

*AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. ULRICH BOGDAHN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

RESTRIKTIVE VALVULOPATHIE  
IM RAHMEN EINER BEHANDLUNG  
MIT DOPAMINAGONISTEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
*Perry Schuster*

2010



*AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. ULRICH BOGDAHN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

RESTRIKTIVE VALVULOPATHIE  
IM RAHMEN EINER BEHANDLUNG  
MIT DOPAMINAGONISTEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
*Perry Schuster*

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Beate Winner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Luchner
Tag der mündlichen Prüfung:	14.10.2010

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
1 Einleitung .....	1
1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1 Historie und Definition.....	1
1.1.2 Pathogenese und Klinik .....	3
1.2 Therapie mit Dopaminagonisten .....	8
1.3 Herzklappenerkrankungen .....	13
1.3.1 Definition erworbener Herzklappenerkrankungen .....	13
1.3.2 Arten der Herzklappenerkrankungen .....	14
1.4 Fragestellung .....	17
2. Material und Methoden .....	18
2.1 Patientenpopulation .....	18
2.2 Echokardiographische Evaluation.....	19
2.3 Statistische Analyse.....	22
3. Ergebnisse .....	23
3.1 Patientencharakteristika.....	23
3.2 Herzklappenveränderungen bei der Behandlung mit Dopamin- agonisten .....	26
4. Diskussion.....	34
4.1 Ergot-Dopaminagonisten .....	34
4.1.1 Allgemeiner Studienvergleich.....	34
4.1.2 Patientencharakteristika der Ergot-Dopaminagonisten .....	38
4.1.3 Herzklappenerkrankungen der Ergot-Dopaminagonisten .....	40

4.2 Non-Ergot-Dopaminagonisten.....	43
4.2.1 Allgemeiner Studienvergleich der Non-Ergot-Dopaminagonisten ....	43
4.2.2 Patientencharakteristika der Non-Ergot-Dopaminagonisten .....	45
4.2.3 Herzklappenerkrankungen der Non-Ergot-Dopaminagonisten.....	47
4.3 Zusammenfassung der Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	48
5. Zusammenfassung .....	50
6. Literaturverzeichnis.....	52
Danksagung.....	70

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Abbildung des Ultraschallgeräts Acuson Sequoia der Firma Siemens.....	19
Abbildung 2: Häufigkeit des Auftretens einer restriktiven Vavulopathie bei Patienten die (von links nach rechts) mit Pergolid, Cabergolin, Ropinirol, Pramipexol bzw. L-Dopa behandelt wurden. ....	27
Abbildung 3: Kumulativdosis der Pergolidgruppe und der Cabergolin- gruppe im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie.....	28
Abbildung 4: Expositionsdauer der Pergolidgruppe und der Caber- golingruppe im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie.....	29
Abbildung 5: Patientenalter der Pergolidgruppe und der Cabergolin- gruppe im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie.....	30
Abbildung 6: Anteil der betroffenen Herzklappen in den untersuchten Patientengruppen.....	31
Abbildung 7: Verteilung des Schweregrades der Herzklappenin- suffizienzen in den untersuchten Patientengruppen. ....	33



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parkinson assoziierte Gene (PARK) .....	7
Tabelle 2: Dopaminagonisten mit Handelsnamen, Dosierungsbereich und Applikationsart .....	9
Tabelle 3: Rezeptorbindungseigenschaften oral verabreichter Dopaminagonisten (nach Perachon et al., 1999) .....	10
Tabelle 4: Pharmakokinetik oral verabreichter Dopaminagonisten.....	12
Tabelle 5: Valvulopathien ausgewählter Dopaminagonisten. ....	16
Tabelle 6: Patientencharakteristika.....	23
Tabelle 7: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen bzw. Vorerkrankungen der Patienten der einzelnen Studiengruppen im Vergleich zum Auftreten einer restriktiven Valvulopathie.....	32
Tabelle 8: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Pergolidstudien.....	36
Tabelle 9: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Cabergolinstudien.....	37
Tabelle 10: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Pergolidstudien.....	38
Tabelle 11: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Cabergolinstudien.....	40

Tabelle 12: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Pramipexolstudien. ....	44
Tabelle 13: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Ropinirolstudien. ....	45
Tabelle 14: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Pramipexolstudien. ....	46
Tabelle 15: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Ropinirolstudien. ....	47

## **1 Einleitung**

### **1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom**

#### **1.1.1 Historie und Definition**

Das Parkinson-Syndrom wurde nach dem Londoner Arzt Dr. James Parkinson (1755-1824) benannt, der im Jahre 1817 in seiner Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ erstmals kasuistisch die hypokinetische Symptomatik dieser Krankheit zusammenfasste und als ein einheitliches Krankheitsbild beschrieb (Parkinson, 1817).

Im 19. Jahrhundert beschrieb Brissaud einen möglichen Zusammenhang zwischen dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) und der Substantia nigra (SN). 1913 entdeckte der Anatom Lewy im Mittelhirn verstorbener Parkinson-Patienten die nach ihm benannten hyalinen Einschlusskörperchen, die Lewy-Körperchen (Lewy, 1913). Trétiakoff beschrieb bei Patienten mit Parkinson-Syndrom eine Degeneration der Substantia nigra als zentrales pathomorphologisches Substrat der Erkrankung (Trétiakoff, 1919).

Carlsson et al. untersuchten 1957 die Rolle des Dopamins und konnten zeigen, dass der Neurotransmitter der nigrostriatalen Neurone Dopamin-Rezeptoren im Putamen und im Nucleus Caudatus stimuliert (Carlsson et al., 1957).

Die Entdeckung des Dopamindefizits im Striatum und der SN bei verstorbenen Parkinsonpatienten durch Ehringer und Hornykiewicz im Jahre 1960, führte zur Anwendung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) als Therapiegrundlage (Ehringer und Hornykiewicz, 1960; Barbeau et al., 1962).

Die motorischen Kardinalsymptome des IPS sind Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität. Den motorischen Symptomen liegt neuropathologisch eine Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNc) des Mittelhirnes zu Grunde, die zu einem Dopaminmangel im Striatum führt.

Das IPS wird unterschieden von anderen Formen des Parkinsonsyndroms, so zum Beispiel den

- atypischen Parkinson-Syndromen, die klinisch schlecht auf L-Dopa ansprechen. Dazu gehören zum Beispiel die Multisystematrophie (MSA) mit ihren neuropathognomonischen glialen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen (GCI), die sich aus filamentösem alpha-Synuclein zusammensetzen oder die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) - auch Parkinson-Plus-Syndrome genannt.
- sekundären Parkinson-Syndromen im Rahmen von anderen Erkrankungen des Gehirns, vorkommend beispielsweise bei zerebraler Mikroangiopathie oder Hydrocephalus (Masuhr et Neumann, 1998; Schneider et Baas, 1997).

Das IPS gehört zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems und ist nach dem Morbus Alzheimer die zweit häufigste neurodegenerative Erkrankung (McDonald et al., 2003). Das Manifestationsalter liegt zwischen 50 und 79 Jahren, mit einem mittleren Alter bei Krankheitsbeginn zwischen 58 und 62 Jahren, wobei Frauen und Männer annähernd gleich häufig betroffen sind (Müller, 2002).

Bei einer Prävalenz von 0,1-0,2% sind in Deutschland gegenwärtig etwa 250.000 - 400.000 Menschen an einem IPS erkrankt (von Camphausen et al., 2005). Die Prävalenz scheint in Nordeuropa und Nordamerika am

Höchsten und in Südeuropa, Afrika und Asien am Niedrigsten zu sein (Zhang et al. 1993). Voneinander abweichende Erhebungsmethoden zwischen dem IPS und den atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen lassen allerdings Zweifel an der Vergleichbarkeit der verschiedenen epidemiologischen Studien zu (von Camphausen et al., 2005). Auf Grund der zunehmenden Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern ist in Zukunft mit einer steigenden Inzidenz der Erkrankung zu rechnen (Janca, 2002).

Trotz Einführung der Therapie mit L-Dopa und der damit verbundenen steigenden Lebenserwartung der betroffenen Patienten ist die Überlebenszeit von IPS Patienten gegenüber gleichaltrigen Kontrollpersonen signifikant vermindert (D'Amelio et al., 2006). Diese Beobachtung wurde auch durch Untersuchungen an IPS Patienten in Grossbritannien bestätigt (Ishihara et al., 2007). Weitere Studien berichteten jedoch von keinem signifikanten Unterschied der Lebenserwartungen von IPS Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen in Norwegen, wenn auch in diesem Zusammenhang angemerkt werden muss, dass die letzten Jahre von IPS Patienten von Demenz geprägt sind (Buter et al., 2008),

### **1.1.2 Pathogenese und Klinik**

Neuropathologisch ist das IPS gekennzeichnet durch eine selektive Neurodegeneration mit Verlust von Nervenzellen sowie pathologischen Veränderungen des Zytoskeletts, die sich durch das Auftreten von eosinophilen konzentrischen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, den Lewy-Körperchen, äußern (Wakabayashi et al., 2007). Die motorischen Defizite sind im Wesentlichen auf den Verlust der dopaminergen melaninhaltigen Zellen der SNc zurückzuführen. Neben der Degeneration dopaminergener Neurone der SNc, kommt es zusätzlich zu einer Degeneration noradrenerger Neurone des Locus coeruleus, serotoninerger Neurone der Nuclei Raphe und cholinergener Neurone des Nucleus basalis Meynert, sowie zum Verlust von

Neuronen des dorsalen Nucleus Vagus, des Nucleus pedunculopontinus und des Bulbus olfactorius. In späteren Stadien sind auch der Cortex cerebri und die peripheren sympathischen Ganglien betroffen (Brooks, 2007). Auch außerhalb der SNc befinden sich dopaminerge Neurone, die jedoch weniger suszeptibel für IPS typische Veränderungen sind.

Die Hauptbestandteile der Lewy-Körperchen sind die Proteine Ubiquitin und  $\alpha$ -Synuclein (Cookson und van der Brug, 2008). Das Auftreten der Lewy-Körperchen ist nicht spezifisch für das IPS, sondern wird auch bei anderen degenerativen Erkrankungen, wie der MSA und der Lewy Body Demenz (Goedert und Spillantini, 1998) gefunden.

Die Ursache des IPS ist weitgehend ungeklärt. Es konnten verschiedene Risikofaktoren definiert werden. Steigendes Alter ist als größter Risikofaktor für die Entwicklung des IPS anzusehen. Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Patientenalter immer mehr Neurone im ZNS untergehen, somit auch in der SN. Dabei handelt es sich jedoch nicht ausschließlich um dopaminerge Neurone der SNc. McGeer konnte zeigen, dass mit steigendem Alter die Tyrosinhydroxylase-Aktivität als limitierender Faktor bei der Umwandlung von Tyrosin zu Dopamin vermindert ist, wodurch Dopamin in geringerer Konzentration zur Verfügung steht (McGeer, 1971).

Eine weitere Hypothese stützt sich auf das Modell des oxidativen Stresses. Dieser kann zu einer zellulären Schädigung in Form eines dopaminergen Zellunterganges führen. Die relativ reaktionsarmen freien Radikale NO und  $O_2$  können sich zu der höchst reaktiven Nitrogenverbindung Peroxynitrit (ONOO-) verbinden, die einen oxidativen Schaden der Tyrosinhydroxylase (Ara et al., 1998) und dem  $\alpha$ -Synuclein (Przedborski et al., 2001) bewirken kann. Die Peroxynitrit-abhängige nitrative Modifikation der Tyrosinhydroxylase ist mit einer verminderten Enzymaktivität assoziiert (Ara et al., 1998; Ischiropoulos, 2003). Der Eisengehalt ist in der SNc von Parkinsonpatienten

ten deutlich erhöht (Hirsch, 2006). Auf Grund dieser Tatsache könnte ein entscheidender Anteil der hoch reaktiven Hydroxylradikale (OH) im Rahmen einer Superoxid-unterstützten Fentonreaktion zwischen Hydrogenperoxid und dem freien Eisenkatalysator beruhen. Nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ), deren Konzentration beim IPS ebenfalls erhöht sind (Qureshi et al., 1995), können durch die Myeloperoxidase (MPO) in reaktive ( $\text{NO}_2^-$ -freie Radikale oxidiert werden, die eine Proteinnitrosylierung bewirken können (van der Vliet et al., 1997). Zudem kommt es im Rahmen des IPS zu einer toxischen oxidativen Umgebung durch dopaminergen Neuronen benachbarten aktivierten Gliazellen (Choi et al., 2005). Dabei kann ein selektiver Mangel an Komplex-I-Aktivität (NADH-Ubiquinonreduktase) in den melaninhaltigen Zellen der SNc beobachtet werden, der zu einer vermehrten Radikalbildung und zu einem insuffizienten Energiestoffwechsel der Zellen der SNc führt (Halliwell, 2006).

Die Schadenskaskade bei Komplex-I-Hemmung kann auch durch exogen verursachte Intoxikationen verursacht werden. Eine Gruppe amerikanischer Drogenabhängiger versuchte in den siebziger Jahren Heroin zu synthetisieren. Versehentlich produzierten sie das Neurotoxin 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,6-Tetrahydropyridin (MPTP). Durch den Konsum dieser Substanz kam es bei den Betroffenen zu einem schweren Parkinson-Syndrom (Davis et al., 1979).

Aus dieser Beobachtung entstand das experimentell angewandte MPTP-Modell, bei dem das MPTP in den Astrozyten mittels MAO-B über eine weitere Zwischenstufe in das eigentlich toxische 1-Methyl-4-Phenylpyridinium-Ion ( $\text{MPP}^+$ ) umgewandelt wird, und dann über den Dopamin-Transporter aktiv in die dopaminergen Neurone der SN gelangt. Durch die Anreicherung in den Mitochondrien kommt es zur Hemmung des Komplexes I der Atmungskette und damit zum Zelluntergang. Darüber hinaus hemmen sowohl MPTP als auch  $\text{MPP}^+$  die Tyrosinhydroxylase, das Schlüsselenzym

der Dopamin-Synthese (Beal, 1998; Jenner und Olanow 1996; Reichmann et al. 1998). Durch das MPTP-Modell konnte ein Zusammenhang mitochondrialer Stoffwechselstörungen mit dem Parkinson-Syndrom hergestellt werden, der schließlich zu der Hypothese des oxidativen Stresses weiterentwickelt wurde.

Als ein weiterer Auslöser des IPS wird die Exposition gegenüber Umwelttoxinen, beispielsweise Pestiziden, diskutiert (Dick et al., 2007).

Anhand epidemiologischer Studien wurde beobachtet, dass bei Familienangehörigen von Patienten mit IPS das Risiko doppelt so hoch ist, ebenfalls Symptome der Erkrankung zu entwickeln. Derzeit geht man davon aus, dass etwa 5-10% der Patienten mit IPS unter einer genetisch monogen determinierten Form des IPS leiden, während die Mehrzahl der Fälle polygenetisch determiniert ist. [Tabelle 1] illustriert die Parkinson assoziierten Gene (PARK), die das pathophysiologische Korrelat einer monogen determinierten Form des IPS darstellen.



