

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Idiopathisches Parkinson-Syndrom



Entwicklungsstufe: S3

Langversion

Aktualisierung 2016

AWMF-Register-Nummer: 030-010

### **Herausgebende Fachgesellschaft**

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

*und die am Konsensusprozess beteiligten*

medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)  
Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH)  
Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN)  
Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)  
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und  
Psychologen (BDP)  
Deutsche Alzheimer Gesellschaft – Selbsthilfe Demenz  
(DALzG)  
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)  
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie  
(DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)  
Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie  
(DGKN)  
Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und  
klinische Neurochemie (DGLN)  
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)  
Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik (DGNG)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)  
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie  
und Nervenheilkunde (DGPPN)  
Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)  
Deutsche musiktherapeutische Gesellschaft (DMtG)  
Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG) Deutsche  
Parkinson Vereinigung (dPV)  
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im  
Gesundheitswesen (DVSG)  
Deutscher Berufsverband für Soziale Arbeit (DBSH)  
Deutscher Bundesverband für Logopädie (dbl)  
Deutscher Fachverband für Kunst- und  
Gestaltungstherapie (DFKGT)  
Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)  
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)  
Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)  
Österreichische Gesellschaft für Neurologie  
Schweizerische Neurologische Gesellschaft

### **Vorsitzende der Steuerungsgruppe**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Oertel

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann

### **Leitliniensekretariat**

Dr. rer. med. Judith Dams /

Prof. Dr. med. Richard Dodel

Klinik für Neurologie,

Philipps-Universität Marburg

Baldingerstraße, 3504

## **Version**

Vollständig überarbeitet: 1. Januar 2016

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 5. April 2016

Gültig bis: 31. Dezember 2020

Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen

*lt. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*

## **Korrespondenz**

[dodel@med.uni-marburg.de](mailto:dodel@med.uni-marburg.de)

## **Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Besonderer Hinweis

„Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen [...]“<sup>1</sup>

In diesem Sinne wurde bezüglich der Darstellung und Empfehlung von diagnostischen Maßnahmen, Therapieformen bzw. der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die größtmögliche Sorgfalt beachtet. **Trotzdem bleibt der Benutzer der Leitlinie selbst verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Er ist verpflichtet, die Gebrauchsinformation/Packungsbeilage bzw. die Fachinformation des Herstellers zu beachten und gegebenenfalls einen Spezialisten zu konsultieren. Auch ist zu berücksichtigen, dass die Medizin einer ständigen Entwicklung unterliegt, so dass sämtliche Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren immer nur dem Wissenstand zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser Leitlinie entsprechen können, der sich aber im Zeitverlauf ändern kann.** Bei im Text genannten Handlungsempfehlungen kann eine off-label Benutzung resultieren. Deshalb müssen die „off-label-use“-Kriterien berücksichtigt werden:

- Nachgewiesene Wirksamkeit
- Günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- Fehlende Alternativen

Ein „off-label-use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Der Patient ist auf den Umstand des „off-label-use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig (Bundesärztekammer 2013).

Ferner sind in dieser Leitlinie eingetragene Warenzeichen nicht gesondert kenntlich gemacht. Das Fehlen eines entsprechenden Hinweises deutet daher nicht auf einen freien Warennamen hin.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jegliche Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Leitliniensekretariats unzulässig.

Im Text wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Form verwendet. Gemeint ist stets sowohl die weibliche als auch die männliche Form, es sei denn, der Sinnzusammenhang bezieht sich nur auf eines der Geschlechter.

---

<sup>1</sup> Leitlinienmanual des AWMF und ÄZQ, Quelle (Stand 12.3.2015):  
<http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/mdb/edocs/pdf/leitlinien-manual/kapitel1.pdf>

## Inhaltsverzeichnis (kurz)

Abkürzungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis.....	14
Abbildungsverzeichnis.....	16
<b>1 Methodik der Leitlinienentwicklung .....</b>	<b>17</b>
1.1 Geltungsbereich und Zweck .....	17
1.2 Zielorientierung der Leitlinie .....	18
1.3 Zielgruppe.....	18
1.4 Versorgungsbereich .....	18
1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten .....	19
1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	19
1.7 Methodische Exaktheit .....	27
1.8 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	44
1.9 Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	48
1.10 Redaktionelle Unabhängigkeit.....	48
1.11 Verbreitung und Implementierung .....	49
1.12 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	50
<b>2 S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom .....</b>	<b>51</b>
2.1 Einleitung .....	51
2.2 Gesundheitsökonomische Evaluationen .....	59
2.3 Diagnostik.....	67
2.4 Medikamentöse Behandlung.....	118
2.5 Weitere Schlüsselfragen.....	181
<b>3 Referenzen .....</b>	<b>272</b>

## Inhaltsverzeichnis (lang)

Abkürzungsverzeichnis	10	
Tabellenverzeichnis	14	
Abbildungsverzeichnis	16	
<b>1</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung</b>	<b>17</b>
1.1	Geltungsbereich und Zweck	17
1.1.1	Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	17
1.2	Zielorientierung der Leitlinie	18
1.3	Zielgruppe	18
1.4	Versorgungsbereich	18
1.5	Anwenderzielgruppe/Adressaten	19
1.6	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	19
1.7	Methodische Exaktheit	27
1.7.1	Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	27
1.7.2	Verwendung existierender Leitlinien zum Thema	29
1.7.3	Formulierung von Schlüsselfragen	33
1.7.4	Systematische Literaturrecherche	42
1.7.5	Auswahl der Evidenz	42
1.7.6	Bewertung der Evidenz	43
1.8	Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	44
1.8.1	Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung	44
1.8.2	Konsensuskonferenz	45
1.8.3	Delphi-Verfahren	45
1.8.4	Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsgraden	46
1.9	Externe Begutachtung und Verabschiedung	48
1.9.1	Pilottestung	48
1.9.2	Externe Begutachtung	48
1.9.3	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen	48
1.10	Redaktionelle Unabhängigkeit	48
1.10.1	Finanzierung der Leitlinie	48
1.10.2	Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten	49
1.11	Verbreitung und Implementierung	49
1.11.1	Konzept zur Verbreitung und Implementierung	49
1.11.2	Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie	50
1.12	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	50
<b>2</b>	<b>S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom</b>	<b>51</b>
2.1	Einleitung	51
2.1.1	Definition	51
2.1.2	Klassifikation	52
2.1.3	Klinisch-diagnostische Kriterien	53

