and executive...	J Int Neuropsychol Soc.	X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X
Pfeiffer RF et al. (189)	Continued efficacy and...	Parkinsonism Relat Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X	0
Piccini P et al. (190)	The catechol-O-methyltransferase...	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Pinter MM et al. (191)	Efficacy, safety, and...	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Poewe WH et al. (193)	Efficacy of pramipexole...	Lancet Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Poewe WH et al. (192)	Efficacy and safety...	Acta Neurol Scand.	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Pogarell O et al. (194)	Pramipexole in patients...	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Pöpperl G et al. (195)	Comparison of alpha-dihydroergocryptine...	J Neural Transm.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Przuntek H et al. (196)	SELEDO: a 5-year long-term...	Eur J Neurol.	0	0	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0
Putzki N et al. (197)	Effect of functional...	J Neurol.	0	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0
Rabey JM et al. (198)	Rasagiline mesylate, a...	Clin Neuropharmacol.	0	0	0	X	0	0	0	0	0	X	0	0
Rakshi JS et al. (199)	A comparison of...	J Neural Transm.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Rampello L et al. (200)	The SSRI, citalopram...	Clin Neuropharmacol.	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Rascol O et al (204)	Early piribedil monotherapy...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Rascol O et al. (203)	Rasagiline as an...	Lancet.	0	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0

Rascol O et al. (202)	ABT-431, a D1 receptor agonist...	Ann Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Rascol O et al. (201)	Orodispersible sublingual priribedil...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Reardon KA et al (205)	The angiotensin converting...	Aust N Z J Med.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Reichmann H et al. (206)	Efficacy of combining...	Acta Neurol Scand.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Reichmann H et al. (207)	1st long-term double-blind...	Nervenarzt.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Rektor I et al. (208)	High doses of...	Clin Neuropharmacol.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Rektorová I et al. (209)	Pramipexole and pergolide...	Eur J Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Ries V et al. (210)	Replacing a dopamine...	Clin Neuropharmacol.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Rinne UK et al. (211)	Entacapone enhances the...	Neurology.	0	0	X	0	0	0	0	0	X	X	0
Schapira AH et al. (212)	Rationale for delayed...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Schifitto G et al. (213)	Fatigue in levodopa...	Neurology.	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Schneider JS et al. (214)	GM1 ganglioside in...	J Neurol Sci.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0	0
Scholtissen B et al. (215)	Effects of acute...	J Neurol Sci.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Schrag A et al. (216)	Ropinirole for the...	Eur J Neurol.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Shoulson I et al. (217)	Impact of sustained...	Ann Neurol.	0	0	0	X	0	0	0	0	X	0	0
Shoulson I et al. (218)	A randomized, controlled...	Neurology.	0	0	0	0	X	0	0	0	X	X	0
Simon N et al. (219)	End-of-dose...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Singer C et al. (220)	A comparison of...	Mov Disord.	0	X	0	0	0	0	0	0	X	0	0
Snow BJ et al. (221)	A double-blind, placebo-controlled...	Mov Disord.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
Stacy M et al. (222)	A 12-week, placebo-controlled...	Neurology.	0	0	0	0	0	0	X	0	X	X	0
Stern MB et al. (223)	Double-blind, randomized...	Mov Disord.	0	0	0	X	0	0	0	0	X	X	0
Stocchi F et al. (228)	Melevodopa/carbidopa effervescent...	Mov Disord.	X	0	0	0	0	0	0	0	X	X	0
Stocchi F et	Improvement of mo-	Neurology.	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0

3.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika, wie das Stadium der Erkrankung, die geographische Lokalisation, das Publikationsjahr und das Durchschnittsalter der untersuchten Studienpopulation sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Studiencharakteristika

		Anzahl der Studien n (%)	Anzahl der Studienteilnehmer (Durchschnitt)	Geschlechtsverteilung (% weiblich)	Alter (Durchschnitt)
Stadium der Erkrankung	Früh	88 (48,6%)	178,4	39,5	62,4
	Spät	68 (37,6%)	128,5	39,5	62,9
	Nicht unterschieden	25 (13,8%)	170,9	46,5	63,9
Geographische Lokalisation	Europa	79 (43,6%)	107,1	41,2	62,9
	NA	67 (37%)	181,9	38,2	63,3
	Asien	12 (6,6%)	163,1	49,1	62,7
	andere Lokalisationen	6 (3,3%)	86	51,5	57,8
	Europa + andere	4 (2,2%)	370,3	41,0	62,8
	Europa + NA	3 (1,7%)	175,3	34,1	62,3
	Europa + Asien	3 (1,7%)	340	38,8	61,3
	NA + andere	1 (0,55%)	129	35,4	65,1
	Asien + andere	1 (0,55%)	184	41,8	63,9
	Europa + NA + Asien	1 (0,55%)	535	35,9	62,5
	Europa + NA + andere	1 (0,55%)	203	45,0	65,3
	Europa + Asien + andere	1 (0,55%)	687	38,1	63,9

	Europa+ NA+ Asien+ andere	2 (1,1%)	404	33,8	45,6
Publikations- jahr	09/1998- 2002	57 (31,5%)	114,9	44,7	62,9
	2003-2006	59 (32,6%)	162,1	39,2	62,9
	2006- 09/2011	65 (35,9%)	194,9	38,0	62,4

Im Zeitraum zwischen 2007 und September 2011 wurden mit 65 Studien, die meisten veröffentlicht. Zwischen September 1998 und 2002 mit 57 die wenigsten. Zwischen 2003 bis 2006 wurden 59 Arbeiten veröffentlicht. Dies ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

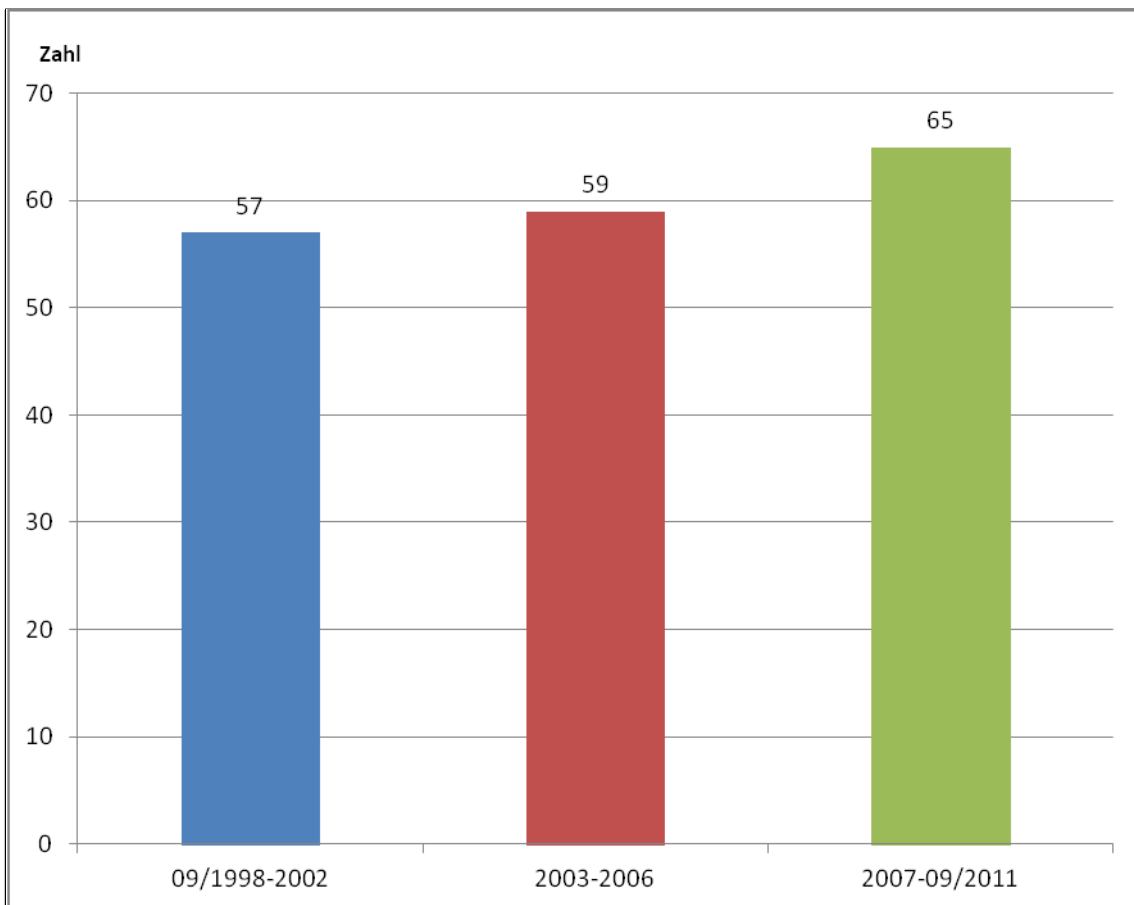


Abbildung 3: Zeitraum und Anzahl der Publikationen

3.2 Verwendung von Skalen

In 176 Studien wurden Skalen zur Bewertung des Outcome verwendet. In den übrigen fünf Studien wurden keine Skalen herangezogen. Dies wird in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

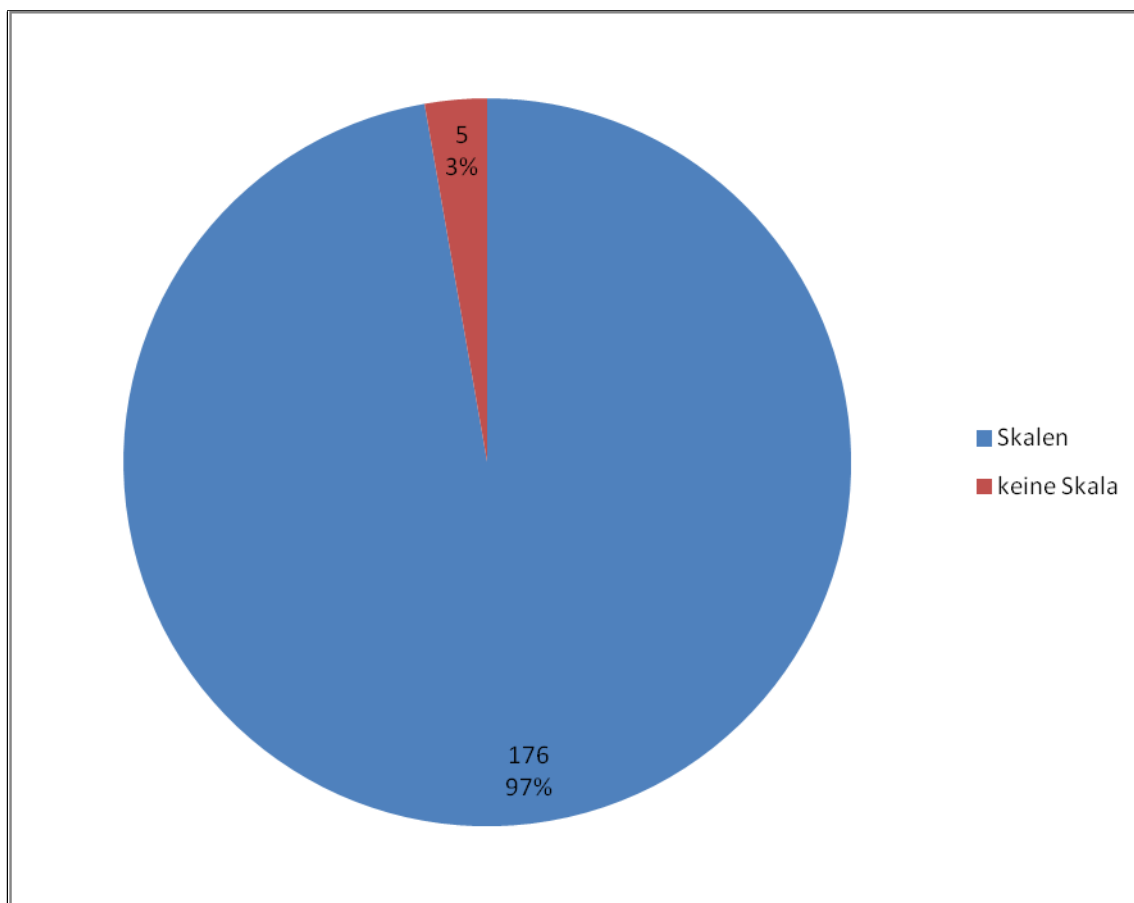


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Verwendung von Skalen

Von den 176 Studien, die Skalen zur Bewertung des Outcome verwendeten, 65 Studien (37%) genau eine Skala. Zwei Skalen setzten 49 Arbeiten (28%) ein. Danach folgen drei Skalen mit 35 (20%), vier Skalen mit 17 (9%) und mehr als vier Skalen mit 10 (6%) Verwendungen. Dies wird in Abbildung 5 mit Hilfe eines Tortendiagramms graphisch dargestellt.

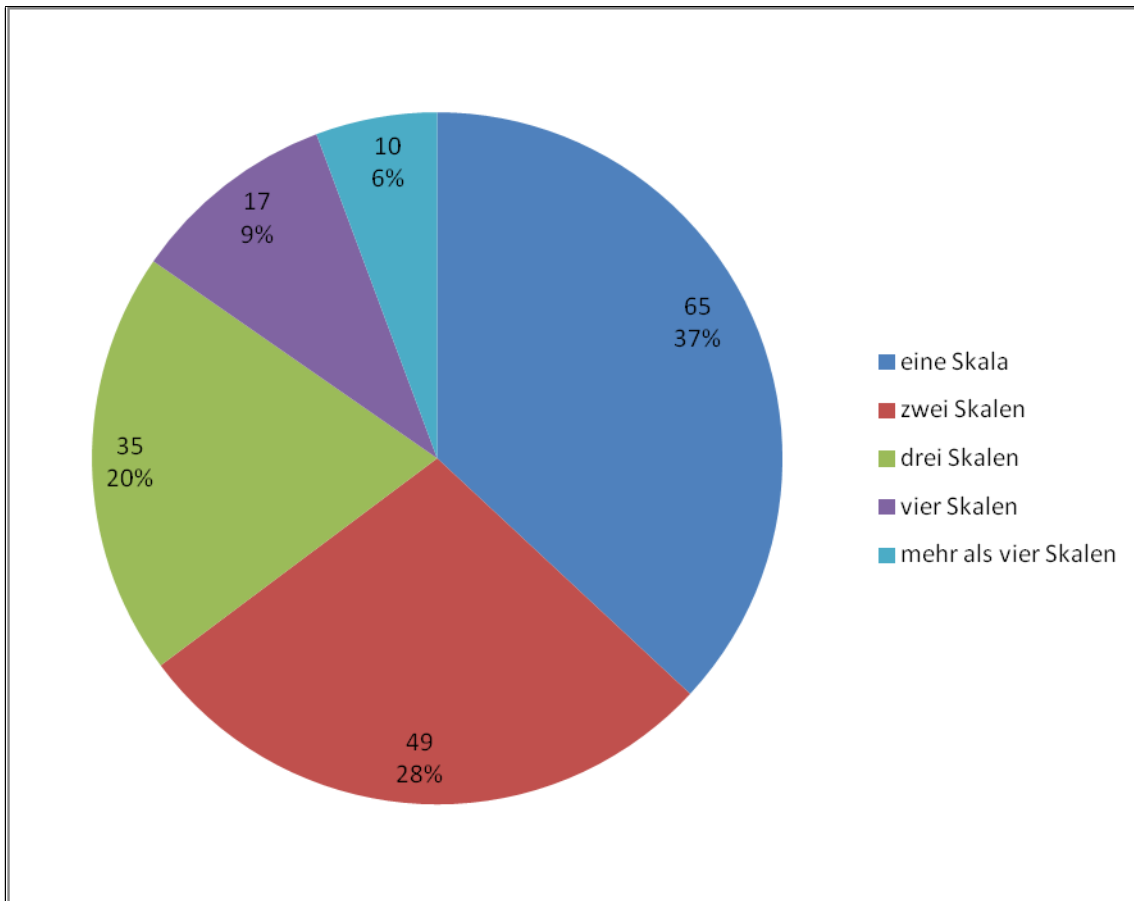


Abbildung 5: Häufigkeit der Nutzung von einer, zwei, drei, vier und mehr als vier Skalen

Funktionelle Skalen

In Abbildung 6 wird die Nutzung funktioneller Skalen im zeitlichen Verlauf dargestellt. Der UPDRS I wurde im Zeitraum von 1998 bis 2002 in elf Arbeiten verwendet. Wohingegen in den Jahren 2007 bis 2011 die Anwendung des UPDRS I auf 21 Mal gestiegen ist. Die zweite Subskala des UPDRS wurde 1998 bis 2002 in 18 Studien angewendet und stieg in den Jahren zwischen 2003 und 2006 auf 27 Anwendungen. Im dritten Zeitintervall kam der UPDRS II 33 Mal zum Einsatz. QoL-Skalen kamen in den Jahren von 1998 bis 2002 dreimal zum Einsatz. Zwischen 2003 und 2006 stieg die Anwendung auf dreizehn und von 2007 bis 2011 weiter auf sechzehn.