*Tabelle 1: Parkinson assoziierte Gene (PARK).*

(AD = autosomal dominant; AR = autosomal rezessiv)

	<b>Vererblichkeit</b>	<b>Genort</b>	<b>Lewy Bodies</b>	<b>Gen</b>
Park 1	AD	4q21	+	$\alpha$ -Synuclein
Park 2	AR	6q25	-	Parkin
Park 3	AD	2p13	+	?
Park 4	AD	4q21	+	$\alpha$ -Synuclein
Park 5	AD	4p15	+	UCH-L1
Park 6	AR	Lp35	?	Pink-1
Park 7	AR	Lp36	?	DJ1
Park 8	AD	12p	+/-	LRRK2
Park 9	AR	—	?	?
Park 10	AR	lp32	?	USP24
Park 11		2q36–37	?	?
		1q21		GBA
FTDP 17		17q21		MAPT/tau
SCA2	AD	12q24		ATXN2/ataxin-2
SCA3	AD	14q24		ATXN3/ataxin-3
	?	2q22-23		NR4A2/Nurr1
		5q23		SNCA/P
		2p12-13		Omi/HtrA2

Eine genetische Disposition wird auch hinsichtlich des Bestehens mitochondrialer Anomalien für den bei IPS-Patienten beobachteten Komplex-I-Mangel der Atmungskette diskutiert (Schapira et al., 1998).

Die Ablagerung von intra- und extrazellulären Proteinaggregaten ist ein gemeinsames Charakteristikum vieler neurodegenerativer Erkrankungen. Einer Theorie zu Folge könnte durch ein vermehrtes Auftreten falsch gefalteter und zur Aggregation neigender Proteine der normale Ubiquitin-Proteasom-vermittelte Abbauweg überfordert werden. Lewy-Körperchen setzen sich zusammen aus Amyloid-ähnlichen Fibrillen aus einem 140kDa grossen Protein namens  $\alpha$ -Synuclein, dessen Oligomere und metabolische

Zwischenstufen eine entscheidende Rolle beim Untergang von Neuronen beim IPS zukommt (Ono et al., 2008).

Das klinische Bild beim IPS ist typischerweise gekennzeichnet durch die Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Brady-, Hypokinese und posturale Instabilität. In Abhängigkeit der Ausprägung der einzelnen Symptome unterscheidet man unterschiedliche Verlaufstypen: den tremordominanten Verlaufstyp (ca. 24%), den Äquivalenztyp (ca. 42%) und den akinetisch-rigiden Verlaufstyp (ca. 35%). Wahrscheinlich liegen diesen Subtypen unterschiedliche pathophysiologische Veränderungen in den Gehirnarealen zu Grunde (Wolters und Braak, 2006).

Die Erkrankung ist jedoch auch durch das Auftreten nicht-motorischer Symptome gekennzeichnet, die unter anderem die Hyposmie, autonome Dysfunktionen (z.B. die orthostatische Hypotension, Obstipation, Gastroparese, Blasenentleerungsstörung), Schlafstörungen und neuropsychiatrische Störungen wie Depression, Ängste und kognitive Defizite beinhalten (Proter et al., 2008; Caballol et al., 2007).

## **1.2 Therapie mit Dopaminagonisten**

Chemisch differenziert man zwei Gruppen von Dopaminagonisten (DA): Ergotalkaloide, zu denen insbesondere die Substanzen Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Bromocriptin und  $\alpha$ -Dihydroergocryptin gezählt werden sowie die Non-Ergotalkaloide Apomorphin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piri-bedil.

[Tabelle 2] gibt einen Überblick über die heute bekannten DA und die empfohlenen Dosierungen (Dietmaier und Laux, 2007).

*Tabelle 2: Dopaminagonisten mit Handelsnamen, Dosierungsbereich und Applikationsart*

Freiname	Handelsname	Dosierungsbereich	Applikationsart
a-Dihydroergocryptin	Almirid®, Cripar®	10-120mg/d	oral
Bromocriptin	Sormodren®	5-30mg/d einmal täglich	oral
Cabergolin	Cabaseril®, Cabaser®	2-6mg/d einmal täglich	oral
Lisurid	Dopergin®, Prolacam®	0,1-2 mg/d	oral, transdermal (Pflaster)
Pergolid	Parkotil®, Permax®	0,05-5mg/d	oral
Apomorphin	Apo-Go®	3-30mg/d	subkutan, sublingual, transnasal
Rotigotin	Neupro®	2-16mg/d	transdermal (Pflaster)
Ropinirol	Requip®, Adartrel®	0,75-24mg/d	oral
Pramipexol	Sifrol®, Daquiran®, Mirapexin®	0,264-3,3mg/d	oral
Piribedil	Clarium®	50-250mg/d	oral

Auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkung gegenüber der Adenylatcyclase werden Dopaminrezeptoren in D1- und D2-Subtypen eingeteilt. Die D1-Subtypen aktivieren die cAMP-Bildung, während die D2-Subtypen die cAMP-Bildung inhibieren (Yao et al., 2008).

Aktuell werden verschiedene DA in der Therapie des IPS eingesetzt. Bislang konnten mindestens 5 Rezeptorsubtypen der Dopaminrezeptoren beschrieben werden (D1-5). Die pharmakologische Einteilung erfolgt auf Grund der Struktur in zwei Hauptfamilien: Typ D1 (D1, D5) und D2 (D2-D4).

DA wirken vorwiegend auf D2-Rezeptoren. Die Zusammenhänge zwischen Rezeptorsubtyp, DA und klinischem Nutzen werden kontrovers diskutiert, ferner wirken manche DA auch auf andere Rezeptoren. [Tabelle 3] gibt einen Überblick über die Rezeptorbindungseigenschaften von oral verabreichten DA (Gerlach et al., 2000b).

*Tabelle 3: Rezeptorbindungseigenschaften oral verabreichter Dopaminagonisten (nach Perachon et al., 1999)*

**Legende:**             $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- adrenerge Rezeptorsubtypen  
                               $\beta$  - Rezeptoren  
                              D1-3 Dopaminrezeptorsubtypen  
                              5-HT serotoninerge Rezeptoren  
                              5-HT<sub>2B</sub> serotoninerger Rezeptorsubtyp

Freiname \ Agonist	stark	mittel	gering	Antagonist	Partialagonist
$\alpha$ -Dihydroergocryptin	D2		$\alpha$ 1, $\alpha$ 2, 5-HT <i>sehr gering: <math>\beta</math></i>		D1
Bromocriptin		D2	D3, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, 5-HT	D1	
Cabergolin	D2	D3	D1, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, 5-HT		
Lisurid	D2, D3			5-HT <sub>2B</sub>	D1, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, 5-HT
Pergolid	D2,D3	$\alpha$ 2	D1, $\beta$ , 5-HT		$\alpha$ 1
Ropinirol	D2	D3	D1, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, <i>sehr gering: 5-HT, <math>\beta</math></i>		
Pramipexol	D2,D3		$\alpha$ 2, <i>sehr gering: <math>\alpha</math>1, 5-HT, <math>\beta</math>, D1</i>		
Piribedil	D2, D3		D1, <i>sehr gering: 5-HT</i>	$\alpha$ 2, <i>sehr gering: <math>\alpha</math>1</i>	

DA können direkt dopaminerge Neurone stimulieren und sind nicht auf die vaskuläre Speicherung und metabolischen Enzyme in den nigrostriatalen dopaminergen Neuronen angewiesen (Gerlach et al. 2000b, 2003b). Tier-

experimentelle Befunde an Parkinson-Modellen haben gezeigt, dass der pharmakologische Effekt vor allem durch die Stimulation von postsynaptischen D<sub>2</sub>-Rezeptoren hervorgerufen wird (Vermeulen 1999). Dopaminrezeptoren stimulieren jedoch auch präsynaptisch lokalisierte Autorezeptoren, wodurch die Dopaminsynthese und die tonische postsynaptische Dopaminrezeptorstimulation vermindert werden. DA stimulieren postsynaptische Rezeptoren, selbst wenn nigrostriatale Neurone, wie beim IPS, bereits substantiell geschädigt sind. Insbesondere in der Therapie der Frühphase des IPS spielen Rezeptoragonisten eine wichtige Rolle, da durch ihren Einsatz die zu erwartenden motorischen Komplikationen der L-Dopa-Therapie hinausgezögert werden können (Montastruc et al., 1994). Langzeitstudien für die Agonisten Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol und Ropinirol unterstreichen die gute Verträglichkeit und Sicherheit dieser Pharmaka. (Reichmann 2000, Hubble 2002).

In einigen experimentellen Studien werden neuroprotektive Wirkungen sowie eine Steigerung der adulten Neurogenese durch DA gezeigt (Bonuccelli und Paves, 2007, Uberti et al., 2007, Winner et al., 2009). Nach Bonuccelli unterliegt der neuroprotektive Effekt der DA verschiedenen Faktoren. DA wirken zum einen als Antioxidanzien, freie Radikalfänger, Suppressor der Lipidperoxidation und Inhibitor der Apoptose von Neuronen. Uberti bestätigt den unabhängigen intrinsischen antioxidativen Effekt von DA. Winner berichtete, dass Pramipexol die adulte Neurogenese in der subventrikulären Zone von IPS Patienten stimuliert, indem es die Zellproliferation und das Zellüberleben von neu generierten Neuronen verstärkt.

Als zu Grunde liegende Mechanismen werden ein reduzierter Dopaminstoffwechsel, eine verminderte Autooxidation von Dopamin sowie deren biochemischen Eigenschaften als Radikalfänger beschrieben.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sowie die Bindungseigenschaften [Tabelle 3] der in der Parkinsontherapie angewandten DA sind sehr unterschiedlich.

[Tabelle 4] gibt einen Überblick über die Bioverfügbarkeit, die Plasmahalbwertszeit, die Elimination und die Plasmaproteinbindung oral verabreichter Dopaminagonisten (Dietmaier und Laux, 2007).

*Tabelle 4: Pharmakokinetik oral verabreichter Dopaminagonisten.*

	<b>Bioverfügbarkeit in %</b>	<b>Plasmahalbwerts- zeit</b>	<b>Elimination</b>	<b>Plasma-Eiweiß- Bindung in %</b>
α-Dihydroergocryptin	2,4	16	Leber	55
Bromocriptin	3	6	Leber	95
Cabergolin	<20	65	Leber	40
Lisurid	<20	2-3	Leber/Niere	70
Pergolid	gering	7-16	Leber/Niere	90
Ropinirol	50	6-9	Niere	10-40
Pramipexol	>90	8-12	Niere	<20

Die Ergotalalkaloidderivate Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Bromocriptin und α-Dihydroergocryptin haben typischerweise eine geringe Bioverfügbarkeit sowie eine niedrige Plasmahalbwertszeit. Eine Ausnahme ist dabei die Substanz Cabergolin mit einer Plasmahalbwertszeit von 65 Stunden (Högl et al., 2003). Auf Grund der niedrigen Plasmaproteinbindung ist bei den Medikamenten Ropinirol und Pramipexol keine Interaktion mit anderen Medikamenten zu erwarten. DA sind gut lipidlöslich, so dass davon ausgegangen werden kann, dass unabhängig von der Plasmahalbwertszeit genügend Wirkstoff im Hirngewebe angereichert wird, so dass eine kontinuierliche Rezeptorstimulation stattfinden kann (Stocchi et al., 2001).

Typische Nebenwirkungen beim Einsatz von DA sind nach einer Metaanalyse von Stowe et al., die insgesamt 29 Studien mit einer Gesamtanzahl von 5247 Patienten beinhalteten, Dyskinesie, Dystonie, Störungen der Feinmotorik, Ödeme, Somnolenz, Verstopfung, Schwindel, Halluzinationen und Übelkeit. Cabergolin hat eine lange Plasmahalbwertszeit, wodurch es zu einem vermehrten Auftreten von Halluzinationen kommen kann (Linasoro et al., 2008).

Der nichtergoline Wirkstoff Apomorphin ist zur subkutanen Therapie des fortgeschrittenen IPS zugelassen. Die orale Gabe von Apomorphin wird aufgrund der starken Nebenwirkungen, insbesondere Emesis, und einer ungünstigen Kinetik (Plasmahalbwertszeit 20 Minuten) nicht empfohlen. In Bezug auf die neueren DA Ropinirol und Pramipexol ist in seltenen Fällen für beide Medikamente eine vermehrte Einschlafneigung beschrieben worden. Ob dies mit der Grunderkrankung zusammenhängt, auf Medikamenteninteraktionen zurückzuführen ist oder zum Nebenwirkungsprofil gehört, wird kontrovers diskutiert (Etminan et al. 2001; Paus et al. 2003).

### **1.3 Herzklappenerkrankungen**

#### **1.3.1 Definition erworbener Herzklappenerkrankungen**

*Erworbene Herzklappenfehler* mit Klappenstenosen oder -insuffizienzen entstehen durch Veränderungen des subvalvulären Apparates oder des Klappengewebes. In der Mehrzahl der Fälle sind die mechanisch stärker beanspruchten Klappen des linken Herzens betroffen (Schettler und Gretten, 1998). Im Spektrum der erworbenen Herzklappenerkrankungen hat es in den letzten 30 Jahren, bedingt durch eine rückläufige Inzidenz des rheumatischen Fiebers und damit immer weniger rheumatisch bedingten Aorten- und Mitralklappenfehlern, einen deutlichen Wandel gegeben. (Dare et al. 1993). Durch die Steigerung der Lebenserwartung konnte jedoch ei-

ne signifikante Zunahme degenerativer Herzklappenerkrankungen verzeichnet werden (Jung et al., 2003). Dank der Verbesserung der Techniken in der Echokardiographie kann heutzutage eine vollständige nicht-invasive Schweregradabschätzung von Klappenvitien einschließlich der Gradienten- und Öffnungsflächenbestimmungen erfolgen (Weyman, 1994; Meimoun und Tribouilloy, 2008).

### **1.3.2 Arten der Herzklappenerkrankungen**

*Erworbene Herzklappenveränderungen* sind selten traumatisch bedingt, beispielsweise nach Thoraxtrauma oder Aortendissektion, sondern weitaus häufiger infektiöser Genese in der Folge von Endokarditiden oder Endomyokarditiden. Dabei werden oft Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienzen beobachtet (Schettler und Greten, 1998). Mitralklappen- und Trikuspidalklappenstenosen sowie kombinierte Herzklappenfehler treten vor allem nach rheumatischem Fieber auf und sind in ihrer Inzidenz deutlich rückläufig (Sampaio et al., 2007).

*Degenerative Prozesse an der Aortenklappe* gehören heute zu den am Häufigsten erworbenen Klappenfehlern. Bei den über Fünfundsechzigjährigen wird eine Inzidenz von kalzifizierenden Aortenstenosen von 2-9% berichtet (Stewart et al. 1997, Lindroos et al., 1993). Patienten mit degenerativ bedingten Herzklappeninsuffizienzen (Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienzen) können bei langsamer Progredienz der Veränderungen lange asymptomatisch bleiben und die linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie relativ gut kompensieren (Daniel et al., 2006). Die Pathogenese degenerativer Herzklappenerkrankungen ist vielfältig und reicht unter anderem von altersbedingter Kalzifizierung, über das Karzinoidsyndrom, bis hin zu medikamentös bedingten Degenerationen (Grande-Allen et al., 1999; Møller et al., 2003; Schade et al., 2007; Burger et al., 1999).



