

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. ALEXANDER BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*APOMORPHIN IM PERIOPERATIVEN SETTING DER TIEFEN HIRNSTIMULATION
BEI MORBUS PARKINSON*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lucia Schön

2016

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. ALEXANDER BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*APOMORPHIN IM PERIOPERATIVEN SETTING DER TIEFEN HIRNSTIMULATION
BEI MORBUS PARKINSON*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lucia Schön

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Jürgen Schlaier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn
Tag der mündlichen Prüfung:	06.04.2017

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung.....	54
1.1	Allgemeines über Morbus Parkinson.....	54
1.1.1	Geschichte.....	54
1.1.2	Definition.....	54
1.1.3	Pathogenese.....	56
1.1.4	Epidemiologie.....	56
1.1.5	Prognose und Verlauf.....	56
1.2	Aktuelle Behandlungsstandards.....	57
1.3	Die Tiefe Hirnstimulation (THS).....	57
1.3.1	Geschichte der Tiefen Hirnstimulation.....	57
1.3.2	Indikation.....	59
1.3.3	Procedere.....	60
1.3.4	Ergebnisse.....	60
1.3.5	Ausblick.....	61
1.4	Apomorphin im perioperativen-Setting der THS.....	61
1.4.1	Apomorphin.....	61
1.4.2	Wirkungsweise & Nebenwirkungen.....	62
1.4.3	Applikationsarten und Einsatzgebiete.....	63
1.4.4	Notwendigkeit des präoperativen Absetzens der Parkinson-Medikation bei der THS.....	63
1.4.5	Apomorphin als Therapiealternative im perioperativen Setting der THS.....	63
1.5	Zielsetzung.....	64
2.	Methoden.....	65
2.1	Recherche der Patientenakten.....	65
2.1.1	Methodik der Aktenrecherche.....	65
2.1.2	Datenauswertung mit SPSS.....	68
2.2	Recherche der Patientenzufriedenheitsfragebögen.....	68
2.2.1	Aufbau des Fragebogens.....	69
2.2.2	Datenauswertung mit SPSS.....	70
3.	Ergebnisse.....	71
3.1	Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie.....	71

3.1.1	Epidemiologie der Kollektive	71
3.1.2	Nebenwirkungsprofile der Kollektive	72
3.2	Ergebnisse der Patientenzufriedenheits-Fragebögen	74
3.2.1	Epidemiologie	75
3.2.2	Häufigkeit und Verteilung der Antworten	76
4.	Diskussion	85
4.1	Diskussion der Nebenwirkungsprofile	85
4.2	Diskussion der Patientenzufriedenheit	89
5.	Zusammenfassung	94
6.	Schlussfolgerung	95
7.	Anhang	96
8.	Literaturverzeichnis	99

1. Einleitung

1.1 Allgemeines über Morbus Parkinson

Die Parkinson-Krankheit zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen und gehört zu den häufigsten neurologischen Krankheiten in Deutschland. Die Zahl, der an Parkinson Erkrankten wird derzeit in Deutschland auf 100-200 pro 100.000 Einwohner geschätzt (bei über 65-Jährigen sogar auf 1.800 pro 100.000) und wird in den nächsten Jahren, gemäß der demographischen Entwicklung weiter steigen [1]. Im Zuge dieser Entwicklung ist es absolut erforderlich, den Wissenstand über Parkinson weiterhin auszuweiten, um in Zukunft Betroffenen therapeutisch besser helfen zu können, oder sogar kurative Therapieansätze zu entwickeln.

1.1.1 Geschichte

Der Name der Parkinson-Krankheit geht zurück auf James Parkinson. Der britische Arzt beobachtete bei Patienten das Zusammenkommen von Symptomen, die ihn zur Definition der „Schüttellähmung“ veranlassten [2]. In seinem „Essay on the shaking Palsy“ von 1817 beschreibt er Patienten, die an Bradykinese, Rigor und Tremor leiden, die später als die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson definiert wurden [2].

1.1.2 Definition

Diese Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms wurden später um ein weiteres, die posturale Instabilität, ergänzt [3]. Alle zusammen bewirken bei Patienten ein typisches Erscheinungsbild, das mit Ruhetremor, kleinschrittigem Gang, Hypomimie und gebeugter Haltung einhergeht [4]. Zur Diagnose des Parkinson Syndroms muss eine Bradykinese zusammen mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom vorliegen [3]. Bei jedem Patienten treten die verschiedenen Symptome in unterschiedlicher Ausprägung auf. Das Auftreten aller Symptome ist nicht obligat [5].

Nebensymptome der Erkrankung sind depressive Episoden und andere psychische Auffälligkeiten, wie z.B. Veränderungen der Persönlichkeit und Kognition. Des Weiteren werden auch vegetative Störungen beobachtet [1].

Die Diagnose ist bis heute eine primär klinische, da der Untergang dopaminergener Zellen in der Substantia nigra, als pathophysiologisches Korrelat der Erkrankung, nur postmortal bestätigt werden kann [6]. Diagnostisch wegweisend sind ein einseitiger

Beginn der Erkrankung, Ruhetremor oder mindestens zwei der anderen Kardinalsymptome, ein progredienter Verlauf, sowie Ansprechen auf L-Dopa [5]. Dem Untersucher geben Beurteilungsbögen, vor allem die UPDRS-Scores (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Anhaltspunkte zur Bestimmung des Schweregrads [1, 7]. Der UPDRS III ist im klinischen Alltag der Relevanteste zur Untersuchung motorischer Funktion. Daneben existiert eine Stadien-Einteilung nach Hoehn und Yahr [5, 7].

Zusätzliche Diagnostik ist meist nur nötig um die Diagnose zu bestätigen, v.a. bei seltenen, atypischen Parkinson-Formen. Der Levodopa-Test, der ein Ansprechen der Symptome auf Levodopa untersucht, stellt eine solche bestätigende Diagnostik dar und kann in der Therapie wegweisend sein [5].

Die Ätiologie des Syndroms kann sehr verschiedenartig sein, äußert sich aber trotzdem in ähnlicher Symptomatik. Neben seltenen familiären Formen, Parkinson-Syndromen aufgrund von anderen neurodegenerativen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen oder medikamentös induzierten Formen (z.B. durch Neuroleptika) ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) mit ca. 75% am häufigsten [1]. Den Zelluntergang in der Substantia Nigra kann man auch auf Traumata, Intoxikationen, Infektionen, o.a. zurückführen [1]. Man spricht dann von einem Symptomatischen Parkinson-Syndrom. Gemäß diesen Beobachtungen werden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) die Parkinson Syndrome in vier Gruppen eingeteilt:

- Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS); unterteilt in die Verlaufsformen rigid-akinetischer Typ, tremordominanter Typ, Äquivalenztyp, und die seltene Variante des monosymptomatischen Ruhetremors; Mit ca. 75% handelt es sich hierbei um die häufigste Form [1].
- Genetische Formen des Parkinson-Syndroms [1].
- Atypische Parkinson-Syndrome im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen; dazu zählen die Levy-Körper-Demenz, die Multisystem-Atrophie, kortikobasale Degeneration sowie die progressive supranukleäre Blickparese [1].
- Sekundäre Parkinson-Syndrome, die medikamenten-induziert, Tumor- oder Trauma-bedingt, oder aufgrund von toxischen, entzündlichen oder metabolischen Geschehnissen auftreten [1].

1.1.3 Pathogenese

Der Erkrankung zu Grunde liegt eine Degeneration dopaminerger Neurone der Pars Compacta der Substantia Nigra im Mittelhirn [8]. Diese Kerngebiete sind eingebettet in das Extrapyramidal Motorische System (EPMS), das ein Steuerungsorgan der Motorik darstellt, und hauptsächlich für grobe, rumpfnaher Bewegungen, sowie Haltungs- und Stützmotorik zuständig ist [9]. Durch den Dopaminmangel entsteht letztlich eine Hemmung der motorischen Großhirnrinde, was zu der bereits genannten Symptomatik führt [10].

Auf molekularer Ebene wurden in letzter Zeit einige Mutationen entdeckt, die als ursächlich für verschiedene Parkinson-Syndrome gelten. Am Häufigsten sind die PARK-Mutationen [11]. Auch können bei den toxisch-bedingten Parkinson-Syndromen klare Auslöser definiert werden. Dazu zählen z.B. bestimmte Pestizide [12].

1.1.4 Epidemiologie

Beim Parkinson Syndrom handelt es sich um die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Schätzungsweise leiden 1-2% der Gesamtbevölkerung an Parkinson [1]. Mit dem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, so liegt bei den über 60-Jährigen bereits eine Prävalenz von ca. 1,8% vor [1]. Bei der jährlichen Inzidenz geht man von 0,1 pro 1000 Einwohner aus. Bei über 65-Jährigen von 2 in 1000 [13]. Die Verteilung unter den Geschlechtern ist in etwa gleich, mit einer leicht erhöhten Prävalenz bei Männern [5].

Die Erkrankung beginnt meist in einem Alter von durchschnittlich 60 Jahren. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr ist selten [5].

1.1.5 Prognose und Verlauf

Mit Ausnahme der medikamenten-induzierten Parkinson-Syndrome, ist die Erkrankung generell progredient und nicht reversibel [5]. Die heute möglichen Therapien haben alle nur einen symptomatischen Ansatz und lindern den natürlichen Krankheitsverlauf. Es bestehen aber individuell bei jedem Patienten durchaus große Unterschiede in Verlauf und Ausprägung der Erkrankung. Im späteren Verlauf führt ein Parkinson-Syndrom meist zu Invalidität [5]. Verlässliche prognostische Faktoren, die Aussagen über Fortschreiten und Verlauf treffen, gibt es nicht. Bei Patienten, die in jungem Alter erkranken, beobachtet man allerdings ein langsames Fortschreiten der

Symptomatik, als bei älteren Patienten [14].

Im fortgeschrittenen Stadium ist in der Regel eine elaborierte hochdosierte Kombinationsbehandlung mit dopaminergen Medikamenten erforderlich. Dann leiden Patienten neben den eigentlichen Symptomen der Erkrankung oft auch unter Nebenwirkungen der Therapie. Hierzu zählen z.B. Sedierung, Übelkeit, Alpträume, ON- oder Off-Dyskinesien und Halluzinationen [1].

1.2 Aktuelle Behandlungsstandards

In der Frühphase der Behandlung beginnt man die medikamentöse Therapie mit MAO-B-Hemmern (z.B. Rasagilin, Selegilin) oder einem Dopaminagonisten (z.B. Ropinirol). Auch die Kombination aus Beidem ist möglich. Die Verwendung von L-Dopa wird in der Frühphase vermieden, und nur bei Patienten eingesetzt, bei denen eine rasche Symptomkontrolle nötig ist, also v.a. bei älteren und multimorbiden Patienten, von denen Dopaminagonisten schlecht vertragen werden [1].

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung besteht die Therapie meist aus Dopaminagonisten in Kombination mit L-Dopa und COMT-Hemmern. Die Therapiepläne sind individuell sehr verschieden, und orientieren sich am Tagesablauf des Patienten, seinen spezifischen Beschwerden und der Verträglichkeit [1].

Neben der medikamentösen Therapie sind zusätzliche Angebote wie Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie Standard in der Basisversorgung [1].

Außerdem existieren, momentan hauptsächlich für das fortgeschrittene Parkinsonsyndrom, das mit Wirkungsfluktuationen der medikamentösen Therapie einhergeht, andere Therapieoptionen wie die Tiefe Hirnstimulation, die Apomorphin- oder die DuoDopa®-Pumpe. Andere operative Verfahren, wie die Pallidotomie sind aufgrund des Risikos andere wichtige Strukturen zu irreversibel zu schädigen, mit Einführung der tiefen Hirnstimulation stark in den Hintergrund getreten [15].

1.3 Die Tiefe Hirnstimulation (THS)

1.3.1 Geschichte der Tiefen Hirnstimulation

Schon Anfang des 20. Jahrhunderts gab es erste neurochirurgische Therapieversuche für die Parkinson-Krankheit. So veröffentlichte Leriche bereits 1912 einen Aufsatz über einen chirurgischen Eingriff, eine beidseitige posteriore zervikale Rhizotomie, was zu einer Verbesserung der Armfunktion und einer geringen Besserung des Tremors führte

[16]. Andere folgten mit ähnlichen Eingriffen, die teilweise den Rigor reduzierten, insgesamt jedoch zu sehr geringen Effekten führten, während die Nebenwirkungen überwogen [17], [18]; Eine weitere Entwicklung der chirurgischen Parkinsonbehandlung fand um 1940 statt. Diese Entwicklung ging auf eine Beobachtung von James Parkinson zurück, der zufolge Parkinsonpatienten, nachdem sie einen Schlaganfall erlitten hatten, teilweise eine Besserung des Tremors zeigten [2]. 1939 entfernten Bucy und Case bei einem Patienten mit Intentionstremor, die Brodmann Areale 4 bis 6, was den Tremor erfolgreich unterdrückte und nur mit wenig hemiparetischen Symptomen einherging [19]. Dies war der Beginn einer Periode von destruktiven neurochirurgischen Verfahren zur Parkinsonbehandlung, die sich unter dem Überbegriff Kortektomie zusammenfassen lassen. Insgesamt war auch hier eine Rehabilitation von Patienten die Ausnahme, da meist Nebenwirkungen die geringen Effekte überwogen [15]. Aufgrund der nicht seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie zerebralen Blutungen, wurde nach weniger invasiven Methoden der Neurochirurgie gesucht. So entwickelte sich die stereotaktische Neurochirurgie, die auf der Technik von Anfang des 20. Jahrhundert basierte [20]. In Zusammenhang mit der Veröffentlichung des ersten stereotaktischen Atlas des menschlichen Gehirns, 1952, von Spiegel und Wycis [15], konnte die Technik jetzt angewandt werden. Hierbei wurden als Zielstrukturen zur Behandlung von Parkinsonsymptomen, v.a. der Globus Pallidus, sowie Kerngebiete des Thalamus, später der Nucleus Subthalamicus, gewählt, und diese thermisch oder mechanisch zerstört [21–23]. Insgesamt trat die chirurgische Therapie mit der Einführung von Levodopa im Jahre 1969 in den Hintergrund [24]. Mit den Fortschritten bildgebender Verfahren und den Defiziten der medikamentösen Therapie, rückte die Stereotaxie wieder mehr in den Fokus [25, 26]. Die moderne Tiefe Hirnstimulation nahm ihren Anfang 1987 als Alim Louis Benabid und seine Mitarbeiter eine erhebliche Besserung des Tremors unter einer Stimulation des Nucleus Ventralis Intermedius des Thalamus beschrieben [27]. Diese Erkenntnisse wurden zunächst wenig beachtet. Zwar gewannen operative Therapieverfahren bei M. Parkinson wieder an Bedeutung [28]. Im Vordergrund stand allerdings um 1990 zunächst die Pallidotomie, die durch Laitinen et al. propagiert wurde [28, 29]. Erst durch mehrere Fallstudien, bei denen zunächst ein bzw. drei Patienten eine Tiefe Hirnstimulation des Nucleus Subthalamicus (STN) erhielten [30], woraufhin Studien mit größeren Fallzahlen z.B. durch Limousin [31], folgten, kristallisierte sich die Stimulation des STN als am besten verträglich und wirksam

heraus [28]. Seither handelt es sich bei der THS des STN um das Mittel der Wahl bei der operativen Parkinsonbehandlung [1]. In den letzten Jahren reifte die Technik aus, und aufgrund zunehmender Erfahrung und Sicherheit konnte die THS als Standardmethode etabliert werden [5].

1.3.2 Indikation

Die neurochirurgische Intervention der Tiefen Hirnstimulation (THS), gerät in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus. Die THS ist nicht destruiierend, reversibel und variabel bei der Einstellung der Stimulationsparameter. Die sorgfältige Auswahl der Patienten ist obligat, da nicht jeder Patient von dem Eingriff profitiert [32]. Die THS spielt in erster Linie beim IPS eine Rolle [33]. Die wichtigste Voraussetzung ist ein gutes Ansprechen der Symptome auf L-Dopa. Diese L-Dopa-sensiblen Symptome können durch die THS gut verbessert werden. Präoperativ wird deshalb ein standardisierter L-Dopa-Test im medikamentösen *OFF* durchgeführt, und das Ansprechen auf die Substanz mit Hilfe des UPDRS III dokumentiert [34].