2.1.4	Verlauf und Prognose.....	55
2.1.5	Epidemiologie .....	55
2.1.6	Basisdiagnostik.....	55
2.1.7	Therapie .....	56
<b>2.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Evaluationen .....</b>	<b>59</b>
2.2.1	Krankheitskostenstudien .....	60
2.2.2	Vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen beim IPS in Deutschland .....	65
2.2.3	Ausblick: Punkte, die aus gesundheitsökonomischer Sicht bearbeitet bzw. in der nächsten Leitlinie berücksichtigt werden sollten. ....	66
<b>2.3</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>67</b>
2.3.1	Wie effektiv ist die Verwendung der UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien durch einen klinischen Experten für Bewegungsstörungen im Vergleich mit einem nicht-Experten bei der Diagnose eines Parkinson-Syndroms (DIAG1)? .....	67
2.3.2	Wie effektiv ist die Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch einen klinischen Experten für Bewegungsstörungen unter Verwendung der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien im Vergleich mit dem <i>post mortem</i> -Goldstandard (DIAG2)? .....	69
2.3.3	Wie effektiv sind der Levodopa-Test und der Apomorphin-Test im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up in der Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG3)? .....	72
2.3.4	Wie effektiv ist das therapeutische Ansprechen auf Levodopa oder Dopaminagonisten-Therapie, um eine sichere Diagnose zu stellen (DIAG3a)? .....	76
2.3.5	Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG4a)? .....	76
2.3.6	Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG4b)? .....	93
2.3.7	Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG4c)? .....	95
2.3.8	Wie effektiv ist die Positronen-Emissions-Tomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG6)? .....	96
2.3.9	Wie effektiv ist die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndromen (DIAG7)? .....	100
2.3.10	Wie effektiv ist validierte Geruchstestung im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Parkinson-Syndrom (DIAG8)? .....	103
2.3.11	Wie effektiv ist parenchymale Sonographie für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Parkinson-Syndrom (DIAG9)? .....	109

2.3.12	Was ist ein angemessener zeitlicher Abstand für Follow-up-Untersuchungen nach der Erstdiagnose eines Parkinson-Syndroms (MON1)? .....	113
2.3.13	Soll eine genetische Beratung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom angeboten werden (DIAG10)? .....	114
2.3.14	Kann durch eine Liquoruntersuchung ein IPS diagnostiziert werden (DIAG11)? .....	117
<b>2.4</b>	<b>Medikamentöse Behandlung</b> .....	<b>118</b>
2.4.1	Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des IPS im Frühstadium (TxMN1)?.....	118
2.4.2	Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Dopaminagonisten in der Behandlung eines IPS im Frühstadium (TxMN4)?.....	122
2.4.3	Wie effektiv sind Dopaminagonisten im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN2)? .....	123
2.4.4	Wie effektiv ist Amantadin im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN3)?.....	130
2.4.5	Wie effektiv ist Standard-release („immediate-release“)-Levodopa im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN5)?.....	131
2.4.6	Wie effektiv sind retardierte Levodopa-Präparate oder Dopaminagonisten für die Behandlung von nächtlichen motorischen Symptomen (TxMN6)? .....	134
2.4.7	Wie effektiv sind Anticholinergika im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN9)? .....	136
2.4.8	Wie effektiv sind Beta-Blocker im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN10)? .....	139
2.4.9	Wie effektiv ist die Gabe von Primidon vs. Placebo für die Behandlung des Tremors im frühen Stadium des IPS (TxMN10a)? .....	140
2.4.10	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von MAO-B-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM1)?.....	140
2.4.11	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM2)?.....	144
2.4.12	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Amantadin im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM3)?.....	152
2.4.13	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit MAO-B-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM4)?.....	154
2.4.14	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit Amantadin in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM5)?.....	155
2.4.15	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM7)?.....	156

2.4.16	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit COMT-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM6)?	157
2.4.17	Wie effektiv ist „retardiertes“-Levodopa im Vergleich mit Standard-Levodopa in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM8)?	159
2.4.18	Wie effektiv ist Apomorphin im Vergleich mit der Standard-oralen Therapie in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM9)?	161
2.4.19	Wie effektiv ist Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, LCIG (Duodopa), im Vergleich mit der Standard-oralen/transdermalen Therapie in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM10)?	167
2.4.20	Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Progressionsrate eines IPS im Frühstadium (TxNP1)?	172
2.4.21	Wie effektiv sind Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Progressionsrate eines IPS im Frühstadium (TxNP2)?	175
2.4.22	Wie effektiv ist Coenzym Q10 im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Krankheitsprogression eines IPS im Frühstadium (TxNP3)?	179
2.4.23	Wie effektiv sind spezifische Vitamine im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Krankheitsprogression eines IPS im Frühstadium (TxNP4)?	180
<b>2.5</b>	<b>Weitere Schlüsselfragen</b>	<b>181</b>
2.5.1	Ist die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN-DBS) im Vergleich zu medikamentöser Behandlung bei der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen des IPS wirksam und sicher (SURG1)?	181
2.5.2	Welches ist die effektivste Form der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen bei Patienten mit IPS (SURG2)?	189
2.5.3	Wie effektiv ist eine Physiotherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung des IPS (AHP1)?	192
2.5.4	Wie effektiv sind Sprech- und Sprachtherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung von Sprechstörungen bei IPS (AHP2)?	201
2.5.5	Wie effektiv ist eine Ergotherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung des IPS (AHP3)?	204
2.5.6	Wie effektiv ist die Pflege durch eine spezialisierte Parkinson-Nurse im Vergleich mit der Standard-Pflege oder Placebo in der Behandlung des IPS (AHP4)?	206
2.5.7	Welche klinischen Manifestationen der Dysphagie treten bei Patienten mit IPS auf und wie werden sie am besten behandelt und diagnostiziert (AHP5)?	213
2.5.8	Wie effektiv sind künstlerische Therapien vs. Standard-Therapie bei der Behandlung des IPS (AHP6)?	217
2.5.9	Welche Zeitdauer und Intensität der Physiotherapie ist für Patienten mit IPS hilfreich (AHP7)?	221
2.5.10	Welche Vorgehensweise bei der Patienten-Aufklärung hilft dem Patienten am meisten bei dem Verständnis der Diagnose eines IPS (COMM1)?	222
2.5.11	Welche Effekte hat psychosoziale Beratung auf Patienten mit IPS und deren Angehörige in Hinblick auf die Bewältigung persönlicher, sozialer, beruflicher und wirtschaftlicher Belastungen eines IPS (COUN1)?	227



2.5.12	Wie effektiv ist eine antidepressive Therapie im Vergleich mit Placebo oder einem aktiven Komparator in der Behandlung der Depression bei IPS (PSYC1)? .....	230
2.5.13	Wie effektiv sind atypische antipsychotische Therapien im Vergleich mit Placebo oder einem aktiven Komparator in der Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS (PSYC2)? .....	237
2.5.14	Wie effektiv ist die „kognitive Enhancement-Therapie“ bei der Demenz bei IPS und bei der Demenz vom Lewy-Körpertyp (PSYC3)? .....	243
2.5.15	Wie wirksam sind verhaltenstherapeutische Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Symptomen bei der IPS (PSYC4)? .....	250
2.5.16	Wie wirksam sind neuropsychologische Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Symptomen bei Patienten mit IPS (PSYC5)? .....	258
2.5.17	Liegt eine Minderung der Fahreignung bei Patienten mit IPS vor (PSYC6)? .....	261
2.5.18	Welche Schlafstörungen treten bei IPS auf und wie werden sie am besten behandelt (TxNS1)? .....	263
2.5.19	Wie kann Fatigue und Anhedonie bei IPS diagnostiziert werden und wie kann diese am besten behandelt werden (TxNS2)?.....	268
2.5.20	Welche palliative Versorgung benötigen Patienten mit IPS im finalen Stadium der Erkrankung und welche Behandlungen stehen zur Verfügung (PALL1)?.....	270