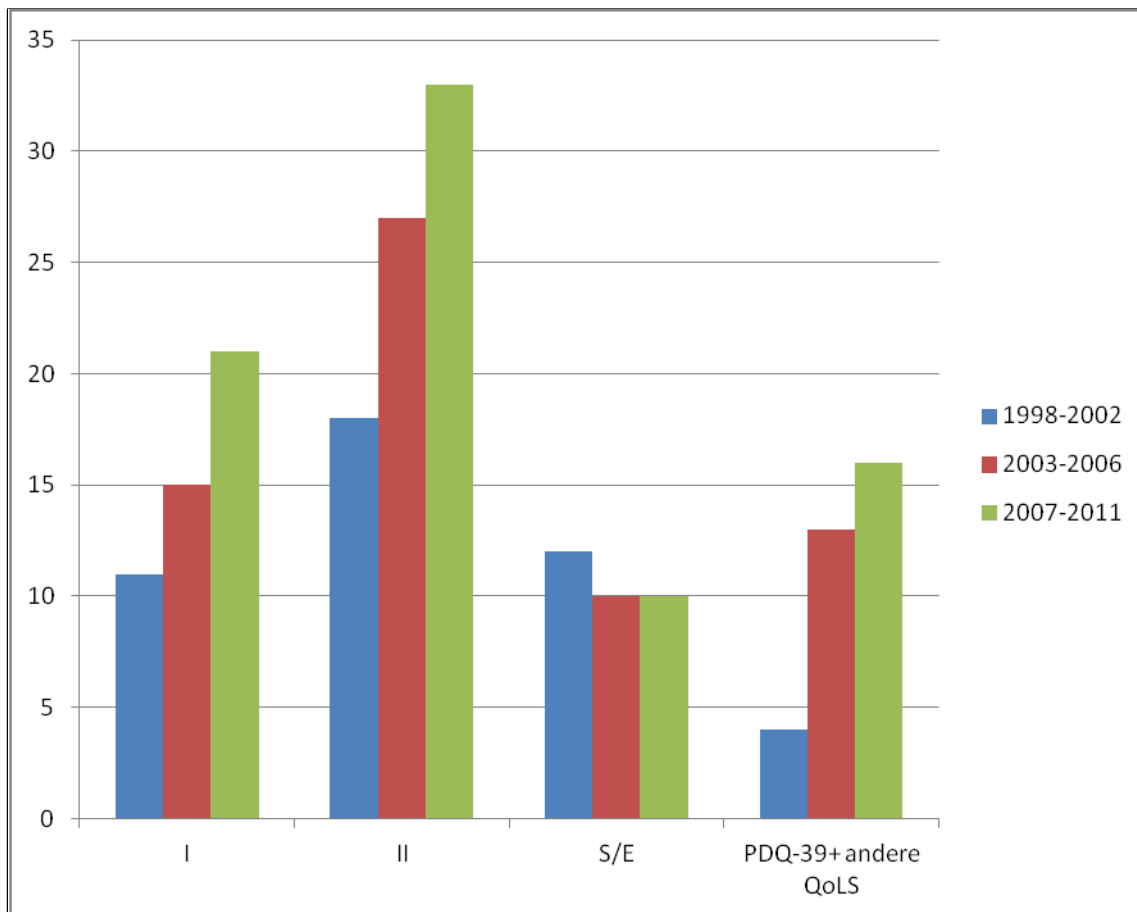
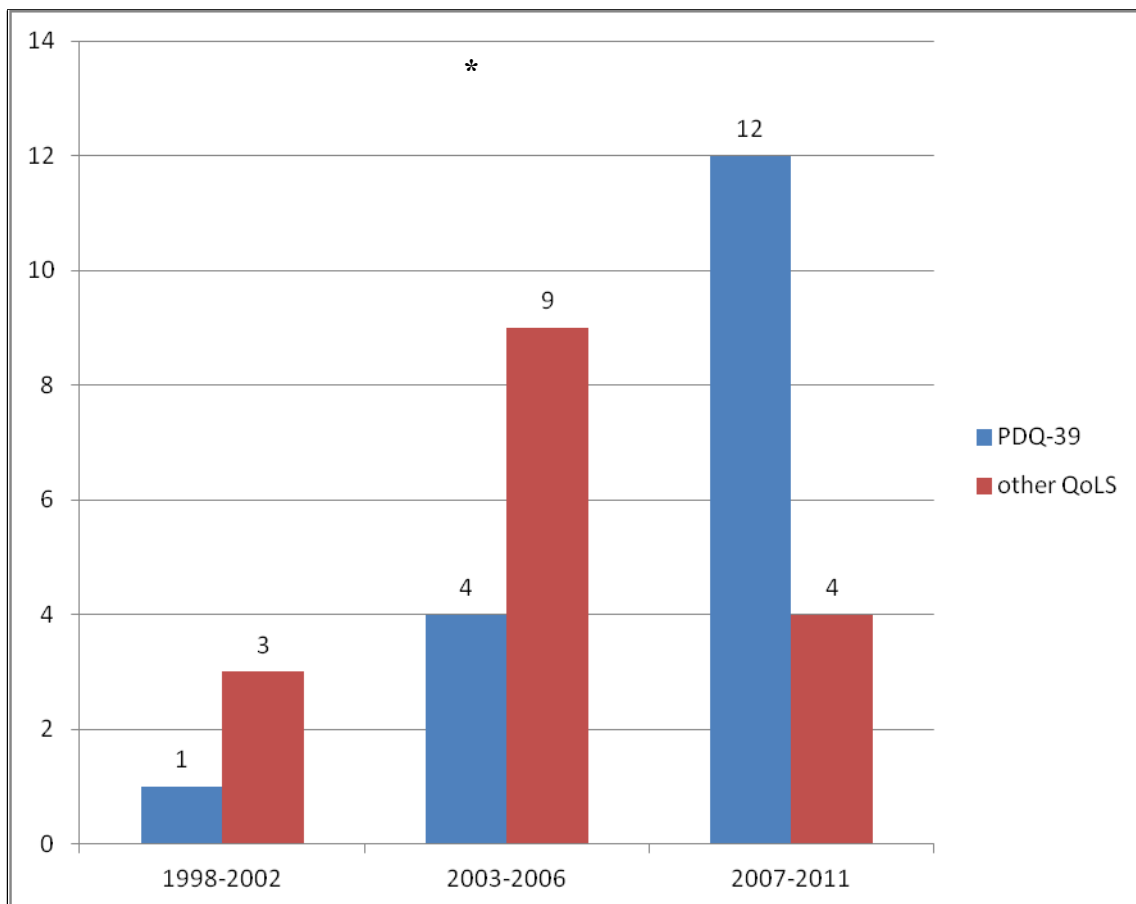


Abbildung 6: Verwendung funktioneller Skalen im zeitlichen Verlauf

In Abbildung 7 sind die gegensätzlichen Entwicklungen des PDQ-39 und der anderen QoL-Skalen im zeitlichen Verlauf dargestellt. Während die Verwendung des PDQ-39 kontinuierlich anstieg, verringerte sich die Anwendungshäufigkeit anderer QoL-Skalen von neun (zwischen 2003 und 2006) auf vier (zwischen 2007 und 2011). Der Anstieg der Verwendungshäufigkeit des PDQ-39 von eins, im Zeitraum zwischen 1998 und 2002 auf zwölf, im Zeitraum zwischen 2007 und 2011 ($p=0,003$) und der Anstieg von vier zwischen 2003 und 2006 auf zwölf zwischen 2007 und 2011 ($p=0,05$) waren beide signifikant.



*signifikanter Anstieg ($p < 0,05$)

Abbildung 7: Vergleich von PDQ-39 und andere QoL-Skalen im zeitlichen Verlauf

Motorische Skalen

Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Verlauf der Verwendung von rein motorischer Skalen. Die Skala H&Y wurde im Zeitraum von 1998 bis 2002 in sieben Arbeiten angewendet, zwischen 2003 und 2006 elfmal und von 2007 bis 2011 in 15 Studien verwendet. Die dritte Subskala des UPDRS wurde im Zeitraum zwischen 1998 und 2002 34 Mal herangezogen. In den Zeiträumen zwischen 2003 und 2006 sowie zwischen 2007 und 2011 stieg seine Anwendungshäufigkeit auf jeweils 46.

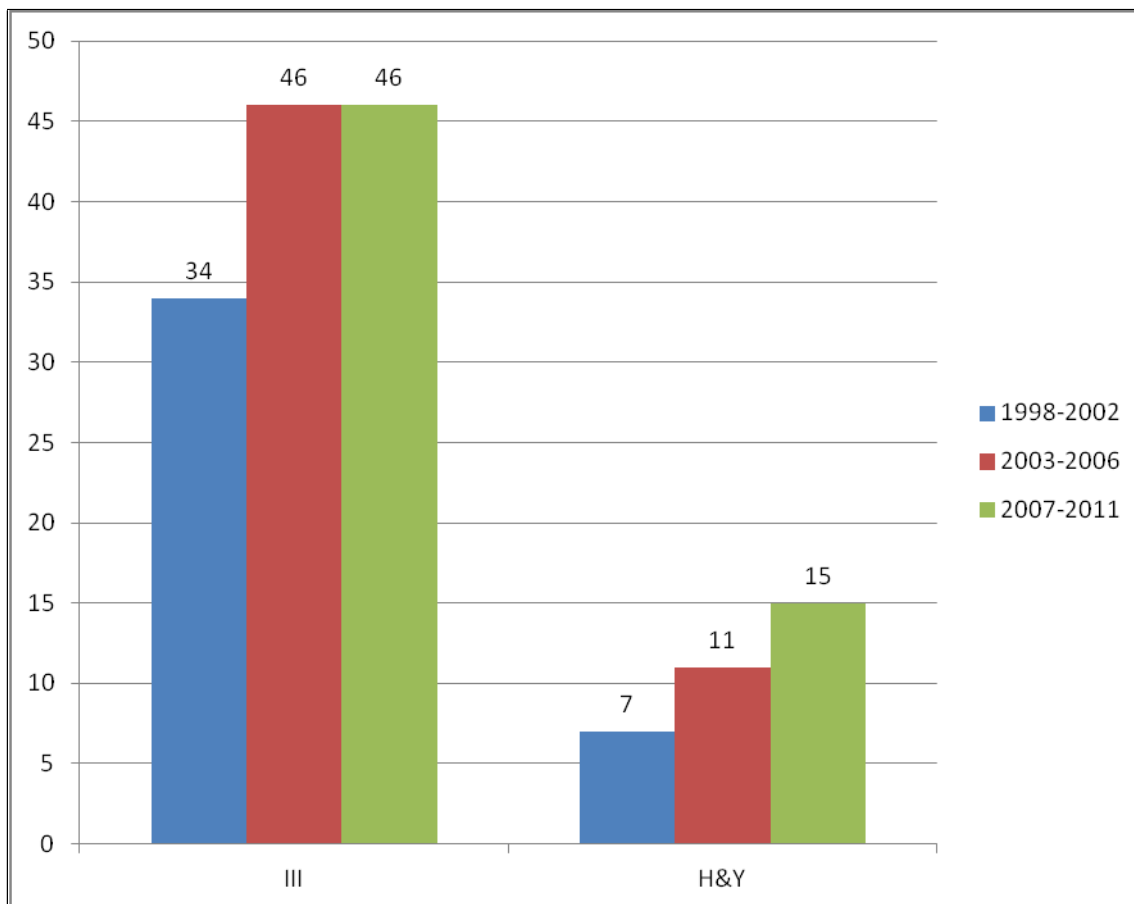


Abbildung 8: Verwendung motorischer Skalen im zeitlichen Verlauf

Gemischte Skalen

In Abbildung 9 wird der zeitliche Verlauf der Verwendung von Skalen die gemischt funktionell und motorische Schwerpunkte aufweisen dargestellt. Hier konnte bei keiner Skala ein Trend oder gar eine signifikante Veränderung festgestellt werden.

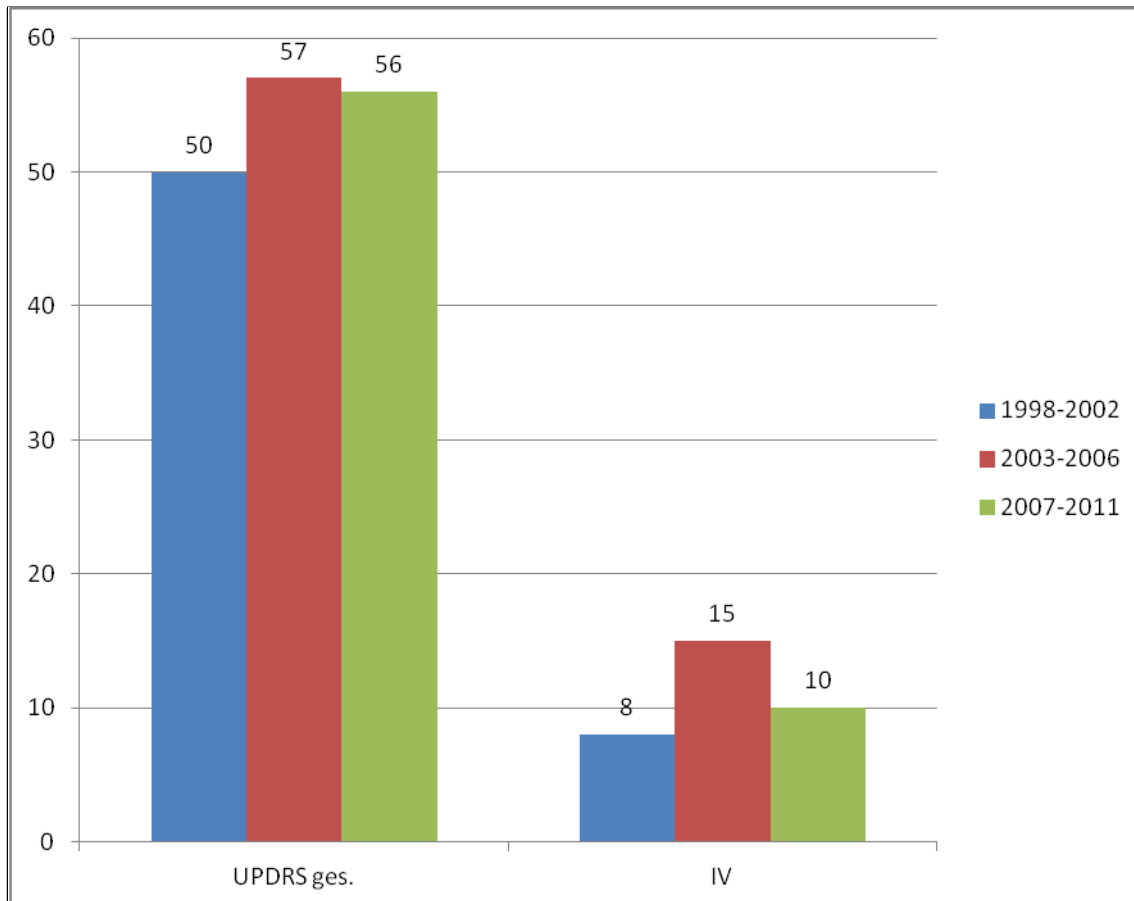
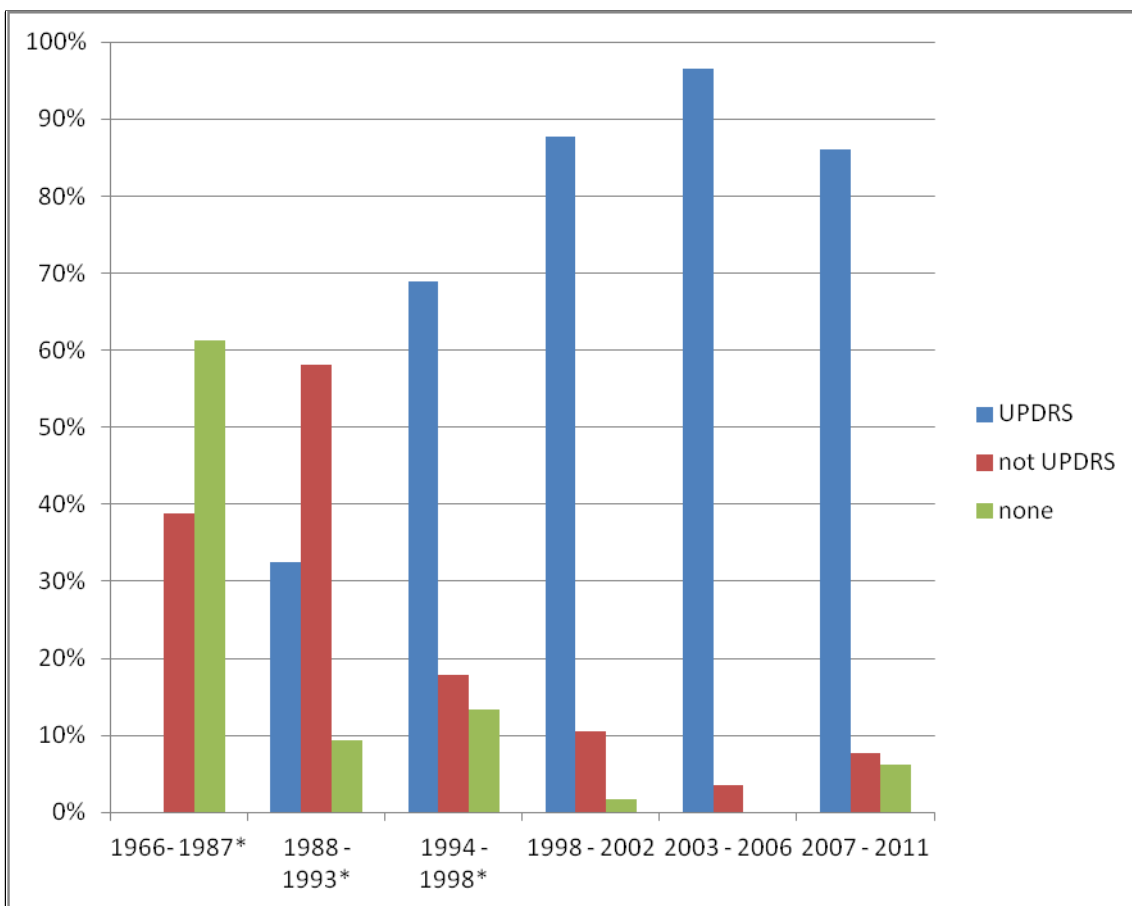


Abbildung 9: Verwendung gemischter Skalen im zeitlichen Verlauf

3.3 Verwendung des UPDRS

In Abbildung 10 wird der zeitliche Verlauf der Verwendung des UPDRS im Vergleich zur Arbeit von Mitchell (15) gezeigt. Der UPDRS wurde im Zeitraum von 1988 bis 1993 in 32,5%, zwischen 1994 und August 1998 in 68,9% zwischen September 1998 und 2002 in 87,7%, zwischen 2003 und 2006 in 96,5% und zwischen 2007 und 2011 in 86,1% der Arbeiten verwendet. Studien die andere Skalen aber nicht den UPDRS verwendeten hatten von 1966 bis 1987 einen Anteil von 38,8%, von 1988 bis 1993 58,1%, von 1994 bis August 1998 17,8%, von September 1998 bis 2002 10,5%, von 2003 bis 2006 3,5% und von 2007 bis 2011 7,7%. Keine Skala wurde zwischen 1966 und 1987 in 61,2%, zwischen 1988 und 1993 in 9,4%, zwischen 1994 und August 1998 in 13,3%, zwischen September 1998 und 2002 in 1,8%, zwischen 2003 und 2006 in 0% und zwischen 2007 und 2011 in 6,2% der Studien herangezogen.