Seit dem Jahre 2002 wurde in der Literatur immer wieder von Einzelfällen berichtet, bei denen Herzklappenveränderungen im Sinne einer restriktiven Valvulopathie im Zusammenhang mit einer Therapie mit dem DA Pergolid auftraten (Waller et al., 2005). Am Häufigsten scheinen dabei die Mitralklappe, seltener die Aorten- oder Trikuspidalklappe betroffen zu sein.

Pinero et al. beschrieb erstmalig eine Valvulopathie unter einer Therapie mit Cabergolin (Pinero et al., 2005). Weitere Fallbeschreibungen und auch größere retrospektive Studien folgten, in denen fibrotische Veränderungen der Herzklappen unter einer Therapie mit Pergolid, Cabergolin und Bromocriptin beschrieben wurden (Horvath et al., 2004, Serratrice et al., 2002).

[Tabelle 5] illustriert die verursachten Valvulopathien ausgewählter Dopaminagonisten.

*Tabelle 5: Valvulopathien ausgewählter Dopaminagonisten.*

<b>Substanz</b>	<b>Autoren</b>	<b>Jahr</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Methysergid	Graham et al.	1966	akute Mitral- & Aorteninsuffizienz
Methysergid	Graham et al.	1967	akute Mitral- & Aorteninsuffizienz
Methysergid	Bana et al.	1974	endomyokardiale Fibrose
Methysergid	Misch et al.	1974	endomyokardiale Fibrose
Ergotamin	Hauck et al.	1990	Mitral- & Aortenklappenerkrankung
Ergotamin	Redfield et al.	1992	Trikuspidalklappenfibrose, Mitral- & Aortenklappensklerose
Bromocriptin	Serratrice et al.	2001	endomyokardiale Fibrose
Pergolid	Pritchett et al.	2002	Trikuspidalklappenfibrose & - insuffizienz
Pergolid	Flowers et al.	2003	Trikuspidalklappenfibrose & - insuffizienz
Pergolid	Basemann et al.	2004	Herzklappeninsuffizienzen, insbesondere Trikuspidalklappe
Pergolid & Cabergolin	Horvath et al.	2004	Herzklappenfibrose
Pergolid	Murakami et al.	2005	Trikuspidalklappenfibrose & - insuffizienz

Die genannten DA wirken als hochpotente Agonisten auf den Serotonin-Rezeptorsubtyp 5-HT<sub>2B</sub>. Dieser Rezeptorsubtyp wird unter anderem in großer Zahl auf Herzklappen exprimiert. Eine Aktivierung induziert die Mitogenese mit konsekutiver Myofibroblastenproliferation, wobei es zu einer Fibrosierung der Herzklappen bei intakt bleibender Klappenstruktur kommen kann (Fitzgerald et al., 2000, Rothman et al., 2000). Zu den Medikamenten, die über diesen Mechanismus die Herzklappen schädigen können, gehören auch die Migränemittel Ergotamin und Methylergonovin, sowie die Anorektika Fenfluramin und Dexfenfluramin (Fitzgerald et al., 2000). Darüber hinaus sind die fibrotischen Veränderungen identisch mit denen, die bei einem serotonin-produzierenden Karzinoid-Tumor beobachtet werden können (Møller et al., 2003).

Ob bei der Pathogenese der Valvulopathien noch andere Faktoren eine Rolle spielen, ist bislang unklar. Immunologische Mechanismen, Effekte der tetrazyklischen chemischen Struktur der Ergot-Dopamin-Agonisten, aber auch prädisponierende exogene oder genetische Faktoren, werden derzeit kontrovers diskutiert.

#### **1.4 Fragestellung**

Das Auftreten von Herzklappenfibrosen bei IPS Patienten unter einer Pergolid-Medikation wird diskutiert bezüglich der Sicherheit einer Therapie mit DA. Weitere Studien zu Pergolid und Einzelfallberichte über ähnliche Herzklappenveränderungen und Klappeninsuffizienzen unter einer Therapie mit Cabergolin und Bromocriptin lassen vermuten, dass ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Herzklappenfibrosen und der Einnahme von Ergot-Dopaminagonisten besteht.

Nicht hinreichend geklärt sind sowohl die Prävalenz als auch der pathophysiologische Mechanismus der beschriebenen Herzklappenveränderungen und die Frage nach einer eventuellen Dosisabhängigkeit. Ebenso ist die klinische Relevanz der Herzklappenveränderungen derzeit Gegenstand der aktuellen Forschung.

Die Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit ist: Cabergolin und Pergolid gehen mit einer grösseren Anzahl an Herzklappenveränderungen als Pramipexol und Ropinirol einher.

Es sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Herzfunktion und die Herzklappen bei Parkinson-Patienten, die sowohl mit Ergot- als auch Nicht-Ergot-DA behandelt wurden, untersucht werden und anschliessend geprüft

werden, ob eine Korrelation mittels parametrischen- und nicht-parametrischen Vergleichen zwischen der Therapie mit Ergot- und Nicht-Ergot-DA und diagnostizierten Valvulopathien besteht.

Dabei soll insbesondere der jeweilige Schweregrad der Valvulopathie, die Möglichkeit einer Dosisabhängigkeit und die klinische Relevanz der Klappenveränderung der Mitral-, Aorten- und Trikuspidalklappen untersucht werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenpopulation**

Es wurde im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung eine Kohorte von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom untersucht, die im Zeitraum von 2005 bis 2007 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg behandelt wurden. Nach dem Bekanntwerden von Herzklappenveränderungen bei mit DA behandelten, wurden die IPS Patienten der Regensburger Ambulanz auf diese Fragestellung untersucht.

Alle Patienten waren mit der Durchführung der Echokardiographie einverstanden. Die Studienpatienten mit IPS wurden entsprechend ihrer Medikation (Pergolid, Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol und L-Dopa) in jeweils 5 verschiedene Subgruppen aufgeteilt, wobei die Patientengruppe, die mit L-Dopa behandelt wurde, als Kontrollgruppe fungierte.

Ausserdem wurde bei allen untersuchten Patienten, wie in der Betreuung von Patienten im Rahmen einer neurodegenerativen Spezialambulanz üblich, das jeweilige „*Hoehn-und-Yahr-Stadium*“ erfasst, das den klinischen Krankheitsverlauf des IPS mit insgesamt 5 Stadien angibt. Das Stadium 1 bezeichnet dabei lediglich unilaterale Symptome. Stadium 2 charakterisiert bilaterale Symptome, wobei noch keine posturale Instabilität besteht. Sta-

dium 3 ist gekennzeichnet durch eine posturale Instabilität, einen milden bis moderaten Krankheitsverlauf und physische Unabhängigkeit. Stadium 4 bezeichnet eine schwere Behinderung, die Geh- und Stehfähigkeit bleibt jedoch noch erhalten. Stadium 5 ist gekennzeichnet durch Rollstuhlgebundenheit oder Bettlägrigkeit.

## 2.2 Echokardiographische Evaluation

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Dabei erfolgte die sonographische Untersuchung ausschliesslich von einem Facharzt für Kardiologie. Bezüglich der technischen Durchführung wurde für die sonographischen Untersuchungen ein Ultraschallgerät Acuson Sequoia der Firma Siemens verwendet, wie dies [Abbildung 1] entsprechend graphisch veranschaulicht.

*Abbildung 1: Abbildung des Ultraschallgeräts Acuson Sequoia der Firma Siemens.*



Der untersuchende Facharzt für Kardiologie war dabei über die Medikamentenanamnese des jeweiligen Patienten unterrichtet.

Besondere Berücksichtigung fand dabei die morphologische Beurteilung der Mitral-, Aorten- und Trikuspidalklappen. Sämtliche semiquantitativen

und quantitativen Messungen bezüglich des Insuffizienzgrades erfolgten dabei nach den Empfehlungen der „American Society of Echocardiography“ (Zoghbi et al., 2003) und stützten sich auf die Anwendung von Farbdoppler-, „*Pulsed-wave*“-Doppler- sowie „*Continuous-wave*“-Dopplertechniken.

Die Farbdopplertechnik visualisiert den Ursprung des Insuffizienzstroms, seiner Breite sowie seiner räumlichen Orientierung, was im Rahmen der Quantifizierung der jeweiligen Herzklappeninsuffizienz eine entscheidende Rolle spielt. Die Quantifizierung des Insuffizienzstroms hängt ausserdem vom „*Gain*“, dem „*Output-Power*“, dem Nyquist Limit sowie der Grösse und Tiefe des Bildsektors ab (Sahn, 1988). Bei der „*Pulsed-wave*“-Dopplertechnik können aufgezeichnete Flussgeschwindigkeiten mit 2-dimensionalen Messungen kombiniert werden, um die exakte Flussrate und das Schlagvolumen entsprechend bestimmen zu können (Rokey et al., 1986). Dabei kann das Herzschlagvolumen auf der Ebene des Annulus fibrosus aus dem Produkt des verkreuzten Sektionsbereich („*cross sectional area*“) und dem Geschwindigkeitszeitintegral („*velocity time integral*“) berechnet werden. Die Annahme einer zirkulären Klappengeometrie funktioniert dabei mit Ausnahme des Trikuspidalannulus gut. Die diesbezügliche mathematische Formel lautet:

$$= \pi \text{ Durchmesser hoch } 2 / 4 \times \text{Geschwindigkeitszeitintegral}$$

$$= 0,785 \text{ Durchmesser hoch } 2 \times \text{hoch } 2 / 4 \times \text{Geschwindigkeitszeitintegral}$$

wobei der Durchmesser den Durchmesser des Annulus fibrosus bezeichnet.

Die Berechnung des Herzschlagvolumens erfolgt dabei typischerweise auf der Höhe des linksventrikulären Ausflusstraktes, dem Annulus der Mitralklappe sowie dem Annulus der Pulmonalklappe. Bei der Abwesenheit einer Klappeninsuffizienz ist das berechnete Herzschlagvolumen bei allen

geographischen Messbereichen gleich gross. Beim Vorliegen einer einzelnen Klappeninsuffizienz ohne intrakardialen Shunt ist der Durchfluss durch die betroffene Herzklappe entsprechend grösser, als dies bei den restlichen Herzklappen der Fall ist. Die Differenz dieser beiden Flüsse repräsentiert somit das Volumen, das durch die Klappeninsuffizienz zusätzlich entsteht (Rokey et al., 1986; Enriquez-Sarano et al., 1993).

Bei linksventrikulären Herzklappeninsuffizienzen kann das Herzschlagvolumen ebenfalls durch die Anwendung von linksventrikulären Volumenkalkulationen im Rahmen der 2-dimensionalen Echokardiographie als das enddiastolische Volumen minus dem endsystolischen Volumen berechnet werden (Schiller et al., 1989).

Eine potentielle Fehlerquelle bei dieser Form der Berechnung von linksventrikulären Volumina stellt dabei die Unterschätzung des wahren linksventrikulären Volumens und damit des Schweregrades der jeweiligen Herzklappeninsuffizienz dar. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Berechnung von ventrikulären Volumina auf der Basis der M-Modus Echokardiographie mit wichtigen Einschränkungen verknüpft, so dass dessen Anwendung nicht allgemein empfohlen wird (Zoghbi et al., 2003).

Es existieren weitere *Pulsed-wave-* und *Continuous-wave-*Dopplerverfahren, die einen indirekten Hinweis bezüglich der Signifikanz der jeweiligen Herzklappeninsuffizienz erbringen können. Die Spektralabbildungsdichte eines Insuffizienzstroms ist der Anzahl von Erythrozyten direkt proportional und kann somit als qualitativer Index der Klappeninsuffizienz gewertet werden.

Weitere Parameter resultieren aus den hämodynamischen Konsequenzen des Schweregrades der Klappeninsuffizienz und sind zudem auch relativ klappenspezifisch. Bezüglich atrio-ventrikulären Herzklappen beinhalten diese Parameter die Grösse der frühen Einflussgeschwindigkeit, das pul-

monale- bzw. hepatische Einflussmuster sowie die Form des Insuffizienzstroms, der entsprechend mit dem *Continuous-wave*-Dopplerverfahren bestimmt werden kann. Bei Aorten- und Pulmonalklappeninsuffizienzen wird die sogenannte Druckhalbzeit („pressure half time“) bestimmt, die die Äquilibrationsgeschwindigkeit der arteriell diastolischen und ventrikulären Drücken reflektiert.

Ein weiterer Schweregradindex bei der Aortenklappeninsuffizienz ist die Höhe der diastolischen Flussumkehr in der Aorta. Obwohl alle jene Parameter bezüglich der Evaluierung einer Klappeninsuffizienz hilfreich sind, kann ihnen insgesamt mehr Sensitivität als Spezifität zugesprochen werden, da weitere hämodynamische und klinische Parameter die Evaluierung entsprechend beeinflussen können.

Der Schweregrad der jeweiligen Herzklappeninsuffizienz wurde in der vorliegenden Studie als nicht vorhanden (0), minimal (1), schwach (2), moderat (3), bzw. schwer (4) beurteilt.

### **2.3 Statistische Analyse**

Alle Parameter wurden als Mittelwerte inklusive Standardabweichung angegeben. Bezüglich der Berechnung von Unterschieden zwischen 2 Gruppen wurden für parametrische Vergleiche der Student's T Test angewendet sowie bei nicht-parametrischen Vergleichen der Chi Square Test, obwohl statistisch betrachtet eine Varianzanalyse technisch genauer wäre. Ein klinisch signifikanter Vergleich wurde dabei als  $p < 0,05$  definiert, wobei  $p < 0,01$  als statistisch hoch signifikant und  $p < 0,001$  als statistisch höchst signifikant definiert wurde. Sämtliche Berechnungen wurden mit einer Standardstatistiksoftware (SPSS 13.0) durchgeführt.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

[Tabelle 6] illustriert die Patientencharakteristika.