### **3 Referenzen**

**272**

## Abkürzungsverzeichnis

BBS	Berg balance scale
DAT-SPECT	Dopamin-Transporter- <i>SPECT</i>
DBF-Gruppe	Dehnungs-Balance-Funktions Gruppe
DBS	Tiefe Hirnstimulation
DD	Differenzialdiagnose
DDCH	Dopadecarboxylasehemmer
DLB	Demenz vom Lewy-Körper Typ
D <sub>ms</sub>	antero-posteriorer Mittelhirn-Durchmesser
DTI	MRT Verfahren (Diffusion-Tensor-Imaging)
DWI	MRT Verfahren (Diffusion-Weighted-Imaging)
EFNS/MDS-ES	European Federation of Neurological Societies/Movement Disorders Society-European Section
EKG	Elektrokardiogramm
EMST <sub>150</sub>	expiratory muscle strength training
EP	primärer Endpunkt
EPDA	European Parkinson Disease Association
EPMS	extrapyramidal-motorische Störungen
EQ-5D	EuroQoL- 5 Dimensionen
ER	extended release
ET	essentieller Tremor
FA	fraktionierte Anisotropie
FDG-PET	Fluorodesoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie
FEES	flexible endoskopische Evaluation des Schluckaktes
FLAIR	MRT-Verfahren; fluid attenuated inversion recovery
FLASH-3 D Sequenz	MRT Verfahren
FRT	first recording track
FS	Fatigue-Syndrom
FSE	MRT-Verfahren; fast spin echo
GDS-15	Geriatric Depression Scale
GPI-DBS	tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus
H&Y	Hoehn & Yahr Skala
H/M	Herz/Mediastinum
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
IADL	instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
IBZM	Iodobenzamid
IDS-C	inventory of depressive symptomatology-clinician
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
IR	immediate release
ITT	intention-to-treat-Analyse
KG-ZNS	Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage
KON	Kontroll-Gruppe
KT	künstlerische Therapien

LB	Laufband
LCIG	Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel
LOCF	last observation carried forward
LR[+]	likelihood ratio (positiv)
LSVT® ARTIC	modifizierte Version des Behandlungsprogramms des Lee Silverman voice treatment
LSVT® LOUD	Lee Silverman voice treatment
LSVT-BIG	Lee Silverman voice treatment modifiziertes Behandlungsprogramm zum Erhalt der Beweglichkeit
M	Mittelhirn
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MANOVA	multivariate analysis of variance
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
MCP	mittlerer Kleinhirnstiel
MD	MRT-Verfahren; mittlere Diffusivität
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
MitoQ	Coenzym Q10
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCa-Test	Montreal cognitive assessment
MPP <sup>+</sup>	1-Methyl-4-phenylpyridinium
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MR	Magnetresonanz
MRPI	Magnetresonanz-Parkinsonismus-Index
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Magnetresonanzvolumetrie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	MSA vom zerebellären Typ
MSA-P	MSA vom Parkinson-Typ
MWT	meter walking test
NC	nicht-klassifiziertes Parkinson-Syndrom
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric inventory
NPV	negativer prädiktiver Wert
NYUPDS	New York University Parkinson's disease scale
ODT	Orally disintegrating tablets
OR	odds ratio
OSIT-J	Odor stick identification test for Japanese
P	Pons
PD -gewichtete, kraniale	1.5T Magnetresonanztomographie
PDD	Parkinson's disease with dementia
PDN	Parkinson's disease nurse
PDQ-39	Parkinson's disease questionnaire 39
PDQL	Parkinson's disease and quality of life

PDSS	Parkinson's disease sleep scale
PEPP	Patient education program Parkinson
PET	Positronen-Emissionstomographie
PGI	Patient global impression
PHQ-9	Patient health questionnaire depression
PMS	Global patient's mood status
PPN	Pedunculo pontiner Kern
PPV	positiver prädiktiver Wert
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PSP-P	PSP vom Parkinson-Typ
PSP-RS	Richardson's Syndrom
QoL	Quality of life
rADC	regional apparent diffusion coefficient
RAS	rhythmisch-akustische Stimulation
RBD	REM-sleep behaviour disorder
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
ROI	Region of interest
RRR	risk ratio for response
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SCP	oberer Kleinhirnstiel
SD	standard deviation
SDS	self-rating depression scale
SE	MRT-Verfahren; Spin-Echo
SF-36	Short Form (36)
SN	Substantia nigra
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
STN-DBS	tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus
T1 MRT	T1-gewichtete, kraniale 1.5T Magnetresonanztomographie
T2 MRT	T2 -gewichtete, kraniale 1.5T Magnetresonanztomographie
TCA	trizyklische Antidepressiva
TCS	transkranielle Sonographie
TUG	„timed-up and go“
UAWs	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UFOV	Useful Field of View
UK	United Kingdom
UKBBC	UK Brain Bank Criteria
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania smell identification test
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analog Skala
VAST	Video-assistierte logopädische Schlucktherapie
VFSS	videofluoroskopische Evaluation des Schluckaktes
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus

VIM-DBS	Tiefe Hirnstimulation des VIM
$V_{ms}$	Mittelhirnvolumen
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex
WMD	gewichtete mittlere Differenz
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	20
Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf der Entwicklung der S3-Leitlinie .....	29
Tabelle 3: Bewertung der nationalen und internationalen Leitlinien zum idiopathischen Parkinson Syndrom mit dem DELBI-Verfahren .....	31
Tabelle 4: Thesen der S3-Leitlinie für das idiopathische Parkinson Syndrom.....	33
Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach SIGN .....	43
Tabelle 6: Klassifikation der Konsensusstärke .....	45
Tabelle 7: Einstufung von Leitlinienempfehlungen in Empfehlungsgrade .....	47
Tabelle 8: Diagnosekriterien für die Parkinson-Krankheit .....	54
Tabelle 9: Krankheitsprogression nach Hoehn und Yahr-Stadien im „off“ .....	55
Tabelle 10: Dosierungsrichtlinien für die Therapie mit Dopaminagonisten.....	57
Tabelle 11: Äquivalenzdosen .....	58
Tabelle 12: Ergebnisse deutscher Krankheitskostenstudien zum IPS (jährliche Kosten). Abkürzungen: HY: Hoehn und Yahr; .....	61
Tabelle 13: Anzahl Betroffener, Kosten pro Betroffenen und Gesamtkosten neuropsychiatrischer Erkrankungen in Europa .....	63
Tabelle 14: Diagnostische Sicherheit von Levodopa- und Apomorphin-Test bei Patienten mit etabliertem IPS.....	73
Tabelle 15: Diagnostische Sicherheit von Levodopa- und Apomorphin-Test bei <i>de novo</i> -Patienten mit IPS mit einer kürzlich gestellten Diagnose .....	74
Tabelle 16: Diagnostische Sicherheit von Levodopa- und Apomorphin-Test bei Patienten mit etabliertem IPS.....	74
Tabelle 17: Durchschnittliche Verbesserung im UPDRS III bei IPS, Kontrollen (non-IPS), Multisystematrophie (MSA), PSP und nicht-klassifiziertem Parkinson-Syndrom (NC) ....	75
Tabelle 18: Zusammenfassung diagnostischer MRT-Studien .....	78
Tabelle 19: Methodische Bewertung diagnostischer MRT-Studien .....	90
Tabelle 20: Endpunkte diagnostischer PET-Studien.....	98
Tabelle 21: Zusammenfassung von Studien zur Geruchstestung bei Parkinson-Syndrom.....	105
Tabelle 22: Endpunkte von Studien zur Geruchstestung bei Parkinson-Syndrom (*berechnet) .....	107
Tabelle 23: Mutationen und Aufkommen bei IPS .....	115
Tabelle 24: Zusammenfassung von Studien zur Effektivität von MAO-B-Hemmern im Frühstadium	120
Tabelle 25: Endpunkte von Studien mit Vergleich von MAO-B-Hemmern im Frühstadium.....	121
Tabelle 26: Zusammenfassung von Metaanalysen und systematische Reviews Dopaminagonisten im Frühstadium .....	125
Tabelle 27: Zusammenfassung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) von Dopaminagonisten im Frühstadium .....	126
Tabelle 28: Endpunkte von Meta-Analysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im Frühstadium .....	127
Tabelle 29: Endpunkte von randomisierten, kontrollierte Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im Frühstadium .....	128
Tabelle 30: Studienabbrüche unter der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa .....	133
Tabelle 31: Definition des geriatrischen Patienten (Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatric e.V.).....	138

Tabelle 32: Endpunkt für RCTs zur MAO-B-Hemmern in späten Krankheitsstadien.....	141
Tabelle 33: Zusammenfassung von Studien zu MAO-B- im späten Krankheitsstadium .....	142
Tabelle 34: Zusammenfassung von Metaanalysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten in späten Krankheitsstadien.....	146
Tabelle 35: Zusammenfassung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im späten Krankheitsstadium.....	147
Tabelle 36: Endpunkte von Metaanalysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im späten Krankheitsstadium.....	149
Tabelle 37: Endpunkte von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) von Dopaminagonisten im späten Krankheitsstadium.....	150
Tabelle 38: Zusammenfassung von Studien von retardiertem Levodopa im fortgeschrittenen Krankheitsstadium .....	160
Tabelle 39: Zusammenfassung von Metaanalysen, systematische Reviews und Übersichtsarbeiten zu MAO-B-Hemmern im Frühstadium .....	173
Tabelle 40: Zusammenfassung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zu MAO-B- Hemmern im Frühstadium .....	173
Tabelle 41: Endpunkte von Studien zu MAO-B-Hemmern im Frühstadium.....	174
Tabelle 42: Zusammenfassung von Metaanalysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im Frühstadium .....	176
Tabelle 43: Zusammenfassung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im Frühstadium .....	176
Tabelle 44: Endpunkte von Meta-Analysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im Frühstadium .....	177
Tabelle 45: Endpunkte von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im Frühstadium .....	177
Tabelle 46: Endpunkte von Studien zum Einsatz von Coenzym Q10.....	180
Tabelle 47: Methodik-Übersicht der kontrollierten, randomisierten Studien (RCTs) zur STN-DBS versus BMT .....	183
Tabelle 48: Hauptzielparameter der verschiedenen Studien .....	185
Tabelle 49: Outcome Zielparameter der unkontrollierten Langzeitstudien .....	186
Tabelle 50: Methodik-Übersicht der kontrollierten, randomisierten Studien (RCTs) zur STN-DBS versus GPI-DBS.....	190
Tabelle 51: Hauptzielparameter der beiden Studien jeweils für STN- und GPI-DBS-Gruppe .....	191
Tabelle 52: Zusammenfassung von Studien zu Physiotherapie vs. keine Intervention.....	195
Tabelle 53: Zielparameter von Studien zu Physiotherapie v. keine Intervention .....	198
Tabelle 54: Ergebnisse der Studie zusätzliche Betreuung durch PDN im Vergleich zur "Standard"- Betreuung.....	210
Tabelle 55: Einzelne Studien zur Behandlung von Depressionen bei IPS .....	234
Tabelle 56: Einzelne Studien zu antipsychotischen Behandlung bei IPS .....	241
Tabelle 57: Zusammenfassung der Studien mit höchster (1++) Evidenz zur Behandlung von Demenz bei IPS.....	247
Tabelle 58: Zusammenfassung der Studien zu verhaltenstherapeutischen Therapieansätzen bei IPS .....	253
Tabelle 59: Endpunkte der Studien zu Schlafstörungen bei IPS .....	266

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Struktur und Ablauf der Leitlinien-Entwicklung.....	28
Abbildung 2: Studienarten von gesundheitsökonomischen Evaluationen .....	59



# 1 Methodik der Leitlinienentwicklung

## 1.1 Geltungsbereich und Zweck

### 1.1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ ist ein evidenz- sowie konsensusbasiertes Instrument, das der verbesserten Versorgung von Patienten mit einem nachgewiesenen idiopathischen Parkinson-Syndrom dienen soll. Ihr Ziel ist es, dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Versorgung der Erkrankung zu vermitteln. Die in dieser Leitlinie durch die Expertengruppe festgelegten Empfehlungen und Empfehlungsgradierungen folgen den derzeit üblichen Kriterien der evidenzbasierten Medizin und sind transparent und umfänglich dokumentiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012). Sie soll die Basis für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse bilden und dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung der Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom zu garantieren.

Die Erkrankung stellt aufgrund des fortschreitenden chronischen Krankheitsprozesses einen schwerwiegenden Einschnitt in das Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen dar. Zusätzlich entsteht durch die schwierige Aufgabe der adäquaten Versorgung eine hohe Krankheitslast für die Gemeinschaft.

Es stehen heutzutage verschiedenartige evidenzbasierte medikamentöse Behandlungsstrategien sowie chirurgische Therapien zur Verfügung, die die motorischen Beeinträchtigungen zumindest in den frühen Stadien erlauben, gut zu behandeln und zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen führen. Eine frühe, effiziente und sichere Diagnostik stellt die Basis für den adäquaten Einsatz der sehr differenzierten Therapieoptionen dar.

Ein umfangreiches Wissen zu den verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Schritten in der Versorgung von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom steht in der Literatur zur Verfügung (Eggert 2012). Nur eine systematische Aufarbeitung, die transparente Bewertung sowie die gemeinschaftliche Konsentierung dieses Wissens im Expertenkreis macht es nach heutigen Maßstäben möglich, eine sichere, effiziente und umfassende Versorgung sicherzustellen. Dies soll in der vorliegenden Leitlinie niedergelegt werden, indem ein höchstmögliches Maß an wissenschaftlicher Fundierung – durch die Konsentierung – eine breite Akzeptanz aller an der Versorgung Beteiligten erreicht wird.