Voraussetzungen für die THS sind das Vorhandensein von Motorfluktuationen, ein therapierefraktärer Tremor oder ausgeprägte Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, die eine Dosisreduktion erforderlich machen. Bei der Elektrodenimplantation selbst sind die Patienten wach, so dass eine ausreichende Kooperationsfähigkeit gewährleistet sein muss. Kontraindikationen zur THS sind folglich eine bereits bestehende Demenz, schwere Allgemeinerkrankungen, oder sehr hohes Alter [33].

Ein wichtiger Aspekt der THS ist, dass die medikamentöse Therapie meist deutlich reduziert werden kann, und sich somit medikamenten-induzierte Beschwerden bessern [33].

Des Weiteren war die THS bisher vor allem Patienten vorbehalten, die sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, und mit Medikamenten keine zufriedenstellende Einstellung mehr erreicht werden konnte. Dieser Grundsatz hat sich in der letzten Zeit gelockert. Schüpbach und Kollegen konnten in der EarlyStim-Studie von 2013 feststellen, dass Patienten auch in einem früheren Erkrankungsstadium von THS profitieren, indem sich sowohl motorische Komplikationen verbessern, als auch die Lebensqualität [32].

Außerdem ist die THS auch bei anderen Erkrankungen, wie dem Essentiellen Tremor, Dystonie, Epilepsie und Zwangserkrankung zugelassen [35].

1.3.3 Procedere

Die THS wird nur in spezialisierten Zentren von multidisziplinären Teams durchgeführt. Die Patienten werden nach sorgfältiger klinischer Selektion und Ausschluss von Kontraindikationen (siehe 1.3.2. Indikation) zur Operations-Vorbereitung aufgenommen. Zur Operationsplanung ist zunächst ein Bildgebungsverfahren zur Zielpunktbestimmung und Zugangsplanung nötig [36]. Dies erfolgt heute meist mittels Magnetresonanztomographie [36]. Die MRT-Bilder werden oft mit den Bildern einer stereotaktischen Computertomographie fusioniert, und so Abbildungsfehler minimiert [36].

Dadurch können auch die exakten Zielpunktkoordinaten, sowie der Zugangsweg endgültig festgelegt werden. Üblicherweise wird beim IPS der Nucleus Subthalamicus stimuliert [37].

Die Operation selbst findet optimaler Weise als Wach-OP und unter Lokalanästhesie statt, nur so ist intraoperativ die klinische Beurteilung des Stimulationseffekts möglich [37]. Darüber hinaus können Patienten so zuverlässig auf unerwünschte Stimulationseffekte untersucht, und der Stimulationsort gegebenenfalls korrigiert und optimiert werden [37]. Um dabei möglichst gut beurteilbare Befunde zu erheben, ist es nötig, die Parkinsonmedikation präoperativ abzusetzen [33]. Üblicherweise wird zunächst auf eine unretardierte L-Dopa-Monotherapie umgestellt, die dann präoperativ, meist am Nachmittag des Vortages vor dem Eingriff, abgesetzt wird, so dass die Patienten sich zum OP-Zeitpunkt im OFF befinden [33]. Darunter versteht man einen Zustand von schwerer Unbeweglichkeit, da keine medikamentöse Wirkung gegen die Parkinson-Symptome vorliegt. Die Umstellung, und v.a. das Absetzen führt bei Patienten allerdings zu starken Beschwerden, wie der oben genannten Akinese, die zu Gleichgewichtsstörungen und Stürzen führen kann, oder weiteren Beschwerden, wie Schluckstörungen, Missempfindungen und Schmerzen. Anschließend wird in einem weiteren Eingriff, der eigentliche Schrittmacher-Generator meist infraklavikulär subkutan implantiert und mit den Elektroden verbunden. Nach erfolgreicher Implantation, wird in den folgenden Tagen die Feineinstellung der Stimulation vorgenommen. Dabei können dann beide Körperseiten bedarfsangepasst unterschiedlich stark stimuliert werden [33].

1.3.4 Ergebnisse

Obwohl das Patientenkollektiv, das für THS in Frage kommt, relativ klein ist, gibt es

mittlerweile durch prospektive, randomisierte Studien eine gute Datenlage, was die Vor- und Nachteile der Intervention betrifft [38]. Wegweisend ist z.B. die Arbeit von Deuschl et. Al, die 156 Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom einschließt, die randomisiert entweder mit einer Tiefen Hirnstimulation oder mit bestmöglicher medikamentöser Behandlung versorgt wurden [38]. So konnte gezeigt werden, dass die THS in Kombination mit Pharmaka einer alleinigen optimierten medikamentösen Therapie überlegen ist, was Dyskinesien, motorische Funktion und Lebensqualität anbelangt [38, 39]. Ein neurochirurgischer Eingriff geht allerdings auch mit dem geringen jedoch schwerwiegenden Risiko, von zerebralen Blutungen einher. Daneben hat die THS nachweislich auch psychiatrische Nebenwirkungen [40]. Konkret stieg bei den durch THS behandelten Patienten die Inzidenz von Depressionen und Apathie. Die Suizidalität war ebenfalls höher als in der Kontrollgruppe [40].

1.3.5 Ausblick

Derzeit wird die Wirksamkeit der THS auch für andere Erkrankungen, wie essentiellen Tremor oder Dystonien untersucht [37]. Außerdem wird in Zukunft die THS nicht nur medikamentös austherapierten Parkinsonpatienten vorbehalten sein. Auch andere Patienten können langfristig von dem Eingriff profitieren. Die EarlyStim Studie ist diesbezüglich richtungsweisend, weil sie gezeigt hat, dass v.a. auch jüngere Patienten von einer THS früher im Krankheitsverlauf langfristig profitieren [32]. Auch ist in Aussicht, den Patienten künftig individuellere Behandlung bieten zu können. Je nach ihren individuellen Beschwerden ergeben sich beispielsweise andere Stimulationsorte oder komplexer modulierbare Stimulationsvolumina [37]. Auch sind in der technischen Entwicklung der Schrittmacher Neuerungen zu erwarten [37].

1.4 Apomorphin im perioperativen-Setting der THS

1.4.1 Apomorphin

Apomorphin gehört zu den Dopamin-Agonisten, und zählt innerhalb dieser Substanzgruppe als das am stärksten wirksame Medikament [4]. Es handelt sich bei der Substanz um ein Morphin-Derivat. Beim IPS ist Apomorphin für die subkutane Gabe zugelassen, da es andernfalls durch einen starken hepatischen First-Pass-Effekt, nicht zur erwünschten Wirkung führt. Beim IPS sprechen vor allem Rigor, Ruhetremor und Dyskinesien gut auf die Substanz an [4]. Apomorphin hat allerdings

auch eine stark emetische Wirkung, so dass die gleichzeitige Gabe von Domperidon (Motilium®) empfohlen ist [41]. Dabei handelt es sich um einen peripher antiemetisch wirksamen Dopaminantagonisten, der im Gegensatz zu L-Dopa, die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, und vorwiegend an den Dopamin-Rezeptoren der Area Postrema des Hirnstamms ansetzt [41].

Die kontinuierliche subkutane Gabe durch eine Apomorphin-Pumpe eignet sich in erster Linie für Patienten, die unter starken Fluktuationen leiden, für eine THS jedoch nicht in Frage kommen [4].

1.4.2 Wirkungsweise & Nebenwirkungen

Apomorphin ist eine aufgrund ihrer Lipophilie ZNS-gängige Substanz, die agonistisch an D1- und D2-Rezeptoren wirkt. Dabei interferiert die Wirkung nicht mit Levodopa, weder bei Transportmechanismen noch bei der Verstoffwechslung [42]. Gering wirkt Apomorphin auf präsynaptische Rezeptoren, und hemmt so die endogene Dopamin-Ausschüttung. In erster Linie wirkt die Substanz allerdings auf die Postsynapse, und wirkt hier den motorischen Einschränkungen von Parkinson-Patienten entgegen [42]. Das Einsetzen der klinischen Wirkung erfolgt sehr rasch, nach 4-12 Minuten. Die schnelle Clearance hat eine kurze Dauer der klinischen Wirkung zur Folge. Apomorphin wird durch Glucuronidierung und Sulfonierung metabolisiert [42].

Die breite Palette der Nebenwirkungen entspricht im Wesentlichen der anderer Dopaminagonisten. Größte Relevanz hat die Auswirkung auf den Gastro-Intestinal-Trakt, wo Apomorphin zu Übelkeit und Erbrechen führt. Diesem Effekt wirkt man durch die prophylaktische Gabe von Domperidon (Motilium®) entgegen, üblicherweise in einer Dosis von dreimal täglich 10 mg [42]. Auch psychiatrische Nebenwirkungen werden im Zusammenhang mit Apomorphin häufig beobachtet. Am häufigsten sind hierbei leichte Verwirrheitszustände bis hin zu optischen Halluzinationen und Paranoia. Gelegentlich wird auch das Auftreten von Impulskontrollstörungen in Form einer gesteigerten Sexualität, unverhältnismäßigem Konsum oder Spiel beobachtet. Apomorphin wirkt auch auf den Kreislauf und führt zu Hypotonie, weshalb bereits bekannte orthostatische Hypotonien eine Kontraindikation darstellen [42]. Nennenswert sind noch Reaktionen von Apomorphin an der Injektionsstelle, wo es beispielsweise zu lokalen Reizzuständen mit schmerzhaften Rötungen, Juckreiz und z. T. auch subkutanen Fibrosierungen kommen kann. Selten werden Auswirkungen auf das Blut-, Lymph-, oder Immunsystem beobachtet [42].

1.4.3 Applikationsarten und Einsatzgebiete

Apomorphin ist zugelassen für die subkutane Gabe, entweder als Bolus-Injektion oder als kontinuierliche Gabe mit Hilfe einer subkutanen Pumpe [42]. Absolut kontraindiziert ist die intravenöse Gabe [42]. Das Haupt-Einsatzgebiet von Apomorphin ist, seiner dopaminagonistischen Wirkung zufolge, der Morbus Parkinson [4].

1.4.4 Notwendigkeit des präoperativen Absetzens der Parkinson-Medikation bei der THS

Für die intraoperative neurologische Testung wird ein OFF-Zustand der Patienten angestrebt. Dazu ist das Absetzen der Medikation notwendig. Bei sehr lang-wirksamen Medikamenten wie retardierten Dopaminagonisten, muss das schon frühzeitig, ca. 10 Tage vor dem Eingriff erfolgen [33]. Für unretardierte Dopaminagonisten ist ein Zeitraum von drei bis fünf Tagen einzurechnen [33]. Da unretardierte L-Dopa-Präparate bis zum Abend vor der OP gegeben werden können, wird üblicherweise auf eine L-Dopa-Monotherapie in der entsprechenden Tagesdosis umgestellt, um so den unangenehmen OFF-Zustand für die Patienten möglichst kurz zu halten [33].

1.4.5 Apomorphin als Therapiealternative im perioperativen Setting der THS

Ein wesentlicher Vorteil von Apomorphin, in der Anwendung bei Parkinson, ist seine kurze Eliminations-Halbwertszeit von ca. einer halben Stunde [42]. Damit stellt es in subkutaner Form unter den Dopaminagonisten eine Ausnahme dar [33], und ist in seiner Wirkung kurzfristig anpassbar und gut steuerbar. Dieser Vorteil macht Apomorphin zu einem Medikament, das für das perioperative Setting der THS prädestiniert ist: Die kurze Halbwertszeit ermöglicht es, die Pumpe sehr kurzfristig vor der Operation, oder sogar erst während der OP, abzustellen [33], ohne dass die Patienten schon vorher auf Antiparkinson-Mittel verzichten müssen. Ein langfristiges und für den Patienten beschwerliches Ausschleichen ist nicht nötig. Die im OFF verbrachte Zeit ist kürzer, die Beweglichkeit am Abend, in der Nacht und am Morgen vor der OP bleibt erhalten. Es wird angenommen, dass die Operation dadurch für den Patienten insgesamt angenehmer gestaltet werden kann. Die Überlegung ist, dass Patienten am Operations-Tag erholter, und dadurch besser vorbereitet sind für die anstrengende Prozedur, sowie die intraoperative neurologische Testung.

Die Idee, Apomorphin in der Vorbereitung zur THS zu benutzen, entstand aus der Beobachtung eines Patienten, der regulär mit einer Apomorphin-Pumpe behandelt wurde und, mit einer THS versorgt werden sollte. Bei diesem Patienten verzichtete man auf die Umstellung auf eine L-Dopa-Monotherapie. Man beobachtete, dass der Patient nicht unter größeren Beschwerden zu leiden schien, als die zuvor behandelten Patienten. So entstand die Idee, auch künftig Patienten, statt sie auf eine L-Dopa-Monotherapie einzustellen, und dieses dann ganz abzusetzen, mit einer Apomorphin-Pumpe auszustatten. Der klinische Eindruck war durchwegs positiv.

Am Regensburger Zentrum für Tiefe Hirnstimulation wurden bis zum Beginn dieser Arbeit ca. 60 Patienten behandelt. Knapp die Hälfte davon bekam perioperativ Apomorphin.

1.5 Zielsetzung

Die Annahme, dass es für die Patienten angenehmer ist, im perioperativen Setting der THS mit Apomorphin behandelt zu werden, statt mit der konventionellen Methode beruht auf klinischen Beobachtungen. Ein zahlenmäßiger Beleg für die Wirksamkeit der Methode liegt bislang allerdings nicht vor. Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie soll diesen klinischen Eindruck nun retrospektiv genauer untersuchen. Ziel dieser Arbeit ist es also herauszufinden, ob Apomorphin im perioperativen Setting bei der THS bei Parkinson dem bisherigen Standard, der konventionellen L-Dopa-Monotherapie, gleichwertig ist.

Gegenstand der Untersuchung ist das mit Apomorphin behandelte Patientenkollektiv. Als Kontrolle werden die standardisiert mit L-Dopa behandelten Patienten herangezogen. Der Vergleich der Gruppen soll die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode aufdecken.

2. Methoden

Die Studie umfasst alle im Regensburger Zentrum für Tiefe Hirnstimulation behandelten Parkinson-Patienten von 2002 bis Herbst 2012.

Des Weiteren wurde in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für klinische Studien am Universitätsklinikum Regensburg ein Patientenzufriedenheitsfragebogen erstellt. Dieser wurde im Frühjahr 2013 anonym an die Patienten versandt. Angeschrieben wurden alle Parkinsonpatienten, die in Regensburg mit einem Hirnschrittmacher behandelt wurden.

2.1 Recherche der Patientenakten

2.1.1 Methodik der Aktenrecherche

Gegenstand der Recherche waren die archivierten Patientenakten. Zunächst wurde die Epidemiologie der Patienten erhoben. Aus den Patientenstammdaten lassen sich Geburtsdatum, Geschlecht sowie Datum der Aufnahme ins Klinikum bzw. das Datum der Operation eindeutig herauslesen. Daraus ergibt sich auch das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs. Parkinsonspezifische Daten, wie Erkrankungsdauer und IPS-Typ sind in den Behandlungsberichten dokumentiert. Außerdem wurden die UPDRS-Werte aus dem stationären L-Dopa-Test vom Zeitpunkt vor der OP erhoben. Dabei versetzt man die Patienten durch Weglassen der Antiparkinson-Medikation in einen OFF-Zustand und beobachtet, um wieviel Punkte sich die Patienten nach einer individuellen, standardisierten L-Dopa Dosis verbessern.