* Daten stammen aus der Arbeit von Mitchell et al. (15)

Abbildung 10: zeitlicher Verlauf der Verwendung des UPDRS als Fortführung der Abbildung von Mitchell (2000)

163 Arbeiten (90,1%) setzten den UPDRS als Outcome measure ein. Er ist damit die am Häufigsten verwendete Skala. Der CGI wurde in 42 (23,2%), H&Y (nicht als Teil des UPDRS) in 33 (18,2%), die S/E-ADLS in 32 (17,7%), der PDQ-39 in 17 (9,4%), der BDI in 13 (7,2%) der AIMS in 11 (6,1%) und weitere seltenere Skalen wurden in 48 Studien (26,5%) verwendet.

Zur übersichtlicheren Darstellung sind die Häufigkeiten der einzelnen Skalen in Abbildung 11 als Balkendiagramm graphisch dargestellt.

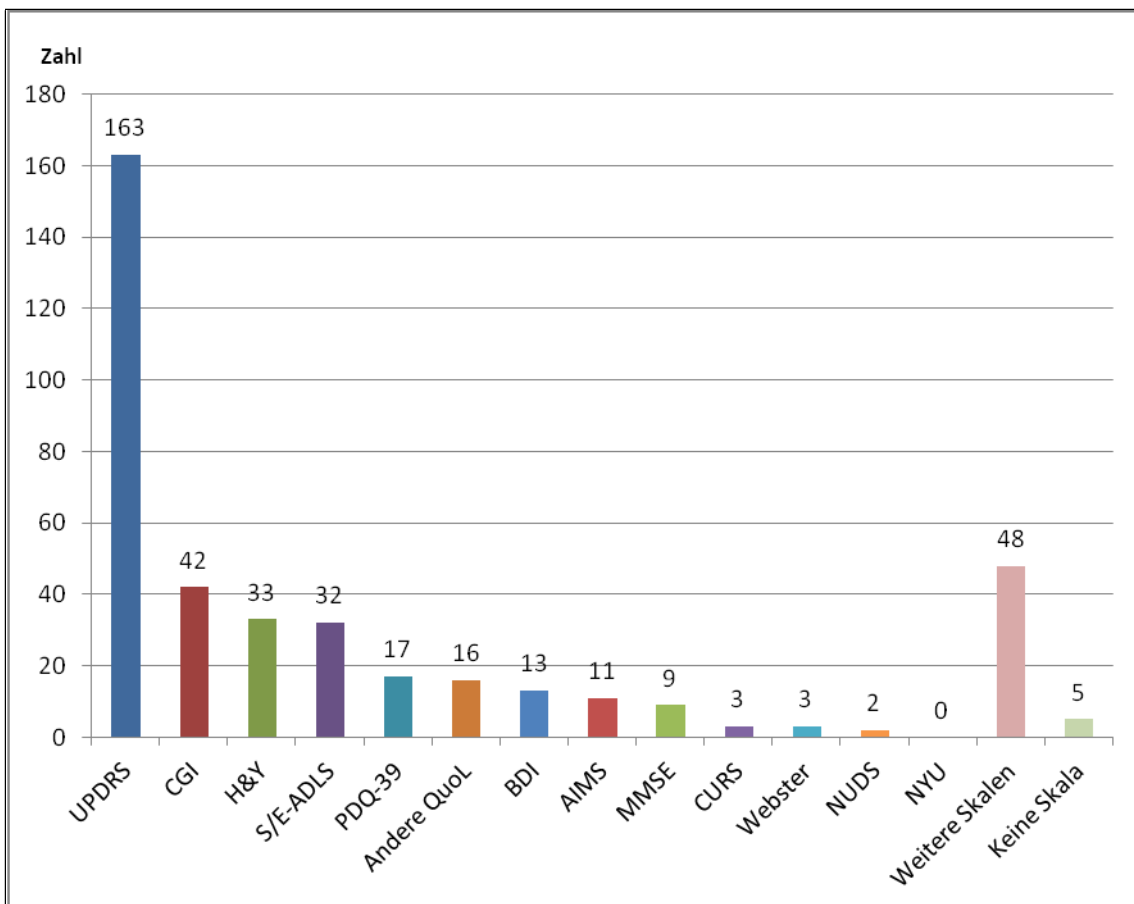


Abbildung 11: Häufigkeit der untersuchten Skalen (Mehrfachnennung möglich)

Von den 65 Arbeiten die nur eine Skala als „Outcome-Measure“ heranzogen, verwendeten 52 den UPDRS. 13 nutzten eine andere Skala. Dies ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Von den 13 Studien die eine andere Skala als den UPDRS verwendeten, wurde der CGI mit vier Mal am Häufigsten untersucht.

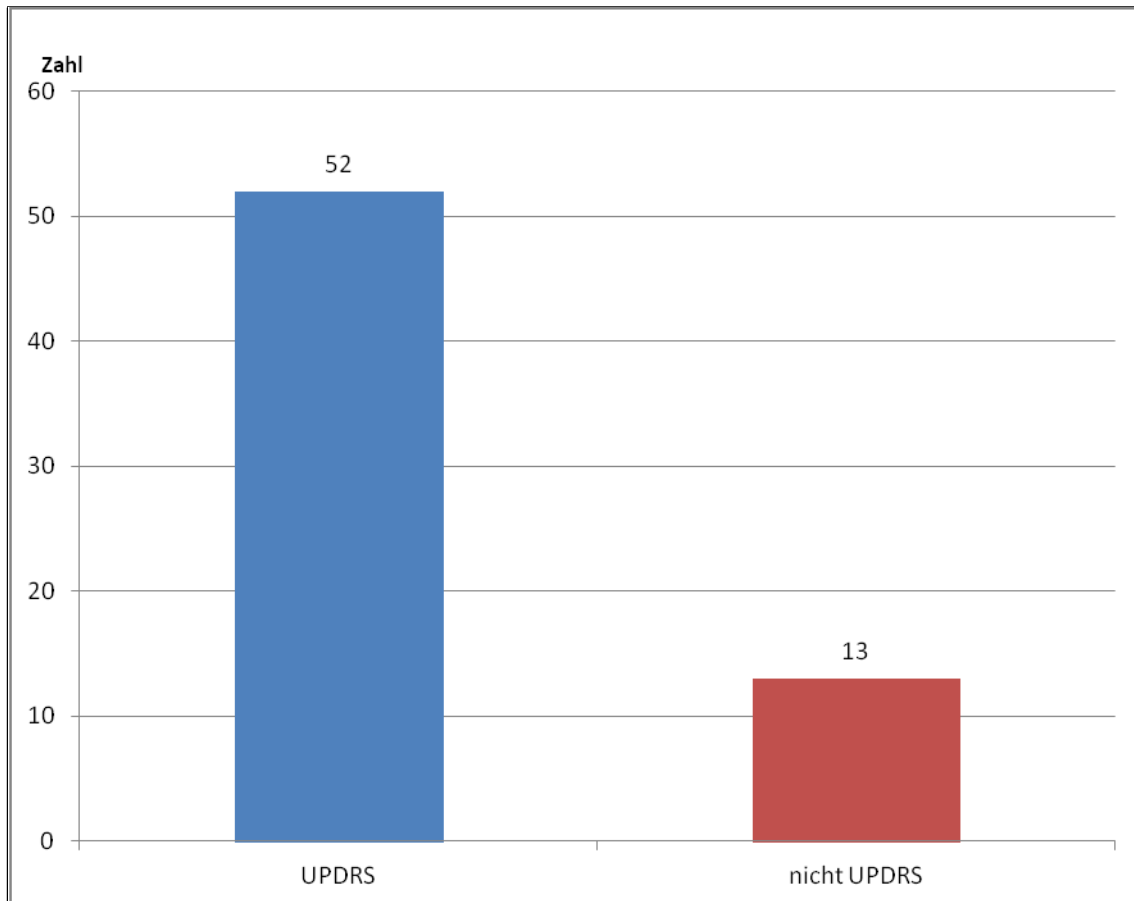


Abbildung 12: Häufigkeit des UPDRS in Arbeiten die ausschließlich eine Skala verwenden

Von den einzelnen Subskalen des UPDRS wurde der dritte Teil, die motorische Untersuchung, mit 126 Mal insgesamt am Häufigsten verwendet. Gefolgt wird sie von den Subskalen UPDRS II (78 Studien), UPDRS I (47 Studien), UPDRS IV (33 Studien) und H&Y als Teil des UPDRS (7 Studien). Der Gesamtscore des UPDRS wurde in 51 Studien untersucht. Dies wird in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

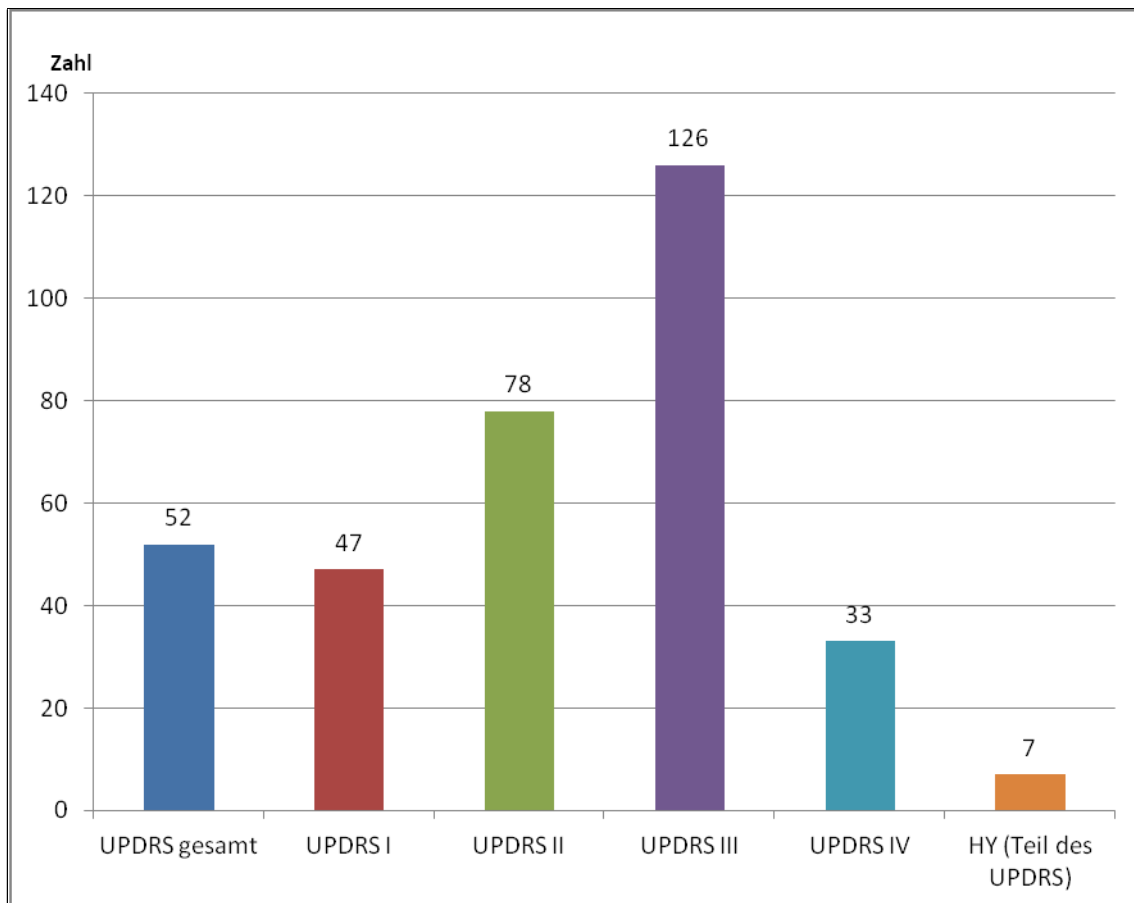


Abbildung 13: Verwendung der Subscores des UPDRS (Mehrfachnennung möglich)

Von den 163 Studien die den UPDRS verwendeten, wurde mit 50 Mal am Häufigsten nur eine Subskala untersucht. Dies entspricht 31%. Danach folgen Kombinationen mit zwei Subskalen in 33 Arbeiten (20%), der Gesamtscore alleine betrachtet in 31 (19%), danach drei Subskalen in 28 (17%) und allen vier Subskalen in 21 Studien (13%). Dies wird in Abbildung 14 mit Hilfe eines Tortendiagramms graphisch dargestellt.

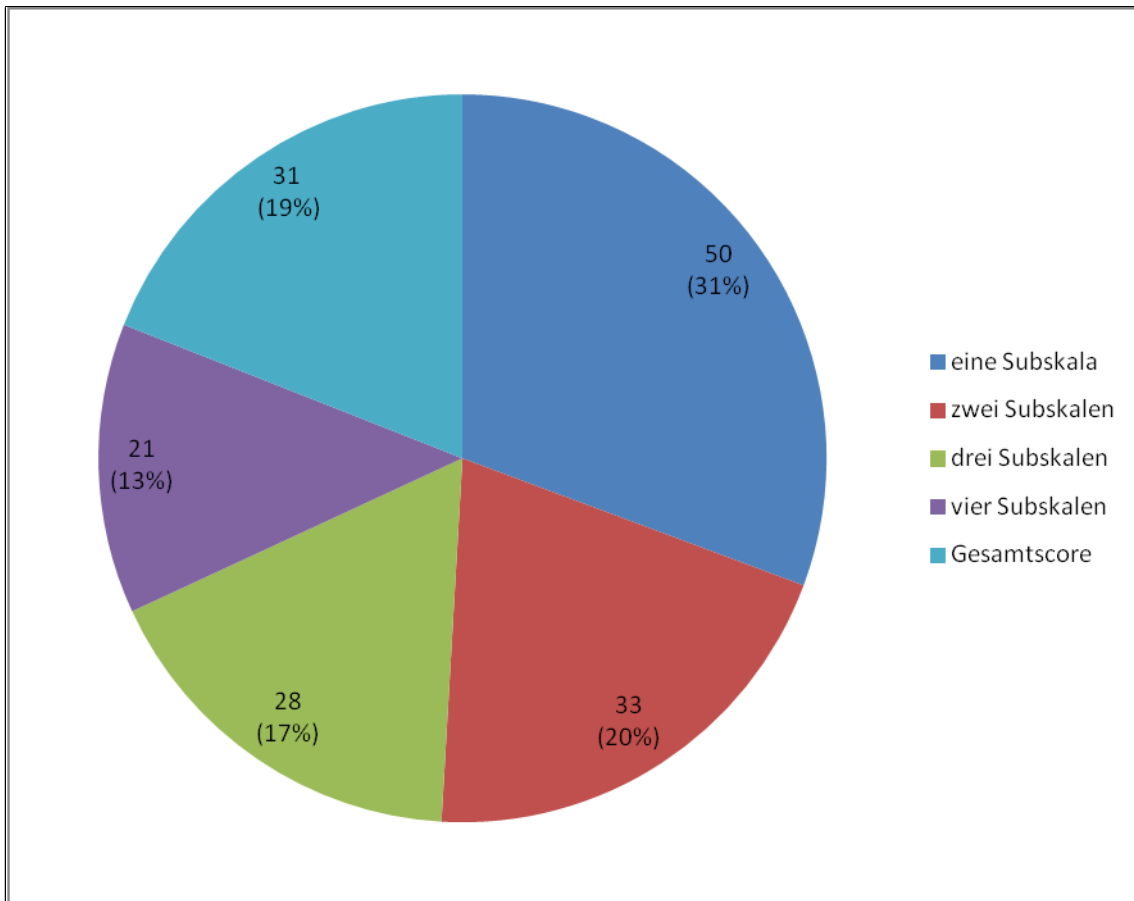


Abbildung 14: Kombinationen der Subskalen

Der UPDRS III wurde mit 48 Mal am Häufigsten von allen Subskalen alleine verwendet. Der UPDRS I und der UPDRS II wurden hingegen nie alleine untersucht. Der UPDRS IV wurde zwei Mal ohne weiteren Subscore herangezogen. Dies ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