*Tabelle 6: Patientencharakteristika.*

	<b>Ergot- Gruppe</b>		<b>Non- Ergot- Gruppe</b>		<b>L-Dopa</b>
	<b>Pergolid</b>	<b>Cabergo- lin</b>	<b>Pramipe- xol</b>	<b>Ropinirol</b>	
<b>Anzahl (n)</b>	23	22	4	6	11
<b>Alter (Jahre)</b>	63,3 ± 7,9	67,5 ± 8,3	71,8 ± 5,9	65,7 ± 5,8	71 ± 6,9
<b>Geschlecht (m/w)</b>	15/8	12/10	3/1	5/1	5/6
<b>Verlaufstyp</b>					
<b>Äquivalenztyp</b>	16	12	3	4	5
<b>akinetisch-rigid</b>	7	8	0	2	3
<b>tremor-dominant</b>	0	1	0	0	2
<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	13,4 ± 5,9	10,6 ± 4,7	9 ± 8,2	6,3 ± 2,7	7,0 ± 10,1
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,8	3,1 ± 0,9	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,8
<b>Tägliche Dosie- rung (mg)</b>	2,8 ± 1,0	3,3 ± 1,3	1,3 ± 0,4	9,4 ± 4,9	0
<b>Kumulative Dosis (mg)</b>	7605 ± 3346	5498 ± 4698	1322 ± 1604	9448 ± 5918	0
<b>Einnahmedauer (Monate)</b>	87,0 ± 26,3	53,7 ± 31,9	28,8 ± 25,4	31,7 ± 21,5	0

Es wurden insgesamt 66 Patienten mit IPS untersucht. Davon wurden 23 Patienten mit Pergolid, 22 Patienten mit Cabergolin, 4 Patienten mit Pra-

mipexol, 6 Patienten mit Ropinirol und insgesamt 11 Patienten mit L-Dopa behandelt und der jeweiligen Behandlungsgruppe entsprechend zugeordnet.

Das Patientenalter in der Pergolidgruppe betrug  $63,3 \pm 7,9$  Jahre, in der Cabergolingruppe  $67,5 \pm 8,3$  Jahre, in der Pramipexolgruppe  $71,8 \pm 5,9$  Jahre, in der Ropinirolgruppe  $65,7 \pm 5,8$  Jahre sowie in der L-Dopa-Gruppe  $71 \pm 6,9$  Jahre. Statistisch betrachtet wich das Patientenalter der Pergolidgruppe signifikant von der L-Dopa-Kontrollgruppe ab ( $p = 0,023$ ). Hingegen konnte zwischen der Cabergolingruppe und der L-Dopa-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p = 0,17$ ). Zwischen der L-Dopa-Gruppe und der Pramipexolgruppe bzw. der Ropinirolgruppe konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p = 0,85$  L-Dopa gegenüber Pramipexol;  $p = 0,13$  L-Dopa gegenüber Ropinirol).

Rund 65 % der Patienten in der Pergolidgruppe waren männlich, während in der Cabergolingruppe 55 %, in der Pramipexolgruppe 75 %, in der Ropinirolgruppe 83 % und in der L-Dopa-Gruppe 55 % männlichen Geschlechts waren.

70 % aller Patienten in der Pergolidgruppe, 55 % aller Patienten in der Cabergolingruppe, 75 % aller Patienten in der Pramipexolgruppe, 67 % aller Patienten in der Ropinirolgruppe und 46 % aller Patienten in der L-Dopa-Gruppe wiesen einen Äquivalenztyp bezüglich ihres IPS auf.

30 % aller Patienten in der Pergolidgruppe, 36 % aller Patienten in der Cabergolingruppe, keine Patienten in der Pramipexolgruppe, 33 % aller Patienten in der Ropinirolgruppe und 27 % aller Patienten in der L-Dopa-Gruppe wiesen einen akinetisch-rididen Typ bezüglich ihres IPS auf.

Keine Patienten in der Pergolidgruppe, 5 % aller Patienten in der Cabergolingroup, keine Patienten in der Pramipexolgruppe, keine Patienten in der Ropinirolgruppe und 18 % aller Patienten in der L-Dopa-Gruppe wiesen einen tremor-dominanten Typ bezüglich ihres Parkinsonsyndroms auf.

Die Krankheitsdauer betrug bei Patienten der Pergolidgruppe  $13,4 \pm 5,9$  Jahre, in der Cabergolingroup  $10,6 \pm 4,7$  Jahre, in der Pramipexolgruppe  $9 \pm 8,2$  Jahre, in der Ropinirolgruppe  $6,3 \pm 2,7$  Jahre sowie in der L-Dopa-Gruppe  $7,0 \pm 10,1$  Jahre. Statistisch betrachtet konnte zwischen der Krankheitsdauer der Pergolidgruppe im Vergleich zur L-Dopa-Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p = 0,08$ ). Dasselbe traf auf den statistischen Vergleich zwischen der Cabergolingroup und der L-Dopa-Gruppe ( $p = 0,20$ ), den Vergleich zwischen der L-Dopa-Gruppe und der Pramipexolgruppe bzw. zwischen der Ropinirolgruppe und der L-Dopa-Gruppe zu ( $p = 0,73$  L-Dopa gegenüber Pramipexol;  $p = 0,88$  L-Dopa gegenüber Ropinirol).

Das Hoehn-und-Yahr-Stadium betrug bei Patienten der Pergolidgruppe  $2,7 \pm 0,6$ , in der Cabergolingroup  $2,8 \pm 0,8$ , in der Pramipexolgruppe  $3,1 \pm 0,9$ , in der Ropinirolgruppe  $2,7 \pm 0,5$  sowie in der L-Dopa-Gruppe  $2,4 \pm 0,8$ . Statistisch betrachtet konnte zwischen dem Hoehn-und-Yahr-Stadium der Pergolidgruppe im Vergleich zur L-Dopa-Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p = 0,41$ ). Dasselbe traf auf den statistischen Vergleich zwischen der Cabergolingroup und der L-Dopa-Gruppe ( $p = 0,34$ ), den Vergleich zwischen der L-Dopa-Gruppe und der Pramipexolgruppe bzw. zwischen der Ropinirolgruppe und der L-Dopa-Gruppe zu ( $p = 0,14$  L-Dopa gegenüber Pramipexol;  $p = 0,42$  L-Dopa gegenüber Ropinirol).

Die tägliche Dosierung betrug bei Patienten der Pergolidgruppe  $2,8 \pm 1,0$  Milligramm, in der Cabergolingroup  $3,3 \pm 1,3$  Milligramm, in der Pramipe-

xolgruppe  $1,3 \pm 0,4$  Milligramm sowie in der Ropinirolgruppe  $9,4 \pm 4,9$  Milligramm.

Die kumulative Dosis betrug bei Patienten der Pergolidgruppe  $7605 \pm 3346$  Milligramm, in der Cabergolingruppe  $5498 \pm 4698$  Milligramm, in der Pramipexolgruppe  $1322 \pm 1604$  Milligramm sowie in der Ropinirolgruppe  $9448 \pm 5918$  Milligramm.

Die Einnahmedauer betrug bei Patienten der Pergolidgruppe  $87,0 \pm 26,3$  Monate, in der Cabergolingruppe  $53,7 \pm 31,9$  Monate, in der Pramipexolgruppe  $28,8 \pm 25,4$  Monate sowie in der Ropinirolgruppe  $31,7 \pm 21,5$  Monate.

### **3.2 Herzklappenveränderungen bei der Behandlung mit Dopaminagonisten**

In der Gruppe von IPS Patienten, die mit dem DA Pergolid behandelt wurden, wurde bei fünf Patienten eine restriktive Valvulopathie beobachtet, was einem prozentualen Anteil von 22 % entspricht.

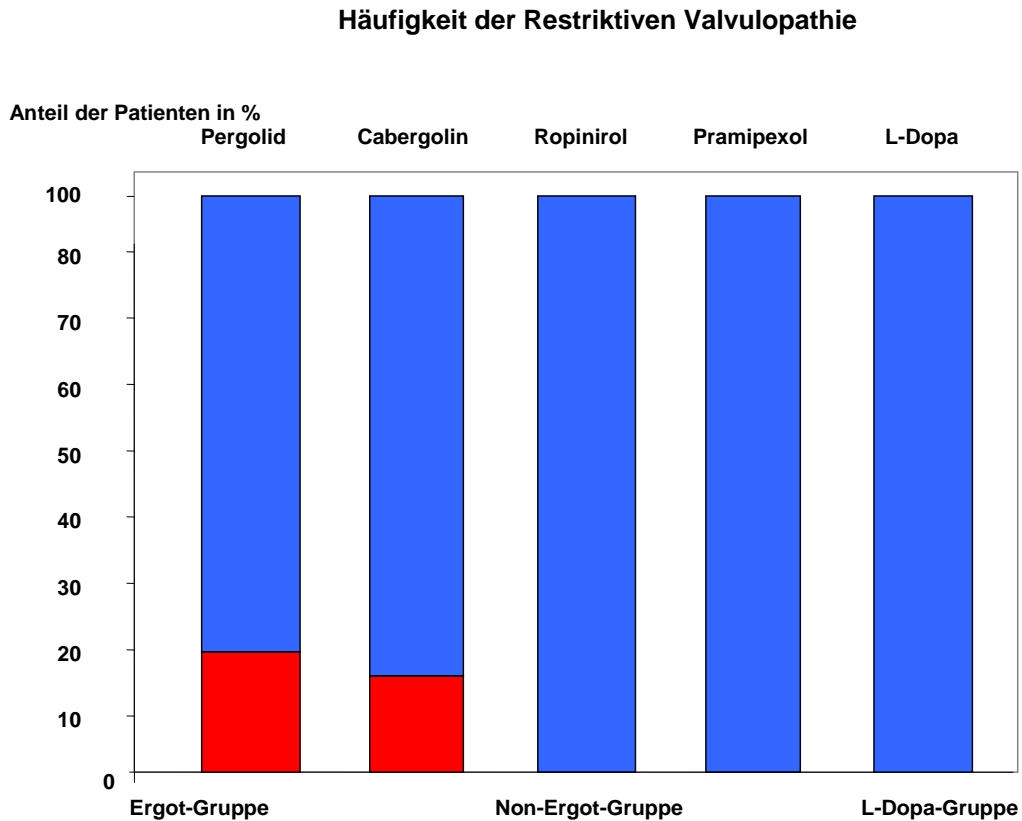
In der Gruppe von IPS Patienten, die mit der Substanz Cabergolin behandelt wurden, konnte eine restriktive Valvulopathie bei insgesamt vier Patienten diagnostiziert werden, was einem prozentualen Anteil von 18 % entspricht.

Kein Hinweis bezüglich der Entwicklung einer restriktiven Valvulopathie fand sich hingegen bei den 21 Patienten, die entweder mit L-Dopa oder mit Non-Ergot-Dopaminagonisten behandelt worden waren.

[Abbildung 2] veranschaulicht graphisch die Häufigkeit des Auftretens einer restriktiven Valvulopathie, wobei die erste Säule die Pergolidgruppe, die zweite Säule die Cabergolingruppe, die dritte Säule die Ropinirolgruppe,

die vierte Säule die Pramipexolgruppe und die fünfte Säule die L-Dopa-Studiengruppe bezeichnet.

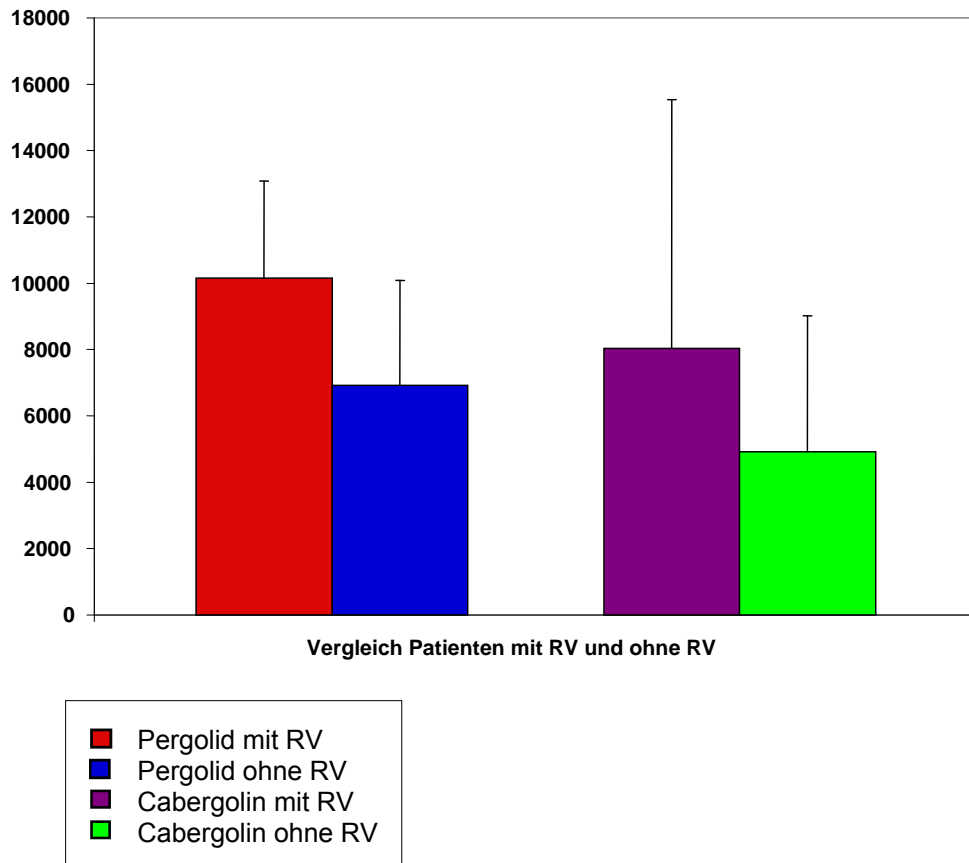
*Abbildung 2: Häufigkeit des Auftretens einer restriktiven Vavulopathie bei Patienten die (von links nach rechts) mit Pergolid, Cabergolin, Ropinirol, Pramipexol bzw. L-Dopa behandelt wurden.*



Es wurde dabei zwischen der Pergolidgruppe und der Cabergolingruppe kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Kumulativdosis im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne einer restriktiven Valvulopathie beobachtet ( $p > 0,05$ ), wie dies graphisch [Abbildung 3] veranschaulicht.

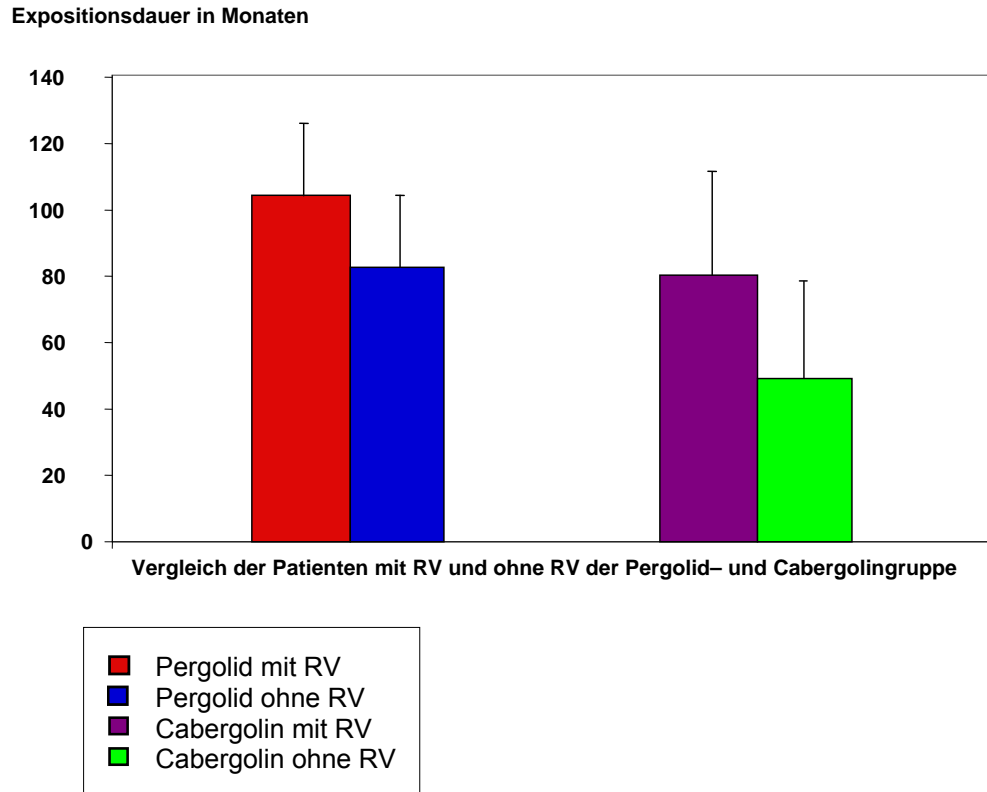
Abbildung 3: Kumulativdosis der Pergolidgruppe und der Cabergolingrouppe im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie.