Bei den ersten Patienten wurde dafür anfangs ein leicht vereinfachter UPDRS III Beurteilungsbogens verwendet. Mit dem UPDRS III werden motorische Funktionen der Patienten beurteilt. Dabei wird insbesondere auf folgende Punkte eingegangen: Aussprache, Mimik, Ruhe- und Haltetremor, Rigor, Diadochokinese, Beinmotorik, Aufstehen, Haltung, Gangbild, posturale Stabilität, sowie Bradykinese des Körpers. Insgesamt kann eine maximale Punktzahl von 56 erreicht werden. Bei diesem Beurteilungsschema wird in der Regel nicht berücksichtigt, wenn eine Körperhälfte mehr als die andere betroffen ist. Daher wird in der Zwischenzeit standardmäßig ein anderer Bogen verwendet, der diese mögliche Ungleichheit der Extremitäten berücksichtigt. Untersucht werden die gleichen Punkte, mit dem Unterschied, dass bei einigen Punkten die rechte und die linke Seite separat untersucht und beurteilt werden. Zu diesen Punkten zählen: Rigor, Tremor, Finger Taps, zielgerichtete

Handbewegungen, Greifbewegungen, Diadochokinese und Beinbewegungen; Bei dieser Untersuchung ist ein maximaler Wert von 108 Punkten erreichbar. Da einige Patienten aus den untersuchten Kollektiven nach dem alten Schema beurteilt wurden, und dadurch keine direkte Vergleichbarkeit bestand, mussten die UPDRS-Beurteilungen dieser Patienten an den neuen Bogen angeglichen werden. Dazu wurde den Patientenakten, ein zu einem späteren Zeitpunkt erstellter 108er Bogen entnommen, und der erreichte Punktwert notiert. Das Abschneiden der Patienten in den hier dokumentierten Untersuchungen wurde auf den früher verwendeten 56er Bogen übertragen. Auch hier wurde wiederum der erreichte Punktwert ermittelt. Aus den so gewonnenen Werten wurde ein Quotient gebildet, und so ein individueller Umrechnungsfaktor gebildet. Der ursprüngliche UPDRS-Punktwert aus dem 56er Schema von dem für die Studie relevanten Zeitpunkt wurde mit diesem Faktor multipliziert, und so ein mit dem 108er Schema vergleichbarer Wert ermittelt. So konnten bei insgesamt 20 Patienten nachträglich die UPDRS-Werte angeglichen werden. Bei 8 Patienten, konnte kein aktueller UPDRS-Bogen gefunden werden, so dass diese aus den Berechnungen ausgeschlossen wurden.

Die L-Dopa-Tagesdosen (LEDD) wurden errechnet, indem den Patientenkurven die genauen Dosen aller Parkinsonmedikamente entnommen wurden, und umgerechnet in L-Dopa-Äquivalent, summiert wurden. Die Umrechnungstabelle ist im Anhang dargestellt.

Die stationäre Behandlungsakte der Patienten (dies beinhaltet sowohl die „Fieberkurve“, inklusive ärztlicher Anweisungen und Pflegeverlaufskurven, sowie sämtliche Arztbriefe, OP-Berichte, Aufzeichnungen der Patienten im Sinne von sog. Motorik-Tagebüchern und andere klinische Befunde, wie Laborwerte, EKG-Untersuchungen, etc.) wurde ausgewertet hinsichtlich typischer Nebenwirkungen von Apomorphin. Dies sind, entsprechend der Fachinformation des Medikaments:

- Übelkeit/Erbrechen: Dabei handelt es sich um eine typische Apomorphin-Nebenwirkung der durch prophylaktische Gaben von Domperidon vorgebeugt wird. In den Fieberkurven wird das Vorkommen von Übelkeit und Erbrechen dokumentiert. Außerdem ist vermerkt, ob die Patienten, auf ihre antiemetische Bedarfsmedikation zurückgreifen. Dies, sowie das Vorhandensein von Übelkeit wird zusätzlich oft im Pflegedokumentations-Bogen festgehalten.
- Subkutane Knotenbildung; Lokale Hautinfektionen: Diese lokalen

Nebenwirkungen sind der speziellen Apomorphin-Applikationsart durch subkutane Pumpen geschuldet. Typischerweise können subkutane Knoten an der Injektionsstelle auftreten und auch Ausschlag- bzw. Juckreizphänomene sind beschrieben. In der Patientenkurve wird die über die Pumpe verabreichte Apomorphin-Dosis, sowie der Wechsel der Injektionsstelle, bzw. des Verbandes dokumentiert. Falls ein frühzeitiger Verbandswechsel z.B. aufgrund einer Reizung oder Knötchenbildung erfolgen muss, wird der Grund vermerkt. Dies taucht des Weiteren in Arztbriefen und der Pflegedokumentation auf. Außerdem wurden die Akten auf Anzeichen von Ausschlag und Juckreiz, die ebenfalls als lokale Nebenwirkung von Apomorphin gelten, durchsucht.

- Sedierung: Bei diesem Parameter gibt es keine eindeutige Dokumentationsart. Festgemacht wurde der Zustand der Sedierung an Erwähnungen in der ärztlichen oder pflegerischen Dokumentation, die auf einen entsprechenden Zustand des Patienten schließen lassen. Berücksichtigt wurde auch der dynamische Verlauf, so dass Patienten mit vorbeschriebenem Zustand von verminderter Vigilanz bei diesem Parameter nicht berücksichtigt wurden. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Eintreten der Sedierung und der Einnahme bzw. Gabe der Medikation muss bestehen.
- Orthostase: Hierunter zählen in Zusammenhang mit einem Hypotonus auftretende Schwindel-Ereignisse. Als solche müssen sie eindeutig dokumentiert sein, z.B., wenn von einem Sturz- oder Schwindelereignis mit hypotonen Blutdruckwerten berichtet wird.
- ON-Dyskinesien: Hierfür erwiesen sich die von den Patienten selbst geführten Motorik-Tagebücher als wegweisend. In diesen sind ON-Dyskinesien dokumentiert. Auch werden Dosisänderungen in den Anordnungen damit begründet, oder es finden sich Passagen in Pflegedokumentationen bzw. Arztbriefen, die dyskinetische Phasen belegen.
- Halluzinationen: Dabei handelt es sich um eine direkte Folge der Medikation durch die dopaminerge Wirkung im zentralen Nervensystem. Das Auftreten dieser Ereignisse ist von pflegerischer Seite dokumentiert, indem Verhaltensauffälligkeiten festgehalten wurden, beispielsweise ein Patient der glaubt, nicht anwesende Menschen zu sehen.
- Impulskontrollstörungen: Dabei handelt es sich ebenfalls um eine Nebenwirkung, die durch die agonistische Wirkung an zentralen Dopamin-

Rezeptoren hervorgerufen wird. Auch hier wurde die Pflegedokumentation zu Rate gezogen. Nur eindeutig geschilderte Vorkommnisse flossen in die Studie ein, so z.B. ein Patient, der gegenüber einer Pflegekraft handgreiflich wurde.

Für alle Parameter gilt, dass sie nur nach sorgfältiger Prüfung sowie, falls Unklarheiten bestanden und sofern dies möglich war, nach Rücksprache mit dem Pflegepersonal, bzw. an der Behandlung des Patienten beteiligten Personen, in die Studie gingen. Auch wurde durch die Recherche vorliegender ältere Arztbriefe überprüft, inwieweit sich das Verhalten und der Habitus, den Patienten während ihrer Behandlung zeigten, von ihrem jeweiligen Normalzustand abweichen, und folglich mit der Situation im Krankenhaus in Verbindung gebracht werden können.

Erhoben wurden außerdem Apomorphin-spezifische Daten. Dokumentiert ist die Apomorphin-Startdosis, die Höchstdosis, die Anzahl der Tage, an denen Apomorphin verabreicht wurde, und die daraus resultierende kumulative Apomorphin-Gesamtdosis. Auch die präventiv verabreichte Domperidon-Dosis ist erfasst. Diese Daten wurden den Patientenkurven entnommen.

2.1.2 Datenauswertung mit SPSS

Bearbeitet wurden die Daten nach der Erhebung mit IBM SPSS Statistics 21. Zunächst wurden die beiden Kollektive in Hinblick auf die Epidemiologie miteinander verglichen. Dies erfolgte mit einem zweiseitigen t-Test. In diese Auswertung flossen folgende Werte ein: Alter, Geschlecht, die Erkrankungsdauer bis zum OP-Zeitpunkt, die präoperative L-Dopa-Äquivalenzdosis, der präoperative UPDRS Wert im Off sowie die Verbesserung im L-Dopa-Test in UPDRS-Punktwerten ausgedrückt. Anschließend wurden die Nebenwirkungsprofile der beiden Gruppen miteinander verglichen. Hierbei wird vor allem auf eine deskriptive Statistik zurückgegriffen. Weitere Fragestellungen, die aus den Daten hervorgehen, und mit SPSS bearbeitet wurden, werden später erläutert.

2.2 Recherche der Patientenzufriedenheitsfragebögen

Der Fragebogen wurde kurz und übersichtlich gehalten. Außer den Angaben zum Jahr des Eingriffes und zum Alter waren alle Fragen in Multiple-Choice-Form zu beantworten. Das Skalenniveau der meisten Fragen ist ordinal. Daneben gibt es

nominal skalierte Fragen. Zwei Fragen, nach dem Alter der Patienten und dem Datum des Eingriffs waren offen zu beantworten.

Verschickt wurden die Bögen anonym an alle in Regensburg behandelten THS-Patienten. Der Zeitraum, in dem der Fragebogen verschickt, ausgefüllt und rückgesandt wurde, war im Frühjahr 2013.

2.2.1 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen unterteilt sich in acht Fragen. Nach allgemeinen Fragen zur THS und zur Zufriedenheit, wird speziell nach dem Befinden im perioperativen Setting gefragt. Danach finden sich Fragen zur Medikation, wobei konkret auf Apomorphin und die Subkutanpumpe eingegangen wird. Zum Ende werden noch epidemiologische Daten erhoben. Der Fragebogen ist im Anhang auf den Seiten 96 und 97 abgebildet.

Im Folgenden wird auf die einzelnen Fragen genauer eingegangen:

- Frage 1: Jahr der Elektroden-Implantation: Die Jahreszahl war einzutragen.
- Frage 2: Frage nach der Gesamtzufriedenheit mit der THS: Die Frage ist ordinal-skaliert. Es kann aus drei verschiedenen Auswahlmöglichkeiten gewählt werden, also entweder *sehr zufrieden*, *zufrieden* oder *nein*. Erfragt wird die subjektive Zufriedenheit mit der THS, unabhängig vom Verlauf und dem Ergehen während der stationären Behandlung und der Operation.
- Frage 3: Empfinden des Absetzens der Medikation: Auch hier wurde eine ordinale Multiple-Choice Frage gewählt, mit den Antwortmöglichkeiten *sehr schlimm*, *schlimm*, *erträglich* und *nicht schlimm*. Erfasst werden soll, wie sehr die Patienten unter dem OFF-Zustand nach dem Absetzen der Medikation litten.
- Frage 4: Unterbeweglichkeit am Morgen der OP: Diese Frage ist der Vorherigen ähnlich, befasst sich aber speziell mit der motorischen Ausprägung, des OFF-Zustandes. Die Unterbeweglichkeit war zu bewerten mit den Antwortmöglichkeiten *sehr stark*, *stark*, *kaum* und *nein*.
- Frage 5: Belastung durch die OP: Die ebenfalls ordinale Frage mit vier Antwortmöglichkeiten, nämlich *sehr stark*, *stark*, *kaum* und *nein*, geht auf das subjektive Erleben der Operation und des perioperativen Settings ein.
- Frage 6: Apomorphin-Pumpe: Hier wird zunächst gefragt, ob eine Pumpe vorhanden war oder nicht. Die Frage war mit *Ja* oder *Nein* beantwortbar. Nur Patienten, die diese Frage mit *Ja* beantworteten, sollten auch die Unterfragen beantworten.

- Zunächst wird ebenfalls mit einer *Ja-/Nein*-Frage eruiert, ob die Pumpe als hilfreich erlebt wurde oder nicht.
- Die nächste Unterfrage nach dem Empfinden der Pumpe und der Einstichstelle zielt auf kutane Nebenwirkungen der Pumpenapplikation ab. Die Frage ist ordinal skaliert. Man konnte wählen zwischen den Antworten *sehr unangenehm*, *wenig unangenehm* und *gar nicht unangenehm*.
- Mit der nächsten Frage wird versucht einen Vergleich herzustellen zwischen dem Apomorphin-Absetzen erst während der OP, und dem mindestens 14-stündigen Entzug der oralen Medikation im L-Dopa-Test, was der perioperativen Situation der Kontroll-Gruppe entspricht. Gefragt wird, ob das Absetzen von Apomorphin vor der OP als *angenehmer*, *unangenehmer* oder *gleich* wie die Situation im L-Dopa-Test empfunden wird.
- Mit der letzten Unterfrage wird ermittelt, ob die Patienten sich angenehmer vorgestellt hätten, statt der Apomorphin-Pumpe bis unmittelbar vor der OP, lieber auf eine orale L-Dopa-Therapie nur bis zum Vorabend des Eingriffs, eingestellt zu werden. Dabei konnte man entweder mit *Ja* oder mit *Nein* antworten.
- Frage 7: Fragen zur Person: Eingetragen werden sollten das Geschlecht, sowie das zum Zeitpunkt des Ausfüllens der Fragebögen aktuelle Alter.

2.2.2 Datenauswertung mit SPSS

Zunächst wird die Epidemiologie der Kollektive ermittelt. Untersucht wurde, ob die beiden Gruppen sich in Hinsicht auf Alter und Geschlecht signifikant unterscheiden. Dazu wurde neben Ermittlung von Durchschnittsalter und Geschlechterverteilung, ein t-Test angewandt.

Die Fragebögen wurden ebenfalls mit SPSS ausgewertet. Nach einer deskriptiven Statistik, die die Häufigkeiten der gewählten Antwortmöglichkeiten und ihre Verteilung in den beiden Kollektiven vergleicht, wurde mit Chi²-Test die Korrelation zwischen Apomorphin bzw. konventioneller Therapie, und der Verteilung der Antworten getestet.

3. Ergebnisse

Die Auswertung aller Daten erfolgte mit SPSS (IBM Statistics 21). Bei der statistischen Analyse war das Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg behilflich.

3.1 Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie

Ausgewertet wurden 69 Patientenakten, von denen 66 Fälle in die Studie einfließen. Bei einem der von der Studie ausgeschlossenen Patienten konnte in den Akten keine zuverlässige Information darüber gefunden werden, ob der Patient mit Apomorphin oder mit L-Dopa behandelt wurde. Bei zwei weiteren Patienten waren die Akten nicht mehr komplett auffindbar.

3.1.1 Epidemiologie der Kollektive

Die insgesamt 66 Patienten verteilen sich folgendermaßen über die beiden Kollektive: Die konservativ mit L-Dopa behandelte Gruppe umfasst 35 Patienten. In der Apomorphin-Gruppe finden sich 31 Personen. Verglichen wurden die Gruppen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, L-Dopa-Äquivalenzdosis (präoperativ), UPDRS III-Score im OFF (präoperativ) und die prozentuale Verbesserung im präoperativen L-Dopa-Test. Die folgende Tabelle stellt in einer Übersicht die Ergebnisse dar.

Charakteristik	L-Dopa-Gruppe	Apomorphin-Gruppe	P-Wert
Fallzahl	35	31	
Alter (Jahre)	63,3 (+/-7,1)	62,3 (+/-7,0)	0,571
Geschlecht weiblich Anzahl (Prozent)	9 (25,7%)	9 (29,0%)	0,767
Erkrankungsdauer bis OP (Jahre)	13,9 (+/-5,8)	13,0 (+/-5,4)	0,592
LEDD	1134,38 (+/- 406,4)	1161,45 (+/-351,3)	0,785
UPDRS im OFF (präoperativ)	43,6 (+/-14,0)	40,2 (+/-12,7)	0,330
L-Dopa-Test (Verbesserung in Prozent)	65,1 (+/-14,3)	67,3 (+/-14,0)	0,546

Tabelle 1: Epidemiologie der Kollektive in der Fall-Kontroll-Studie

Die P-Werte der jeweiligen Variablen belegen, dass sich die beiden Kollektive in Hinblick auf die einzelnen Variablen nicht signifikant unterscheiden. Sie sind somit in den weiteren Analysen miteinander vergleichbar.

Untersucht wurden auch bei 31 Patienten Daten, die die Apomorphin-Gabe betreffen. Zunächst wurde die Länge der Apomorphin-Gabe in Tagen ermittelt. Diese betrug durchschnittlich 6,83 Tage, wobei die Länge zwischen 3 und 11 Tagen variiert.