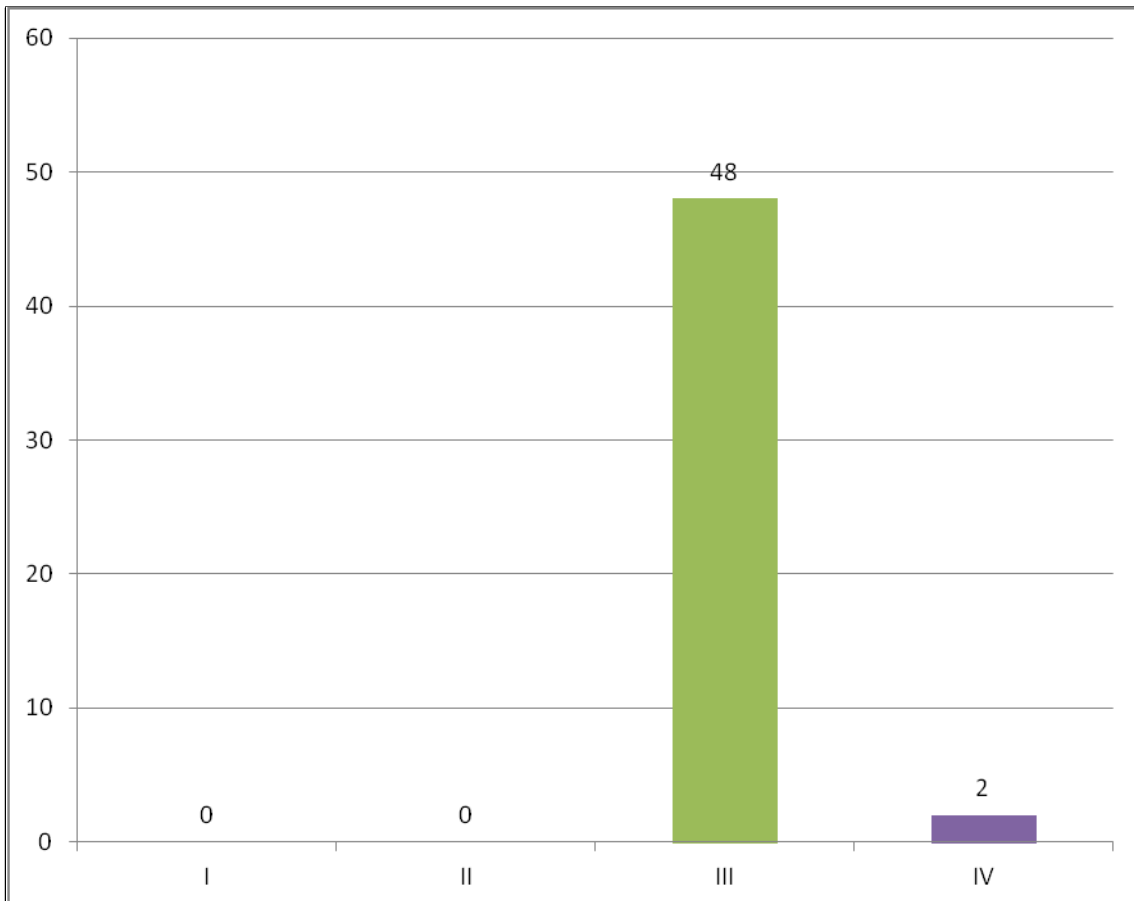


Abbildung 15: Verwendung einer Subskala

Bei der Kombination von zwei Subskalen wurde der UPDRS II und der UPDRS III mit 27 Mal am Häufigsten gemeinsam verwendet. Der UPDRS III und UPDRS IV wurden drei Mal, der UPDRS I und der UPDRS II sowie der UPDRS III und der UPDRS I und der UPDRS II mit dem UPDRS IV wurden je einmal zusammen untersucht. Der UPDRS I wurde nie ausschließlich mit dem UPDRS IV gemeinsam verwendet. Dies ist in Abbildung 16 graphisch dargestellt.

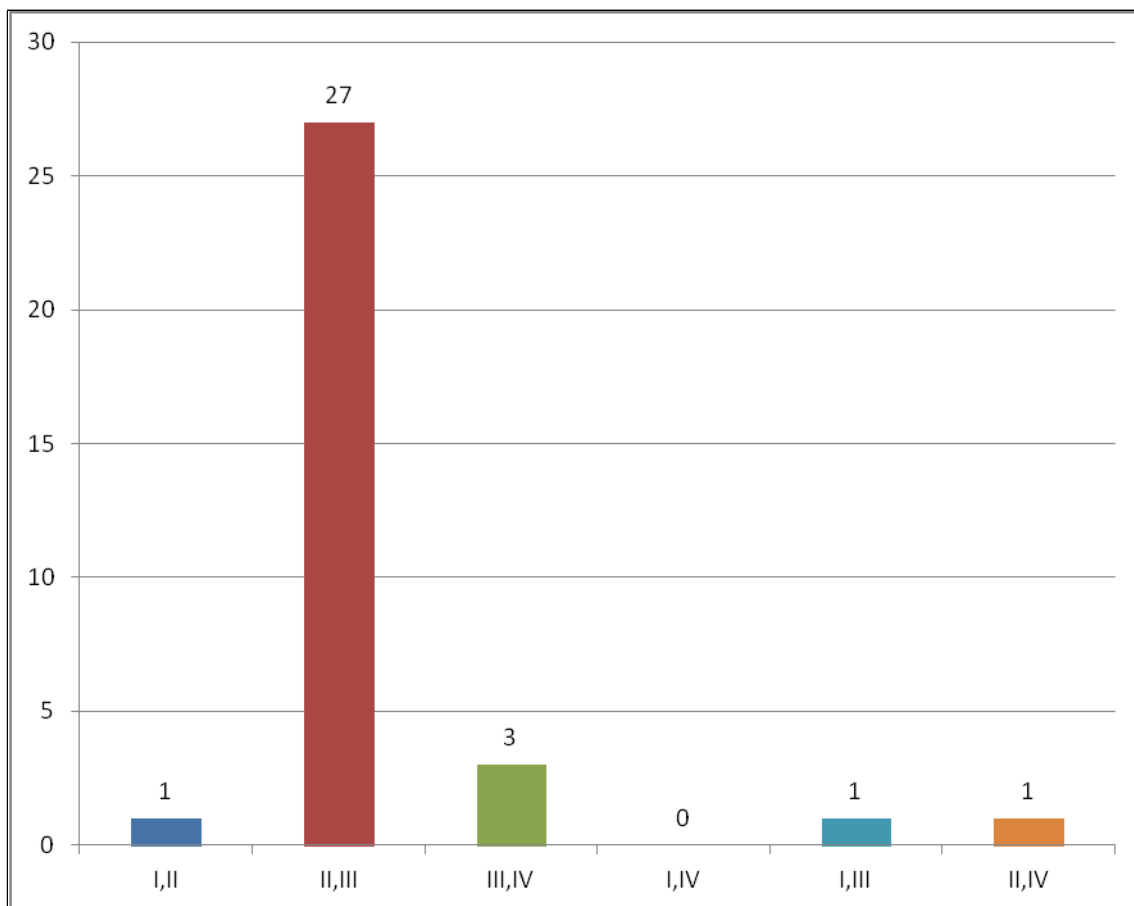


Abbildung 16: Verwendungshäufigkeiten bei der Kombination von zwei Subskalen

Bei Dreierkombinationen wurden vor allem der UPDRS I mit UPDRS II und UPDRS III gemeinsam untersucht. Der UPDRS II mit UPDRS III und UPDRS IV wurden viermal, der UPDRS I mit dem UPDRS II und dem UPDRS IV zweimal zusammen verwendet. Die Kombination der Subskalen I, III und IV wurde kein einziges Mal gebraucht. Dies ist in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

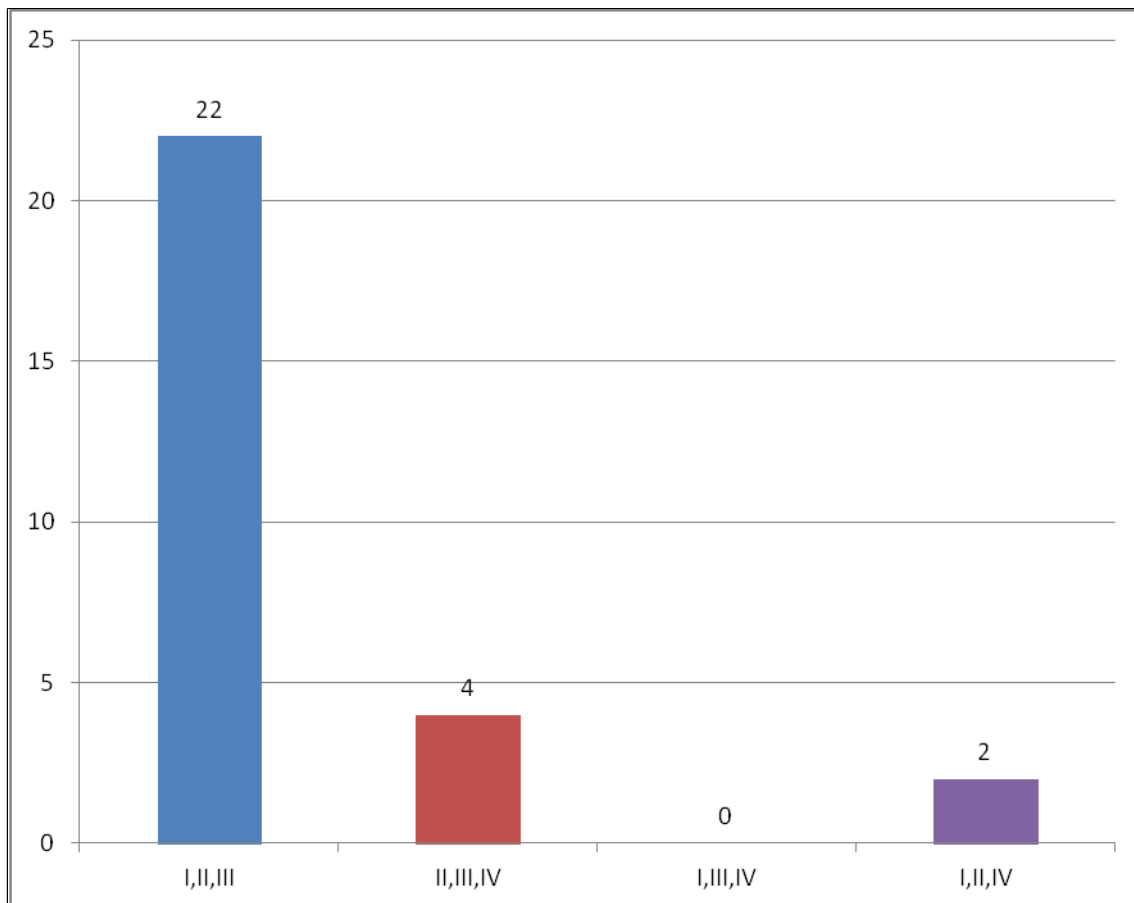


Abbildung 17: Verwendungshäufigkeiten bei der Kombination von drei Subskalen

3.4 Untersuchte Medikamentengruppe

Bei den Medikamentengruppen wurden die Dopaminagonisten mit 66 Mal am Häufigsten untersucht. Weitere Medikamente stellen mit 43 Verwendungen die zweitgrößte Gruppe dar. Sie setzt sich aus einer Vielzahl unterschiedlichster Medikamente zusammen die, jedes für sich alleine, selten untersucht wurden. Danach folgen die COMT-Hemmer mit 29, L-Dopa mit 22 und MAO-B-Hemmer mit 14 Verwendungen. Die NMDA-Antagonisten und die Adenosin-Rezeptorantagonisten wurden von den Substanzen die eine eigene Gruppe darstellen mit je acht Mal am seltensten untersucht. Dies ist in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

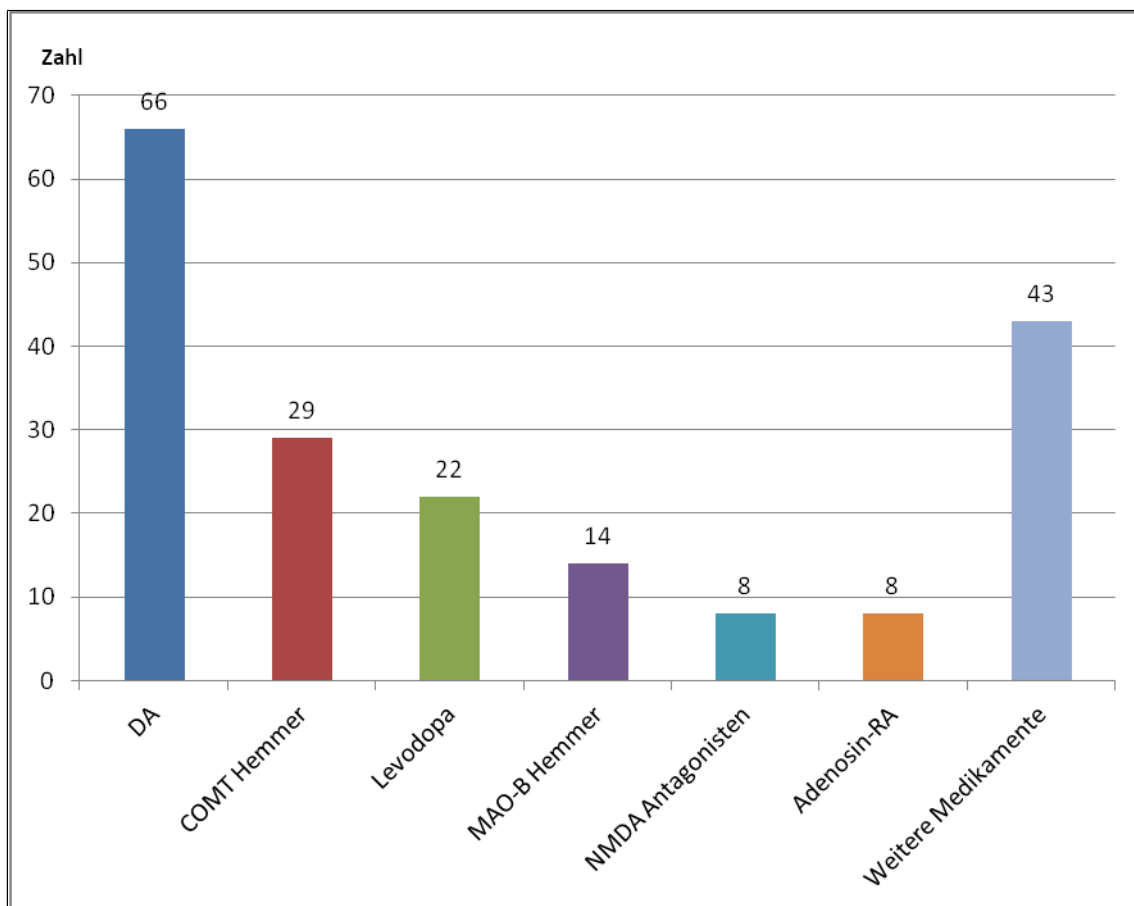


Abbildung 18: Häufigkeiten der Medikamentengruppen (Mehrfachnennung möglich)

In zwei Arbeiten wurden DA mit COMT-Hemmer kombiniert analysiert. Die Wirkung von L-Dopa wurde zwar in 22 Studien untersucht, jedoch geschah dies in sieben davon in Kombination mit anderen Wirkstoffgruppen. In diesen sieben Studien wurde L_Dopa viermal in Kombination mit COMT-Hemmern, zweimal mit Dopaminagonisten und einmal mit Gabapentin untersucht. Dies ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

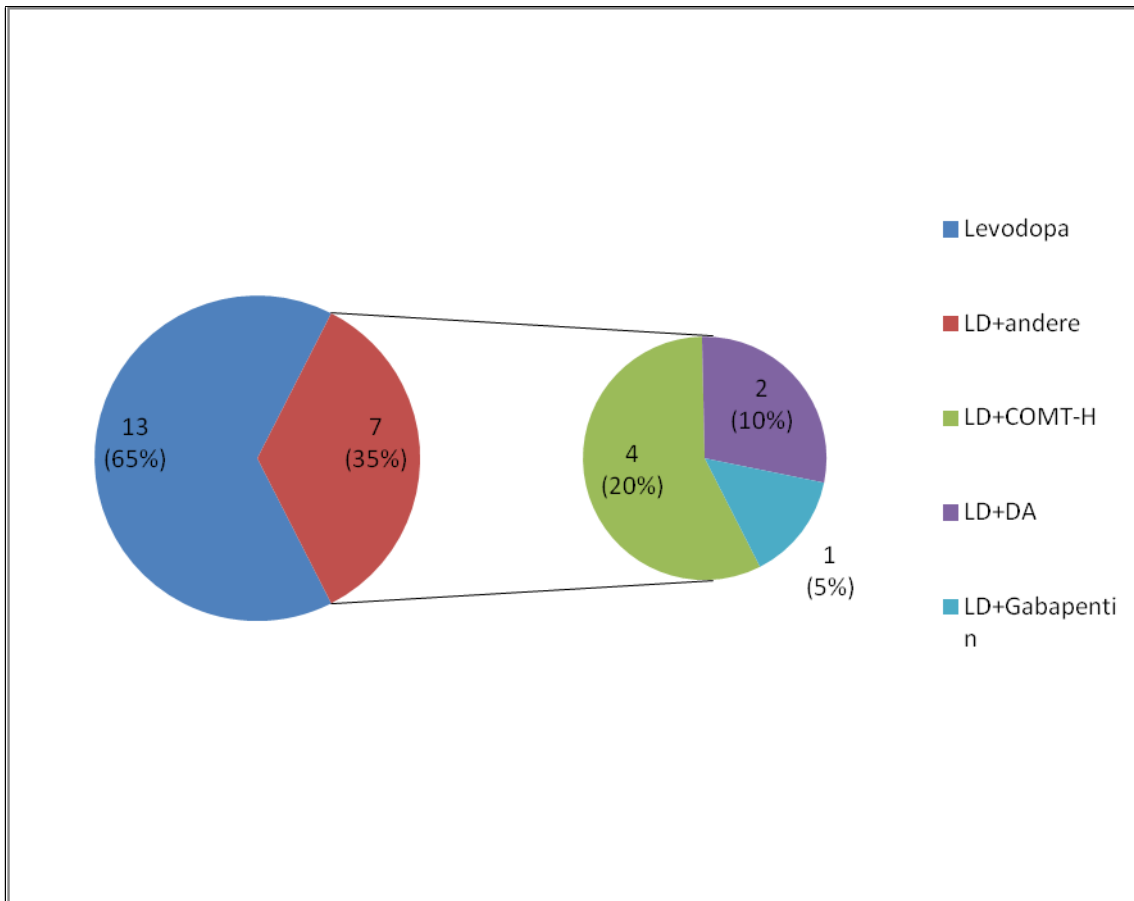


Abbildung 19: Kombination von L-Dopa mit anderen Wirkstoffgruppen

Bei der statistischen Analyse der Korrelationen wurden die in Tabelle 16 zusammengefassten Zusammenhänge festgestellt. Die p-Werte unter 0,01 sind mit ** hervorgehoben. Die p-Werte unter 0,1 sind mit (*) dargestellt. Die p-Werte zwischen 0,1 und 0,01 sind mit * gekennzeichnet. Es gibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Dopaminagonisten und anderen QoL-Skalen, zwischen COMT-Inhibitoren und dem PDQ-39 sowie zwischen Adenosinrezeptorantagonisten und dem CGI.