Die Behandlung der motorischen und insbesondere der nicht-motorischen Symptome im frühen sowie im späten Stadium des idiopathischen Parkinson-Syndroms sind als eine interdisziplinäre Aufgabe im Spannungsfeld nervenheilkundlicher Fächer, hausärztlicher Versorgung und weiterer Disziplinen zu verstehen. Nur ein sorgfältig koordiniertes Vorgehen aller an der Versorgung dieser Patienten beteiligten Akteure wird es zu Beginn und insbesondere im Verlauf der chronischen Progression der Erkrankung ermöglichen, die motorischen und nicht-motorischen Probleme der Erkrankung zu beherrschen, um eine hohe Lebensqualität für die Patienten und ihre Angehörigen zu ermöglichen bzw. zu erhalten.

## 1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel ist es, durch diese evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms für das Gesundheitssystem in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Verfügung zu stellen.

Die S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrome“

- basiert auf der besten veröffentlichten Evidenz sowie Experten-Konsensus,
- soll bestmögliche klinische Empfehlungen für die Diagnosestellung und die Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms beinhalten,
- soll dem Arzt und auch dem Patienten eine informierte Entscheidung im Hinblick auf Therapieoptionen ermöglichen,
- zeigt Bereiche auf, die klinisch eingehend geprüft werden sollten,
- deckt Themen auf, die aufgrund von kontroversen Diskussionen und/oder mangelhafter Datenlage weiterer Forschung bedürfen.

Die Leitlinie beinhaltet nicht die Diagnose und Therapie:

- der sehr juvenilen Form der Parkinson-Erkrankung (Personen jünger als 20 Jahre).
- der sekundären Parkinson-Syndrome und andere Tremor-Krankheiten (z.B. essentieller Tremor). Hier dürfen wir auf eine bereits publizierte Leitlinie verweisen (Eggert 2012).
- der atypischen Parkinson-Erkrankungen (DLB, MSA, PSP, CBD). Eine gesonderte Leitlinie für diese Erkrankungen ist in Vorbereitung.

Lediglich die diagnostische Abgrenzung zu atypischen Parkinson-Syndromen wird betrachtet.

## 1.3 Zielgruppe

Die Leitlinie deckt das Erkrankungsbild des idiopathischen Parkinson-Syndroms (Parkinson-Krankheit) ab. Es ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Demenz vom Alzheimer-Typ. Die Parkinson-Syndrome werden in unterschiedliche Krankheitsentitäten unterteilt, nämlich in das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS=Parkinson-Krankheit (PK)), die symptomatischen Parkinson-Syndrome sowie die atypischen Parkinson-Syndrome. Zu letzteren gehören einerseits die alpha-Synukleinopathien „Demenz vom Lewy-Körpertyp“ (DLB) und die „Multi-System Atrophie“ (MSA), andererseits die Tauopathien „progressive supranukleäre Blickparese“ (PSP) und „kortikobasale Degeneration“ (CBD). Das IPS tritt mit einer Prävalenz von 100–200 Erkrankten/100 000 Personen (0,1–0,2%) und einer Inzidenz 16–20 Erkrankten/100 000 Personen auf (Twelves 2003). Die Prävalenzraten sind altersabhängig und betragen in der Altersgruppe der 75–79-Jährigen bis zu 1 800/100 000 Personen. Ca. 1–2% der über 65-Jährigen sind betroffen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Etwa 10% der Betroffenen sind jünger als 50 Jahre.

## 1.4 Versorgungsbereich

Der Geltungsbereich und Umfang der Leitlinie wurde im Vorhinein durch die Steuerungsgruppe festgelegt. Die medizinische Versorgung von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom soll im Regelfall ambulant erfolgen. Eine spezielle Definition der stationären Versorgung wird nicht vorgelegt. Die Aussagen der Leitlinie gelten grundsätzlich für beide Versorgungssektoren.

Die Leitlinie besteht aus folgenden Dokumenten:

- **Langversion** mit Empfehlungstexten und der diesen zugrundeliegenden wissenschaftlichen Evidenz, Hintergrundinformationen, ausführlichem Bericht zur Methodik.
- **Kurzversion** mit den wichtigsten Empfehlungen und Tabellen in Kurzform.

Beide Dokumente sind auf der Homepage der DGN und der AWMF frei verfügbar (<http://awmf-leitlinien.de>, Registernummer 030-010).

## 1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Adressaten der S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ sind Personen, die Patienten und deren Angehörige behandeln und betreuen. Dies beinhaltet folgenden Personenkreis:

- medizinisches Fachpersonal (Ärzte, Pflegekräfte) sowie andere Berufsgruppen, die mit der Therapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen betraut sind (Psychologen, Ergotherapeuten, Logopäden, Physiotherapeuten, Musiktherapeuten, Sozialarbeiter etc.),
- Mitarbeiter des deutschen Gesundheitssystems,
- interessierte Patienten und ihre Angehörigen und alle anderen Personen, die Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom betreuen (z.B. Selbsthilfegruppen) mit dem Ziel, den Kenntnisstand über Diagnostik und Therapie und beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zu verbessern und den Betroffenen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Sämtliche Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende, noch haftungsbefreiende Wirkung. Was im juristischen Sinne den ärztlichen Standard in der konkreten Behandlung eines Patienten darstellt, kann nur im Einzelfall entschieden werden.

## 1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe wurde entsprechend den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012) mit Vertretern aller an der Versorgung von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom beteiligten Gruppen einschließlich Patienten- und Angehörigen-Vertretern zusammengesetzt. Die verschiedenen Gruppen und ihre jeweiligen Vertreter sind in Tab. 1 aufgelistet.

Die Vorsitzenden der Steuerungsgruppe wurden durch den Vorstand der federführenden Fachgesellschaft – der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – vorgeschlagen. Die Vorsitzenden entschieden im gemeinsamen Konsens über die Personen der Leitlinienkoordination sowie über die Mitglieder der Expertengruppe. Auswahlkriterien der Personen war die klinische und wissenschaftliche Expertise der entsprechenden Experten für die jeweilig zu bearbeitende Schlüsselfrage. Die Mitglieder der Methodikgruppe wurden durch die Leitlinienkoordinatoren bestimmt.