Schließlich wurde die Apomorphin-Startdosis recherchiert. Diese betrug im Mittelwert 3,2 mg/h mit einem Minimum bei 0,05 mg/h und einem Maximum bei 7 mg/h (Standardabweichung=1,82). Die Höchstdosis betrug durchschnittlich 6,65 mg/h, wobei die Höchstdosis individuell zwischen 3 mg/h und 12 mg/h schwankt. Das ergibt eine Standardabweichung von 2,28. Bei einem Patienten fehlte der Wert. Aus den in den Patientenkurven ablesbaren Dosierungen, wurde die Apomorphin-Gesamtdosis im mg errechnet. Diese beläuft sich im Mittel auf 771,68 mg, schwankt zwischen 145 mg und 1665 mg (Standardabweichung=349,93) und konnte auch bei einem Patienten nicht erhoben werden.

3.1.2 Nebenwirkungsprofile der Kollektive

Als nächsten wurden die in den jeweiligen Patientengruppen gefundenen Nebenwirkungen, die während des stationären Aufenthalts zur THS aufgetreten waren, miteinander verglichen. Zunächst sind die aufgetretenen Nebenwirkungen in der Übersicht dargestellt:

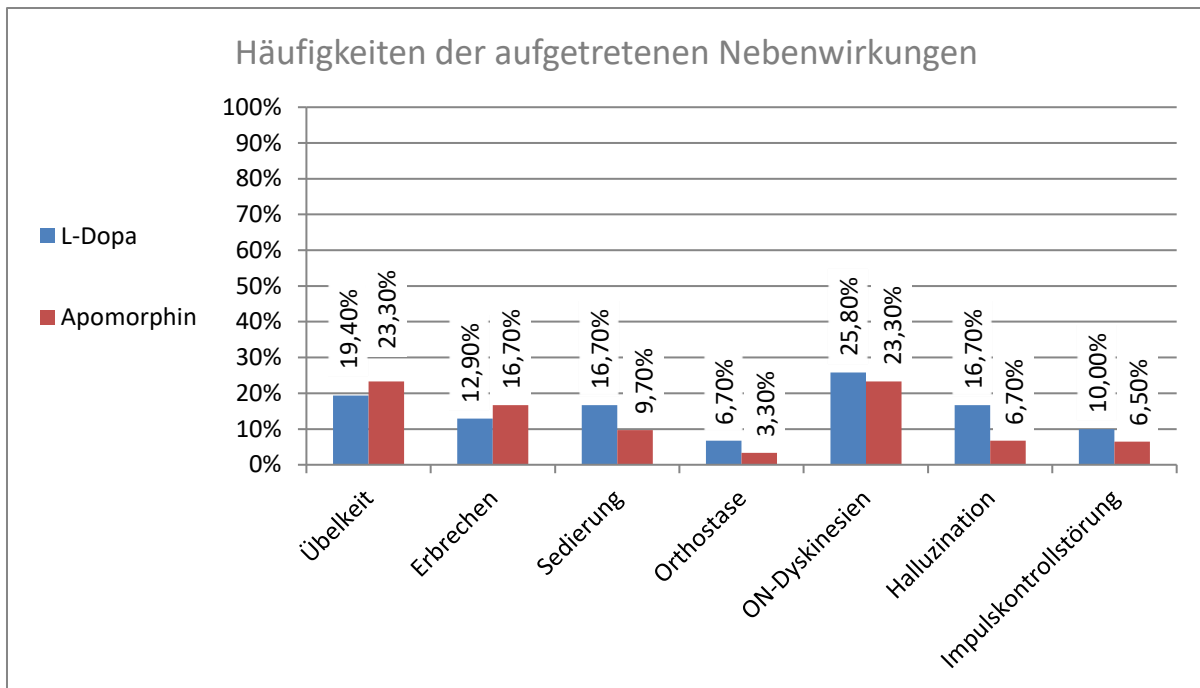


Abbildung 1: Häufigkeiten der aufgetretenen Nebenwirkungen; in Rot die Apomorphin-Gruppe, in Blau die Kontrolle

In der Apomorphin-Gruppe trat bei 7 Patienten Übelkeit auf, was einem Anteil von 23,3% entspricht. In der Kontrollgruppe klagten mit 6 Patienten 19,4% über Übelkeit. Erbrechen mussten 5 (16,7%) der Apomorphin-Patienten und 4 (12,9%) der L-Dopa-Patienten. Ein Sedierungszustand war bei 3 Leuten (9,7%) in der Apomorphin-Gruppe dokumentiert, in der Kontrolle bei 5 Patienten (16,7%). Während unter den Apomorphin-Patienten bei einem (3,3%) eine orthostatische Dysregulation auftrat, kam dies in der Kontroll-Gruppe zweimal (6,7%) vor. Unter ON-Dyskinesien litten in der Apomorphin-Gruppe mit 8 Patienten 25,8%, in der Kontrolle mit 7 Patienten 23,3%. Während unter den mit Apomorphin Behandelten Halluzinationen nur bei 2 Patienten (6,5%) auftraten, waren diese in der L-Dopa Gruppe mit 5 (16,7%) häufiger. Zuletzt konnten Impulskontrollstörungen bei 2 (6,5%) Apomorphin-Patienten gefunden werden, und bei 3 L-Dopa-Patienten, was 10,0% entspricht. Diese Häufigkeiten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven. Die P-Werte liegen zwischen 0,424 und 1.

Als Folge der subkutanen Apomorphin-Applikation mit Pumpe trat bei 2 Patienten subkutane Knotenbildung auf. Das entspricht einem Anteil von 6,5 % innerhalb der Apomorphin-Gruppe. Die Injektionsstelle zeigte vorübergehend bei 4 Patienten (12,9 % der Apomorphin-Patienten) Entzündungszeichen im Sinne einer Rötung und Schwellung. Zeichen für Juckreiz wurden bei keinem Patienten gefunden. Ein Patient

präsentierte vorübergehend einen Ausschlag im Gesicht (3,2 %). Keine der aufgezählten Nebenwirkungen, war so gravierend, dass es zu einem Therapieabbruch geführt hätte.

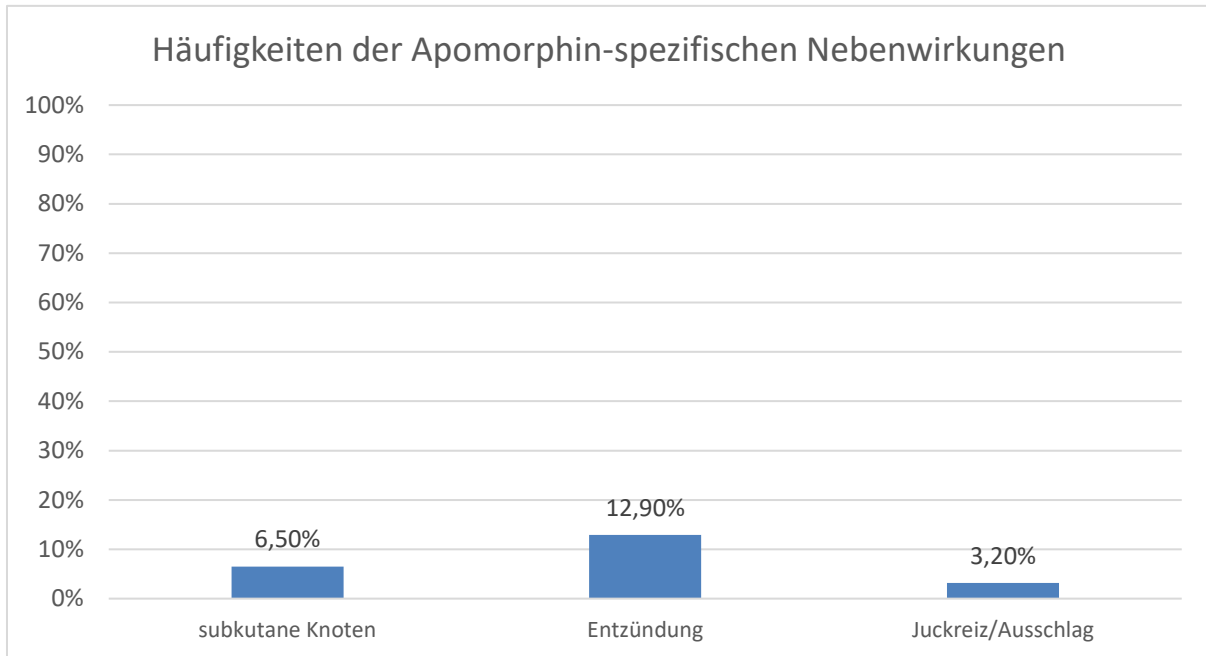


Abbildung 1: Apomorphin-spezifische Nebenwirkungen innerhalb der Apomorphin-Gruppe

Unter den 35 mit L-Dopa-behandelten Patienten traten insgesamt 32 Nebenwirkungen bei 20 Patienten auf, wobei einzelne Patienten über mehrere Nebenwirkungen klagten (max. 4 pro Patient). Bei den 31 Apomorphin-Patienten traten 28 allgemeine Nebenwirkungen bei 16 Patienten auf, wobei hier maximal drei bei einem Patienten vorkamen. Bei den Apomorphin-spezifischen lokal-kutanen Hautnebenwirkungen, die in der Kontrollgruppe nicht vorkommen können, beläuft sich die Anzahl auf insgesamt 7 Nebenwirkungen bei 5 Patienten. Zusammen ergibt das eine Gesamtzahl von 35 aufgetretenen Nebenwirkungen in der Apomorphin-Gruppe.

3.2 Ergebnisse der Patientenzufriedenheits-Fragebögen

Insgesamt wurde der Fragebogen an 75 in Regensburg mit THS behandelte Parkinson-Patienten verschickt. Zurück gesandt wurden 50 Bögen, was einer Rücklaufquote von 66% entspricht. Z.T. waren einzelne Antworten nicht auswertbar, so dass bei manchen Fragestellungen nicht alle Rücksendungen in die Auswertung einfließen konnten. Der Fragebogen ist im Anhang auf den Seiten 96 und 97

abgebildet.

3.2.1 Epidemiologie

Die Fragen, die epidemiologische Daten erfassen, beschränken sich auf Frage 1 und Frage 7 und ermitteln das Jahr der Operation, sowie Alter und Geschlecht. Unter den Rücksendungen befinden sich 34 Männer und 14 Frauen. Zweimal fehlten die Geschlechtsangaben. Die Frauen stellen einen Anteil von ca. 29 % dar. Der Anteil der Männer beträgt ca. 71 %. Diese Angaben sind vergleichbar, mit den Auswertungen aus den Patientenakten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation beträgt 61,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,3. Auch hier spiegeln die Angaben aus den Fragebögen in etwa die Verteilung aus dem Kollektiv der Patientenakten-Auswertung wider. Diese entspricht in der Apomorphin-Gruppe ca. 62, in der L-Dopa-Gruppe etwa 63 Jahren. Von den rückgesendeten Fragebögen reichte der Zeitraum innerhalb dessen die Operationen stattfanden von 2002 bis 2012. Der Median liegt im Jahr 2009. Daraus ist ebenfalls anzunehmen, dass eine repräsentative Auswahl vorliegt, da im Jahr 2008 begonnen wurde, die Patienten standardmäßig mit einer Apomorphin-Pumpe zu versorgen. Allerdings liegt der Modus, also die häufigste genannte Jahreszahl, bei 2010, so dass die jüngeren Jahrgänge, also die laut Aktenrecherche mit Apomorphin Behandelten, überrepräsentiert zu sein scheinen. Mit 17 Patienten haben allerdings nur 34% angegeben mit einer Apomorphin-Pumpe versorgt worden zu sein, und entsprechend Angaben über ihre subjektive Bewertung der Pumpe abgegeben.

Dadurch entsteht ein widersprüchliches und unstimmliges Bild: In den 50 Bögen, die ausgewertet wurden, machten nur 17 Patienten Angaben über die Pumpe, die aber ab 2008 standardmäßig bei allen Patienten verwendet wurde, während 31 Patienten angegeben haben im Jahr 2008 oder später mit einer THS versorgt worden zu sein. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass die Angaben zu Frage 6 teilweise inkorrekt sind. Die Versorgung mit einer THS stellt ein „Live-Event“ dar und demnach ist die Jahreszahl der Operation sicherlich gut erinnerlich. An Details der perioperativen Behandlung, wie etwa das Vorliegen einer Apomorphin-Pumpe, erinnern sich Patienten, neben vielen anderen Behandlungen und Infusionen, dagegen weniger detailliert. Da aus den untersuchten Patientenakten bekannt ist, dass tatsächlich 31 Patienten Apomorphin bekommen haben, aber nur 17 dies auf den Fragebögen angegeben haben, muss davon ausgegangen werden, dass die Angaben aus dem

Gedächtnis der Patienten nicht durchwegs zuverlässig sind. Der Grund hierfür ist nicht eindeutig. Zum einen liegt nahe, dass die Patienten, in der psychisch sehr belastenden Situation vor einer Wachoperation, viele Details ihres Erlebens ausblenden oder aber die Verantwortung für die komplexe medikamentöse Behandlung dem medizinischen Personal überlassen, und sich selber nicht intensiv damit befassen. Es erscheint naheliegend, dass diese Details, die nur am Rande wahrgenommen werden, und für die die Patienten selbst keine Verantwortung tragen, im Rückblick nicht erinnert werden. Des Weiteren kann man auch folgern, dass die Pumpe von den Patienten nicht als sehr unangenehm oder beeinträchtigend empfunden wurde, deswegen nicht stark ins Bewusstsein trat, und die Patienten sich folglich nicht daran erinnern. Wie bereits erwähnt, wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Implantation einer THS um ein sogenanntes Live-Event handelt, also ein Ereignis, das einen deutlichen Einschnitt in den Alltag darstellt, und das deshalb auch in Hinblick auf den Zeitpunkt des Ereignisses gut erinnert werden sollte. Auch dies unterstützt die größere Verlässlichkeit der Einteilung nach Jahreszahl der Elektroden-Implantation im Vergleich zur Beibehaltung der Angaben auf den Fragebögen über das Erinnern einer Apomorphin-Pumpe. Dementsprechend war es nicht sinnvoll die Gruppen gemäß den Angaben auf den Fragebögen über das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer Pumpe einzuteilen. Es wurden deshalb die Patienten nach dem Zeitpunkt der Operation in zwei Kollektive eingeteilt. Das eine Kollektiv beinhaltet die Fragebögen, der vor 2008 operierten Patienten sowie einen im Jahr 2008 behandelten Patienten, der aber nachweislich noch mit dem alten Schema versorgt wurde. Insgesamt beläuft sich diese Gruppe somit auf 18 Bögen. Das zweite Kollektiv umfasst alle im Jahr 2008 und später operierten Patienten, (ausschließlich einem Patienten; s.o.) also insgesamt 31 Fragebögen. Auf einem Fragebogen fehlt die Angabe der Jahreszahl. Die beiden so entstandenen Kollektive unterscheiden sich in Bezug auf die Epidemiologie nicht und sind mit den Kollektiven aus den Auswertungen der Patientenakten vergleichbar. Zum Zeitpunkt der Erhebung liegt der Eingriff bei den Patienten zwischen einem und 11 Jahren zurück. Im Mittel sind zum Befragungszeitpunkt seit der Operation 5 Jahre vergangen, mit einer Standardabweichung von 2,8 Jahren. Da der Fragebogen anonymisiert war, wurden keine individualisierten Patientendaten erhoben.

3.2.2 Häufigkeit und Verteilung der Antworten

Bei der Analyse der von den Patienten genannten Antworten, wurden jeweils die

Patienten, die angaben, vor 2008 operiert worden zu sein, mit denen verglichen, die bei dieser Frage antworteten, dass die Operation im Jahr 2008 oder später lag, da im Jahr 2008 begonnen wurde die Patienten perioperativ mit Apomorphin statt L-Dopa zu behandeln. So will man der Kernfrage der Untersuchung auf den Grund gehen, ob die Patienten durch die Apomorphin-Behandlung die Prozedur der THS als angenehmer empfanden, als die Patienten der Kontroll-Gruppe.