Tabelle 16: Zusammenhänge von Medikamentengruppe und Skala

	PDQ-39	Andere QoL-Skalen	S/E	UPDRS II	CGI	AIMS
L-Dopa	0,959	0,965	0,947	0,254	0,552	0,203
DA	0,672	0,005**	0,345	0,267	0,802	0,194
COMT-I	0,023*	0,067 (*)	0,259	0,306	0,897	0,840
MAOB-I	0,210	0,084 (*)	0,266	0,587	0,070 (*)	0,322
Aden.-RA	0,758	0,368	0,180	0,687	0,007**	0,437
NMDA-RA	0,758	0,368	0,579	0,744	0,327	0,462
** p-Wert < 0,01; * p-Wert < 0,05 (*) p-Wert < 0,1 (Trend)						

3.5 Krankheitsstadium

Wie in Abbildung 20 zu sehen ist, wurde das frühe Stadium des IPS mit 88 Mal am Häufigsten untersucht. Das entspricht 49% der Arbeiten. In 25 Arbeiten (14%) wurde das Krankheitsstadium hingegen nicht unterschieden. Die restlichen 68 Studien (37%) befassten sich mit einem späten Stadium.

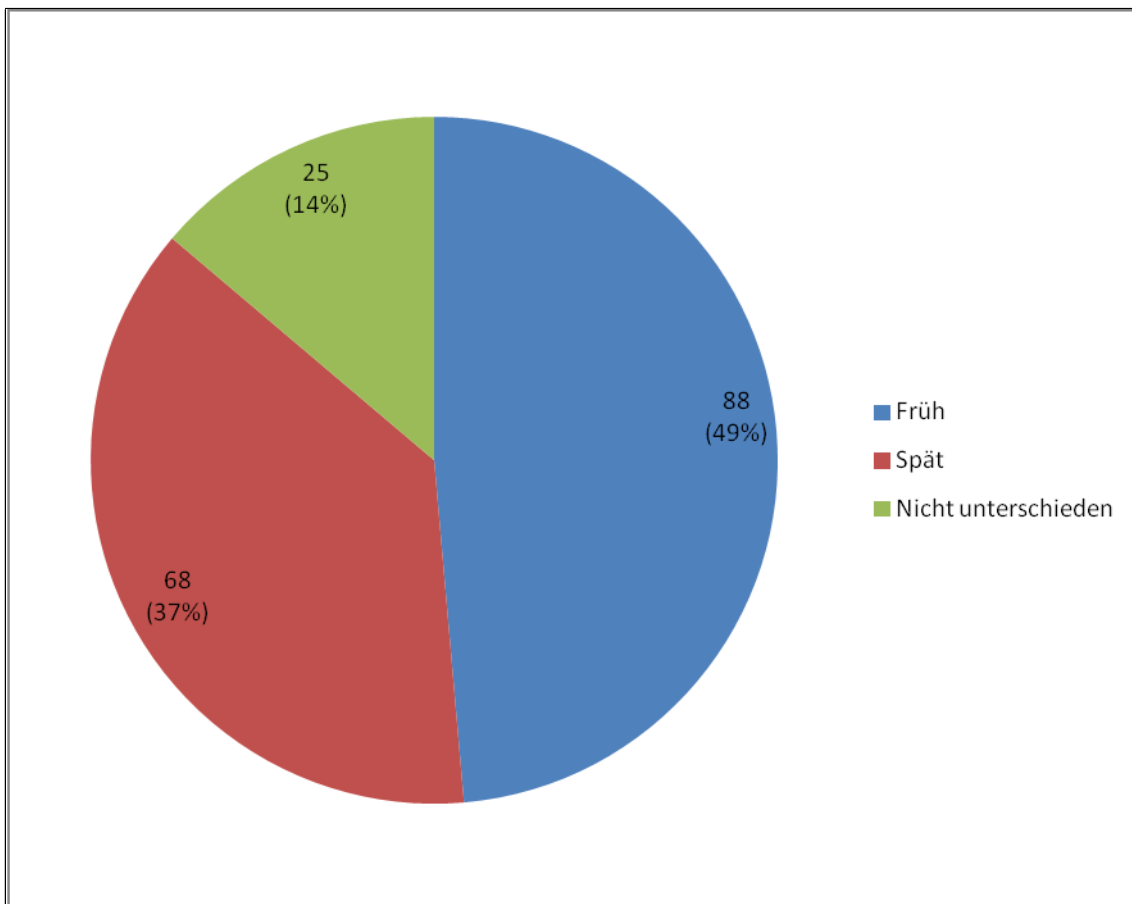


Abbildung 20: Untersuchtetes Stadium des IPS

Studien die das frühe Stadium untersuchten zeigten eine signifikante Korrelation zum CGI ($p=0,011$). Studien für das späte Stadium hingegen zeigten eine besonders starke Assoziation zur S/E-Skala ($p=0,045$).

Betreffend Alter und der Größe der Studienpopulation konnte jedoch kein Zusammenhang zu einer bestimmten besonders häufig verwendeten Skala hergestellt werden.

3.6 Geographische Lokalisation der Studien

Die meisten Studien wurden in Europa mit 94, gefolgt von Nordamerika mit 75 und Asien mit 20 durchgeführt. 16 Arbeiten wurden in anderen geographischen Lokalisationen wie Australien oder Neuseeland realisiert. Dies ist in Abbildung 21 graphisch dargestellt.

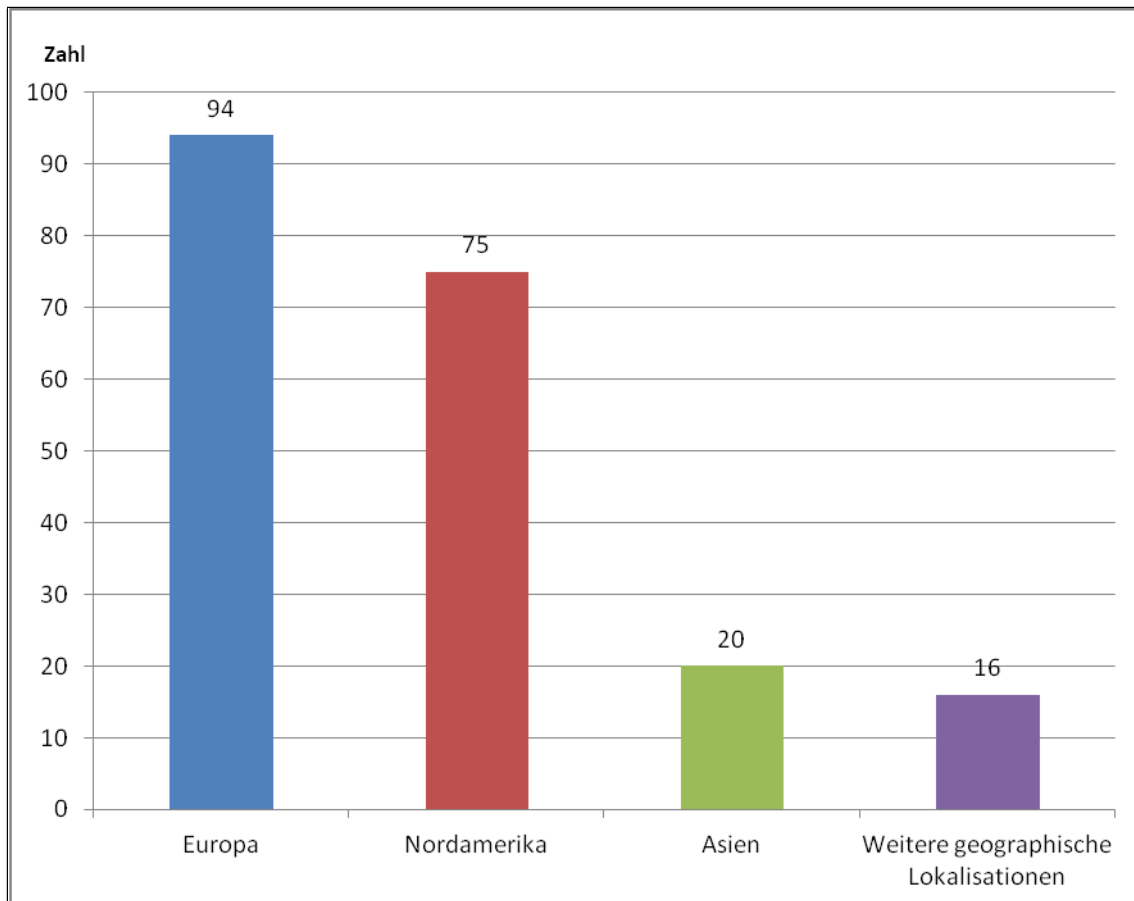


Abbildung 21: geographische Lokalisationen (Mehrfachnennung möglich)

79 Studien wurden ausschließlich in Europa durchgeführt, gefolgt von Nordamerika (67 Arbeiten), Asien (zwölf Arbeiten) und anderen geographischen Lokalisationen (sechs Arbeiten). 17 multizentrische Studien wurden in zwei oder mehr geographischen Lokalisationen umgesetzt. Am Häufigsten in Europa und anderen geographischen Lokalisationen mit vier Studien, gefolgt von Europa mit Nordamerika und Europa mit Asien mit je drei. Zwei Arbeiten fanden in Europa, Nordamerika, Asien und weiteren geografischen Lokalisationen statt (siehe Abbildung 22).

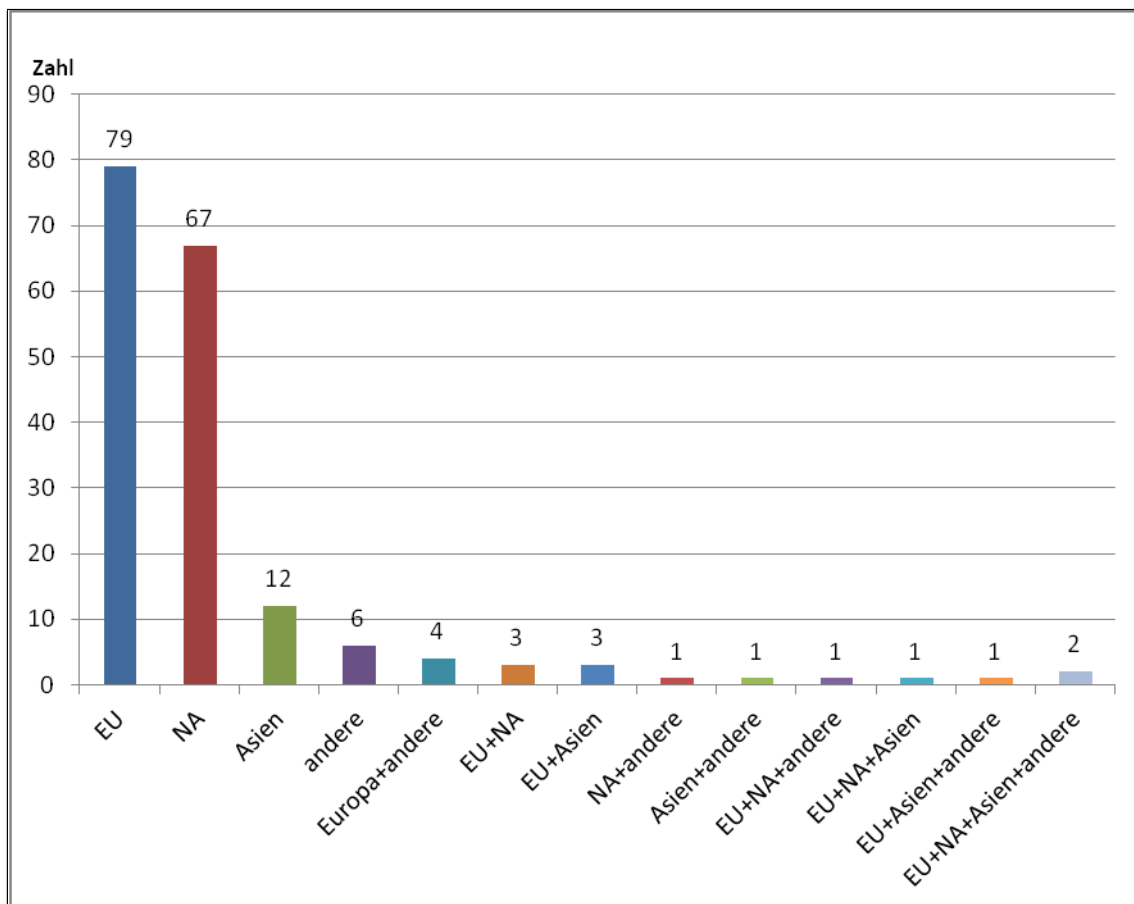


Abbildung 22: Detaildarstellung der geographischen Lokalisation der 181 Studien

In Abbildung 23 ist der zeitliche Verlauf der Veröffentlichungszahlen der einzelnen Studienlokalisationen dargestellt. Asien weist als einzige einen kontinuierlichen Anstieg in allen drei Zeitintervallen auf. Zwischen 1998 und 2002 fanden fünf Studien in Asien statt. Von 2003 bis 2006 sechs und von 2007 bis 2011 neun. Nordamerika (33 Studien) übertraf zwischen 2007 und 2011 Europa (26 Studien) in der Anzahl an Arbeiten. In den anderen Zeitintervallen wurden in Europa mehr Studien durchgeführt. Die Abnahme der Studien in Europa vom zweiten zum dritten Drittel des Studienzeitraumes zugunsten der übrigen Regionen war signifikant ($\text{Chi}^2=6,465$; $p=0,011$)

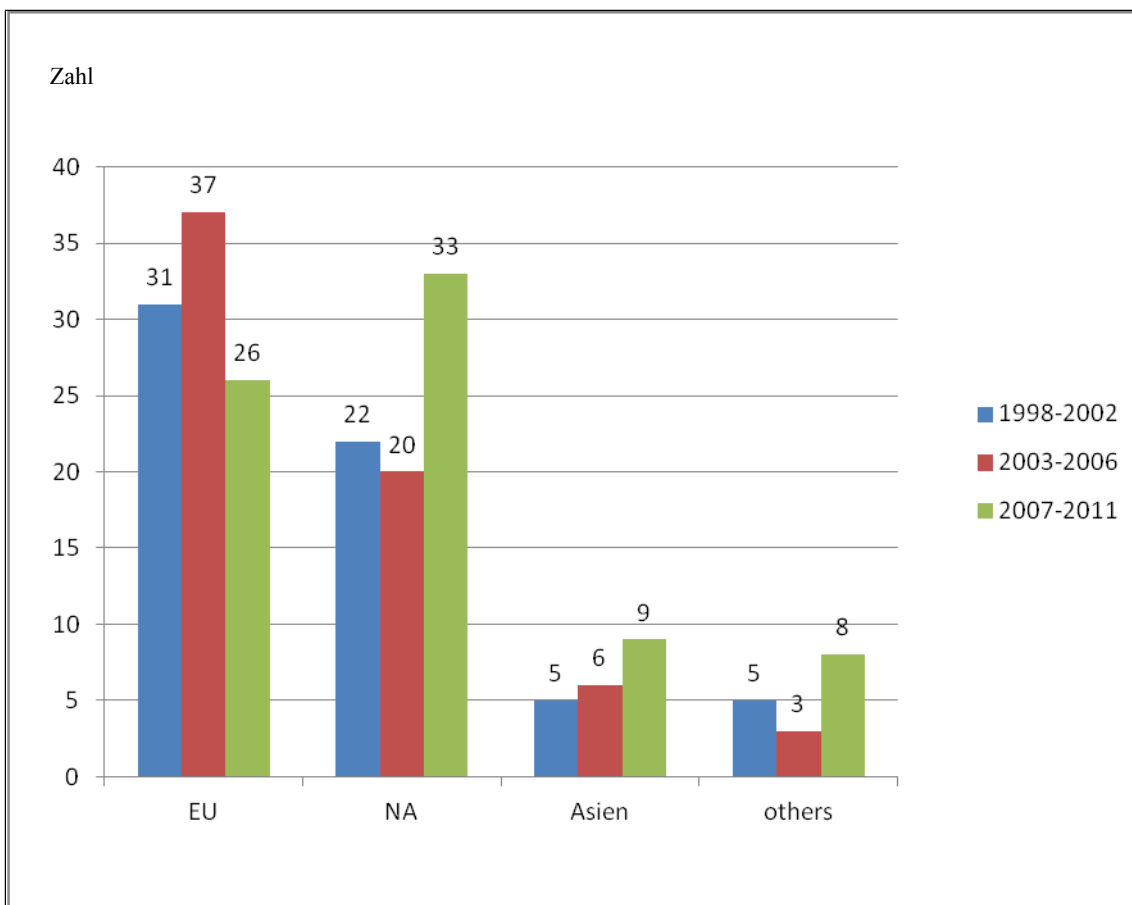


Abbildung 23: zeitlicher Verlauf der Veröffentlichungszahlen der einzelnen Studienlokalisationen

Nur sehr vereinzelt kam es zu regionaler Bevorzugung von bestimmten Skalen. So favorisiert Asien die Hoehn und Yahr Skala ($p=0,001$) und die übrigen Regionen die unspezifischen QoL Skalen ($p=0,012$). Die Webster Rating Scale wird trendweise nur in Europa gerne verwendet ($p=0,094$). Europa hat weiters einen Negativtrend dazu, keine Beck Depression Inventory ($p=0,068$) und Nordamerika dazu überhaupt keine Skala ($p=0,075$) zu verwenden.