**Tab. 1** Zusammensetzung der Leitliniengruppe.

<b>Steuerungsgruppe</b>	<b>Institution</b>
<b>Vorsitzende</b>	
Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts Universität Kiel, Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Heinz Reichmann	Neurologische Universitätsklinik am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

<b>Leitlinienkoordination/Leitliniensekretariat</b>	
Dr. Judith Dams	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Richard Dodel, MPH	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
<b>Methodische Beratung / Moderation des Konsensusprozesses</b>	
Prof. Dr. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Philipps-Universität Marburg

<b>Methodik-Gruppe</b>	<b>Institution</b>
Dipl.-Psych. Mareike Augsburg	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dr. Monika Balzer-Geldsetzer	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dipl.-Psych. Katharina Bohl	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dr. Judith Dams	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
PD Dr. Candan Depboylu	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Richard Dodel, MPH	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dipl.-Psych. Johanna Dörr	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dipl.-Psych. Eva Hennecken	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dipl.-Psych. Alexandra Linnemann	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dipl.-Psych. Ines Müller	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
PD Dr. Jens-Peter Reese	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie und Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin
PD Dr. Vincent Ries	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
cand. Psych. Filine Seele	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie

PD Dr. Tobias Warnecke	Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie
PD Dr. Yaroslav Winter	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Dipl.-Psych. Jannis Ziemek	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
<b>Sekretariat / IT</b>	
Silke Decher (Verwaltungsangestellte)	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie
Janis Evers (IT)	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie

Expertengruppe	Institution	Schlüsselfrage
<b>Schlüsselfragen zur Diagnostik (Vorsitz: Prof. Dr. Heinz Reichmann)</b>		
Prof. Dr. Daniela Berg	Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Neurologie, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung und Deutsches Zentrum für Neurodegenerativer Erkrankungen (DZNE)	DIAG9
PD Dr. Carsten Buhmann	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Ambulanzzentrum Neurologie	DIAG4a
Prof. Dr. Andres Ceballos- Baumann	Neurologie und Klinische Neurophysiologie Schön Klinik München Schwabing	DIAG1, DIAG2
PD Dr. Antje Hähner	Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Fakultät TH Dresden	DIAG8
Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Rog- gendorf	Universitätsklinikum Frankfurt der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Neurologie	DIAG6, DIAG7
Prof. Dr. Jan Kassubek	Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, Neurologische Klinik	DIAG4b
Prof. Dr. Per Odin	Neurologische Abteilung Klinikum Bremerhaven, Lunds Universität und Skane Universitätskrankenhaus Lund, Swedish Board of Health and Welfare	DIAG3
Prof. Dr. Lars Timmermann	Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Uniklinik Köln	DIAG3a
Prof. Dr. Thilo van Eimeren	Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Christian-Albrechts Universität Kiel	DIAG4c
Prof. Dr. Dirk Voitalla	Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Katholisches Klinikum der Ruhrhalbinsel	MON1

<b>Schlüsselfragen zur medikamentösen Behandlung (Vorsitz: Prof. Dr. Dr. Wolfgang H. Oertel)</b>		
Prof. Dr. Guy Arnold	Klinikverbund Südwest, Kliniken Sindelfingen	TxMN2, TxCM2
PD Dr. Horst Baas	Klinik für Neurologie des Klinikums Hanau	TxMN9
PD Dr. Candan Depboylu	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie	TxMN1
PD Dr. Karla Eggert	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie	TxCM5, TxCM8
Assoc. Prof. Dr. Dietrich Hauenberger	Neurologische Klinik, Medizinische Universität Wien, Austria	TxMN10a
Prof. Dr. Günter Höglinger	Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Klinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar	NP3, NP4
Prof. Dr. Wolfgang Jost	Parkinson-Klinik Wolfach	TxCM1, TxCM4
PD Dr. Regina Katzenschlager	Abteilung für Neurologie und Karl Landsteiner-Institut für neuro- immunologische und neurodegenerative Erkrankungen, Donauespital / Sozial- medizinisches Zentrum Ost, Wien, Austria	TxCM9
Prof. Dr. Thomas Müller	Zentrum für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, St. Joseph-Krankenhaus Berlin-Weissensee	TxCM6, TxCM7
Prof. Dr. Per Odin	Neurologische Abteilung Klinikum Bremerhaven, Lunds Universität und Skane Universitätskrankenhaus Lund, Swedish Board of Health and Welfare	TxMN5; TxCM10
Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie	TxMN1, TxMN4
Prof. Dr. Werner Poewe	Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neurologie, Austria	TxMN3, TxCM3
PD Dr. Vincent Ries	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie	TxMN4
Prof. Dr. Alfons Schnitzler	Neurologische Klinik der Heinrich Heine Universität Düsseldorf	TxMN6
Prof. Dr. Johannes Schwarz	Kliniken des Kreises Mühldorf am Inn, Klinik Haag	NP1, NP2
Assoc. Prof. Dr. Petra Schwingschuh	Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Austria	TxMN10
Prof. Dr. Alexander Storch	Klinik für Neurologie, Klinikum der Carl Gustav Carus Universität Dresden	NP1, NP2

<b>Weitere Schlüsselfragen (Vorsitz: Prof. Dr. Günther Deuschl)</b>		
Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts Universität Kiel, Klinik für Neurologie	SURG1, SURG2
PD Dr. Georg Ebersbach	Neurologische Klinik, Kliniken Beelitz GmbH	AHP1, AHP3
Prof. Dr. Stefan Lorenzl	Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern	PALL1
Prof. Dr. Per Odin	Neurologische Abteilung Klinikum Bremerhaven, Lunds Universität und Skane Universitätskrankenhaus Lund, Swedish Board of Health and Welfare	AHP4
Prof. Dr. Jörg Schulz	Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen	PSYC3
Prof. Dr. Klaus Seppi	Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neurologie	PSYC1, PSYC2
PD Dr. Friederike Sixel-Döring	Paracelsus-Elena-Klinik Kassel	COMM1
Prof. Dr. Claudia Trenkwalder	Paracelsus-Elena-Klinik Kassel	TxNS1
Prof. Dr. Jens Volkmann	Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg	SURG1, SURG2
Prof. Dr. Karsten Witt	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Klinik für Neurologie	TxNS2
PD Dr. Tobias Warnecke	Universitätsklinikum Münster, Department für Neurologie	AHP2, AHP5
<b>Zusätzliche Schlüsselfragen im Anschluss an die Konsensuskonferenz/ Konsultationsfassung</b>		
Marita Antony	Deutscher Verband für Physiotherapie ZVK (Selbstständig in eigener Praxis in Berlin)	AHP7
Dr. Simone Duncker	TÜV Technische Überwachung Hessen GmbH	PSYC6
Dr. Bruno Fimm	Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen	PSYC6
PD Dr. Ulrich Finckh	Facharzt für Humangenetik, Dortmund	DIAG10
Prof. Dr. Erich Kasten	Abt. Neuropsychologie, MSH University of Applied Sciences, Medical University Hamburg	PSYC4, PSYC5
Dr. Marianne Eberhard-Kaechele	Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Bewegungstherapie	AHP6
Prof. Dr. Sabine Koch	SRH Hochschule Heidelberg	AHP6
Dipl.-Musiktherapeut Stefan	Kliniken Beelitz GmbH	AHP6