Im Folgenden sind die einzelnen Fragen mit Angaben zu Häufigkeit und Verteilung der Antwortmöglichkeiten in den beiden Gruppen aufgelistet. (Der Fragebogen ist im Anhang auf den Seiten 96 und 97 abgebildet)

- Frage 2: „Sind Sie mit dem Ergebnis der Tiefen Hirnstimulation zufrieden“; Die gegebenen Antwortmöglichkeiten waren *sehr zufrieden*, *zufrieden* und *nein*. In der Gruppe nach 2008, also die mit Apomorphin behandelten Patienten, wählten 58,1% (18 Patienten) *sehr zufrieden* und 38,7% (12 Patienten) *zufrieden*. Keiner der Patienten der Gruppe gibt an, nicht mit der THS zufrieden zu sein. In der L-Dopa-Gruppe wurde die Angabe *sehr zufrieden* von 61.1% (11 Patienten) und *zufrieden* von 27,8% (5 Patienten) gewählt. 11,1% (2 Patienten) sind mit dem Ergebnis der THS unzufrieden. Bei zwei Patienten fehlten die Angaben. Im Chi²-Test wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen der Gruppenzuordnung und dem Grad der Gesamtzufriedenheit besteht. Der P-Wert von 0,125 ergibt allerdings keinen signifikanten Unterschied.

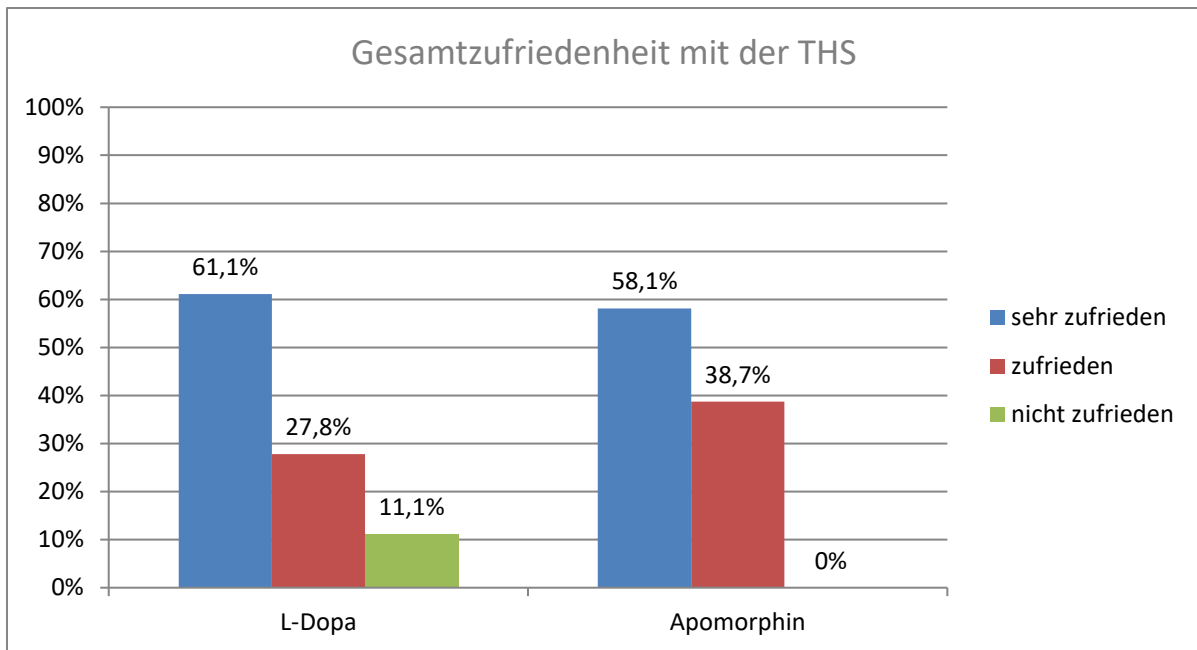


Abbildung 2: Patientenzufriedenheit-Ergebnisse; Frage 2: Sind Sie mit dem Ergebnis der Tiefen Hirnstimulation zufrieden?

Patientenzufriedenheit			
Teilung nach Jahr		Häufigkeit	Prozent
Vor 2008	sehr zufrieden	11	61,1
	zufrieden	5	27,8
	nicht zufrieden	2	11,1
	Gesamt	18	100,0
Nach 2008	sehr zufrieden	18	58,1
	zufrieden	12	38,7
	Gesamt	30	96,8

Tabelle 2: Patientenzufriedenheit-Ergebnisse; Frage 2: Sind Sie mit dem Ergebnis der Tiefen Hirnstimulation zufrieden?

- Frage 3: „Wie empfanden Sie das Absetzen der Medikamente vor der OP“. Vorgegeben waren die Antwortmöglichkeiten *sehr schlimm*, *schlimm*, *erträglich* und *nicht schlimm*. Von den Apomorphin-Patienten entschieden sich mit vier Patienten 12,9% für *nicht schlimm*, 25,8% (8 Patienten) für *erträglich*, 35,5% (11 Patienten) für *schlimm*, und 25,8% (8 Patienten) für *sehr schlimm*. In der L-Dopa-Gruppe wählten *nicht schlimm* 11,1% (2 Patienten), *erträglich* mit 7 Patienten 38,9%, für *schlimm* entschieden sich 27,8% (5 Patienten). Immerhin 16,7% (3 Patienten) der Patienten aus dieser Gruppe empfanden die OP als *sehr schlimm*. Wiederum bei zwei Patienten ist keine klare Zuordnung möglich.

Die Korrelation ist hier mit einem P-Wert von 0,550 ebenfalls statistisch nicht signifikant.

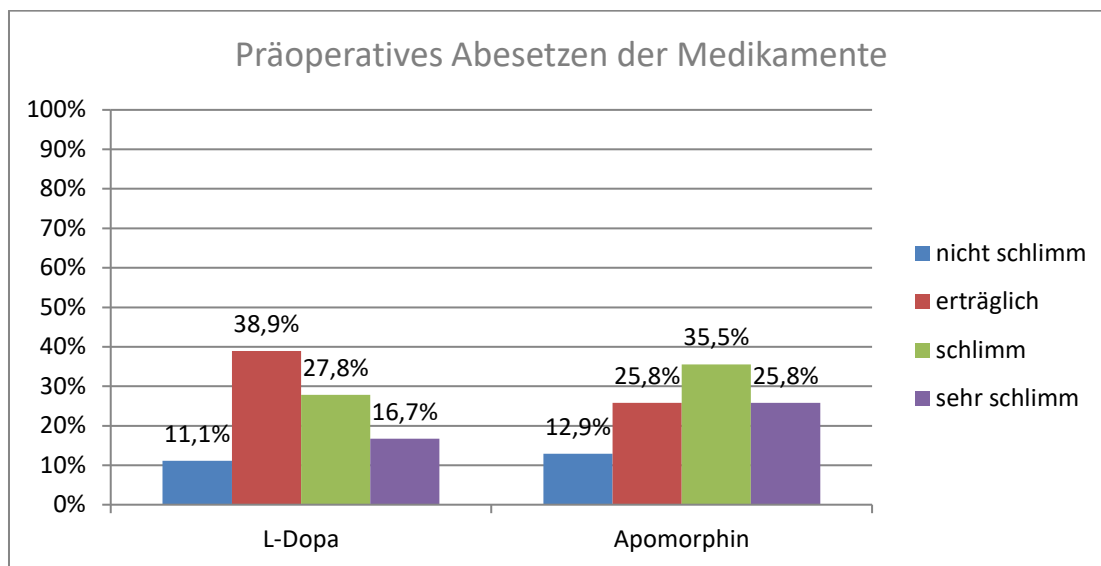


Abbildung 3: Patientenzufriedenheit-Ergebnisse; Frage 3: Wie empfanden Sie das Absetzen der Medikamente vor der OP?

Subjektives Empfinden des Medikamenten-Entzugs			
Teilung nach Jahr		Häufigkeit	Prozent
Vor 2008	nicht schlimm	2	11,1
	erträglich	7	38,9
	schlimm	5	27,8
	sehr schlimm	3	16,7
	Gesamt	17	94,4
Nach 2008	nicht schlimm	4	12,9
	erträglich	8	25,8
	schlimm	11	35,5
	sehr schlimm	8	25,8
	Gesamt	31	100,0

Tabelle 3: Patientenzufriedenheit-Ergebnisse; Frage 3: Wie empfanden Sie das Absetzen der Medikamente vor der OP?

- Frage 4: „Haben sie am Morgen der OP an Unterbeweglichkeit gelitten“; Die hier möglichen Antworten lauten *nein*, *kaum*, *stark* und *sehr stark*. In der Apomorphin-Gruppe entschieden sich 19,4% (6 Patienten) für *nein*, 25,8% (8 Patienten) für *kaum*, 38,7% (12 Patienten) für *stark* und 16,1% (5 Patienten) für *sehr stark*. In der L-Dopa Gruppe entschieden sich 16,7% (3 Patienten) für *nein*, 44,4% (8 Patienten) für *kaum*, 16,7% (3 Patienten) für *stark* und wiederum

16,7% (3 Patienten) für *sehr stark*. Die Angaben von einem Patienten flossen nicht in die Auswertung ein. Der P-Wert beträgt hier 0,550 Eine Korrelation lässt sich hier nicht ableiten.

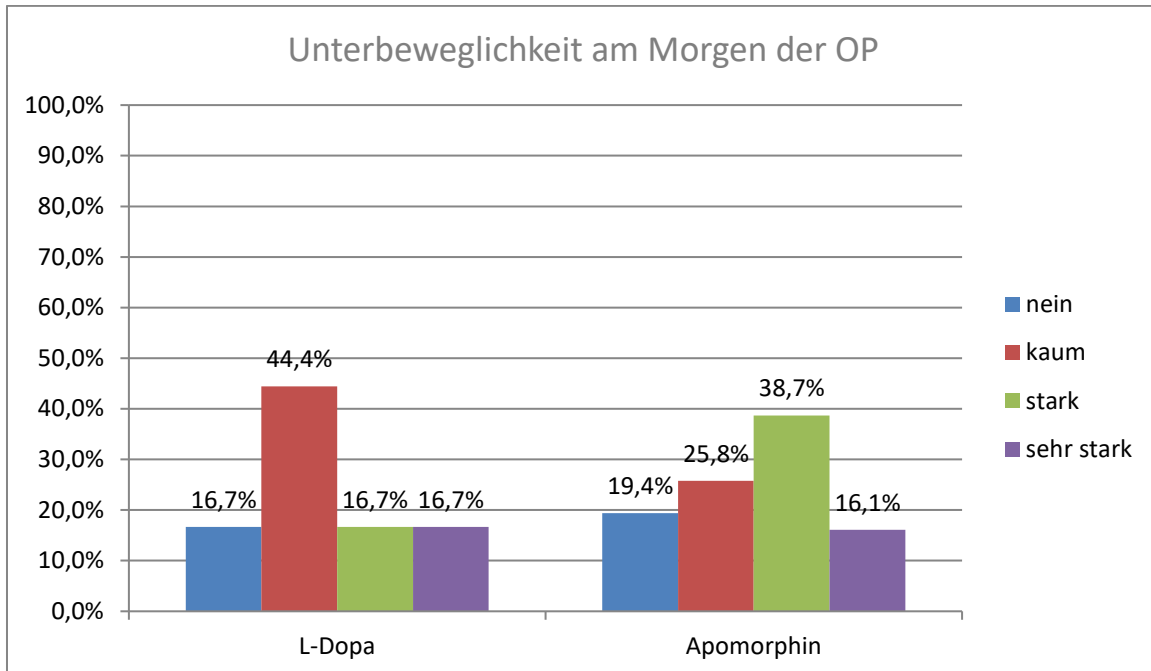


Abbildung 4: Patientenzufriedenheit; Frage 4: Haben Sie am Morgen der OP unter Unterbeweglichkeit gelitten?

Unterbeweglichkeit			
Teilung nach Jahr		Häufigkeit	Prozent
Vor 2008	nein	3	16,7
	kaum	8	44,4
	stark	3	16,7
	sehr stark	3	16,7
	Gesamt	18	100,0
Nach 2008	nein	6	19,4
	kaum	8	25,8
	stark	12	38,7
	sehr stark	5	16,1
	Gesamt	31	100,0

Tabelle 4: Patientenzufriedenheit; Frage 4: Haben Sie am Morgen der OP unter Unterbeweglichkeit gelitten?

- Frage 5: „War die OP selbst belastend“; Hier standen mit *nein*, *kaum*, *stark* und *sehr stark* dieselben Antwortmöglichkeiten wie in der vorherigen Frage zur Verfügung. Die Frage wurde in der Apomorphin-Gruppe von 25,8% (8 Patienten) mit *nein*, von 35,5% (11 Patienten) mit *kaum*, von 29,0% (9

Patienten) mit *stark* und von 9,7% (3 Patienten) mit *sehr stark* beantwortet. Die Frage wurde von der Kontrolle wie folgt beantwortet: 22,2% (4 Patienten) entschieden sich für *nein*, 27,8% (5 Patienten) für *kaum*, 38,9% (7 Patienten) für *stark* und 11,1% (2 Patienten) für *sehr stark*. Angaben von einer Person waren ungültig. Eine statistisch signifikante Korrelation liegt laut Chi²-Test mit P=0,801 nicht vor.

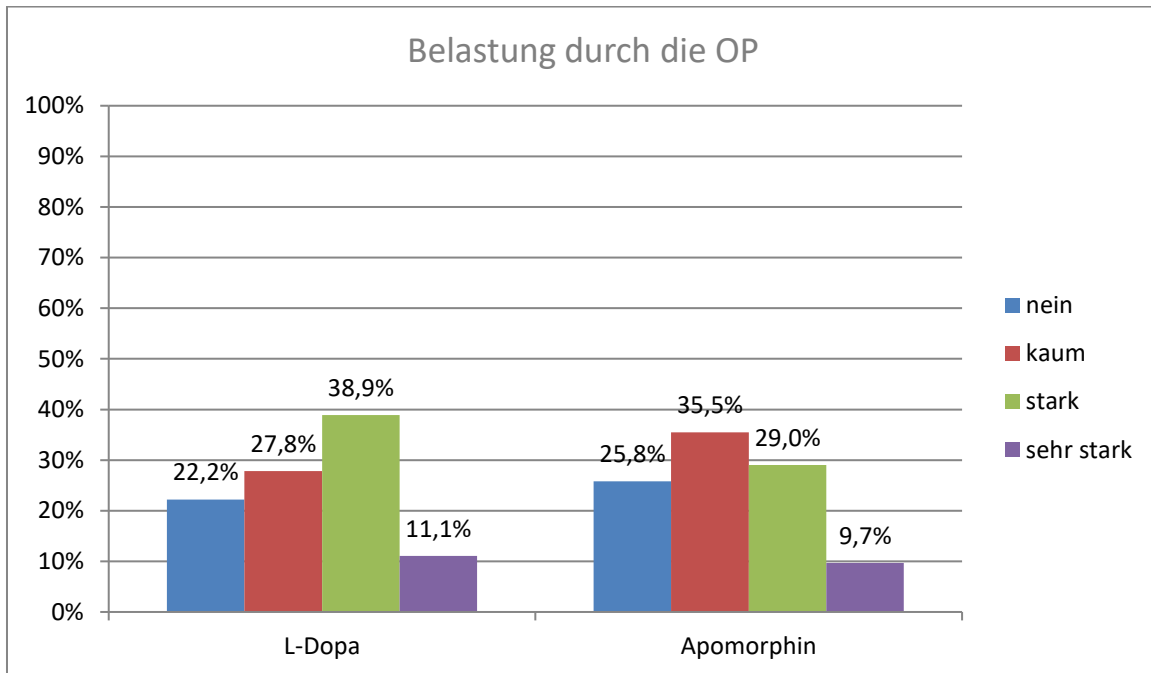


Abbildung 5: Patientenzufriedenheit; Frage 5: War die OP selbst belastend?