3.7 Verwendung von Skalen in sich in Durchführung befindlichen Studien

Die Suche in der Datenbank „ClinicalTrials.gov“ ergab 221 offene Studien zum Thema Morbus Parkinson (Schlagwort: parkinson’s disease). Drei Studien verwenden als Outcome Measure den MDS-UPDRS. Dagegen wird der UPDRS 47Mal, der PDQ-39 20 Mal und der CGI 14 Mal als Outcome Measure aufgeführt (siehe Abbildung 24).

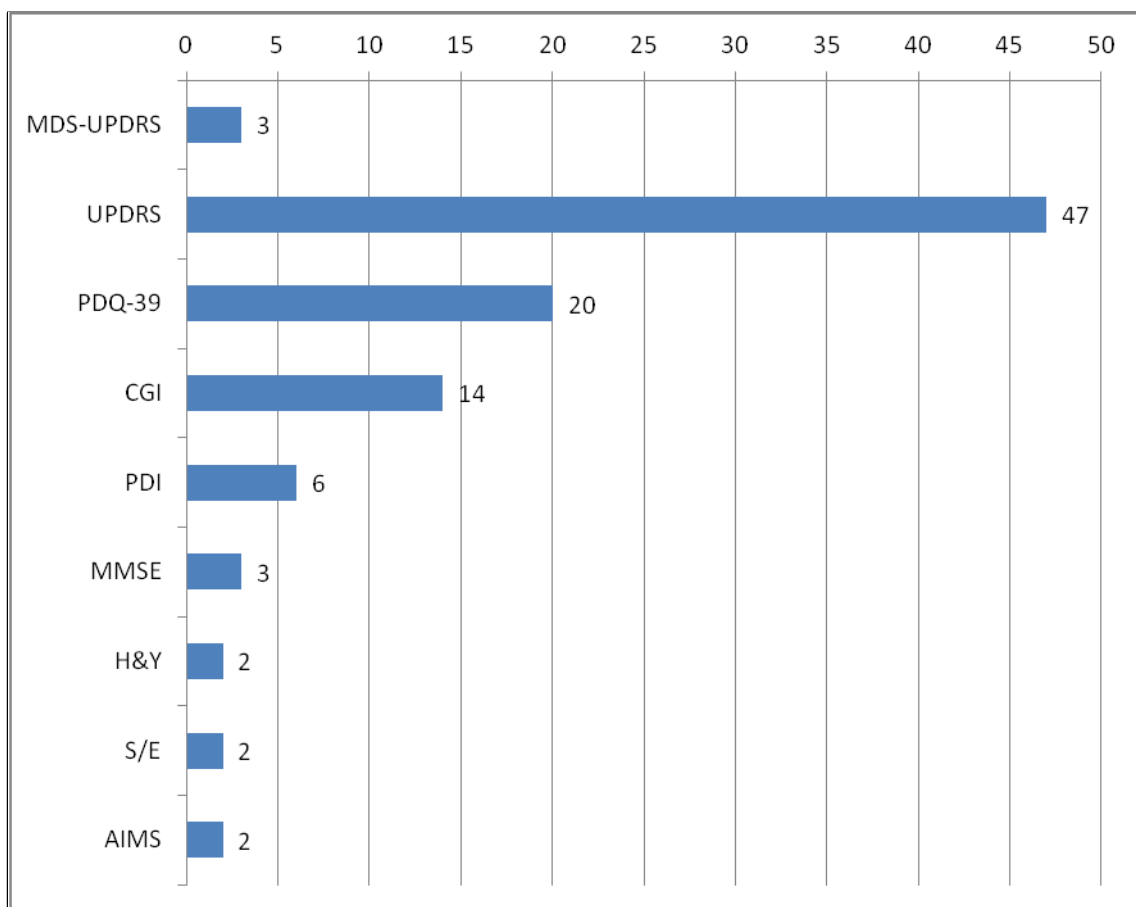


Abbildung 24: Outcome-Measure offener klinischer Studien

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Skalen zu untersuchen um festzustellen, welche Skalen zur Bewertung von Parkinsonsymptomen in der Forschung Verwendung finden. Es sollte insbesondere auch gezeigt werden, ob sich die von Mitchell (15) dargestellte Entwicklung fortsetzt und der UPDRS noch häufiger verwendet wird. Darüberhinaus wurde der Einfluss der in der jeweiligen Studie untersuchten Medikamentengruppe, des Krankheitsstadiums, der geographischen Lokalisation und des Veröffentlichungszeitraums auf die Verwendungshäufigkeit von Skalen betrachtet. Außerdem wurde untersucht, ob die Bedeutung von klinischen Skalen als Outcome Measure bei Studien zum Thema Parkinson noch weiter an Bedeutung gewonnen hat.

4.1 Der UPDRS

Es zeigte sich, dass 92,3% der Studien Skalen als Outcome Measure verwendeten. Im Jahr 2000 waren es erst 70,8% (15).

Der UPDRS fand in 163 Studien (90,1%) Verwendung. Bei Mitchell (15) waren es dagegen 32,8%.

Es ist deutlich zu sehen, dass Skalen im Allgemeinen, aber vor allem der UPDRS zur Messung des Therapieerfolges bei Morbus Parkinson an Bedeutung gewonnen haben.

Alleine die motorische Subskala, der UPDRS III, weist einen sehr großen Stellenwert auf. In 126 Arbeiten, das heißt in 69,6%, wurde er sowohl alleine (48 Mal), als auch in Kombination mit anderen UPDRS Subskalen aber auch anderen Skalen verwendet.

Das bedeutet, dass in ca. 70% das motorische Outcome mit ein und derselben Skala bewertet wurde, was die Vergleichbarkeit dieser Arbeiten untereinander enorm steigert.

Auffällig ist auch, dass die anderen UPDRS Subskalen weniger Beachtung finden und vor allem in Kombination mit dem UPDRS III verwendet werden. Dies könnte daran liegen, dass die Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II) und die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten (UPDRS I) auch mithilfe einer Vielzahl anderer Skalen, wie die S/E-ADLS, den PDQ-39, den EuroQol, den MMSE und anderen bewertet werden können (55, 56) und somit leicht ersetzbar sind.

4.2 Andere parkinsonspezifische Skalen

In 63,1% der Fälle wurde mehr als eine Skala verwendet. Dies zeigt, dass scheinbar der UPDRS trotz seiner bevorzugten Verwendung nicht als umfassend genug gewertet wird.

Die H&Y und S/E-ADLS sind noch immer in Verwendung, jedoch werden sie seit Einführung des UPDRS immer seltener eingesetzt. Die H&Y wird in heutigen Arbeiten vor allem zum Staging des IPS vor Aufnahme in eine Studie und damit zur Einteilung in frühes und spätes Krankheitsstadium verwendet.

Andere krankheitsspezifische Skalen wie CURS (2 Mal), NUDS (3 Mal), Webster (3 Mal) und NYU (kein Mal), die vor dem Jahre 2000 noch regelmäßig Anwendung fanden (15), werden heute kaum noch genutzt.

Dagegen wurde der von Mitchell (15) noch nicht erwähnte, 1995 veröffentlichte PDQ-39 regelmäßiger herangezogen. Vor allem in Arbeiten nach 2006 wurde er signifikant häufiger verwendet. Dies könnte daran liegen, dass es nach seiner Veröffentlichung und Validierung (zw. 1995 und 1999) noch gedauert hat bis seine Implementierung zu Akzeptanz bei Verfassung von klinischen Studien führte. Andere Quality of Life Skalen wurden dagegen nach 2006 zu Gunsten des PDQ-39 seltener verwendet.

4.3 Verwendung nicht parkinsonspezifischer Skalen

Das IPS ist eine chronische Erkrankung des höheren Lebensalters und geht häufig mit Begleiterkrankungen wie Demenz und Depression einher (2). Diese schränken die Lebensqualität der Patienten oft genauso ein, wie die motorischen Symptome (2). Daher wurde in dieser Arbeit auch auf nicht krankheitsspezifische Skalen geachtet. Diese waren zum Beispiel der CGI (allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität), der BDI (Depression) oder der MMSE (kognitiver Beeinträchtigung). Vor allem der CGI wurde mit 42 Mal häufiger verwendet als alle krankheitsspezifischen Skalen, mit Ausnahme des UPDRS. Aber auch der BDI und der MMSE fanden regelmäßig Anwendung, was zeigt, dass die allgemeine Sensibilität und damit Aufmerksamkeit gegenüber diesen Komplikationen bei der wissenschaftlichen Untersuchung des Morbus Parkinson zugenommen hat.

Skalen, die zur Diagnose und Evaluierung von genau diesen Begleiterkrankungen entwickelt wurden, könnten deshalb auch in Zukunft noch breitere Verwendung finden, da in den allgemeinen krankheitsspezifischen Skalen meist nur ungenügend darauf eingegangen

wird (60).

Damit entsteht notgedrungen bei der Erfassung einer so komplexen Krankheitssymptomatik wie beim IPS eine Diskrepanz der Anforderungen an eine Skala: Zum Einen sollte sie für eine schnelle unkomplizierte Durchführung kurz und verständlich aufgebaut sein. Zum Anderen sollte sie aber möglichst vollständig und genau auf die Vielzahl der unterschiedlichen Symptome und Begleiterscheinungen des IPS eingehen.

4.4 Verwendung des MDS-UPDRS

War es notwendig, eine neue bessere Skala zu entwickeln, wo sich der UPDRS doch zum Großteil durchgesetzt hat und in über 90% der Arbeiten verwendet wird? War also die Movement Disorder Society schlecht beraten als sie den MDS-UPDRS in Auftrag gab?

Ziel war es, eine neue Skala zu entwickeln, die die Schwächen des UPDRS nicht mehr hat (5). Der MDS-UPDRS wurde bis September 2011 in keiner Studie eingesetzt. Auch bei Studien die gerade durchgeführt werden, wird der UPDRS (47 Mal) 15 Mal häufiger als der MDS-UPDRS (3 Mal) eingesetzt. Dies könnte daran liegen, dass er erst 2008 veröffentlicht wurde und somit noch nicht genug Zeit hatte in den klinischen Forschungsalltag implementiert zu werden. Oder aber die Research community sieht trotz der massiven Bewerbung seitens der MDS keinen besonderen Vorteil in der Verwendung der neuen Skala. Doch selbst wenn sich der MDS-UPDRS in Zukunft durchsetzt, würde darunter die Vergleichbarkeit mit den Studien die den UPDRS verwendeten stark reduziert, da es sich um eine komplett neue Skala handelt. Eine abschließende Antwort zur Akzeptanz des MDS-UPDRS lässt sich wahrscheinlich erst in ein paar Jahren geben, hat doch gerade die vorliegende Arbeit gezeigt, dass eine neue Skala wie der PDQ 39, erst einiger Jahre Anlaufzeit bedurfte bis sie weitergehende Verbreitung fand.

4.5 Untersuchte Medikamentengruppe

Von den Medikamentengruppen wurden die Dopaminagonisten am häufigsten untersucht. Auffällig war, dass die zweitgrößte Gruppe bereits die „anderen Medikamente“ darstellten. Sie setzt sich aus den unterschiedlichsten Medikamenten zusammen, die teilweise noch in Erprobung sind und jedes für sich selten untersucht wurden. Dies zeigt, dass an der Therapie des IPS intensiv geforscht wird und dass die Notwendigkeit neuer Therapien eindeutig

gegeben ist (57) und auch, dass zur Erforschung von neuen Medikamenten die Verwendung von Skalen unabdingbar geworden ist. Dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Wirkung von L-Dopa im Therapieverlauf nachlässt und die Nebenwirkungen schwerer werden (2).

L-Dopa wird als Wirksubstanz mit 22 Studien eher selten untersucht, da diese Medikation unbestritten die effektivste und am längsten etablierte Medikation ist (2). Dagegen wird es als Kontrollmedikation so zu sagen als Goldstandard, falls nicht Placebo genommen wird, häufig verwendet. Bei den Arbeiten die die Wirkung von L-Dopa untersuchen, zeigte sich, dass es sich dabei vor allem um alternative Darreichungsformen, wie intraduodenal oder subkutan handelt. Diese Entwicklungen hatten das Ziel sowohl das Wirk- als auch das Nebenwirkungsprofil von L- Dopa günstig zu beeinflussen.

Bei der Analyse zeigte sich kein Zusammenhang, der auf eine gehäufte Verwendung des UPDRS in Nordamerika schließen lassen könnte, wie das in der Arbeit von Mitchell (15) der Fall war.

Allerdings wurde ein Zusammenhang von COMT-Hemmern mit der Verwendung des PDQ-39, und von Adenosinantagonisten mit der Verwendung des CGI festgestellt. Wo diese Korrelationen herrühren lässt sich nicht leicht erklären. Auch bei der Untersuchung von anderen Medikamenten wurde ein Zusammenhang mit den Skalen CGI, AIMS und andere Quality of Life Skalen festgestellt. Dies könnte vielleicht damit erklärt werden, dass bei wissenschaftlichen Untersuchungen aber auch für Zulassungsbehörden in den letzten Jahren allgemein statt Behinderung, vermehrt Funktion und Lebensqualität in den Vordergrund rückten (63). Die Studien zu diesen neuen Medikamenten verwenden nun entsprechend gerne Skalen die diese Bereiche abdecken (AIMS 11 Mal, andere QoLS 16 Mal), auch wenn sie zuvor eher selten zur Anwendung kamen. Ähnlich könnte es sich auch bei der Korrelation von Dopaminagonisten mit anderen Quality of Life Skalen verhalten.

4.6 Krankheitsstadium

Das frühe Stadium der Parkinsonkrankheit wurde in 49% der Studien im Vergleich zum späten Stadium der Erkrankung mit 37% häufiger untersucht. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass vermehrt versucht wird, alternative Therapiemöglichkeiten im Frühstadium des IPS zu finden, die es ermöglichen die L-Dopatherapie so lange wie möglich hinauszuzögern oder die Dosis gering zu halten (58). Auch die Suche nach neuroprotektiven Substanzen spielt hier eine Rolle (61).

Allerdings bleibt festzuhalten, dass der Unterschied nicht sehr groß ist. 14% der Arbeiten unterteilten das Stadium nicht und nahmen Patienten jeden Stadiums auf.

Studien die das frühe Stadium untersuchten zeigten eine besondere Affinität zum CGI. Dies spiegelt am ehesten den Umstand wieder, dass der sonst so gerne verwendete UPDRS aber auch der H&Y gerade im frühen Stadium für Therapieinterventionen wenig sensitiv ist (6, 7) und daher auf eine unspezifische aber für Änderungen sensitivere Skala ausgewichen werden musste.

Studien für das späte Stadium verwendeten besonders die S/E-ADLS. Dies ist nur allzu verständlich, bildet sie doch besonders gut die späteren Stadien im Sinne von unterschiedlichen Abhängigkeitsgraden ab (7).

4.7 Geographische Lokalisation der Studie

Die meisten Studien wurden in Europa gefolgt von Nordamerika durchgeführt. Dies hat sich im Vergleich zur Arbeit von Mitchell (15) nicht geändert. In Asien fanden mit 12 Studien deutlich weniger statt. Studien die in anderen geografischen Lokalisationen stattfanden, waren in 13 Fällen multizentrische Studien, bei denen auch Europa, Nordamerika oder Asien beteiligt waren. Obwohl es den Eindruck macht, dass gerade in letzter Zeit die Bedeutung von Europa und Nordamerika zugunsten von nichtwestlichen Ländern abnimmt, waren hier noch keine Signifikanzen zu finden und es gab lediglich sechs Arbeiten, die nur in anderen geographischen Lokalisationen durchgeführt wurden.

Das könnte vielleicht daran liegen, dass große Pharmakonzerne Studien bevorzugt in westlichen Staaten in Auftrag geben, da ihre Medikamente zumeist auch dort abgesetzt werden sollten und daher auch dort zugelassen werden müssen. Des Weiteren gibt es dort gut aus-

gebildete Gesundheitssysteme mit gesicherten Standards in der klinischen Praxis und in der Durchführung von Medikamentenstudien. Dies scheint gewichtiger zu sein, als der Drang im Zuge von ausschließlich ökonomisch betriebenen Überlegungen in billigere Drittländer auszuweichen (62).

Im Jahr 2009 waren die USA mit einem Marktanteil von 40% und Europa mit 29% die zwei größten Absatzmärkte. Asien hingegen verfügt zusammen mit Afrika und Australasien über einen Marktanteil von 25%. Die Prognosen zeigen jedoch, dass ein Anstieg des Arzneimittelabsatzes in Asien, Afrika und Australasien zu erwarten ist (59). Dies könnte in weiterer Folge dazu führen, dass Studien vermehrt in diesen Regionen durchgeführt werden. Auch in dieser Arbeit zeigte Asien als einzige Lokalisation einen kontinuierlichen Anstieg von Publikationen im zeitlichen Verlauf. Dies ist jedoch nur ein Trend und weist wie oben erwähnt keine statistische Signifikanz auf. Es wird aber zu beobachten sein, wie sich das in Zukunft entwickeln wird.