Mainka		
Dipl.-Sozialpädagogin Regina Menzel	Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik	COUN1
Prof. Dr. Brit Mollenhauer	Paracelsus-Elena-Klinik Kassel	DIAG11
Prof. Dr. Markus Otto	Neurologische Klinik, Universitätsklinikum um Ulm	DIAG11
Prof. Dr. Olaf Rieß	Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum der Eberhard Karls Universität Tübingen	DIAG10
Cornelia Schumacher	Selbstständig tätig in Berlin	AHP6
Prof. Dr. Per Odin	Neurologische Abteilung Klinikum Bremerhaven, Lunds Universität und Skane Universitätskrankenhaus Lund, Swedish Board of Health and Welfare	TxMN5; TxCM10
<b>Gesundheitsökonomie</b>		
PD Dr. Jens-Peter Reese	Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie und Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin	

<b>Konsensusgruppe</b>	
<b>Organisation</b>	<b>Beauftragte Person</b>
Berufsverband deutscher Humangenetiker (BVDH)	PD Dr. Ulrich Finckh (Facharzt für Humangenetik, Dortmund)
Berufsverband deutscher Nervenärzte (BVDN)	Dr. Martina Müngersdorf (niedergelassene Neurologin, Berlin)
Berufsverband deutscher Neurologen (BDN)	Dr. Kirn Kessler (NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus Grevenbroich)
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)	Prof. Dr. Erich Kasten (Abt. Neuropsychologie, MSH University of Applied Sciences, Medical University Hamburg) Dipl.-Psych. Rebecca Uhlich (Oberhavelkliniken, Vivantes Berlin Spandau, Evangelisches Geriatriezentrum Berlin) Dipl.-Psych. Fredi Lang, MPH (Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen BDP)
Deutsche Alzheimer Gesellschaft - Selbsthilfe Demenz (DAIzG)	Dr. Winfried Teschauer (Ingenium – Stiftung für Menschen mit Demenzerkrankung, Ingolstadt)
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	Prof. Dr. Andreas Jacobs (Evangelische Kliniken Bonn, Johanniter Krankenhaus Universität Münster)
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und	Dr. Michael Jamour (Krankenhaus GmbH)



Geriatric (DGGG)	Alb-Donau-Kreis, Geriatrische Rehabilitationsklinik Ehingen Prof. Dr. Walter Maetzler (Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Neurologie, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen DZNE)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Olaf Rieß (Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum der Eberhard Karls Universität Tübingen) PD Dr. Ulrich Finckh (Facharzt für Humangenetik, Dortmund)
Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN)	Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt der Johann Wolfgang Goethe-Universität)
Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN)	Prof. Dr. Markus Otto (Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Ulm)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. Jürgen Voges (Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Otto-von-Guericke Universität Magdeburg)
Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik (DGNG)	Prof. Dr. Daniela Berg (Zentrum für Neurologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen DZNE)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl (Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts Universität Kiel)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Klaus Tatsch (Klinik für Nuklearmedizin, Städtisches Klinikum Karlsruhe) Prof. Dr. Dr. Philipp T. Meyer (Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg)
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften (DGP)	Dr. Tobias Mai (Pflegedirektion; Universitätsklinikum Frankfurt der Johann Wolfgang Goethe-Universität)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. Josef Priller (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin)
Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	Prof. Dr. Bernd Lepow (Institut für Psychologie, Martin-Luther-Universität Halle)
Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft (DMtG)	Dipl.-Musiktherapeut Stefan Mainka (Kliniken Beelitz GmbH)

Deutsche Parkinson Vereinigung (dPV)	Friedrich-Wilhelm Mehrhoff Magdalene Kaminski Bernd Maier
Deutsche Parkinsongesellschaft (DPG)	Prof. Dr. Daniela Berg (Zentrum für Neurologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen DZNE) Prof. Dr. Wolfgang Jost (Parkinson-Klinik Wolfach)
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Dipl.-Sozialpädagogin Regina Menzel (Neurologi- sche Klinik Universitätsklinikum Heidelberg)
Deutscher Berufsverband für Soziale Arbeit (DBSH)	Dipl.-Sozialpädagogin Regina Menzel (Neurologi- sche Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg)
Deutscher Bundesverband für Logopädie (dbl)	Adelheid Nebel (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,)
Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestal- tungstherapie (DFKGT)	Cornelia Schumacher (selbstständig tätig in Berlin) Silke Ratzeburg (selbstständig tätig in Berlin)
Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)	Anne Radermacher (KSG Klinik-Service- Gesellschaft)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Marita Antony (selbstständig tätig in Berlin)
Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)	Dr. Dipl.-Psych. Bruno Fimm (Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen)
Österreichische Gesellschaft für Neurologie	Prof. Dr. Werner Poewe (Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Austria) Prof. Dr. Gerhard Ransmayer (Neurologische Klinik, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Linz GmbH, Austria)
Schweizerische Neurologische Gesellschaft	PD Dr. Christian Baumann (Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz)

**Auf die Teilnahme wurde von folgenden Fachgesellschaften/Organisationen verzichtet:**

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)<sup>2</sup>
- Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)<sup>2</sup>
- Bundesfachvereinigung Leitender Krankenpflegepersonen der Psychiatrie (BFLK)<sup>2</sup>
- Bundesverband Geriatrie (BVG)<sup>2</sup>
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen<sup>2</sup>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)<sup>2</sup>
- Deutscher Berufsverband für Altenpflege (DBVA)<sup>3</sup>
- Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe (DBfK)<sup>2</sup>
- Deutscher Hausärzterverband<sup>2</sup>
- Deutscher Pflegerat (DPR)<sup>3</sup>
- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychotherapie (DGGPP)<sup>3</sup>
- Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)<sup>2</sup>

**Beteiligung von Patienten- und Angehörigengruppen**

In den Konsensusprozess mit einbezogen wurden insbesondere Fachgruppen zur Vertretung von Patienten- und Angehörigeninteressen.

Fachgruppe	Beauftragte Person
Deutsche Alzheimer Gesellschaft – Selbsthilfe Demenz (DAIzG)	Dr. Winfried Teschauer
Deutsche Parkinson Vereinigung (dPV)	Friedrich-Wilhelm Mehrhoff Magdalene Kaminski Bernd Maier