Belastung			
Teilung nach Jahr		Häufigkeit	Prozent
Vor 2008	nein	4	22,2
	kaum	5	27,8
	stark	7	38,9
	sehr stark	2	11,1
	Gesamt	18	100,0
Nach 2008	nein	8	25,8
	kaum	11	35,5
	stark	9	29,0
	sehr stark	3	9,7
	Gesamt	31	100,0

Tabelle 5: Patientenzufriedenheit; Frage 5: War die OP selbst belastend?

- Frage 6: „Hatten Sie eine Apomorphin-Pumpe“; Diese Frage mit *Ja* und *Nein* Antwortmöglichkeiten beantworteten 34% mit *Ja*. Dies entspricht einer Zahl von

17 Patienten. Die folgenden Unterfragen waren nur dann zu bearbeiten, wenn eine Pumpe vorlag.

Die erste Unterfrage lautete: „Empfanden Sie die Pumpe als hilfreich?“. Auch hier war zwischen *Ja* und *Nein* zu wählen. Alle 17 Patienten und damit 100 % beantworteten diese Frage mit *Ja*.

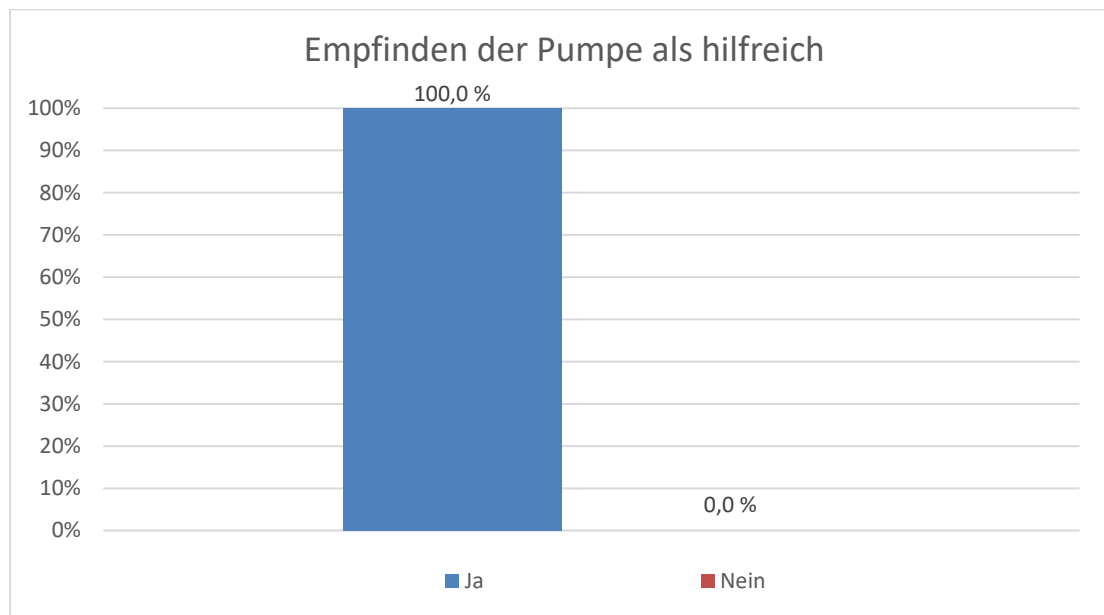


Abbildung 6: Patientenzufriedenheit; Frage 6, Unterfrage 1: Empfanden Sie die Pumpe als hilfreich?

Als nächstes wurde gefragt, ob die Pumpe oder die Einstichstelle als unangenehm empfunden wurden. Die drei Antwortmöglichkeiten lauten *sehr*, *wenig* und *gar nicht unangenehm*. Für *sehr unangenehm* entschieden sich mit 2 Nennungen 11,8%, für *wenig unangenehm* entschieden sich 41,2%, was 7 Patienten entspricht, und 47,1% (8 Patienten) empfanden weder Pumpe noch Einstichstelle als *unangenehm*.

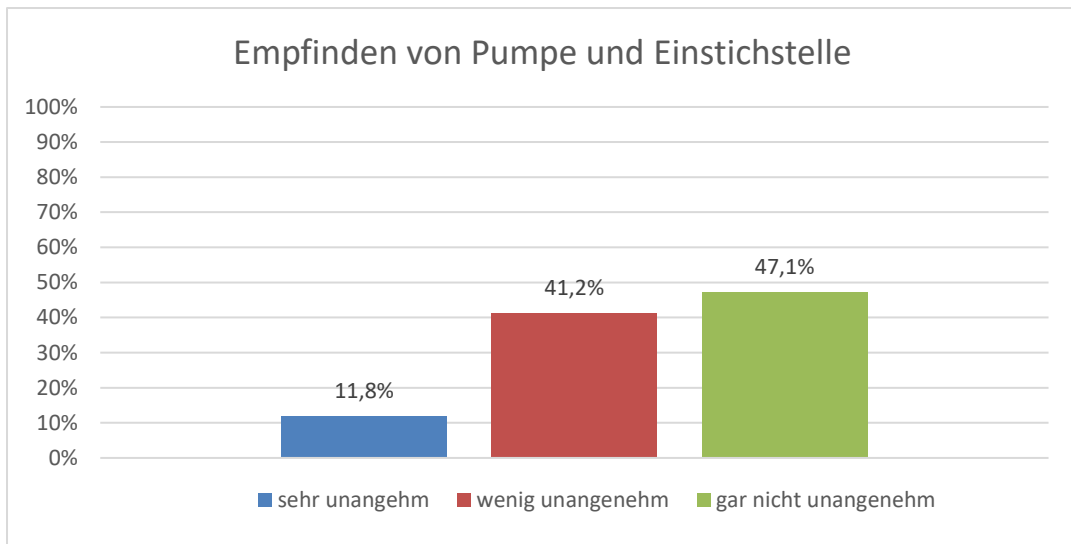


Abbildung 7: Patientenzufriedenheit; Frage 6; Teilfrage 2: Empfinden sie die Pumpe oder die Einstichstelle als unangenehm?

Als nächstes wurden die Patienten aufgefordert anzugeben, wie sie das Absetzen von Apomorphin bei der OP im Vergleich zum präoperativen L-Dopa-Test empfanden. Ausgewählt werden konnten *angenehmer*, *unangenehmer* und *kein Unterschied*. 58,8% (10 Patienten) wählten *angenehmer*, 11,8% (2 Patienten) konnten keinen Unterschied feststellen, und für 17,6% (3 Patienten) war das Apomorphin-Absetzen *unangenehmer* als der L-Dopa-Test. Von zwei Patienten fehlten hierzu die Angaben.

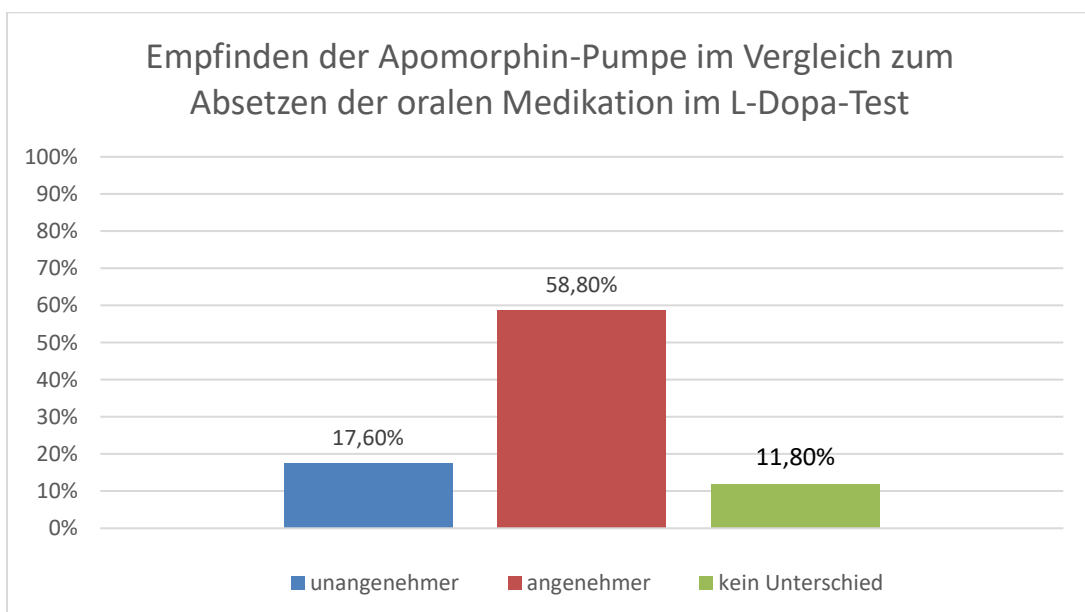


Abbildung 8: Patientenzufriedenheit; Frage 6; Teilfrage 3: Wie empfanden sie das Absetzen von Apomorphin im Vergleich zum L-Dopa-Test?

Die letzte Unterfrage lautet: „Hätten Sie statt der Infusion in die Bauchhaut lieber Ihre Tabletten bis zum Abend vor der OP genommen und dann am OP-Tag ganz auf Medikamente verzichtet?“. Dabei handelte es sich wieder um eine *Ja-Nein*-Frage. 29,4% (5 Patienten) entschieden sich für *Ja*, und 64,7% (11 Patienten) für *Nein*. Ein Fragebogen war wiederum inkomplett ausgefüllt.

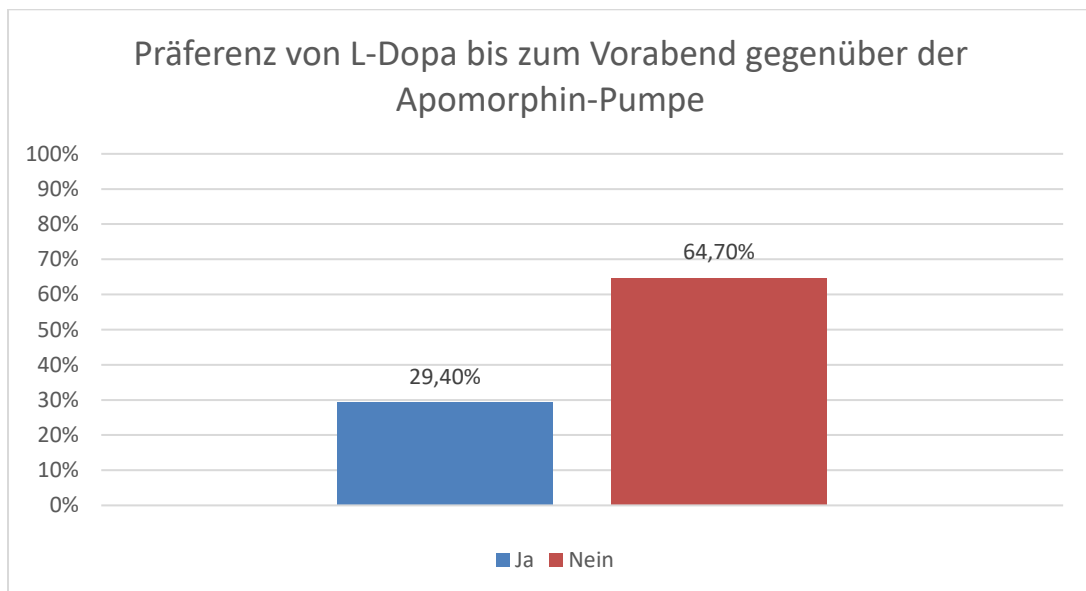


Abbildung 9: Patientenzufriedenheit; Frage 6; Teilfrage 4: Hätten Sie statt der Infusion in die Bauchhaut lieber Ihre Tabletten bis zum Abend vor der OP genommen und dann am OP-Tag ganz auf Medikamente verzichtet?

4. Diskussion

Gemäß der Zielsetzung (siehe Abschnitt 1.5, Seite 64) soll die vorliegende Arbeit untersuchen, wie sich die beiden Behandlungsmethoden, also die Behandlung mit einer kontinuierlichen subkutanen Apomorphin-Infusion, bzw. die unretardierte, orale L-Dopa-Monotherapie und Medikamentenentzug am Vorabend der OP, in Hinblick auf Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit unterscheiden. Als Parameter für die Verträglichkeit wurden die Nebenwirkungen herangezogen. Die Patientenzufriedenheit wurde anhand eines Fragebogens ermittelt. Die Ergebnisse der Studie wurden in Abschnitt 3 vorgestellt. Im folgenden Abschnitt sollen Bedeutung und mögliche Schlussfolgerungen diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Nebenwirkungsprofile

Im Folgenden soll diskutiert werden, welche Nebenwirkungen bei den THS-Patienten auftraten, inwieweit diese den jeweiligen Medikamenten, also Apomorphin, bzw. L-Dopa zuzuordnen sind, ob es sich um eine generelle Nebenwirkung der THS handeln könnte, oder die unerwünschten Wirkungen eher auf den OFF-Zustand zurück zu führen sind.

Bei den behandelten Patienten handelt es sich um solche, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung befinden, so dass sie regelhaft hohe bzw. relativ hohe Medikamentendosen brauchen, die mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen können, bzw. bei denen auch mit optimierter Medikation keine Besserung der Symptomatik mehr bewirkt werden kann. An diesem Punkt der Erkrankung, die ohnehin mit neuropsychiatrischen Störungen assoziiert ist, und so z.B. auch primär mit depressiven Symptomen manifestieren kann, sind psychiatrische Auffälligkeiten, oder Wesensveränderungen keine Seltenheit [43]. Dementsprechend ist bei den Patienten ohnehin jedoch auch induziert durch die medikamentöse Therapie, mit Ereignissen wie Sedierung, Halluzinationen, Impulskontrollstörungen oder auch On-Off-Phänomene zu rechnen [44]. Nachdem also die mögliche Genese der aufgetretenen Nebenwirkungen erörtert wird, soll ein Vergleich der beiden hier erläuterten Methoden diskutiert werden. Als oberste Prämisse für die Auswahl der Methode gilt das Wohlergehen des Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass eine optimale Vorbereitung auf den Eingriff, und körperlich ausgeruhte und emotional entspannte Patienten, erheblich zum Erfolg der THS beitragen. Die Idee ist, dass ein

Patient, der in der Nacht vor der Operation unter OFF-Dystonie-bedingten Schmerzen litt, zum Operationszeitpunkt wesentlich weniger ausgeruht ist. Während des Eingriffs ist vom Patienten jedoch eine exzellente Mitarbeit gefordert, da intraoperativ durch motorische Testung, die Elektrodenlage optimiert werden soll. Diese Prozedur wird gerade zum Ende des Eingriffs hin sehr anstrengend und kräftezehrend. Das Bestreben ist also, die Patienten durch das veränderte Therapieregime mit Apomorphin statt Levodopa, optimaler auf den Eingriff vorzubereiten, damit sich diese in bestmöglicher Verfassung der Operation unterziehen können, bei der Testung also möglichst kooperativ sind, und somit die bestmögliche Elektrodenposition identifiziert werden kann. Ob dadurch langfristig das Outcome der THS optimiert werden kann oder sich zumindest Komplikationen vermindern, bzw. die Patienten sich schneller von dem Eingriff erholen und so langfristig am besten von dem Eingriff profitieren, müsste durch prospektive, randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Aus diesen Gründen ist es erheblich wichtig, dass das Prozedere der THS ständig reevaluiert und optimiert wird. Deshalb will diese Studie Anhaltspunkte darüber liefern, ob Apomorphin im perioperativen Setting der konservativen Methode der L-Dopa-Monotherapie ebenbürtig oder sogar überlegen ist. Letztlich gilt es eine Aussage zu treffen, von welcher Methode die Patienten mehr profitieren, um eine Empfehlung für künftige Eingriffe machen zu können.