Die Umverschiebung von Studien innerhalb der Regionen des Westens mit signifikanter Abnahme der Studienanzahl in Europa vorwiegend zugunsten von Nordamerika im letzten Drittels des Studienzeitraumes lässt jedoch aufhorchen. Wenn Europäische Zentren weiterhin führend in der Untersuchung von neuen Substanzen bleiben wollen so muss hier ehestens gegengesteuert werden.

Eine Analyse der Verwendung von bestimmten Skalen nach Regionen ergab, dass die ursprüngliche Präferenz von Nordamerika betreffend dem UPDRS (15), nun da sich der UPDRS weltweit so umfassend durchgesetzt hat nicht mehr statistisch zum Tragen kommt. Wieso Asien eine besondere Vorliebe für den H&Y hat, könnte ein reines Epiphänomen sein. Allerdings sind die rein asiatischen Studien in ihrer Anzahl sehr gering und es wird interessant sein zu beobachten ob diese Präferenz weiterhin zum Ausdruck kommt, wenn die Zahl an Arbeiten steigt. Eine Favoritenrolle betreffend unspezifische QoL Skalen und andere Studienlokalisationen spiegelt voraussichtlich einfach den rezenten Trend zu mehr funktionellen Skalen wieder (63).

4.8 Der Veröffentlichungszeitraum

Beim Veröffentlichungszeitraum gab es keine großen Besonderheiten. Im Zeitraum zwischen 2007 und September 2011 wurden mit 65 Studien in 4 Jahren und 9 Monaten geringgradig mehr veröffentlicht, als in den Zeiträumen zwischen September 1998 und 2002 (57 Studien in 4 Jahren und 4 Monaten) und 2003 und 2006 (59 Studien in 4 Jahren). Vielleicht könnten aber neue Erkenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese des IPS in den nächsten Jahren zu neuen Behandlungsstrategien und somit zu einem Anstieg der Studien zu diesem Thema führen.

4.9 Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Bedeutung des UPDRS zur Messung des Therapieoutcomes bei klinischen Studien zum Thema Morbus Parkinson im Vergleich zur Arbeit von Mitchell (15) weiter zugenommen hat.

Andere krankheitsspezifische Skalen finden zwar nach wie vor Anwendung, nur handelt es sich um andere als die von Mitchell (15) beschriebenen und keine von ihnen hat annähernd die Bedeutung des UPDRS.

Nicht krankheitsspezifische Skalen und vor allem Skalen, die Begleiterkrankungen wie Demenz und Depressionen untersuchen, haben, ebenso wie Skalen die die Lebensqualität der Patienten messen, an Bedeutung gewonnen.

Der MDS-UPDRS konnte noch nicht im klinischen wissenschaftlichen Alltag Fuß fassen und spielt derzeit noch keine wichtige Rolle.

Es gibt mit Ausnahme der Bevorzugung des H&Y für Asien und der übrigen QoL-Skalen in den übrigen Regionen keine geographischen Unterschiede bei der Verwendung von klinischen Skalen. Da der UPDRS nun global gesehen die Nummer eins geworden ist gibt es nun auch statistisch gesehen keine Präferenz bezüglich Nordamerika mehr. Ebenso gibt es keinen Zusammenhang zwischen dem Alter, der Größe der Studienpopulation und der verwendeten Skala. Die Assoziation zwischen frühem klinischen Stadium von Morbus Parkinson und CGI sowie spätem und S/E-ADLS ergibt sich aus der mangelnden Sensitivität beziehungsweise der mangelhaften Abbildung der Spätbehinderungen durch Alternativskalen.

Die Korrelationen zwischen dem Erscheinungsjahr nach 2005 und dem PDQ-39 sowie von

Medikamenten mit bestimmten Skalen, sind kritisch zu hinterfragen und bleiben unklar.

Für die zukünftige Entwicklung ist zu erwarten, dass der UPDRS seine Stellung behaupten wird, selbst gegen den MDS-UPDRS. Zudem wird er immer stärker durch Spezial- und Detailskalen für bestimmte Krankheitsausformungen und Fragestellungen ergänzt werden.

4.10 Limitationen

Die Tatsache, dass im Zuge dieser Arbeit nur eine Datenbank durchsucht wurde bedeutet, dass nicht mit Sicherheit alle Studien zum Thema gefunden wurden. Allerdings hat sich „PubMed“ als die weitverbreitetste medizinische Suchmaschine gut durchgesetzt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass alle großen und für unsere Fragestellung wesentlichen Studien dort auch abgebildet wurden (246).

Außerdem wurden Studien die nichtmedikamentöse Therapiestrategien untersuchten sowie Arbeiten die sich lediglich der Therapie von therapieassoziierten Nebenwirkungen oder ausschließlich Begleiterkrankungen des IPS widmeten, nicht in der Arbeit berücksichtigt. Man kann annehmen, dass gerade für die Erfassung von Nebenwirkungen vermehrt auch Spezial- und Detailskalen herangezogen worden wären. Dies wäre sicher auch sehr interessant gewesen und sollte in weiteren Untersuchungen einbezogen werden. Wir haben uns dennoch in dieser Arbeit dagegen entschieden, da ansonsten eine zu große Heterogenität der Studien für die gewählten Fragestellungen vorhanden gewesen wäre.

Die demographischen Daten konnten nicht vollständig aus allen Studien erhoben werden, da sie entweder nicht vollständig im Volltext aufgelistet wurden oder kein Zugriff auf den Volltext möglich war. Für einzelne Detailfragen hätte das zusätzliche Informationen gebracht. Ob diese sich statistisch niedergeschlagen hätten kann nicht gesagt werden. Allerdings war insgesamt die Datenqualität bei der überwiegenden Anzahl der Studien sehr gut und eine Kontaktaufnahme mit den Autoren zur Erhebung weiterer Details hätte den Rahmen gesprengt.

Literaturverzeichnis

1. Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. 12. vollständig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2008.
2. Schwarz J, Storch A. Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 1. Auflage. Stuttgart: Kohlhammer; 2007. (Klinische Neurologie).
3. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, Dietmaier O. Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Wien: Springer; 2007.
4. Zeiler K, Auff E, Asenbaum S. Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner. 2. überarbeitete Auflage. Wien: facultas; 2007.
5. Bl-Ki. Parkinsonsymptome umfassend, aber differenziert beurteilen: Revidierte UPDRS fokussiert auf die Aktivitäten des täglichen Lebens. Medical Tribune 2008 [cited 2011 Feb 20]; (2):17. Available from: URL: http://extranet.medical-tribune.de/volltext/PDF/2008/MTD_Neuro/02_MTDNeuro/MTDNeuro_02_S17.pdf.
6. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2004; 19 (9):1020–8.
7. Perlmutter JS. Assessment of Parkinson disease manifestations. Current protocols in neuroscience 2009.
8. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age and ageing 1997; 26 (5):353–7.
9. Statistik Austria. Bevölkerungsporgnose 2010; 2010 [cited 2011 Feb 11]. Available from: URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognosen/bevoelkerungsprognosen/index.html.
10. Riedel M, Röhring G. Ursachen für Kostensteigerungen und zukünftige Herausforderungen im österreichischen Gesundheitssystem. Linz: WISO; 2009 [cited 2011 Feb 14]. Available from: URL: <http://www.isw->

linz.at/themen/dbdocs/LF_Riedel_Roehrling_1_09.pdf.

11. Factor SA, Weiner WJ. Parkinson's disease: Diagnosis and clinical management. 2nd edited, reviewed and updated. New York: Demos; 2008.
12. Frater H, Podbregar N, Lohmann D. Wissen Hoch 12: Erkenntnisse und Themen die uns bewegen 2007/2008: Springer Berlin; 2007.
13. Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, Plumb S, Pfeiffer R, Hubble J. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. *Movement disorders* 2003; 18 (6):637–45.
14. Fuchs GA. Die Parkinsonsche Krankheit: Ursachen und Behandlungsformen. Originalausgabe. München: Beck; 2002. (Beck'sche Reihe; vol 2301).
15. Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R. Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology* 2000; 19 (2):100–8.
16. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23 (15):2129–70.
17. Poeck K, Hacke W. Neurologie. 12. aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. (Springer-Lehrbuch).
18. Silbernagl S, Lang F, Gay R. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.
19. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, Vos RAI de, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*; 24 (2):197–211.
20. Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, Bademosi O, Nottidge V, Anderson DW et al. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology* 1988; 38 (4):645–6.
21. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; 1817.
22. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992; 55 (3):181–4.
23. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Movement disorders : official journal of the*

Movement Disorder Society 1998; 13 Suppl 3:2–23.

24. Plaschg A. Stürze von Parkinson-Patienten in Öffentlichen Verkehrsmitteln. Graz: Medizinische Universität Graz; 2008.
25. Seiler SPH. Dopaminerge Challenge-Tests bei Morbus Parkinson [Diplomarbeit]: Medizinische Universität Graz; 2010.
26. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000; 69 (5):590–4.
27. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 2006; 5 (1):75–86.
28. Aktories K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.
29. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wiener klinische Wochenschrift* 1961; 73:787–8.
30. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 15. komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2003.
31. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Transactions of the American Neurological Association* 1951; 56:251–3.
32. Parkinson-Study-Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Parkinson Study Group. Clinical neuropharmacology* 2000; 23 (1):34–44.
33. Oberdisse E, Hescheler J, Hackenthal E, Kuschinsky K. Pharmakologie und Toxikologie. 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Springer; 2002.
34. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc J. Dopaminagonists and fibrotic valvular heart disease: further considerations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19 (12):1524–5.
35. Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta neurologica Scandinavica* 2005; 111 (1):21–8.
36. Widnell KL, Comella C. Role of COMT inhibitors and dopamine agonists in the treatment of motor fluctuations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20 Suppl 11:30–7.

37. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*; 365 (9463):947–54.
38. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (5):1323–6.
39. LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Annals of neurology* 2008; 63 (3):295–302.
40. Stacy M, Silver D, Mendis T, Sutton J, Mori A, Chaikin P et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70 (23):2233–40.
41. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Randomized trial of the adenosine A (2A) receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61 (3):297–303.
42. Scaravilli T, Tolosa E, Ferrer I. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: lumping versus splitting. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20 Suppl 12:S21-8.
43. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of the autonomic nervous system* 1998; 74 (2-3):189–92.
44. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain : a journal of neurology* 2002; 125 (Pt 5):1070–83.
45. Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2011 [cited 2011 Aug 25]. Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome.pdf.
46. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47 (1):1–9.
47. Kumar R, Bergeron C, Pollanen MS, Lang AE. Cortical basal ganglionic degeneration. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Balti-

more: Williams and Wilkins; 1998. p. 297–316.

48. Lantos PL. Diagnostic criteria for corticobasal degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000; 69 (5):705–6.

49. Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2004; 17 (3):137–45.

50. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65 (12):1863–72.

51. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17 (5):867–76.

52. Rush AJ. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington: American Psychiatric Association; 2000.

53. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 1995; 4 (3):241–8.

54. Schädler S. Validierte deutsche Version des PDQ-39: Zusatzinformation zum Artikel „Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)“ von Stefan Schädler (*physiopraxis* 2/11); 2011. Available from: URL: <https://www.thieme-connect.com/media/physiopraxis/201102/supmat/supmat-10-1055-s-0031-1273183.pdf>.

55. Verband deutscher Rentenversicherungsträger. *Sozialmedizinische Begutachtung für die gesetzliche Rentenversicherung*. 6. völlig neu bearbeitete Auflage. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2003.

56. Habermann C, Wittmershaus C. *Ergotherapie im Arbeitsfeld Geriatrie*. Stuttgart: Thieme; 2005.

57. Wüllner U, Buhmann C, Hilker R, Hummel S, Korchounov A, Müller T et al. Therapie der Zukunft. *Aktuelle Neurologie* 2007; 34 Suppl 1:S18- S20.

58. Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A. *Das zweite StEx: Basiswissen klinische Medizin für Examen und Praxis*. 1. Auflage. Berlin: Springer- Verlag Berlin Heidelberg; 2004.

59. IMS Health. *IMS World Review Executive 2010: 20th Anniversary Edition*. London; 2010 [cited 2012 Jan 7]. Available from: URL: www.imshealth.com.

60. Krauss JK, Volkmann J. Tiefe Hirnstimulation. Darmstadt: Steinkopff; 2004.
61. Deuschl G, Nebel A. Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2008.
62. Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *The New England journal of medicine* 1997; 337 (12):847–9.
63. Keiner DR. Methodischer Vergleich von verschiedenen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität bei Osteoporose-Patienten [Humboldt-Universität Berlin, Dissertation]. 1. Auflage. Göttingen: Cuvillier; 2006.
64. Ceballos-Baumann AO, Conrad B, Abele M. Bewegungsstörungen. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.
65. Addy C, Assaid C, Hreniuk D, Stroh M, Xu Y, Herring WJ et al. Single-dose administration of MK-0657, an NR2B-selective NMDA antagonist, does not result in clinically meaningful improvement in motor function in patients with moderate Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology* 2009; 49 (7):856–64.
66. Allain H, Destée A, Petit H, Patay M, Schück S, Bentué-Ferrer D et al. Five-year follow-up of early lisuride and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in de novo Parkinson's disease. The French Lisuride Study Group. *European neurology* 2000; 44 (1):22–30.
67. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Maho P, Sastre F, Bello J. Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2003; 23 (5):509–13.
68. Bara-Jimenez W, Bibbiani F, Morris MJ, Dimitrova T, Sherzai A, Mouradian MM et al. Effects of serotonin 5-HT1A agonist in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20 (8):932–6.
69. Bara-Jimenez W, Dimitrova T, Sherzai A, Favit A, Mouradian MM, Chase TN. Effect of monoamine reuptake inhibitor NS 2330 in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19 (10):1183–6.
70. Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, Favit A, Bibbiani F, Gillespie M et al. Adenosine A (2A) receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61 (3):293–6.
71. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagù S et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology* 1999; 53 (3):573–9.
72. Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z. Sumanitrole versus placebo or ropinirole for

the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (4):483–9.

73. Battistin L, Bardin PG, Ferro-Milone F, Ravenna C, Toso V, Reboldi G. Alpha-dihydroergocryptine in Parkinson's disease: a multicentre randomized double blind parallel group study. *Acta neurologica Scandinavica* 1999; 99 (1):36–42.

74. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F, Mailland F, Parnetti L. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta neurologica Scandinavica* 2000; 101 (6):372–80.

75. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 (5):616–23.

76. Blanchet PJ, Fang J, Hyland K, Arnold LA, Mouradian MM, Chase TN. Short-term effects of high-dose 17beta-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. *Neurology* 1999; 53 (1):91–5.

77. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS drugs* 2004; 18 (11).

78. Bronzova J, Sampaio C, Hauser RA, Lang AE, Rascol O, Theeuwes A et al. Double-blind study of pramipexole, a new partial dopamine agonist, in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (6):738–46.

79. Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, Widner H, Ostergaard K, Holopainen A. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *European neurology* 2005; 53 (4):197–202.

80. Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003; 74 (8):1071–9.

81. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc J, Stocchi F. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-

- dopa. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2002; 109 (4):489–502.
82. Brusa L, Bassi A, Lunardi G, Fedele E, Peppe A, Stefani A et al. Delayed administration may improve entacapone effects in parkinsonian patients non-responding to the drug. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2004; 11 (9):593–606.
83. Brusa L, Bassi A, Stefani A, Pierantozzi M, Peppe A, Caramia MD et al. Pramipexole in comparison to l-dopa: a neuropsychological study. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2003; 110 (4):373–80.
84. Brusa L, Pierantozzi M, Bassi A, Fedele E, Lunardi G, Giacomini P et al. Temporal administration of entacapone with slow release L-dopa: pharmacokinetic profile and clinical outcome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2004; 25 (2):53–6.
85. Brusa L, Tiraboschi P, Koch G, Peppe A, Pierantozzi M, Ruggieri S et al. Pergolide effect on cognitive functions in early-mild Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2005; 112 (2):231–7.
86. Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, Merello M, Williams A, Lamberti P et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 (4):500–9.
87. Chan PLS, Nutt JG, Holford NHG. Levodopa slows progression of Parkinson's disease: external validation by clinical trial simulation. *Pharmaceutical research* 2007; 24 (4):791–802.
88. Chong DJ, Suchowersky O, Szumlanski C, Weinshilboum RM, Brant R, Campbell NR. The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology* 2000; 23 (3):143–8.
89. Clarke CE, Cooper JA, Holdich TA. A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose tolerability and safety study of remacemide as adjuvant therapy in Parkinson's disease with response fluctuations. *Clinical neuropharmacology* 2001; 24 (3):133–8.
90. Costa A, Peppe A, Brusa L, Caltagirone C, Gatto I, Carlesimo GA. Levodopa improves time-based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008; 14 (4):601–10.

91. Descombes S, Bonnet AM, Gasser UE, Thalamas C, Dingemans J, Arnulf I et al. Dual-release formulation, a novel principle in L-dopa treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56 (9):1239–42.
92. Destée A, Rérat K, Bourdeix I. Is there a difference between levodopa/ dopa-decarboxylase inhibitor and entacapone and levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor dose fractionation strategies in Parkinson's disease patients experiencing symptom re-emergence due to wearing-off? The Honeymoon Study. *European neurology* 2009; 61 (2):69–75.
93. Deuschl G, Vaitkus A, Fox G, Roscher T, Schremmer D, Gordin A. Efficacy and tolerability of Entacapone versus Cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (11):1550–5.
94. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Archives of neurology* 2001; 58 (9):1385–92.
95. Dewey RB, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. A double-blind, placebo-controlled study of intranasal apomorphine spray as a rescue agent for off-states in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1998; 13 (5):782–7.
96. Djaldetti R, Inzelberg R, Giladi N, Korczyn AD, Peretz-Aharon Y, Rabey MJ et al. Oral solution of levodopa ethylester for treatment of response fluctuations in patients with advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17 (2):297–302.
97. Ebersbach G, Stöck M, Müller J, Wenning G, Wissel J, Poewe W. Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1999; 14 (6):1011–3.
98. Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. Tolcapone Study Group. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1999; 14 (1):38–44.
99. Eggert K, Squillacote D, Barone P, Dodel R, Katzenschlager R, Emre M et al. Safety and efficacy of perampanel in advanced Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (7):896–905.
100. Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone

switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (1):14–9.