Kumulativdosis in mg



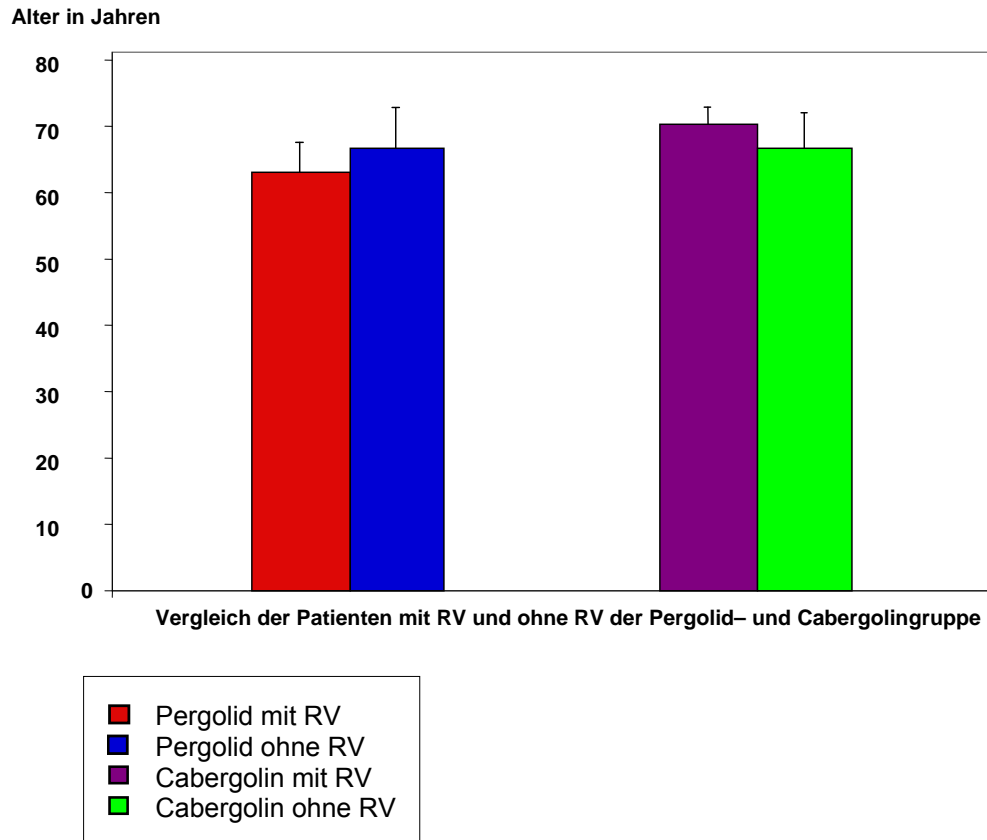
Bezüglich der Expositionsdauer im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne einer restriktiven Valvulopathie konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p < 0,05$ ). Patienten, bei denen eine restriktive Valvulopathie diagnostiziert wurde, waren zeitlich länger mit Pergolid oder Cabergolin behandelt worden, wie dies graphisch [Abbildung 4] veranschaulicht.

Abbildung 4: Expositionsdauer der Pergolidgruppe und der Cabergolingruppe im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie.



Zwischen der Pergolidgruppe und der Cabergolingruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Patientenalters im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie beobachtet ( $p > 0,05$ ), wie dies graphisch [Abbildung 5] veranschaulicht.

Abbildung 5: Patientenalter der Pergolidgruppe und der Cabergolingruppe im Rahmen des Vergleiches von Patienten mit und ohne restriktiver Valvulopathie.



Das Auftreten einer Herzklappeninsuffizienz war dabei in der Pergolid- und Cabergolingruppe, im Vergleich zu den anderen Studiengruppen, leicht erhöht.

Bezüglich des Anteils der betroffenen Herzklappen in den untersuchten Patientengruppen war die Mitralklappe in der Ergot-Gruppe deutlich häufiger betroffen als in der Non-Ergot-Gruppe oder L-Dopa-Gruppe, gefolgt von der Trikuspidalklappe und der Aortenklappe, wie dies [Abbildung 6] entsprechend graphisch veranschaulicht.

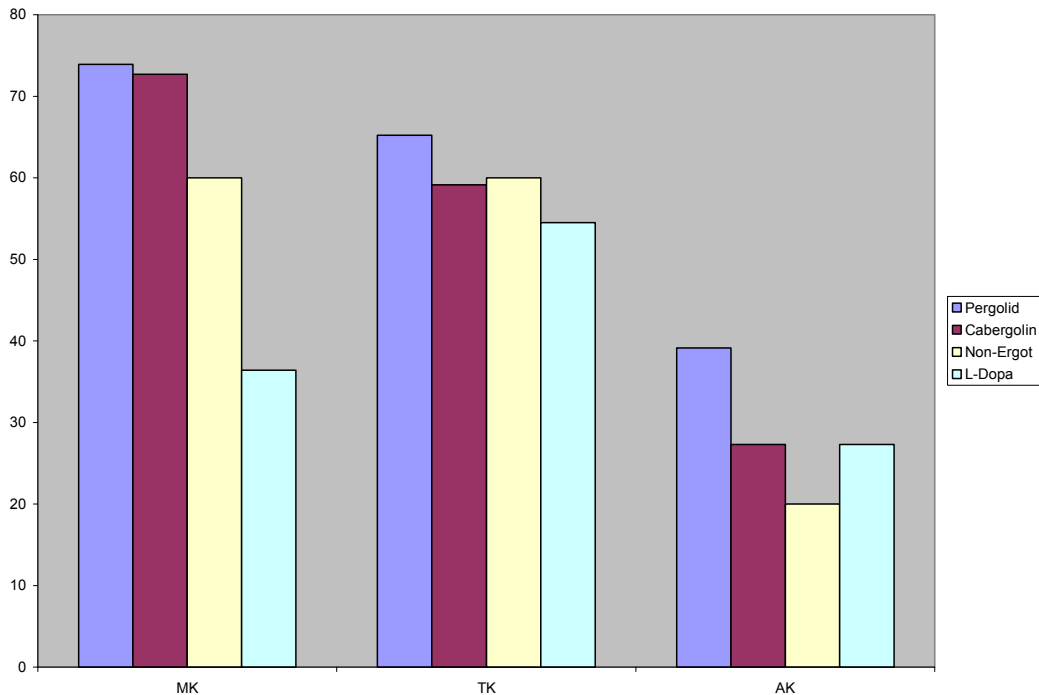


Abbildung 6: Anteil der betroffenen Herzklappen in den untersuchten Patientengruppen.

**Legende :**

Abszisse: MK = Mitralklappe ; TK = Trikuspidalklappe; AK = Aortenklappe

Ordinate: Anteil in Prozent



[Tabelle 7] veranschaulicht die kardiovaskulären Begleiterkrankungen bzw. Vorerkrankungen der Patienten der einzelnen Studiengruppen im Vergleich zum Auftreten einer restriktiven Valvulopathie, woraus ersichtlich ist, dass 4/23 Patienten (17%) in der Pergolidgruppe an arterieller Hypertonie sowie 3/23 Patienten (13%) an Herzinsuffizienz litten. Demgegenüber standen 5/23 Patienten (22%), die eine restriktive Valvulopathie aufwiesen.

In der Cabergolingroup litten 6/22 Patienten (27%) an arterieller Hypertonie, 4/22 Patienten (18%) an Herzinsuffizienz, sowie 1/22 Patienten (5%) an einer koronaren Herzerkrankung. Demgegenüber wurde bei 4/22 Patienten (18%) eine restriktive Valvulopathie diagnostiziert.

In der Pramipexolgruppe litten 1/4 Patienten (25%) an arterieller Hypertonie, keine Patienten an Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung. In dieser Gruppe wurde bei keinem Patienten eine restriktive Valvulopathie diagnostiziert.

In der Ropinirolgruppe litten 4/6 Patienten (67%) an arterieller Hypertonie, 2/6 Patienten (33%) an Herzinsuffizienz, sowie 2/6 Patienten (33%) an einer koronaren Herzerkrankung.

In der L-Dopa-Gruppe litten 6/11 Patienten (55%) an arterieller Hypertonie, kein Patient an Herzinsuffizienz, sowie 1/11 Patienten (9%) an einer koronaren Herzerkrankung.

*Tabelle 7: Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen bzw. Vorerkrankungen der Patienten der einzelnen Studiengruppen im Vergleich zum Auftreten einer restriktiven Valvulopathie.*

	<b>arterielle Hypertonie</b>	<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>koronare Herzkrankheit</b>	<b>restriktive Valvulopathie</b>
<b>Pergolidgruppe</b>	<b>17%</b>	<b>13%</b>	<b>0%</b>	<b>22%</b>
<b>Cabergolingruppe</b>	<b>27%</b>	<b>18%</b>	<b>5%</b>	<b>18%</b>
<b>Pramipexolgruppe</b>	<b>25%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Ropinirolgruppe</b>	<b>67%</b>	<b>33%</b>	<b>33%</b>	<b>0%</b>
<b>L-Dopa-Gruppe</b>	<b>55%</b>	<b>0%</b>	<b>9%</b>	<b>0%</b>

Bezüglich der Verteilung des Schweregrades der Herzklappeninsuffizienzen in den untersuchten Patientengruppen, wiesen die Patienten in der L-Dopa-Studiengruppe zumeist Herzklappeninsuffizienzen des Stadiums 0 bis I, Patienten in der Cabergolin-Studiengruppe zumeist Herzklappeninsuffizienzen des Stadiums I, Patienten in der Pergolid-Studiengruppe zumeist Herzklappeninsuffizienzen des Stadiums I sowie die restlichen Pati-

enten in der Non-Ergot-Gruppe zumeist Herzklappeninsuffizienzen des Stadiums I auf.

Eine Herzklappeninsuffizienz zweiten oder dritten Grades trat ausserdem in der Non-Ergot-Gruppe nicht auf sowie in der Ergot-Gruppe deutlich häufiger als in der L-Dopa-Gruppe.

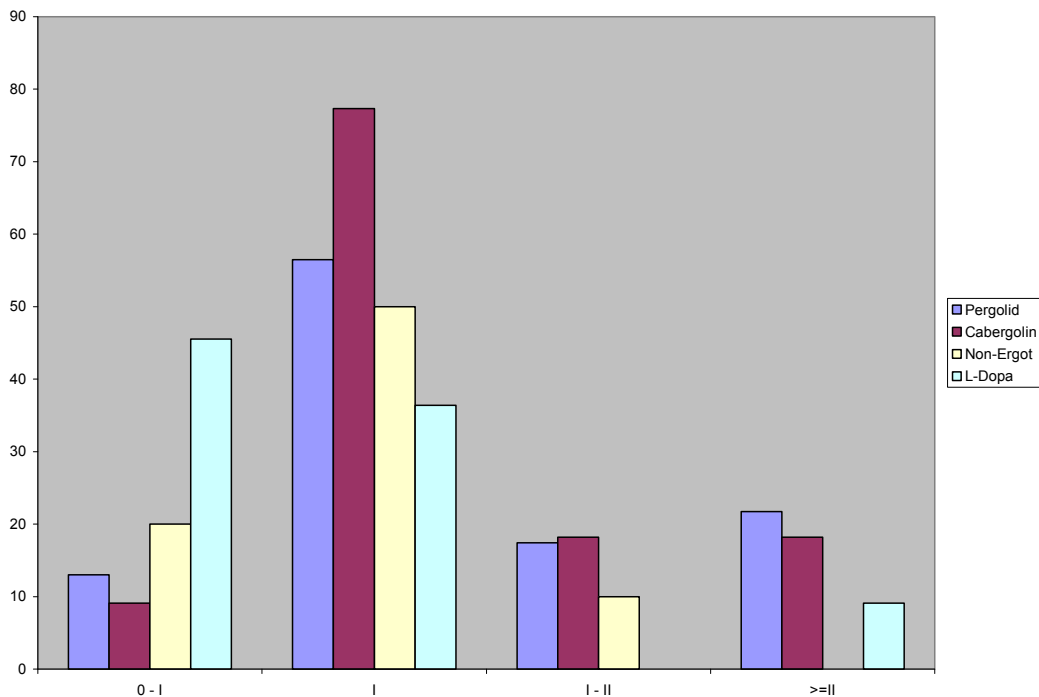
[Abbildung 7] veranschaulicht dies in einer graphischen Übersicht.

*Abbildung 7: Verteilung des Schweregrades der Herzklappeninsuffizienzen in den untersuchten Patientengruppen.*

**Legende :**

Abszisse: 0-I = Herzklappeninsuffizienz Grad 0-I; I = Herzklappeninsuffizienz Grad I;  
I-II = Herzklappeninsuffizienz Grad I-II, >II = Herzklappeninsuffizienz Grad II oder höher

Ordinate: Anteil in Prozent



## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die zu analysierenden Daten entsprechend in Ergot-Dopaminagonisten (Pergolid und Cabergolin) und Non-Ergot-Dopaminagonisten (Pramipexol und Ropinirol) unterteilt. Verglichen werden die allgemeinen Patientencharakteristika und Herzklappenerkrankungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden mit insgesamt 14 Fall-/Kontrollstudien oder Beobachtungsstudien verglichen (Baseman et al., 2004; Van Camp et al., 2004; Dhawan et al., 2005; Waller et al., 2005; Kim et al., 2006; Peralta et al., 2006; Yamamoto et al., 2006; Corvol et al., 2007; Dewey et al., 2007; Junghanns et al., 2007; Kenangil et al., 2007; Ruzicka et al., 2007; Schade et al., 2007; Zanettini et al., 2007). Einzelne Fallberichte in der medizinischen Literatur wurden auf Grund der statistischen Vergleichbarkeit dabei nicht berücksichtigt.

Studienbeschränkungen der vorliegenden Arbeit sind zum Einen das retrospektive Studiendesign und die relativ geringe Patientenzahl, was es hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse, entsprechend zu berücksichtigen gilt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer restriktiven Valvulopathie unter der Therapie mit den Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid hinweisen. Um eine exakte Inzidenz der restriktiven Valvulopathie abschätzen zu können, sind jedoch noch weitere grossangelegte prospektive Studien notwendig.