Weder in der Test- noch in der Kontrollgruppe traten bestimmte Nebenwirkungen überzufällig häufig auf. Übelkeit und Erbrechen traten unter den Apomorphin-Patienten bei 23,3% auf. Dabei handelt es sich um eine typische Nebenwirkung des Medikaments. Die Häufigkeit der Nebenwirkung ist in der Fachinformation mit 1-10% beschrieben [42]. Somit liegt unser Kollektiv, trotz antiemetischer Therapie mit Domperidon, über der für Apomorphin typischen Nebenwirkungsrate. Allerdings kam es auch in der Kontrollgruppe in 19,4% der Fälle zu Übelkeit und Erbrechen. Die beiden Kollektive unterscheiden sich in Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen demnach nicht signifikant. Daher ist anzunehmen, dass es sich bei dem häufigen Auftreten von Übelkeit und Erbrechen um eine generelle Nebenwirkung der stationären Behandlung und den damit einhergehenden Maßnahmen (z. B. Narkose für Planungs-MRT) handelt, und nicht um eine typische Apomorphin-Wirkung. Dem (nicht dokumentierten/erfassten) subjektiven Eindruck der stationär behandelnden Ärzte zufolge kam es nur sehr selten zu rein Apomorphin-induzierter Übelkeit mit Schwitzen, Orthostase und Erbrechen.

Sedierungszustände traten bei 9,7% der Apomorphin-Patienten auf. In der L-Dopa-Gruppe wurden ca. 17% der Patienten durch quantitative Bewusstseinsstörungen auffällig. Aus diesen Daten ergibt sich ein Vorteil für die Methode mit Apomorphin. Auch hier ist allerdings der Unterschied zwischen den beiden Kontroll-Kollektiven statistisch nicht signifikant. Insgesamt erscheint das Auftreten von Sedierungszuständen in der Studie häufig, wobei in der Apomorphin Fachinformation Sediertheit in etwa gleich häufig wie in der Apomorphin-Gruppe beschrieben ist [42].

Die orthostatische Dysregulation ist im Regensburger Kollektiv mit einem Patienten in der Apomorphin-Gruppe (entspricht 3,3%) bzw. zwei Patienten in der L-Dopa-Gruppe (entspricht 6,7%) selten aufgetreten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich dabei nicht signifikant. Da die untersuchten Kollektive klein sind, und somit Einzelfälle stärker ins Gewicht fallen, können, sind diese Zahlen als unauffällig zu beurteilen. Des Weiteren fehlt in den retrospektiv gewonnenen Daten ein Schellong-Test, der die Orthostase eindeutig belegen könnte. Eine eindeutigere Aussage über das Auftreten und die Genese der Orthostase, könnte mit prospektiven Studien und der Durchführung entsprechender Tests getroffen werden. Aufgrund orthostatischer Nebenwirkungen entsteht daher kein eindeutiger Vor- oder Nachteil für eine der beiden untersuchten Methoden.

On-Dyskinesien traten in den untersuchten Kollektiven relativ häufig auf. Immerhin 25,8% der Apomorphin-Patienten, sowie 23,3% der L-Dopa-Patienten präsentierten hyperkinetische Zustände. Diese sind beispielsweise in der Apomorphin Fachinformation als wesentlich seltener (0,1-1%) beschrieben [42]. Das vermehrte Vorkommen hyperkinetischer Dyskinesien in unseren beiden Kollektiven, ist allerdings gut durch das weit fortgeschrittene Stadium der Erkrankung zu erklären, in dem sich die Parkinson-Patienten befinden, die mit einer THS behandelt werden. Bei diesem Phänomen handelt es sich um eine bekannte Spätkomplikation der L-Dopa-Therapie. Die Dyskinesien bessern sich allerdings in der Regel durch eine Therapie mit Dopaminagonisten, zu denen auch Apomorphin zählt. Dieser Effekt ist in dieser Studie nicht untersucht. Wiederum kann man also von einem Selection Bias ausgehen. Ein wesentlicher Vorteil für eine der beiden Methoden ergibt sich aus der Untersuchung, im Hinblick auf ON-Dyskinesien nicht.

Im Folgenden sollen noch neuropsychiatrische Auffälligkeiten besprochen werden:

Halluzinationen traten bei 6,5% der Apomorphin-Patienten auf, und bei 16,7% der Kontrolle. Damit liegt das Apomorphin-Kollektiv im Rahmen des laut Apomorphin-

Fachinformation zu Erwartenden, wonach optische Halluzinationen in 1-10% der Fälle auftreten [42]. Der große Unterschied zwischen den Kollektiven, der einen Vorteil für die Methode mit Apomorphin nahelegt, obwohl Apomorphin im Vergleich mit L-Dopa eigentlich als deutlich halluzinogener bekannt ist [1], ist wiederum nicht statistisch signifikant.

Ähnliches gilt für Impulskontrollstörungen. Diese wurden bei 6,5% der Apomorphin-Gruppe und bei 10,0% der L-Dopa-Gruppe gefunden. Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Eine Angabe zur Häufigkeit solcher Ereignisse, als Folge der dopaminergen Medikation liegt in der Fachinformation nicht vor, obwohl die Möglichkeit des Auftretens, vor allem in Verbindung mit Dopaminagonisten bekannt ist. Die genaue Genese der neuropsychiatrischen Auffälligkeiten in den untersuchten Patientenkollektiven, kann letztlich nicht endgültig geklärt werden. Auch hier kann man von einem Bias der Kollektive ausgehen. Da alle an der Studie teilnehmenden Patienten hohe LEDD's haben, besteht insgesamt ein erhöhtes Risiko für neuropsychiatrische Nebenwirkungen, da Dopamin grundsätzlich halluzinogen wirkt. Statistisch unterscheiden sich die beiden Kollektive auch hier insgesamt nicht. Deskriptiv ist allerdings ein Vorteil der Methode mit Apomorphin erkennbar.

Allen Nebenwirkungen ist gemeinsam, dass sie mit weiter fortgeschrittenem Krankheitsverlauf, mit zunehmender Schwere der Krankheit und höheren LEDDs, häufiger auftreten. Bei den hier untersuchten Kollektiven handelt es sich durchwegs um schwer betroffene Parkinson-Patienten, was auch daran liegt, dass die Tiefe Hirnstimulation bis vor kurzem auch nur denjenigen Patienten vorbehalten war, bei denen man mit der alleinigen medikamentösen Therapie bereits an Grenzen gestoßen war. Man darf also von einem selektionsbedingten Bias, bzw. einer Verzerrung ausgehen, die dafür verantwortlich ist, dass die hier beschriebenen Patienten, insgesamt auffällig viele Nebenwirkungen aufweisen.

Das Vorkommen von Nebenwirkungen, die auf die subkutane Pumpeninfusion von Apomorphin zurückzuführen sind, ist mit insgesamt 7 verzeichneten Ereignissen bei 5 verschiedenen von 31 Patienten, in einem für das Medikament üblichen Bereich obwohl die hier verwendeten Dosierungen im Mittel überdurchschnittlich hoch waren [42]. Diese Ereignisse führten bei keinem Patienten zu einem Abbruch der Therapie, oder zu langfristigen Beschwerden. Ein Nachteil für das Therapieregime mit Apomorphin ist daher nicht abzuleiten.

Im Durchschnitt traten bei 71,4% der L-Dopa-Patienten Nebenwirkungen auf. Der

Vergleich mit der Apomorphin-Gruppe ergibt mit 64,5% ein etwas besseres Ergebnis. Außerdem handelt es sich bei 29,1% der Nebenwirkungen in der Apomorphin-Gruppe um Pumpen-spezifische Nebenwirkungen, die in der Vergleichsgruppe natürlicherweise nicht auftreten und die die Patienten zudem nicht schwerwiegend beeinträchtigen. Diese Zahlen können die Verwendung von Apomorphin statt L-Dopa im perioperativen Setting der THS legitimieren.

Anhand der Statistik der Nebenwirkungsprofile kann man allerdings nicht klar über eine Überlegenheit der Apomorphin-Behandlung gegenüber der gängigen Methode mit L-Dopa entscheiden. Das Gegenteil lässt sich allerdings ebenfalls nicht feststellen. Der (nicht dokumentierte/erfasste) klinische Eindruck ergibt sogar einen deutlichen Vorteil der Apomorphin-Therapie. So kann man schlussfolgern, dass eine Behandlung mit Apomorphin im perioperativen Setting, der konventionellen Methode keinesfalls unterlegen, sondern vielmehr gleichzusetzen ist. Die mangelnde statistische Power ist in der vorliegenden Studie der geringen Fallzahl und vor allem dem retrospektiven Design geschuldet. Deswegen bleibt die Methode prospektiv genauer zu evaluieren und die Anwendung auszureifen um die die Vor- und Nachteile genauer beleuchten.

4.2 Diskussion der Patientenzufriedenheit

Bei der Analyse der Patientenzufriedenheits-Fragebögen geht es darum, zu ermitteln, ob die subjektive Beurteilung der Patienten einen klaren Vorteil für eine der beiden genannten Behandlungsmethoden im perioperativen Setting ergibt.

Hierzu wurden die Fragebögen der Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob sie mit Apomorphin behandelt wurden oder nicht. Die Ergebnisse wurden miteinander verglichen. Wie bereits im Ergebnissteil (siehe Abschnitt 3.2.2, ab Seite 76) erwähnt, wurde die Einteilung nicht anhand der Angaben der Patienten über das Vorhandensein der Apomorphin-Pumpe vorgenommen. Vielmehr wurden die Patienten eingeteilt nach den Angaben über das Jahr in dem sie operiert wurden. Die eine Gruppe setzt sich zusammen aus Patienten, die vor 2008 operiert wurden, die andere Gruppe beinhaltet die Patienten, die erst ab 2008 mit einer THS versorgt wurden, da ab diesem Jahr die Methode mit Apomorphin standardmäßig bei allen Patienten durchgeführt wurde.

Bei der Interpretation der Ergebnisse aus der Patientenumfrage muss außerdem beachtet werden, dass die beiden Kollektive unterschiedlich groß sind. 18 Patienten die mit L-Dopa behandelt wurden stehen 31 Patienten der Apomorphin-Gruppe

gegenüber. Einzelne Aussagen aus dem kleineren Kollektiv fallen daher anteilmäßig stärker ins Gewicht. So ergibt sich beispielsweise nach der Frage nach der Unterbeweglichkeit am Morgen der Operation in beiden Gruppen ein Anteil von ca. 16 % (in der Apomorphin-Gruppe 16,1 %, in der L-Dopa-Gruppe 16,7 %) der die Frage mit *sehr stark* beantwortete. Dazu tragen in der Apomorphin-Gruppe fünf Patienten bei, während in der Vergleichsgruppe mit nur drei Patienten diese Frage fast halb so wenig mit derselben Aussage beantworteten.

Konkret ergab die Auswertung der so eingeteilten Fragebögen die in Abschnitt 3.2.2, Seite 76, dargestellten Ergebnisse, die im Folgenden diskutiert werden.

Als erstes steht die Frage nach der Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der THS zur Diskussion. Bemerkenswert ist, dass insgesamt knapp 60 % der Befragten mit der Behandlung *sehr zufrieden* sind. Mit der Behandlung *zufrieden* sind 36 % der Befragten. *Unzufrieden* mit der THS sind nur 4 %. Dies spricht durchaus für die Wirksamkeit der THS unabhängig von dem gewählten perioperativen Prozedere. Das Ergebnis dieser Studie übertrifft auch die Ergebnisse in einer vergleichbaren Arbeit aus Köln, bei der sich insgesamt 25 % der Beteiligten mit der THS unzufrieden zeigten [45]. In einer weiteren Arbeit aus Kiel, die 71 Patienten einschloss, gab mit 63 % ein ähnlich großer Anteil an, mit der THS zufrieden zu sein [46]. Hier zeigten sich allerdings 20 % unzufrieden und 17 % beschreiben eine schwankende Zufriedenheit [46], während in unserer Studie eine schwankende oder negative Bewertung die Ausnahme ist. Größere internationale Studien beurteilen den motorischen Erfolg der THS meist auch anhand klinischer Parameter, wie der Verbesserung im UPDRS III, und die Patientenzufriedenheit anhand des PDQ-39, einem Fragebogen zur subjektiven Evaluierung der Lebensqualität. In unserer Studie sind die Angaben zur subjektiven Einschätzung der Ergebnisse der THS retrospektiv anhand eines standardisierten, nicht validierten Fragebogens erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich folglich nicht mit den Studien in großen Metaanalysen vergleichen. Trotzdem ist eine subjektive Evaluierung der Patientenzufriedenheit aussagekräftiger und bildet den tatsächlichen Erfolg einer Behandlung besser ab, als objektiv vom behandelnden Personal erhobene (klinische) Parameter. Die große Zufriedenheit der Patienten mit dem Ergebnis der THS spricht vor diesem Hintergrund vor allem für eine gute Zielpunktverifikation und eine hohe Genauigkeit bei der Platzierung der endgültigen Elektrode, was das langfristige Ergebnis der THS maßgeblich bestimmt.

Wie bereits erörtert lassen die Ergebnisse dieser Frage keinen Rückschluss auf die

Güte der jeweiligen medikamentösen Therapie im perioperativen Setting zu, die auf die langfristige körperliche und seelische Verfassung mit einer THS keinen Einfluss hat. Vielmehr ist das langfristige Ergebnis der THS vor allem von der Qualität und der Genauigkeit der Elektrodenplatzierung abhängig ist und nicht von Details der Medikation im perioperativen Setting. Bei der Frage nach der Zufriedenheit mit dem Ergebnis der THS in dieser Studie finden sich innerhalb der L-Dopa- Gruppe die beiden Patienten (diese machen innerhalb ihrer Vergleichsgruppe einen Anteil von 11,1% aus), die mit der THS unzufrieden sind. Allerdings ist hier auch der Anteil der sehr zufriedenen Patienten etwas höher, als im Vergleich mit den Apomorphin-Patienten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind sehr gering, statistisch nicht signifikant, und lassen keinen klaren Vorteil für eine der beiden Methoden erkennen. Im Vordergrund steht die durchwegs positive Bewertung der THS in beiden Gruppen.

Die nächste Frage bezieht sich auf das präoperative Absetzen der Medikamente und das subjektive Empfinden des Off-Zustands durch die Patienten. In den beiden Kollektiven sind die Antworten annähernd normalverteilt, wobei die Kurve in der Apomorphin-Gruppe nach rechts verschoben zu sein scheint, also hin zu schlechterem Abschneiden, während die L-Dopa Gruppe, das Absetzen der Medikation insgesamt positiver zu bewerten scheint. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind auch hier wiederum statistisch nicht signifikant und die Antworten verteilen sich in beiden Gruppen gleichmäßig bei einer größeren Gruppenstärke in der Apomorphin-Gruppe. Diese negativere Bewertung des Medikamentenentzugs in der Apomorphin-Gruppe sollte ohne statistische Signifikanz nicht überbewertet werden. Zumal weil wegen des zum Zeitpunkt der Befragung lange zurückliegenden Ereignisses wahrscheinlich auch ein "response bias" dafür mitverantwortlich gemacht werden muss. Ein response bias kann einen systematischen Antwortfehler bei der Bewertung lange zurückliegender Ereignisse darstellen. Er beschreibt das Phänomen, dass mit dem Verblässen der Erinnerung insbesondere länger zurückliegende Emotionen nicht mehr als so extrem – negativ wie positiv – erinnert werden wie sie zum Zeitpunkt des Ereignisses tatsächlich empfunden wurden. Das bedeutet, dass nach längerer Zeit auch "sehr unangenehme" Situationen nur noch als "etwas unangenehm" erinnert werden und "sehr angenehme" Situationen nur noch als "angenehm". Je mehr Zeit zwischen dem Ereignis und der Befragung liegt, desto stärker kommt dieser Effekt zum Tragen, das würde auch erklären, warum er bei den Apomorphin-Patienten noch nicht so ausgeprägt ist, weil in dieser Gruppe die Zeit zwischen OP und Befragung deutlich

kürzer war (In der Apomorphin-Gruppe sind im Mittel 3,0 Jahre seit dem Eingriff vergangen bei einer Standardabweichung von 1,4. In der L-Dopa-Gruppe liegt die OP im Mittel 7,7 Jahre zurück bei einer Standardabweichung von 1,6). Des Weiteren ist es möglich, dass bei der Beantwortung dieser Frage ein ähnlicher Effekt auftrat, wie bereits bei Frage 6 im Methodenteil erläutert: Neben vielen anderen Behandlungen und Medikamenten und in der belastenden Situation eines operativen Eingriffs, werden einzelne Details nicht sehr gut erinnert. Außerdem kann an dieser Stelle auch dadurch eine Unstimmigkeit entstehen, dass die Frage so formuliert wurde, dass sie auch missverstanden werden kann. Es erscheint denkbar, dass einige Patienten statt dem unmittelbar präoperativen Medikamentenentzug, das Absetzen der Medikation im präoperativen L-Dopa-Test bewerteten, das erfahrungsgemäß als unangenehm gilt. Folglich scheint es auch hier wahrscheinlich, dass Befragte unter Umständen unzutreffenden Aussagen gewählt haben. Ein klarer Vor- oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsmethoden lässt sich aus den Antworten zu dieser Frage damit nicht ableiten.