101. Evans AH, Lawrence AD, Lees AJ. Changes in psychomotor effects of L-dopa and methylphenidate after sustained dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009; 80 (3):267–72.

102. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2004; 351 (24):2498–508.

103. Fernandez HH, Greeley DR, Zweig RM, Wojcieszek J, Mori A, Sussman NM. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: results of the 6002-US-051 trial. *Parkinsonism & related disorders* 2010; 16 (1):16–20.

104. Fénelon G, Giménez-Roldán S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2003; 110 (3):239–51.

105. Fung VSC, Herawati L, Wan Y. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24 (1):25–31.

106. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AHV. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (16):2398–404.

107. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999; 52 (6):1227–9.

108. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54 (3):710–4.

109. Grosset K, Grosset D, Lees A. Trial of subtherapeutic pergolide in de novo Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20 (3):363–6.

110. Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, Pavel M, Nutt JG. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Archives of neurology* 2008; 65 (2):193–8.

111. Hanna PA, Ratkos L, Ondo WG, Jankovic J. Switching from pergolide to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2001; 108 (1):63–70.
112. Hauser RA, Cantillon M, Pourcher E, Micheli F, Mok V, Onofrij M et al. Preladenant in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet neurology* 2011; 10 (3):221–9.
113. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Randomized trial of the adenosine A (2A) receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61 (3):297–303.
114. Hauser RA, Koller WC, Hubble JP, Malapira T, Busenbark K, Olanow CW. Time course of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa/carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2000; 15 (3):485–9.
115. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzner-Attas CJ. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24 (4):564–73.
116. Hauser RA, Lyons KE, McClain T, Carter S, Perlmutter D. Randomized, double-blind, pilot evaluation of intravenous glutathione in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24 (7):979–83.
117. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009; 24 (4):541–50.
118. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (16):2409–17.
119. Hauser RA, Salin L, Juhel N, Konyago VL. Randomized trial of the triple monoamine reuptake inhibitor NS 2330 (tesofensine) in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (3):359–65.
120. Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23 (15):2177–85.

121. Heikkinen H, Nutt JG, LeWitt PA, Koller WC, Gordin A. The effects of different repeated doses of entacapone on the pharmacokinetics of L-Dopa and on the clinical response to L-Dopa in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology* 2001; 24 (3):150–7.
122. Hinson VK, Goetz CG, Leurgans S, Fan W, Nguyen T, Hsu A. Reducing dosing frequency of carbidopa/levodopa: double-blind crossover study comparing twice-daily bilayer formulation of carbidopa/levodopa (IPX054) versus 4 daily doses of standard carbidopa/levodopa in stable Parkinson disease patients. *Clinical neuropharmacology*; 32 (4):189–92.
123. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of neurology* 2004; 61 (7):1044–53.
124. Hutton JT, Metman LV, Chase TN, Juncos JL, Koller WC, Pahwa R et al. Transdermal dopaminergic D (2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16 (3):459–63.
125. Im J, Ha J, Cho I, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *Journal of neurology* 2003; 250 (1):90–6.
126. Jankovic J, Hunter C. A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2002; 8 (4):271–6.
127. Jorga KM, Davis TL, Kurth MC, Saint-Hilaire MH, LeWitt PA, Fotteler B et al. Clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic effects of tolcapone withdrawal in levodopa-treated patients with parkinsonism. *Clinical neuropharmacology* 2000; 23 (2):98–105.
128. Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, Watt H et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004; 75 (12):1672–7.
129. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71 (7):474–80.
130. Koller W, Lees A, Doder M, Hely M. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16 (5):858–66.

131. Korchounov A, Bogomazov G. Employment, medical absenteeism, and disability perception in Parkinson's disease: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study of entacapone adjunctive therapy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 (12):2220–4.
132. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology* 1999; 53 (2):364–70.
133. Kristiansen IS, Bingefors K, Nyholm D, Isacson D. Short-term cost and health consequences of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease in Sweden: an exploratory study. *Applied health economics and health policy* 2009; 7 (3):167–80.
134. Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Gironell A et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2000; 15 (4):613–26.
135. Kulisevsky J, López-Villegas D, García-Sánchez C, Barbanoj M, Gironell A, Pascual-Sedano B. A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clinical neuropharmacology* 1998; 21 (6):358–62.
136. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M, Gironell A, Pagonabarraga J, García-Sánchez C. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (1):62–7.
137. LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Annals of neurology* 2008; 63 (3):295–302.
138. Lee MS, Kim HS, Cho EK, Lim JH, Rinne JO. COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58 (4):564–7.
139. Lew MF, Hauser RA, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Goren T et al. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *The International journal of neuroscience* 2010; 120 (6):404–8.
140. Lew MF, Pahwa R, Leehey M, Bertoni J, Kricorian G. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of 'off' episodes in patients with Parkinson's disease. *Current medical research and*

opinion 2007; 23 (4):741–50.

141. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S et al. A multi-center trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998; 51 (4):1057–62.

142. Linazasoro G, Kulisevsky J, Hernández B. Should levodopa dose be reduced when switched to stalevo? *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2008; 15 (3):257–61.

143. Lyytinen J, Kaakkola S, Gordin A, Kultalahti E, Teräväinen H, Sovijärvi A. The effect of COMT inhibition with entacapone on cardiorespiratory responses to exercise in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2002; 8 (5):349–55.

144. Malsch U, Bliesath H, Böther K, Ramm H, Lühmann R. [Monotherapy of Parkinson's disease with budipine. A double blind comparison with amantadine]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2001; 69 (2):86–9.

145. Medeiros CAM, Carvalhedeo Bruin PF de, Lopes LA, Magalhães MC, Lourdes Seabra M de, Bruin VMS de. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Journal of neurology* 2007; 254 (4):459–64.

146. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Leiguarda R. Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: a double-blind crossover randomized study. *Clinical neuropharmacology* 1999; 22 (5):273–6.

147. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (13):1860–5.

148. Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, Kuno S, Yamamoto M. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (10):1437–43.

149. Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (1):75–80.

150. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*

der Society 2003; 18 (10):1149–56.

151. Montastruc JL, Ziegler M, Rascol O, Malbezin M. A randomized, double-blind study of a skin patch of a dopaminergic agonist, piribedil, in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1999; 14 (2):336–41.

152. Morgan JC, Sethi KD. Rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports* 2004; 4 (4):273–4.

153. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20 (5):602–10.

154. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68 (1):45–50.

155. Müller T, Ander L, Kolf K, Woitalla D, Muhlack S. Comparison of 200 mg retarded release levodopa/carbidopa - with 150 mg levodopa/carbidopa/entacapone application: pharmacokinetics and efficacy in patients with Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* 2007; 114 (11):1457–62.

156. Müller T, Büttner T, Gholipour AF, Kuhn W. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 2003; 341 (3):201–4.

157. Müller T, Kuhn W, Przuntek H. Efficacy of budipine and placebo in untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2005; 112 (8):1015–23.

158. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, Pearce RKB, Bain PG. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003; 18 (2):176–80.

159. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, Pearce RKB, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003; 18 (11):1324–31.

160. Navan P, Findley LJ, Undy MB, Pearce RKB, Bain PG. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2005; 12 (1):1–8.

161. NINDS NET-PD Investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68 (1):20–8.
162. NINDS NET-PD Investigators. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66 (5):664–71.
163. Noyes K, Dick AW, Holloway RG. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized clinical-economic trial. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*; 24 (5):472–85.
164. Noyes K, Dick AW, Holloway RG. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 9 (1):28–38.
165. Nutt JG, Carter JH, Carlson NE. Effects of methylphenidate on response to oral levodopa: a double-blind clinical trial. *Archives of neurology* 2007; 64 (3):319–23.
166. Nutt JG, Gunzler SA, Kirchoff T, Hogarth P, Weaver JL, Krams M et al. Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101,606, on dyskinesia and Parkinsonism. *Neurology* 2008; 23 (13):1860–6.
167. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clinical neuropharmacology* 2003; 26 (3):156–63.
168. Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. *Acta neurologica Scandinavica* 2009; 119 (5):345–8.
169. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64 (2):216–23.
170. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 (3):343–53.
171. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Archives of neurology* 2004; 61 (10):1563–8.
172. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *The New England journal of*

medicine 2009; 361 (13):1268–78.

173. Olanow CW, Schapira AHV, LeWitt PA, Kieburtz K, Sauer D, Olivieri G et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet neurology* 2006; 5 (12):1013–20.

174. Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, Lai D. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism & related disorders* 2011; 17 (3):156–9.

175. Ondo WG, Silay YS. Intravenous flumazenil for Parkinson's disease: a single dose, double blind, placebo controlled, cross-over trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 (10):1614–7.

176. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *Journal of the neurological sciences* 2007; 258 (1-2):137–43.

177. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Archives of neurology* 2002; 59 (12):1937–43.

178. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Archives of neurology* 2003; 60 (12):1721–8.

179. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Archives of neurology* 2004; 61 (4):561–6.

180. Parkinson Study Group. A multicenter randomized controlled trial of remacemide hydrochloride as monotherapy for PD. *Neurology* 2000; 54 (8):1583–8.

181. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Archives of neurology* 2005; 62 (2):241–8.

182. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clinical neuropharmacology* 2000; 23 (1):34–44.

183. Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clinical neuropharmacology*; 30 (2):72–85.

184. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000; 284 (15):1931–8.

185. Parkinson Study Group. The safety and tolerability of a mixed lineage kinase inhib-

itor (CEP-1347) in PD. *Neurology* 2004; 62 (2):330–2.

186. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Archives of neurology* 2009; 66 (5):563–70.

187. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69 (15):1480–90.

188. Pascual-Sedano B, Kulisevsky J, Barbanoj M, García-Sánchez C, Campolongo A, Gironell A et al. Levodopa and executive performance in Parkinson's disease: a randomized study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008; 14 (5):832–41.

189. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL, Bottini PB, Sherry JH. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2007; 13 (2):93–100.

190. Piccini P, Brooks DJ, Korpela K, Pavese N, Karlsson M, Gordin A. The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000; 68 (5):589–94.

191. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999; 66 (4):436–41.

192. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti E, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celemen study). *Acta neurologica Scandinavica* 2002; 105 (4):245–55.

193. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2007; 6 (6):513–20.

194. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002; 72 (6):713–20.

195. Pöppperl G, Tatsch K, Ruzicka E, Storch A, Gasser T, Schwarz J. Comparison of alpha-dihydroergocryptine and levodopa monotherapy in Parkinson's disease: assessment

of changes in DAT binding with [123I]IPT SPECT. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2004; 111 (8):1041–52.

196. Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, Kraus PH, Krauseneck P, Pergande G et al. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early Parkinsonian patients treated with levodopa. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 1999; 6 (2):141–50.

197. Putzki N, Maschke M, Drepper J, Diener H, Timmann D. Effect of functional NMDA-antagonist flupirtine on automatic postural responses in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2002; 249 (7):824–8.

198. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clinical neuropharmacology* 2000; 23 (6):324–30.

199. Rakshi JS, Pavese N, Uema T, Ito K, Morrish PK, Bailey DL et al. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an 18F-dopa PET study. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 2002; 109 (12):1433–43.

200. Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. The SSRI, citalopram, improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Clinical neuropharmacology* 2002; 25 (1):21–4.

201. Rascol O, Azulay J, Blin O, Bonnet A, Brefel-Courbon C, Césaro P et al. Orodispersible sublingual piribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (3):368–76.

202. Rascol O, Blin O, Thalamas C, Descombes S, Soubrouillard C, Azulay P et al. ABT-431, a D1 receptor agonist prodrug, has efficacy in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1999; 45 (6):736–41.

203. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365 (9463):947–54.

204. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21 (12):2110–5.

205. Reardon KA, Mendelsohn FA, Chai SY, Horne MK. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease. *Australian and New Zealand journal of medicine* 2000; 30 (1):48–53.
206. Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta neurologica Scandinavica* 2005; 111 (1):21–8.
207. Reichmann H, Lachenmayer L. [1st long-term double-blind study of effectiveness and dyskinesia prevention of ropinirol]. *Der Nervenarzt* 2000; 71 (12):1012–4.
208. Rektor I, Babic T, Boothmann B, Polivka J, Boroojerdi B, Randerath O. High doses of rotigotine transdermal patch: results of an open-label, dose-escalation trial in patients with advanced-stage, idiopathic Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology*; 32 (4):193–8.
209. Rektorová I, Rektor I, Bares M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová Z et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2003; 10 (4):399–406.
210. Ries V, Selzer R, Eichhorn T, Oertel WH, Eggert K. Replacing a dopamine agonist by the COMT-inhibitor tolcapone as an adjunct to L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group study. *Clinical neuropharmacology* 2010; 33 (3):142–50.
211. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Nomecomt Study Group. Neurology* 1998; 51 (5):1309–14.
212. Schapira AHV, Albrecht S, Barone P, Comella CL, McDermott MP, Mizuno Y et al. Rationale for delayed-start study of pramipexole in Parkinson's disease: the PROUD study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (11):1627–32.
213. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K et al. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71 (7):481–5.
214. Schneider JS, Sendek S, Daskalakis C, Cambi F. GM1 ganglioside in Parkinson's disease: Results of a five year open study. *Journal of the neurological sciences* 2010; 292 (1-2):45–51.
215. Scholtissen B, Verhey FRJ, Adam JJ, Prickaerts J, Leentjens AFG. Effects of acute

- tryptophan depletion on cognition, memory and motor performance in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2006; 248 (1-2):259–65.
216. Schrag A, Keens J, Warner J. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2002; 9 (3):253–7.
217. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, Lang A, Langston JW, LeWitt P et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Annals of neurology* 2002; 51 (5):604–12.
218. Shoulson I, Penney J, McDermott M, Schwid S, Kayson E, Chase T et al. A randomized, controlled trial of remacemide for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56 (4):455–62.
219. Simon N, Micallef J, Reynier J, Lesourd M, Witjas T, Alicherif A et al. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20 (7):803–9.
220. Singer C, Lamb J, Ellis A, Layton G. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22 (4):476–82.
221. Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, Frampton CM, O'Sullivan JD, Fung V et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (11):1670–4.
222. Stacy M, Silver D, Mendis T, Sutton J, Mori A, Chaikin P et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70 (23):2233–40.
223. Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19 (8):916–23.
224. Stocchi F, Arnold G, Onofrij M, Kwiecinski H, Szczudlik A, Thomas A et al. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. *Neurology* 2004; 63 (4):746–8.

225. Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Bolner A, Caraceni T. Entacapone improves the pharmacokinetic and therapeutic response of controlled release levodopa/carbidopa in Parkinson's patients. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2004; 111 (2):173–80.
226. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Current medical research and opinion* 2008; 24 (10):2883–95.
227. Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2002; 125 (Pt 9):2058–66.
228. Stocchi F, Zappia M, Dall'Armi V, Kulisevsky J, Lamberti P, Obeso JA. Mel-levodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (12):1881–7.
229. Storch A, Jost WH, Vieregge P, Spiegel J, Greulich W, Durner J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q (10) in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2007; 64 (7):938–44.
230. Strijks E, Kremer JA, Horstink MW. Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women. *Clinical neuropharmacology* 1999; 22 (2):93–7.
231. Suchowersky O, Bailey P, Pourcher E, Bulger L, Facciponte G. Comparison of two dosages of tolcapone added to levodopa in nonfluctuating patients with PD. *Clinical neuropharmacology* 2001; 24 (4):214–20.
232. Tan EK, Ratnagopal P, Han SY, Wong MC. Piribedil and bromocriptine in Parkinson's disease: a single-blind crossover study. *Acta neurologica Scandinavica* 2003; 107 (3):202–6.
233. Thomas A, Bonanni L, Di Iorio A, Varanese S, Anzellotti F, D'Andreagiovanni A et al. End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2006; 253 (12):1633–9.
234. Tsang KL, Ho SL, Lo SK. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 2000; 54 (12):2292–8.
235. Tse W, Frisina PG, Hälbig TD, Gracies J, Liang L, Tarshish C et al. The effects of withdrawal of dopaminergic medication in nursing home patients with advanced parkinsonism. *Journal of the American Medical Directors Association* 2008; 9 (9):670–5.

236. Valdeoriola F, Cobaleda S, Lahuerta J. A multicentre retrospective study of the clinical use of ropinirole in the treatment of Parkinson's disease: the ROPI-PARK study. *Clinical neurology and neurosurgery* 2009; 111 (9):742–7.
237. van Blercom N, Lasa A, Verger K, Masramón X, Sastre VM, Linazasoro G. Effects of gabapentin on the motor response to levodopa: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with complicated Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology* 2004; 27 (3):124–8.
238. Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2001; 57 (6):1032–5.
239. Villafane G, Cesaro P, Rialland A, Baloul S, Azimi S, Bourdet C et al. Chronic high dose transdermal nicotine in Parkinson's disease: an open trial. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2007; 14(12):1313–6.
240. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertonni JM. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004; 19 (4):426–32.
241. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68 (4):272–6.
242. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, Sethi K, Stern M, Hauser RA et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25 (7):858–66.
243. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Annals of neurology* 2003; 54 (1):93–101.
244. Wong KS, Lu C, Shan D, Yang C, Tsoi TH, Mok V. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2003; 216 (1):81–7.
245. Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement*

Disorder Society 2003; 18 (4):418–25

246. Waffenschmidt S, Hausner E, Janzen T, Kaiser T. Assessing the completeness of systematic via the “related articles” function and/or a simple structured Boolean search in Pubmed – a pilot study. *Journal of the Medical Library Association* 2009, 97 (1):21-29