### **4.1 Ergot-Dopaminagonisten**

#### **4.1.1 Allgemeiner Studienvergleich**

[Tabelle 8] illustriert die allgemeinen Charakteristika der vorliegenden Studie und weiteren Fall-/Kontroll- bzw. Beobachtungsstudien, die die Sub-

stanz Pergolid untersuchten. Die vorliegende Arbeit, wie auch die meisten anderen Studien (Van Camp et al., 2004; Waller et al., 2005; Kim et al., 2006; Yamamoto et al., 2006; Corvol et al., 2007; Zanettini et al., 2007), untersuchte das Auftreten von Herzklappenerkrankungen im Allgemeinen sowie das Auftreten von Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen im Speziellen. Andere Autoren analysierten lediglich das Auftreten von Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen im Speziellen (Baseman et al., 2004; Waller et al., 2005; Dewey et al., 2007; Junghanns et al., 2007; Kenangil et al., 2007).

Die Anzahl der mit Pergolid behandelten Studienpatienten der vorliegenden Arbeit liegt mit 23 im unteren Drittel aller untersuchten Studien (Spannbreite: 6 bis 90 mit Pergolid behandelte Patienten). Weiterhin wurden als Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit mit L-Dopa behandelte Patienten benutzt, während sich die Studienkontrollen anderer Studien zum einen auf gesunde Probanden, auf Patienten, die nicht mit Pergolid behandelt worden waren, oder aber auf Patienten, die nicht mit einem Ergot-Dopaminagonisten behandelt worden waren, beziehen.

*Tabelle 8: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Pergolidstudien.*

HKE = Herzklappenerkrankungen.

<b>Pergolid</b>			
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Untersuchte Variablen</b>	<b>Untersuchte Substanzen</b>	<b>Anzahl (n)</b>
Eigene Daten	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	23
	Trikuspidal-HKE	L-Dopa-Kontrollen	11
Van Camp et al., 2004	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid ( $\geq 5\text{mg/d}$ )	26
	Trikuspidal-HKE	Pergolid ( $\leq 5\text{mg/d}$ )	52
		Pergolid (gesamt)	78
		Non-Ergot-Kontrollen	18
Baseman et al., 2004	Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	46
	Trikuspidal-HKE	Non-Pergolid-Kontrollen	46
Waller et al., 2005	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	55
	Trikuspidal-HKE	Non-Pergolid-Kontrollen	63
Kim et al., 2006	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	36
	Trikuspidal-HKE	Gesunde Kontrollen	20
Peralta et al., 2006	Gesamt-HKE	Pergolid	29
		Gesunde Kontrollen	49
Yamamoto et al., 2006	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	66
	Trikuspidal-HKE	Parkinson Kontrollen	85
Schade et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	6
	Trikuspidal-HKE	Parkinson Kontrollen	663
Zanettini et al., 2007	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	64
	Trikuspidal-HKE	Gesunde Kontrollen	90
Junghanns et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	25
		Gesunde Kontrollen	38
Dewey et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	36
	Trikuspidal-HKE	Non-Ergot-Kontrollen	36
Kenangil et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid oder Cabergolin	46
	Trikuspidal-HKE	Gesunde Kontrollen	49
Corvol et al., 2007	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pergolid	86
	Trikuspidal-HKE	Non-Pergolid-Kontrollen	47
Ruzicka et al., 2007	Mitral-HKE	Pergolid	90
		Non-Pergolid-Kontrollen	36

Die vorliegende Arbeit analysierte das Auftreten von Herzklappenerkrankungen im Allgemeinen sowie das Auftreten von Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen im Speziellen, analog zu anderen Studien (Dhawan et al., 2005; Yamamoto et al., 2006; Zanettini et al., 2007). [Tabelle 9] verdeutlicht die allgemeinen Charakteristika der vorliegenden Studie und weiteren Fall-/Kontroll- bzw. Beobachtungsstudien, die sich auf die Substanz Cabergolin bezogen. Die Anzahl der mit Cabergolin behandelten Studienpatienten der vorliegenden Arbeit liegt mit 22 ebenfalls im unteren Drittel aller untersuchten Studien (Spannbreite: 6 bis 234 mit Cabergolin behandelte Studienpatienten). In der vorliegenden Arbeit wurden als Kontrollgruppe mit L-Dopa behandelte Patienten benutzt, während sich andere Studien zum einen auf gesunde Probanden oder auf Patienten, die nicht mit Pergolid behandelt worden waren, beziehen.

*Tabelle 9: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Cabergolinstudien.*

HKE = Herzklappenerkrankungen.

<b>Cabergolin</b>			
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Untersuchte</b>	<b>Untersuchte</b>	<b>Anzahl</b>
	<b>Variablen</b>	<b>Substanzen</b>	<b>(n)</b>
Eigene Daten	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Cabergolin	22
	Trikuspidal-HKE	L-Dopa-Kontrollen	11
Peralta et al., 2006	Gesamt-HKE	Cabergolin	13
		Gesunde Kontrollen	49
Yamamoto et al., 2006	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Cabergolin	16
	Trikuspidal-HKE	Parkinson Kontrollen	85
Schade et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Cabergolin	6
	Trikuspidal-HKE	Parkinson Kontrollen	663
Zanettini et al., 2007	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Cabergolin	49
	Trikuspidal-HKE	Gesunde Kontrollen	90
Junghanns et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Cabergolin	24
		Gesunde Kontrollen	38
Dhawan et al., 2005	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Cabergolin	234
	Trikuspidal-HKE	Positive Fälle	15

#### 4.1.2 Patientencharakteristika der Ergot-Dopaminagonisten

[Tabelle 10] veranschaulicht den Vergleich der Patientencharakteristika der Pergolidstudien, wobei auffällt, dass die Geschlechterverteilung eine männliche Prädominanz aufweist, was fast ausnahmslos auf alle Studien zutraf (Ausnahmen: Yamamoto et al., 2006; Kenangil et al., 2007). Die durchschnittliche tägliche Dosis aller Studien betrug 2,4 mg (Spannbreite 1,1 bis 3,58 mg/Tag), wobei die tägliche Dosis der vorliegenden Arbeit im Mittelfeld lag. Die kumulative Dosis aller Studienteilnehmer betrug durchschnittlich 4477 mg (Spannbreite 1400 bis 8000), wobei die Kumulativdosis der vorliegenden Arbeit die Zweithöchste darstellte.

*Tabelle 10: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Pergolidstudien.*

m/w = Geschlecht männlich / weiblich

<b>Pergolid</b>						
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>m/w</b>	<b>Tägliche Dosis (mg/Tag)</b>	<b>Kumulative Dosis (mg)</b>	<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>	<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	<b>Patientenalter (Jahre)</b>
Eigene Daten	15/8	2,8	7605	87	13,4	63,3
Van Camp et al., 2004	45/33		3003	18,2		70,9
Baseman et al., 2004	34/12					67
Waller et al., 2005	25/30	0,71		24		67
Kim et al., 2006	28/8	1,1	1400	53,5	8,5	63,6
Peralta et al., 2006	24/5	3,2	5254	61,3	10,5	65
Yamamoto et al., 2006	32/34	1,4	2147	51,6	9,7	66,3
Zanettini et al., 2007	41/23	2,8	5019	62,7	11,2	65,3
Junghanns et al., 2007	22/3	3,2	8000	82	11,1	63,0
Dewey et al., 2007	25/11		5307			66,3
Kenangil et al., 2007	20/26	3,58		46	8,9	63,9
Corvol et al., 2007	54/32	1,8	2555	48	10,8	62,8
Ruzicka et al., 2007	68/22	2,93		51	10,0	60,8



Die Behandlungsdauer aller Cabergolinstudien betrug durchschnittlich 53 Monate (Spannbreite 18 bis 87 Monate), wobei die Behandlungsdauer der vorliegenden Arbeit die Längste aller Studien darstellte. Die Krankheitsdauer aller Studien betrug durchschnittlich 10,5 Jahre (Spannbreite 8,5 bis 13,4 Jahre), wobei die Krankheitsdauer der vorliegenden Arbeit bei 13,4 Jahren lag. Das durchschnittliche Patientenalter aller Studien betrug 65 Jahre (Spannbreite 60,8 bis 70,9 Jahre). Das Patientenalter der vorliegenden Studie nähert sich dabei mit rund 63 Jahren dem Durchschnittswert an.

Es fällt auf, dass bei allen Cabergolinstudien die Geschlechterverteilung zumeist, wie auch in der vorliegenden Arbeit, eine männliche Prädominanz aufweist. [Tabelle 11] veranschaulicht den Vergleich der Patientencharakteristika der Cabergolinstudien. Die durchschnittliche tägliche Dosis aller Studienteilnehmer betrug 3,48 mg (Spannbreite 2,8 bis 4,0 mg/Tag), wobei die tägliche Dosis der vorliegenden Arbeit dabei im Mittelfeld lag. Die kumulative Dosis aller Studien betrug durchschnittlich 4378 mg (Spannbreite 2820 bis 6677), wobei die Kumulativdosis der vorliegenden Arbeit die Zweithöchste darstellte.

Die Behandlungsdauer aller Studien betrug durchschnittlich 47,7 Monate (Spannbreite 29,9 bis 62,7 Monate), wobei die Behandlungsdauer der vorliegenden Arbeit die Zweitlängste aller Studien darstellte. Die Krankheitsdauer aller Studien betrug durchschnittlich 18,3 Jahre (Spannbreite 7,0 bis 64,5 Jahre). Die Krankheitsdauer der vorliegenden Arbeit war mit 10,6 Jahren die Zweitlängste. Das durchschnittliche Patientenalter aller Studien betrug 65,4 Jahre (Spannbreite 61,5 bis 69,5 Jahre), wobei das Patientenalter der vorliegenden Studie mit rund 63 Jahren das Zweitlängste war.

*Tabelle 11: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Cabergolinstudien.*

m/w = Geschlecht männlich / weiblich

<b>Cabergolin</b>						
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>m/w</b>	<b>Tägliche Dosis (mg/Tag)</b>	<b>Kumulative Dosis (mg)</b>	<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>	<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	<b>Patientenalter (Jahre)</b>
Eigene Daten	12/10	3,3	5498	53,7	10,6	67,5
Peralta et al., 2006	9/4	4,0	2579	29,9	10,5	65
Yamamoto et al., 2006	5/11	3,8	4318	51,6	64,5	64,5
Schade et al., 2007						
Zanettini et al., 2007	27/22	2,8	2820	62,7	7,0	61,5
Junghanns et al., 2007	16/8	3,2	6677	53	8,6	64,3
Dhawan et al., 2005		3,75		35	8,8	69,5

#### **4.1.3 Herzklappenerkrankungen der Ergot-Dopaminagonisten**

In der Gruppe von Patienten der vorliegenden Arbeit, die mit der Substanz Pergolid behandelt wurden, wurde bei 22 % aller Patienten eine restriktive Valvulopathie beobachtet. Dabei schien die Entwicklung einer restriktiven Valvulopathie in keinem Zusammenhang mit den jeweiligen kardiovaskulären Vorerkrankungen der Patienten zu stehen, da die Patientengruppen, die keine restriktiven Valvulopathien zu verzeichnen hatten, einen höheren Anteil an kardiovaskulären Vorerkrankungen aufwiesen.

Diese Ergebnisse korrelieren mit der aktuellen Literatur. 22% aller Parkinsonpatienten, die mit einem Ergot-DA behandelt wurden, wiesen eine restriktive Valvulopathie auf, im Gegensatz zu lediglich 3% der Kontrollprobanden (Junghanns et al., 2007).

Eine moderate bis schwere Herzklappeninsuffizienz trat bei 23 bis 33 % aller mit Pergolid behandelten Patienten auf (Zanettini et al., 2007; Van Camp et al., 2004).

Mit Pergolid behandelte Patienten weisen deutlich häufiger Herzklappeninsuffizienzen zweiten oder dritten Grades auf als Kontrollpatienten (31% gegenüber von 13%) (Peralta et al., 2006). Ausserdem konnte bei mit Pergolid behandelten Parkinsonpatienten ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, an abnormen Herzklappen zu erkranken und ein bis zu 14-fach erhöhtes Risiko, an einer Trikuspidalinsuffizienz zu erkranken (Baseman et al., 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können diese Zahlen auf Grund der Tatsache, dass die spezifischen Risiken nicht gesondert berechnet worden waren, nicht bestätigen.

Cabergolin wirkt als hochpotenter Agonist auf den Serotonin-Rezeptorsubtyp 5-HT<sub>2B</sub>. Dieser Rezeptorsubtyp wird unter anderem in grosser Zahl auf Herzklappen exprimiert. Eine Aktivierung induziert die Mitogenese mit konsekutiver Myofibroblastenproliferation, wobei es zu einer Fibrosierung der Herzklappen bei intakt bleibender Klappenstruktur kommen kann. Da Cabergolin unter allen untersuchten DA die grösste agonistische Aktivität an den 5-HT(2B)-Rezeptoren aufweist, erscheint ein prozentual höherer Anteil an restriktiven Valvulopathien pathophysiologisch erklärbar zu sein. Diese Annahme deckt sich jedoch nicht mit den Ergebnissen früherer Arbeiten sowie den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Ausserdem ist der agonistische Effekt von Pergolid nur geringfügig schwächer hinsichtlich der Aktivität an den 5-HT(2B)-Rezeptoren (Jahnichen et al., 2005), was wiederum die Tatsache einer vergleichbaren Anzahl von Patienten mit einer restriktiven Valvulopathie bei Pergolideinnahme, wie dies bei der vorliegenden Arbeit der Fall ist, unterstreichen könnte.

Jedoch konnten nicht alle Untersuchungen einen statistisch signifikanten Unterschied von moderaten bis schweren Herzklappeninsuffizienzen bei der Pergolidgruppe und der Kontrollgruppe beobachten (Waller et al., 2005; Kim et al., 2006). In diesem Zusammenhang ist ebenfalls anzumerken, dass bei diesen Studien niedrigere Gesamtdosen von Pergolid verwendet wurden, so dass der kumulative Effekt noch nicht zu sichtbaren Herzklappenerkrankungen geführt haben könnte.

Pergolid, als ein Dopaminagonist der Ergot-Familie, wird in den USA seit dem Jahre 1989 zur Behandlung der Parkinsonerkrankung und dem Restless-Leg-Syndrom angewendet (Pfeiffer et al., 1994; Chesson et al., 1999).

1995 war bereits die Entwicklung einer retroperitonealen Fibrose bei einem Patient, der mit Pergolid behandelt wurde, beobachtet worden (Jimenez-Jimenez et al., 1995). Zudem wurden retroperitoneale, perikardiale und pleurale Fibrosen bei insgesamt 3 Patienten, die mit der Substanz Pergolid behandelt worden waren, beschrieben (Shaunak et al., 1999). Eine Vielzahl von weiteren Fall-Kontrollstudien sowie Beobachtungsstudien bestätigten diese Ergebnisse (Baseman et al., 2004; Van Camp et al., 2004; Dhawan et al., 2005; Waller et al., 2005; Kim et al., 2006; Peralta et al., 2006; Yamamoto et al., 2006; Corvol et al., 2007; Dewey et al., 2007; Junghanns et al., 2007; Kenangil et al., 2007; Ruzicka et al., 2007; Schade et al., 2007; Zanettini et al., 2007).