Die nächste Frage befasst sich mit der Unterbeweglichkeit am Morgen vor der Operation. Hierbei ist die häufigste genannte Antwortmöglichkeit in der L-Dopa-Gruppe *kaum*, während in der Apomorphin-Gruppe die Frage am häufigsten mit *stark* beantwortet wurde. Allerdings beantworten in der Apomorphin-Gruppe auch mehr Patienten die Frage mit *nein* oder *kaum*, während in der Vergleichsgruppe die restlichen Antwortmöglichkeiten gleich häufig vorkommen. So geben mehr Patienten aus dem Apomorphin-Kollektiv an, überhaupt nicht an Hypokinesien gelitten zu haben, als dies der Vergleichsgruppe der Fall ist. Deskriptiv ergibt sich aus dieser Frage kein Vorteil für eine der Behandlungsmethoden. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist marginal und wiederum nicht statistisch signifikant.

Die Frage nach der Belastung durch die OP lässt der deskriptiven Statistik zufolge wiederum einen Vorteil für die Methode mit Apomorphin erkennen. Hier gibt die Mehrheit der Patienten an, die OP *kaum* als belastend empfunden zu haben, der zweitgrößte Anteil in der Gruppe empfand die Operation als gar nicht belastend. In der Vergleichsgruppe empfanden hingegen die meisten die Belastung als *stark*, daneben war *kaum* am zweithäufigsten genannt. Auch empfanden weniger Apomorphin-Patienten die OP als *sehr stark* belastend als L-Dopa Patienten. Daraus ergibt sich deskriptiv ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für Apomorphin.

Die restlichen Fragen beziehen sich speziell auf die Apomorphin-Pumpe. Diese Fragen

wurden, wie bereits erläutert, von insgesamt 17 Patienten beantwortet. Dabei empfand jeweils die Mehrheit davon die Pumpe und die Einstichstelle als gar nicht unangenehm, das Absetzen der Medikation als angenehmer als das Absetzen der Medikation im präoperativen L-Dopa-Test, und wiederum die Mehrheit würde sich im Vergleich zu einem kompletten Absetzen der Antiparkinson-Medikation wieder für eine Apomorphin-Pumpe entscheiden. Ohne Ausnahme gaben alle Patienten an, die Pumpe als hilfreich empfunden zu haben. Unangenehm empfanden die Pumpe nur knapp 12 % der Befragten. Knapp 18 % empfanden die Pumpe allerdings als unangenehmer als das Absetzen der Medikation für den L-Dopa-Test. Unter den Befragten überwiegt aber deutlich eine positive Beurteilung. Das belegt, dass die Patienten die Pumpe überwiegend als gut verträglich und nicht störend wahrgenommen haben. Diese Daten unterstützen den Einsatz der Apomorphin-Pumpe im perioperativen Setting der THS.

5. Zusammenfassung

THS in Kombination mit der bestmöglichen medikamentösen Therapie ist der alleinigen medikamentösen Behandlung bei Morbus Parkinson überlegen [38]. Um den klinischen Effekt der Stimulation zu quantifizieren müssen die Patienten während der Operation wach und im Off-Zustand sein. Um das zu erreichen muss die Medikation einen Tag vor dem Eingriff gestoppt werden. Dieses Vorgehen führt allerdings zu einer enormen Beeinträchtigung der Patienten durch Akinesie und dadurch bedingte Schmerzen während der OP und vor allem schon in der Nacht zuvor. Einige wenige Zentren nutzen deswegen Apomorphin statt einer oralen L-Dopa-Monotherapie in der perioperativen Phase um die akinetische Phase der Patienten zu verkürzen. Diese Studie untersuchte die Verträglichkeit und Zufriedenheit der Patienten mit dieser Behandlung.

Retrospektiv wurden die Akten von 66 THS-Patienten ausgewertet, von denen perioperativ 31 mit Apomorphin behandelt wurden und 35 Kontrollpatienten mit einer oralen L-Dopa-Monotherapie. Die Krankenakten wurden auf typisch auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit, lokale Hautreaktionen, Halluzinationen, Impuls-Kontroll-Störungen und Seditivitätszustände analysiert. Parallel dazu wurde ein Fragebogen ausgewertet, der die Patientenzufriedenheit der beiden Patientenkollektive miteinander verglich.

Präoperativ wurde die subkutane Apomorphindosis über zwei Tage schrittweise erhöht, bis individuell für jeden Patienten eine gute Mobilität erreicht war. Alle Apomorphin-Patienten wurden ohne Unterbrechung zur Nacht kontinuierlich mit Apomorphin über eine Pumpe behandelt und erhielten zudem dreimal täglich 10 mg Domperidon, um dem Auftreten von Übelkeit, als typischer Nebenwirkung von Apomorphin, vorzubeugen. Für die intraoperative klinische Testung wurde die Infusion zu Beginn des operativen Eingriffs pausiert, und direkt nach der Testung beider Seiten wieder gestartet. Die Kontrollgruppe erhielt eine Therapie mit L-Dopa bis ca. 18.00 Uhr am Vorabend der Operation.

Insgesamt konnten die Akten von 31 Apomorphin-Patienten, davon 9 Frauen und 22 Männer, ausgewertet werden. Die Infusionsdauer betrug zwischen drei und elf Tagen, und die Dosierung betrug zwischen 2,5 und 12 mg/h. In dieser Gruppe traten bei insgesamt 16 Patienten Nebenwirkungen auf, wobei es sich um 28 allgemeine Nebenwirkungen, wie Übelkeit oder Sedierung handelt, die auch in der Kontrollgruppe aufgetreten waren, und über 5 spezifische Nebenwirkungen der Apomorphin-

Pumpeninfusion, die sich lokal-kutan präsentierten. Bei keinem Patienten musste die Apomorphin-Infusion nebenwirkungsbedingt pausiert oder beendet werden. Die Nebenwirkungen der Medikation unterschieden sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Auch die Auswertung der Patientenzufriedenheits-Fragebögen ließ keinen klaren Vorteil für eine der beiden Methoden erkennen.

6. Schlussfolgerung

Aus statistischer Sicht ergibt sich, dass die Behandlung mit Apomorphin einer Umstellung auf eine L-Dopa-Monotherapie, nicht unterlegen ist. Eine klare Überlegenheit einer der beiden Methoden lässt sich allerdings nicht ableiten. Die deskriptive Statistik deutet Vorteile von Apomorphin an, sowohl im Hinblick auf die Nebenwirkungsprofile als auch bei der Patientenzufriedenheit. Vor allem schwere Beeinträchtigungen scheinen unter dieser Therapie seltener aufzutreten. Im globalen klinischen Eindruck wirken die Apomorphin-Patienten deutlich entspannter, ausgeruhter und belastbarer.

Bei gleichwertiger Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit bezogen auf das Standardregime (L-Dopa) rechtfertigt die Arbeit den alternativen Einsatz von Apomorphin im perioperativen Setting bei ausgewählten Patienten. Ob Apomorphin auch allgemein etabliert werden kann, müssten größere, prospektive, kontrollierte Studien zeigen. Solche könnten dann auch die fehlende statistische Power liefern, um den globalen klinischen Eindruck einer deutlichen Überlegenheit von Apomorphin gegenüber L-Dopa, zu bestätigen und die hier gefundene Gleichwertigkeit zu legitimieren.

Für die Zukunft sollte das Verfahren im Hinblick auf Dosierung und Nebenwirkungen noch weiter verfeinert werden. Ein weiterer Aspekt sollte auch sein, wie sich die Medikation im Zusammenhang mit neuen Stimulationsorten, oder einem veränderten, jüngeren Patientenkollektiv, wie es die EarlyStim-Studie [32] vorgestellt hat, ändert. Bei diesen Patienten, die sich noch in einem früheren Erkrankungsstadium befinden, an dem die Grenzen der medikamentösen Therapie noch nicht erreicht sind, muss die medikamentöse Therapie rund um die THS noch höhere Ansprüche an die Motorik erfüllen, als es bei Patienten der Fall ist, die sich in einem späteren Krankheitsstadium befinden.

7. Anhang

Patienten-Fragbogen:



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE
Direktor: Prof. Dr. med. A. Brawanski

Sekretariat Prof. Brawanski: 0941/944-9001
Telefax: 0941/944-9002
www.tiefe-hirnstimulation.de

1. In welchem Jahr sind die Elektroden bei Ihnen eingesetzt worden?

.....

2. Sind Sie mit dem Ergebnis der Tiefen-Hirn-Stimulation zufrieden?

sehr zufrieden zufrieden nein

3. Wie empfanden Sie das Absetzen der Medikamente vor der OP

sehr schlimm schlimm erträglich nicht schlimm

4. Haben Sie am Morgen der OP unter Unterbeweglichkeit gelitten?

sehr stark stark kaum nein

5. War die OP selbst belastend?

sehr stark stark kaum nein

Abbildung 10: Patientenfragebogen Seite 1

6. *Hatten Sie eine Apomorphinpumpe?*

- ja nein (falls nein, entfallen folgenden Fragen)

Empfanden Sie die Pumpe als hilfreich?

- ja nein

War die Pumpe oder die Einstichstelle unangenehm?

- sehr wenig gar nicht unangenehm

Wie empfanden Sie das Absetzen von Apomorphin vor der Op im Vergleich zum L-Dopa Test (in der Neurologie)?

- angenehmer unangenehmer kein Unterschied

Hätten Sie statt der Infusion in die Bauchhaut lieber Ihre Tabletten bis zum Abend vor der OP genommen und dann am OP-Tag ganz auf Medikamente verzichtet?

- ja nein

7. *Zur Person:* männlich weiblich *Alter:*Jahre

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [7]

Die UPDRS ist als Instrument der Verlaufsbeurteilung bei einem Patienten gedacht. Sie ist unterteilt in die Bereiche. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), motorische Untersuchung, Die Einordnung erfolgt nach Befragung (Interview). 199 Punkte sind mögliche, dabei sind 199 Punkte das schlechteste Ergebnis, 0 bedeutet keine Behinderung.

- I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II. Aktivitäten des täglichen Lebens
- III. Motorische Untersuchung
- IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)
- V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

L-Dopa-Äquivalenzdosen:

Äquivalenzdosen (klinische Erfahrung)	Einzelosis
L-Dopa	100 mg
Non-Ergot-Dopaminagonisten	
Apomorphin	3–5 mg (40–50 µg/kg)
Pramipexol	0,7–1 mg (freie Base)
Piribedil	60–90 mg
Ropinirol	3–5 mg
Rotigotin	4 mg/24 h
Ergot-Dopaminagonisten	
Bromocriptin	10–15 mg
Cabergolin	1,5–2 mg
α-Dihydroergocriptin	20–40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg

Abbildung 12: L-Dopa Äquivalenzdosen nach DGN-Leitlinie 2012 [1]

8. Literaturverzeichnis

1. Diener HC (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5., aktualis. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart
2. Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2): 223-36
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 55(3): 181–184
4. Goßrau G, Reichmann H (2008) Neurodegenerative Erkrankungen, 3.Aufl. UNI-MED SCIENCE. UNI-MED Verl, Bremen
5. Mattle H, Mumenthaler M (2013) Neurologie, 13., vollst. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart
6. Wichmann T, DeLong MR (2003) Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. *Ann N Y Acad Sci* 991: 199–213
7. Trudelle P (2006) Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS). *Kinésithérapie, la Revue* 6(51): 20–24
8. Hassler R (1938) Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Neurol*(48): 387–476
9. Trepel M (2015) Neuroanatomie: Struktur und Funktion, 6. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München
10. Bjorklund A, Dunnett SB (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30(5): 194–202
11. Corti O, Lesage S, Brice A (2011) What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 91(4): 1161–1218
12. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. (2005) Pesticides and Parkinson's Disease—Is There a Link? *Environ Health Perspect* 114(2): 156–164
13. de Lau LM, Breteler MM. (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5(6): 525–535
14. Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 58(10): 1611–1615
15. Speelman JD, Bosch DA (1998) Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: A historical perspective: Historical Review. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1998(3): 582–588
16. Leriche R. Ueber chirurgischen Eingriff bei Parkinson'scher Krankheit. *Neurologische Zeitblätter* 1912(13): 1093–1096
17. Pollock LJ, Davis L (1930) Muscle Tone in Parkinsonian States. *Archives of Neurology* 23(2): 303–311
18. Foerster OH, Gagel O Die Vorderseitenstrang Durchschneidung beim Menschen. *Zeitschrift fuer Neurologie* 1932(138): 1–32
19. Bucy P, Case T (1939) Tremor: Physiologic Mechanism and Abolition by surgical Means. *Arch NeurPsych* 41(4): 721
20. Clarke R, Horsley V (1906) On a Method of Investigating the Deep Ganglia and Tracts of the Central Nervous System (Cerebellum). *Br Med J*(2): 1799–1800
21. Fager CA (1968) Evaluation of thalamic and subthalamic surgical lesions in the alleviation of Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery* 28(2): 145–149
22. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR Jr. (1963) Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg.*(20): 860–870.
23. Hassler R, Riechert T (1954) Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt*(25): 441–447
24. Cotzias CG, Papavasiliou PS, Gallene R (1969) Modification of Parkinsonism- Chronic Treatment with L-Dopa. *N Engl J Med* 1969 280(7): 337–345

25. Siegrifrid J (1980) Is the neurosurgical treatment of Parkinson's disease still indicated? *Journal of Neural Transmission*(16): 195–198
26. Gildenberg PL (1984) The present role of stereotactic surgery in the management of Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 40(40): 447–452
27. Benabid AL, Pollak P, Gervason C et al. (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet Neurol*(337): 403–406
28. Hariz M (2012) Twenty-five years of deep brain stimulation: Celebrations and apprehensions. *Mov. Disord.* 27(7): 930–933
29. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery* 76(1): 53–61
30. Pollak P, Benabid AL, Gross C et al. (1993) Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson (Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease). *Rev Neurol (Paris)* 149(3): 175–176
31. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A et al. (1995) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345(8942): 91–95
32. Schuepbach W, Rau J, Knudsen K et al. (2013) Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 368(7): 610–622
33. Hilker R, Benecke R, Deuschl G et al. (2009) Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt* 80(6): 646–655
34. Defer GL, Widner H, Marié RM et al. (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 14(4): 572–584
35. Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T et al. (2015) The Present Indication and Future of Deep Brain Stimulation. *Neurol. Med. Chir.(Tokyo)* 55(5): 416–421
36. Voges J, Kiening K, Krauss JK et al. (2009) Neurochirurgische Standards bei tiefer Hirnstimulation: Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 80(6): 666–672
37. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. (2009) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*(8): 67-81.
38. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355(9): 896–908
39. Weaver FM, Follett K, Stern M et al. (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(1): 63–73
40. Herzog J, Deuschl G (2010) Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit. *Nervenarzt* 81(6): 669–679
41. Rote Liste Service GmbH (2014) Fachinformation Domperidon. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007741>. Accessed 29 Sep 2015
42. Rote Liste Service GmbH (2010) Fachinformation Apomorphin. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012353>. Accessed 05 Oct 2016
43. Grover S, Somaiya M, Kumar S et al. (2015) Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract* 6(1): 65–76
44. Rote Liste Service GmbH (2013) Fachinformation Levodopa comp. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020074>. Accessed 05 Oct 2016
45. Maier F, Lewis CJ, Horstkoetter N et al. (2016) Subjective perceived outcome of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease one year after surgery. *Parkinsonism Relat Disord* 24: 41–47
46. Möller B (2010) Die Behandlungszufriedenheit von Patienten mit tiefer Hirnstimulation bei Morbus Parkinson [Dissertation], Christian-Albrechts-Universität zu Kiel