In der Gruppe von Parkinsonpatienten der vorliegenden Arbeit, die mit der Substanz Cabergolin behandelt wurden, konnte eine restriktive Valvulopathie bei rund 18% aller Patienten diagnostiziert werden.

Der prozentuale Anteil von Patienten mit Herzklappenerkrankungen scheint sich ebenfalls mit den Studienergebnissen früherer Studien zu decken, bei denen bei insgesamt 49 Patienten, die mit Cabergolin behandelt

wurden, eine moderate bis schwere Herzklappeninsuffizienz bei 20 % aller Patienten beobachtet werden konnte. Zwischen der Kumulativdosis von Cabergolin und dem Schweregrad der Herzklappeninsuffizienz konnte dabei ein linearer Trend festgestellt werden (Yamamoto et al., 2006; Schade et al., 2007; Zanettini et al., 2007).

Lediglich eine Studie berichtete von keiner definitiven Herzklappenerkrankung im Zusammenhang mit der Einnahme von Cabergolin (Dhawan et al., 2005), wobei ebenfalls angemerkt werden sollte, dass eine relativ niedrige Kumulativdosis untersucht wurde.

## **4.2 Non-Ergot-Dopaminagonisten**

### **4.2.1 Allgemeiner Studienvergleich der Non-Ergot-Dopaminagonisten**

Die vorliegende Arbeit, wie auch die meisten anderen Studien (Yamamoto et al., 2006; Zanettini et al., 2007), untersuchte das Auftreten von Herzklappenerkrankungen im Allgemeinen sowie das Auftreten von Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen im Speziellen. [Tabelle 12] veranschaulicht die allgemeinen Charakteristika der vorliegenden Studie und weiteren Fall-/Kontroll- bzw. Beobachtungsstudien, die die Substanz Pramipexol untersuchten.

Die Anzahl der mit Pramipexol behandelten Studienpatienten der vorliegenden Arbeit war mit 4 die geringste Anzahl von Studienpatienten aller untersuchten Studien (Spannbreite: 4 bis 36 mit Pramipexol behandelte Patienten). Die Studienkontrollen der vorliegenden Arbeit bezogen sich auf mit L-Dopa behandelte Patienten, während andere Studien sich entweder auf gesunde Probanden oder auf Parkinsonpatienten, die nicht mit Pergolid behandelt worden waren, bezogen.

*Tabelle 12: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Pramipexolstudien.*

HKE = Herzklappenerkrankungen.

<b>Pramipexol</b>			
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Untersuchte Variablen</b>	<b>Untersuchte Substanzen</b>	<b>Anzahl (n)</b>
vorliegende Arbeit	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pramipexol	4
	Trikuspidal-HKE	L-Dopa-Kontrollen	11
Peralta et al., 2006	Gesamt-HKE	Pramipexol	25
		Gesunde Kontrollen	49
Yamamoto et al., 2006	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pramipexol	16
	Trikuspidal-HKE	Parkinson Kontrollen	85
Zanettini et al., 2007	Gesamt-, Aorten-, Mitral-HKE	Pramipexol	36
	Trikuspidal-HKE	Gesunde Kontrollen	90
Junghanns et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Pramipexol	23
		Gesunde Kontrollen	38

[Tabelle 13] veranschaulicht die allgemeinen Charakteristika der vorliegenden Studie und weiteren Fall-/Kontroll- bzw. Beobachtungsstudien, die die Substanz Ropinirol untersuchten. Die vorliegende Arbeit untersuchte analog zu anderen Studien (Zanettini et al., 2007) das Auftreten von Herzklappenerkrankungen im Allgemeinen sowie das Auftreten von Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen im Speziellen, wobei weitere Studien das alleinige Auftreten von Mitral- und Trikuspidalklappenerkrankungen (Waller et al., 2005) sowie das Auftreten von Aorten- und Mitralklappenerkrankungen untersuchten (Junghanns et al., 2007).

Die Anzahl der mit Ropinirol behandelten Studienpatienten der vorliegenden Arbeit war mit 6 die Niedrigste aller untersuchten Studien (Spannbreite: 6 bis 13 mit Ropinirol behandelte Patienten), wobei sich die Studienkontrollen der vorliegenden Arbeit auf mit L-Dopa behandelte Patienten bezogen, was im Gegensatz zu anderen Studien steht, die sich auf gesunde Probanden bezogen.

*Tabelle 13: Tabellarischer Vergleich der allgemeinen Charakteristika der Ropinirolstudien.*

HKE = Herzklappenerkrankungen.

<b>Ropinirol</b>			
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Untersuchte Variablen</b>	<b>Untersuchte Substanzen</b>	<b>Anzahl (n)</b>
vorliegende Arbeit	Gesamt-, Aorten-, Mitral-, Trikuspidal-HKE	Ropinirol	6
		L-Dopa-Kontrollen	11
Peralta et al., 2006	Gesamt-HKE	Ropinirol	8
		Gesunde Kontrollen	49
Zanettini et al., 2007	Gesamt-, Aorten-, Mitral-, Trikuspidal-HKE	Ropinirol	6
		Gesunde Kontrollen	90
Junghanns et al., 2007	Aorten-, Mitral-HKE	Pramipexol	13
		Gesunde Kontrollen	38

#### **4.2.2 Patientencharakteristika der Non-Ergot-Dopaminagonisten**

Die durchschnittliche tägliche Dosis aller Studienteilnehmer betrug 2,1 mg Pramipexol (Spannbreite 1,3 bis 3,0 mg/Tag), wobei die tägliche Dosis der vorliegenden Arbeit dabei die Niedrigste war. Die kumulative Dosis aller Studien betrug durchschnittlich 1568 mg (Spannbreite 458 bis 2948), die Kumulativdosis der vorliegenden Arbeit lag in diesem Zusammenhang im Mittelfeld. [Tabelle 14] illustriert den Vergleich der Patientencharakteristika der Pramipexolstudien.

Die Behandlungsdauer aller Studien betrug durchschnittlich 31,9 Monate (Spannbreite 11,2 bis 40,2 Monate), wobei die Behandlungsdauer der vorliegenden Arbeit ebenfalls im Mittelfeld lag. Die Krankheitsdauer aller Studien betrug durchschnittlich 7,5 Jahre (Spannbreite 5,2 bis 9,0 Jahre). Die Krankheitsdauer der vorliegenden Arbeit war mit 9,0 Jahren die Längste. Das durchschnittliche Patientenalter aller Studien betrug 68,0 Jahre

(Spannbreite 62,3 bis 71,8 Jahre), wobei das Patientenalter der vorliegenden Studie mit 71,8 Jahren das Höchste darstellte.

*Tabelle 14: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Pramipexolstudien.*

m/w = Geschlecht männlich / weiblich

<b>Pramipexol</b>						
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>m/w</b>	<b>Tägliche Dosis (mg/Tag)</b>	<b>Kumulative Dosis (mg)</b>	<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>	<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	<b>Patientenalter (Jahre)</b>
vorliegende Arbeit	3/1	1,3	1322	28,8	9	71,8
Peralta et al., 2006		2,1	504	40,2		
Yamamoto et al., 2006	7/9	1,7	458	11,2	5,2	70,0
Zanettini et al., 2007		3,0	2948	40,1		
Junghanns et al., 2007	15/8	2,3	2700	39	8,2	62,3

[Tabelle 15] veranschaulicht den Vergleich der Patientencharakteristika der Ropinirolstudien. Die durchschnittliche tägliche Dosis aller Studienteilnehmer betrug 10,5 mg (Spannbreite 8,4 bis 14,3 mg/Tag), wobei die tägliche Dosis der vorliegenden Arbeit im Mittelfeld lag. Die kumulative Dosis aller Studien betrug durchschnittlich 14836 mg (Spannbreite 9448 bis 19180), wobei die Kumulativdosis der vorliegenden Arbeit die Niedrigste darstellte.

Die Behandlungsdauer aller Studien betrug durchschnittlich 46,1 Monate (Spannbreite 31,7 bis 62,0 Monate). Die Behandlungsdauer der vorliegenden Arbeit konnte dabei als die Kürzeste aller Studien charakterisiert werden. Die Krankheitsdauer aller Studien betrug 6,3 bis 7,3 Jahre. Die Krankheitsdauer der vorliegenden Arbeit war mit 6,3 Jahren die Kürzeste. Das durchschnittliche Patientenalter aller Studien betrug 62,8 Jahre



(Spannbreite 59,9 bis 65,7 Jahre), wobei das Patientenalter der vorliegenden Studie mit rund 63 Jahren das Höchste war.

*Tabelle 15: Tabellarischer Vergleich der Patientencharakteristika der Ropinirolstudien.*

m/w = Geschlecht männlich / weiblich

<b>Ropinirol</b>						
<b>Studienbezeichnung</b>	<b>m/w</b>	<b>Tägliche Dosis (mg/Tag)</b>	<b>Kumulative Dosis (mg)</b>	<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>	<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	<b>Patientenalter (Jahre)</b>
vorliegende Arbeit	5/1	9,4	9448	31,7	6,3	65,7
Peralta et al., 2006		14,3	11678	45,8		
Zanettini et al., 2007		10,0	19180	45,0		
Junghanns et al., 2007	7/5	8,4	19039	62	7,3	59,9

#### **4.2.3 Herzklappenerkrankungen der Non-Ergot-Dopaminagonisten**

Befürchtungen früherer Studien, dass Non-Ergot-Substanzen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert sein könnten, an einer restriktiven Valvulopathie zu erkranken (Chaudhuri et al., 2004), konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen weiterer Studien deckt (Peralta et al., 2006; Yamamoto et al., 2006; Junghanns et al., 2007; Zanettini et al., 2007).

Die Tatsache, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit in der Pramipexolgruppe keine restriktiven Valvulopathien beobachtet wurden, deckt sich pharmakologisch betrachtet mit der Tatsache, dass Pramipexol eine sehr schwache agonistische Aktivität am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor aufweisen, wie dies bereits im Jahre 2002 beschrieben wurde (Millan et al., 2002).

In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass, auf Grund der geringen Patientenanzahl aller bisherigen Studien, eine eindeutige Aussage zu dieser Problematik nicht abgeleitet werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass bei mit Ropinirol behandelten Patienten keine restriktiven Valvulopathien beobachtet wurden, deckt sich ebenfalls mit den aktuellen Studien, die diese Thematik untersuchten (Peralta et al., 2006; Junghanns et al., 2007; Zanettini et al., 2007), wobei auch in diesem Zusammenhang die Einschränkung berücksichtigt werden muss, dass die Patientenanzahl aller vorhandenen Studien sehr gering war.

### **4.3 Zusammenfassung der Diskussion der eigenen Ergebnisse**

In der Pergolidgruppe wurde bei fünf Patienten (22%), in der Cabergolingroup bei vier Patienten (18%) eine restriktive Valvulopathie diagnostiziert. Kein Hinweis für eine restriktive Valvulopathie fand sich bei den 21 Patienten, die entweder mit L-Dopa oder mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten behandelt wurden. Der Unterschied zwischen der Kumulativdosis und der Expositionsdauer der betroffenen und nicht betroffenen Patienten war lediglich hinsichtlich der Expositionsdauer in der Pergolidgruppe statistisch signifikant. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich des Alters der betroffenen und nicht betroffenen Patienten.

Die Beobachtung, dass restriktive Valvulopathien lediglich bei den Ergot-Dopaminagonisten Pergolid und Cabergolin zu beobachten waren, könnte durch die Tatsache zu erklären sein, dass beide Substanzen hochpotente Agonisten des Serotonin-Rezeptorsubtyp 5-HT<sub>2B</sub> sind. 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren werden insbesondere auf Herzklappen exprimiert, wobei deren Aktivierung eine Mitogenese mit konsekutiver Myofibroblastenproliferation bewirkt, was pathophysiologisch eine Fibrosierung der Herzklappen bewirken kann.

Herzklappeninsuffizienzen waren in der Pergolid- und Cabergolingruppe häufiger nachweisbar. Die Mitralklappe war in der Ergot-Gruppe häufiger betroffen als in der Non-Ergot- und L-Dopa-Gruppe. Eine Herzklappeninsuffizienz zweiten oder dritten Grades trat in der Non-Ergot-Gruppe häufiger als in der L-Dopa-Gruppe auf.

Ein pathophysiologisches Erklärungsmodell für das gehäufte Auftreten von Herzklappeninsuffizienzen mit spezieller Disposition für die Mitralklappe in der Ergotalkaloidgruppe besteht derzeit noch nicht.

## 5. Zusammenfassung

Zur Therapie der motorischen Defizite des IPS werden verschiedene Dopaminagonisten (DA) eingesetzt. Chemisch differenziert man zwei Gruppen von DA: Ergotalkaloide, zu denen insbesondere die Substanzen Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Bromocriptin und  $\alpha$ -Dihydroergocryptin gezählt werden sowie die Substanzen Apomorphin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil als Non- Ergotalkaloide.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die transthorakalen Echokardiographien von insgesamt 66 Patienten mit einem IPS nach den Kriterien der „American Society of Echocardiography“ ausgewertet und ausgewählte klinische Parameter, wie Alter, Krankheitsverlauf, sowie Medikamente erhoben. Alle transthorakalen Echokardiographien wurden mit einem Siemens Sequoia Gerät von einem Facharzt für Kardiologie durchgeführt.

Die Häufigkeit der restriktiven Valvulopathie wurde bei 66 Patienten mit einem IPS mittels transthorakaler Echokardiographie untersucht. Die Patienten wurden dabei mit Pergolid (n=23), Cabergolin (n=22), Pramipexol (n=4), Ropinirol (n=6) oder L-Dopa (n=11) behandelt. In der Pergolidgruppe wurde bei fünf Patienten (22%), in der Cabergolingroup bei vier Patienten (18%) eine restriktive Valvulopathie diagnostiziert. Kein Hinweis für eine restriktive Valvulopathie fand sich bei den 21 Patienten, die entweder mit L-Dopa oder mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten behandelt wurden. Der Unterschied zwischen der Kumulativdosis und der Expositionsdauer der betroffenen und nicht betroffenen Patienten war lediglich hinsichtlich der Expositionsdauer in der Pergolidgruppe statistisch signifikant. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich des Alters der betroffenen und nicht betroffenen Patienten. Herzklappeninsuffizienzen waren in der Pergolid- und Cabergolingroup häufiger nachweisbar. Die Mitralklappe war in der

Ergot-Gruppe häufiger betroffen als in der Non-Ergot- und L-Dopa-Gruppe. Eine Herzklappeninsuffizienz zweiten oder dritten Grades trat in der Non-Ergot-Gruppe häufiger als in der L-Dopa-Gruppe auf.

Diese Ergebnisse weisen im Einklang mit bisher publizierten Studien auf ein erhöhtes Risiko einer restriktiven Valvulopathie bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom hin, die mit Cabergolin oder Pergolid behandelt wurden.

## 6. Literaturverzeichnis

Ara J, Przedborski S, Naini AB, et al. Inactivation of tyrosine hydroxylase by nitration following exposure to peroxynitrite and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7659–63.

Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM, Shah Y, Graham JR. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974; 88: 640-655.

Barbeau A, Sourkes TL, Murphy GF. Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. In : de Ajuriaguerra (Hrsg) *Monoamines et système nerveux central*. Paris : Masson & Cie, 1962 ; 247-262.

Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, et al. Pergolide use in Parkinson's disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63: 301–304.

Beal MF. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol* 1998; 44 Suppl.1: S110-114.

Boess FG, Martin IL. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* 1994; 33: 275-317.

Bonuccelli U, Paves N. Role of dopamine agonists in Parkinson's disease: an update. *Expert Rev Neurother* 2007; Oct; 7(10): 1391-1399.

Bowler JV, Ormerod IE, Legg NJ. Retroperitoneal fibrosis and bromocriptine. *Lancet*; 1986; 2: 466.

Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ, Kim J, Asinas LA, Flickner SR, Blackburn GL. Low prevalence of valvular heart disease in 226 phentermine-fenfluramine protocol subjects prospectively followed for up to 30 months. *J Am Coll Cardiol* 1999; Oct; 34(4): 1153-1158.

Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13):1017-22.

Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* Sep 2007; 22 (Suppl 17): 358-366.

Carlsson A, Lundqvist M, Magnussen T. 3,4 Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1975 ; 180 : 1200.

Chaudhuri KR, Dhavan V, Basu S, Jackson G, Odin P. Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists, but non-ergot agonists may also not be spared. *Mov Disord* 2004; 19: 1522-1523.

Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, et al. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of restless leg syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep*. 1999; 22: 961-968.

Choi DK, Pennathur S, Perier C, et al. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. *J Neurosci* 2005; 25: 6594–600.

Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-588.

Connolly HM, McGoan DM. Obesity drugs and the heart. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24: 745-792.

Corvol JC, Anzouan-Kacou JB, Fauveau E, Bonnet AM, Lebrun-Vignes B, Girault C, Agid Y, Lechat P, Isnard R, Lacomblez L. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1721-6.

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 620–641.

Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JM. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 2001;120: 313–316.

Dare AJ, Vienot JP, Edwards WD et al. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human Pathology* 1993; 24: 1330–1338.

Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, Kopin IJ. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1979; 1(3): 249-254.

Dewey RB 2nd, Reimold SC, O'Suilleabhain PE. Cardiac valve regurgitation with pergolide compared with nonergot agonists in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007 Mar;64(3):377-80.

Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, Jackson G, Basu S, Luce P, Odin P, Chaudhuri KR. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease



patients treated with cabergoline. *J Neural Transm*. 2005 May;112(5):661-8. Epub 2005 Mar 23.

Dietmaier O und Laux G in: *Die Parkinson-Krankheit*. 4. Auflage, Springer Verlag, 2007.

Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Wien Klein Wochenschr* 1960; 38: 1236-1239.

Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993; 87: 841-848.

Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf* 2003; 26(6): 439-444.

Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain* 1990 ; 113 (6): 1823-1842.

Fitzgerald LS, Burn TC, Brown BS, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 75-81.

Flowers CM, Rascoosin JA, Lu SL, Beitz JG. The US food and drug administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 730–731.

Gerlach M, Double K, Reichmann H, Riederer P. Arguments for the use of dopamine receptor agonists in clinical and preclinical Parkinson`s disease. *J Neural Transm* 2003; (Suppl) 65: 167-183.

Gerlach M, Riederer P, Reichmann H. Präklinische und klinische Aspekte von Dopamin-Agonisten. Was ist gesichert? *Nervenheilkunde* 2000; 2: 531-597.

Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson`s disease. *Neurotoxicology* 1999; 20(2-3): 239-247.

Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med*; 1966; 274: 359-368.

Graham JR. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci*; 1967; 254: 1-12.

Grande-Allen KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Mechanisms of aortic valve incompetence in aging: a finite element model. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 149–156.

Hauck AJ, Edwards WD, Danielson GK, Mullany CJ, Bresnahan DR. Mitral and aortic valve disease associated with ergotamine therapy for migraine: report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 62-64.

Hensrud DD, Connolly HM, Grogan M, Miller FA, Bailey KR, Jensen MD. Echocardiographic improvement over time after cessation of use of fenfluramine and phentermine. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1191-1197.

Hirsch EC. Altered regulation of iron transport and storage in Parkinson's disease. *Neural Transm Suppl* 2006; 71: 201–04.

Högl B, Rothdach A, Wetter TC, Trenkwalder C. The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2003; Oct; 28(10): 1866-1870.

Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jähnichen S, Horowski R, Latté KP, Palla D, Schurad B. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; Mar-Apr; 29(2): 80-86.

Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Move Disord* 2004; 19: 656–662.

Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. *Neurology* 2002; Feb 26; 58 (Suppl 1): 42-50.

Ischiropoulos H. Oxidative modifications of alpha-synuclein. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991: 93–100.

Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec;78(12):1304-9. Epub 2007 Mar 30.

Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT<sub>2B</sub> receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005; 513: 225-228.

Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; Oct; 40 (10): 1529-1534.

Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of parkinson`s disease. *Neurology* 1996; 47 6 Suppl. 3: S161-170.

Jimenez-Jimenez FJ, Lopez-Alvarez J, Sanchez-Chapado M, et al. Retroperitoneal fibrosis in a patient with Parkinson's disease treated with Pergolide. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 277-279.

Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Heart J* 2003; 24: 1231–1243.

Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, Oelwein C, Koch R, Strasser RH, Reichmann H, Storch A. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord.* 2007 Jan 15;22(2):234-8.

Kenangil G, Ozekmekçi S, Koldas L, Sahin T, Erginöz E. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 May;109(4):350-3. Epub 2007 Feb 20.

Kim JY, Chung EJ, Park SW, Lee WY. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord.* 2006 Aug;21(8):1261-4.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; Oct 8; 339 (15): 1044-1053.

Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913; 50: 50-55.

Lilienfeld DE, Perl DP. Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, 1990-2040. *Neuroepidemiology* 1993; 12(4): 219 -228.

Linazasoro G, Spanish Dopamine Agonists Study Group. Conversion from dopamine agonists to cabergoline: an open-label trial in 128 patients with advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2008; Jan-Feb; 31(1): 19-24.

Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 2: 1220–1225.

Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, et al. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 371–375.

Masuhr K, Neumann M in: Neumann M (Hrsg.) *Neurologie Duale Reihe*, 4. Auflage; 1989.

McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in parkinson`s disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 363-75.

McGeer PL. Tyrosine hydroxylase and parkinsonism. *Lancet* 1971; 2(7716): 165.

Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr* 2008; Feb 19.

Menon R, Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; Aug 8(12): 1941-1950.

Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor: I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 791–804.

Misch KA. Development of heart valve lesions during methysergide therapy. *BMJ* 1974; 2: 365-366.

Møller JE, Conolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003; Mar 13; 348(11): 1005-1015.

Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: A five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1034-1038.

Morgante L, Salemi G, Meneghini F, DiRosa AE, Epifanio A, Grigoletto F, Ragonese P, Patti F, Reggio A, DiPerri R, Savettieri G. Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; Apr; 57(4): 507-512.

Müller T. Dopaminergic substitution in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(10): 1393-1403.

Murakami M, Mikami T, Kitaguchi M, et al. Effects of low-dose pergolide therapy on cardiac valves in patients with Parkinson's disease [in Japanese]. *J Cardiol* 2005;46:221–227.

Ono K, Hirohata M, Yamada M. Alpha-synuclein assembly as a therapeutic target of Parkinson's disease and related disorders. *Curr Pharm Des.* 2008;14(30): 3247-3266.

Parkinson J. *An essay on the shaking palsy.* London: Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, 1817.

Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J NeuropatholExp Neurol* 1991 ; 50 (6) : 743-755.

Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; Jun 18(6): 659-667.

Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994; 36(4): 659-661.

Pellikka PT, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87: 1188-1196.

Perachon S, Schwartz J-C, Sokoloff P. Functional potencies of new anti-parkinson drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 293-300.

Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Müller S, Bösch S, Wenning GK, Pachinger O, Poewe W. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs.

controls: An echocardiographic study. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1109-13.

Pfeiffer RF, Ebadi M. Pharmacologic management of Parkinson's disease. In: Cohen AM, Werner WJ, eds. *The Comprehensive Management of Parkinson's Disease*. New York, NY Demos Publications; 1994: 23-24.

Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996; 9: 1013-1019.

Pinero A, Marcos-Albertca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:18–19.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Lorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047.

Porter B, Macfarlane R, Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008 ; 15(1) : 50-54.

Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular Heart Disease in Patients Taking Pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1280-1286.

Przedborski S, Chen Q, Vila M, et al. Oxidative post-translational modifications of alpha-synuclein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2001; 76: 637–40.



Qureshi GA, Baig S, Bednar I, Sodersten P, Forsberg G, Siden A. Increased cerebrospinal fluid concentration of nitrite in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1995; 6: 1642-44.

Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1992; 117: 50-52.

Reichmann H. Long-term treatment with dopamine agonists in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; Suppl 4: IV/17-19.

Reichmann H, Janetzky B, Klinge M, Riederer P. Morbus Parkinson- eine Mitochondriopathie? *Nervenarzt* 1993; 64(4): 215-220.

Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet*; 1981; 1: 44-45.

Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, et al. Carcinoid heart disease: correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 790-795.

Rokey R, Sterling LL, Zoghbi WA, Sartori MP, Limacher MC, Kuo LC, et al. Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1273-1278.

Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102: 2836-2841.

Růzicka E, Línková H, Penicka M, Ulmanová O, Nováková L, Roth J. Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide. *J Neurol*. 2007 Nov;254(11):1575-8. Epub 2007 Aug 24.

Sahn DJ. Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1354-1365.

Sampaio RO, Fae KC, Demarchi LM, Pomerantzeff PM, Aiello VD, Spina GS, Tanaka AC, Oshiro SE, Grinberg M, Kalil J, Guilherme J. Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6): 1007-1017.

Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonist and antagonists. In: Hardman JM, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. New York, NY Mc Graw-Hill; 2001; 281-284.

Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; Jan 4; 356(1): 29-38.

Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, Krige D, Jenner PJ, Marsden CD. Mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 1992; 32, Suppl: S116-124.

Schettler G, Greten H. *Innere Medizin*, 9. Auflage, Thieme Verlag, 1998.

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-

dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.

Schneider E, Baas H. Morbus Parkinson. In: Shering AG, Dopergin Fortbildung. Springer, Berlin Heidelberg New York; 1997.

Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002;10: 334–336.

Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, Dick DJ. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 79-81.

Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, Connolly HM, Schaff HV. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 139-147.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanovski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388 (6645): 839-840.

Stacy M, Jankovic J. Current approaches in the treatment of Parkinson's disease. *Ann Rev Med* 1993; 44: 431-440.

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–634.

Stocchi F, Vacca L, Beradelli A, De Pandis F, Ruggieri S. Long-duration effect and the postsynaptic compartment: study using a dopamine agonist with a short half-life. *Mov Disord* 2001; Mar 16(2): 301-305.

Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006564.

Taal BG, Spierings EL, Hilvering C. Pleuropulmonary fibrosis associated with chronic and excessive uptake of ergotamine. *Thorax*; 1983; 38: 396-398.

Todman DH, Oliver WA, Edwards RL. Pleuropulmonary fibrosis due to bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Clin Exp Neurol* 1990; 27: 79-82.

Trétiakoff MC. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déduction relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson. Jouve, Paris, 1919.

Uberti D, Bianchi I, Olivari L, Ferrari-Toninelli G, Bonini SA, Memo M. Dopaminergic agonists: possible neurorescue drugs endowed with independent and synergistic multisites of action. *Neurochem Res* 2007; Oct; 32(10).

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003 Sep 23; 61(6): 859-861.

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D.

Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004 Apr 10; 363 (9416): 1179-1183.

van der Vliet A, Eiserich JP, Halliwell B, Cross CE. Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity. *J Biol Chem* 1997; 272: 7617-25.

Waller EA, Kaplan J, Heckman MG. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2005 Aug;80(8):1016-20.

Ward CD, Thompson J, Humby MD. Pleuropulmonary and retroperitoneal fibrosis associated with bromocriptine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1987; 50: 1706-1707.

Weyman AE. Principles and practice of echocardiography. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia; Lea and Febiger, 1994.

Winner B, Desplats P, Hagl C, Klucken J, Aigner R, Ploetz S, Laemke J, Karl A, Aigner L, Masliah E, Buerger E, Winkler J. Dopamine receptor activation promotes adult neurogenesis in an acute Parkinson model. *Exp Neurol*. 2009 Jul 18. [Epub ahead of print]

Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(6): 721-725.

World Medical Association Declaration of Helsinki. Medical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 6<sup>th</sup> revision. 2008.

Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2006 Oct 10; 67(7): 1225-1229.

Yao WD, Spealman RD, Zhang J. Dopaminergic signaling in dendritic spines. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jun 1;75(11):2055-69. Epub 2008 Feb 12.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; Jan 4; 356(1): 39-46.

Zhang ZX, Román GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: An updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12(4): 195-208.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; Jul 16(7): 777-802.

**Lebenslauf**

Name	Perry Schuster
Anschrift	Gertrud-von-le-Fort-Straße 3 93051 Regensburg
Geburtsdatum	12. September 1970
Geburtsort	Hachenburg
Familienstand	ledig
Konfession	katholisch
Schulbildung	1977-1981 Grundschule in Hachenburg 1981-1990 Gymnasium Marienstatt 1990-1992 Zivildienst 1992-1994 Berufsausbildung zum MTA in Koblenz
Studium	1994-1995 Zahnmedizin in Aachen
Berufstätigkeit	1996-2000 MTA im Blutdepot am Klinikum Gar- misch-Partenkirchen
Studium	2000-2008 Humanmedizin in Regensburg
Berufstätigkeit	seit 2009 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesio- logie, Intensiv- und Notfallmedizin im Caritas- Krankenhaus St. Josef

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank geht an Frau PD Dr. Beate Winner und Frau Dr. Annette Janzen. Ihre sehr hilfreiche, unterstützende und ermutigende Betreuung haben einen wesentlichen Beitrag an dem Gelingen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Winkler danke ich, der mir das Thema dieser Arbeit anvertraut hat.

Mein Dank gilt weiter Herrn Prof. Dr. Ulrich Bogdahn, der die Durchführung dieser Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Neurologie ermöglicht hat.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Bernhard Kaiser, Herrn Dr. Jochen Klucken, Herrn Dr. Zacharias Kohl, Frau Dr. Katharina Pfeifer, Frau Monika Kellerer, Frau Gabriele Seidenberg, Frau Monika Lanzendörfer, Frau Andrea Seibt, Frau Claudia Stadler, Frau Hildegard Nürnberger, Frau Monika Schlöcker und Frau Gisela Hieber.