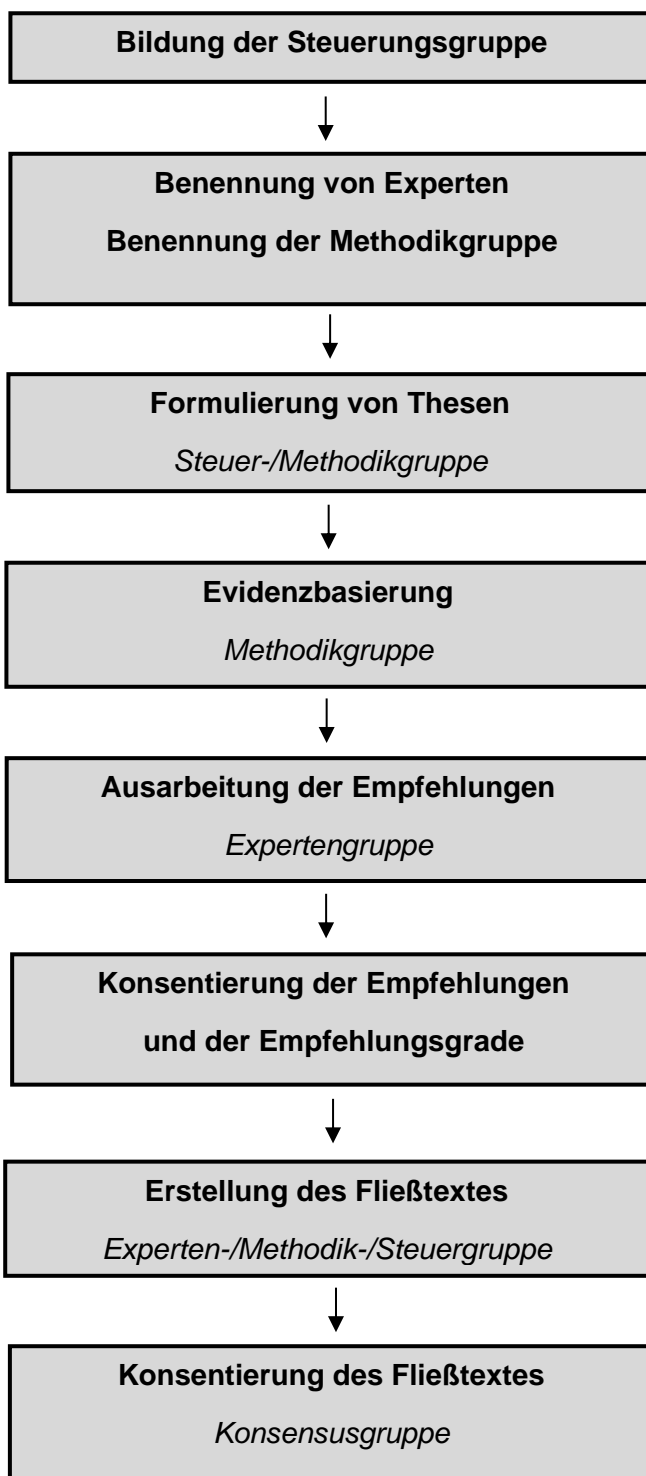
**1.7 Methodische Exaktheit****1.7.1 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)**

Nach den AWMF-Vorgaben wurden alle Elemente einer systematischen Entwicklung umfassenden S3-Leitlinie auf Basis von publizierten nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt. Die Durchführung wird im Folgenden detailliert ausgeführt. Die Struktur und der Ablauf der Leitlinienentwicklung sind in Abb. 1 zusammengefasst. Der zeitliche Ablauf ist in Tab. 2 dargestellt.

<sup>2</sup> Absage mangels Kapazitätsproblemen bei nicht als Priorität eingeschätzter Bedeutung

<sup>3</sup> Keine Rückmeldung

Abb. 1 Struktur und Ablauf der Leitlinien-Entwicklung.



**Tab. 2** Zeitlicher Ablauf der Entwicklung der S3-Leitlinie.

Aufgaben		Zeitraum
Recherche	Verwendung existierender Leitlinien und Formulierung von Schlüsselfragen	Januar bis April 2009
	Systematische Literaturrecherche	2009 bis Mai 2013
Auswahl	Literaturauswahl durch zwei unabhängige Mitarbeiter der Methodikgruppe	2009 bis September 2013
Evidenzbasierung	Bewertung der Evidenz und Erstellung der Evidenztabelle	September bis Dezember 2013
Von der Evidenz und Empfehlung	Erstellung des Hintergrundtextes, Ableitung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsgraden	Dezember 2013, Januar 2014
Strukturierte Konsensusfindung	1. Konsensuskonferenz	14.2.2014 (Göttingen)
	2. Konsensuskonferenz	30.4.2014 (Frankfurt)
	3. Delphi-Verfahren	Mai bis Oktober 2014
Ausarbeitung der Endfassung, Externe Begutachtung und Verabschiedung		Oktober bis Juli 2015

### 1.7.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Internationale Leitlinien stellen eine wichtige Quelle für die Leitlinienerstellung dar. Zu Beginn des Projektes wurde zur Auswahl möglicher Quell-Leitlinien eine systematische Recherche zu bereits publizierten Leitlinien zum idiopathischen Parkinson-Syndrom in der Guidelines International Network (G.I.N.) Database (<http://www.g-i-n.net>) durchgeführt. Außerdem wurde über die Webseiten der AWMF (<http://www.awmf.org>; <http://www.leitlinien.de>) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) auf nationalen Webseiten der medizinischen Fachgesellschaften von 12 Ländern nach bestehenden Leitlinien gesucht (American Academy of Neurology (USA), Alberta Heritage Foundation for Medical Research (Kanada), Australian and New Zealand Association of Neurologists (Australien, Neuseeland), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (UK), National Health Services (UK), Commonwealth Department of Human Services and Health (Australien), Canadian Neurological Society (Kanada), European Neurological Society, Guideline International Network, Haute Autorité de Santé (Frankreich), The Movement Disorder Society, Ministry of Health. Singapore (Singapur), Medical Services Advisory Committee (Australien), The National Institute for Clinical Excellence (UK), New Zealand Guideline Group (Neuseeland), Österreichische Gesellschaft für Neurologie (Österreich), Societat Catalana de Neurologia (Spanien), Société Française de Neurologie (Frankreich), Schweizerische Neurologische Gesellschaft (Schweiz), Gesamt-Russische neurologische Gesellschaft und Forschungszentrum für Neurologie der russischen Forschungsakademie (Russland), World Federation of Neurology).

Es wurden elf internationale Leitlinien zum Thema „idiopathisches Parkinson-Syndrom“ identifiziert. Die methodische Qualität der existierenden Leitlinien wurde mit Hilfe des „Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006“ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2005) bewertet. DELBI ist eine Weiterentwicklung der Checkliste "Methodische Qualität von Leitlinien" und berücksichtigt die Erfahrungen von AWMF und ÄZQ, sowie der Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE) Collaboration und des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N im Umgang mit medizinischen Leitlinien (Bewertung siehe Tab. 3).

**Tab. 3** Bewertung der nationalen und internationalen Leitlinien zum idiopathischen Parkinson Syndrom mit dem DELBI-Verfahren.

Leitlinie Jahr / Land	Organisation	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Domäne 6	Domäne 7	$\Sigma$ gesamt	Rang
NICE, NCC-CC, Parkinson's Disease national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care 2006/GB	NICE	0,67	0,67	0,81	0,83	0,78	0,83	0,94	5,53	1
Scotland Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 01/2010	SIGN	0,67	0,75	0,71	0,75	0,78	0,83	1	5,49	2
Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review); 2006/USA	AAN	0,78	0,33	0,62	0,5	0,11	0,33	0,5	3,17	3
Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review); 2006/USA	AAN	0,78	0,17	0,62	0,5	0,11	0,33	0,5	3,01	4
Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review); 2006/USA	AAN	0,78	0,17	0,62	0,5	0,11	0,33	0,44	2,95	5
Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review); 2006/USA	AAN	0,78	0,17	0,57	0,5	0,11	0,33	0,44	2,9	6

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Parkinson Syndrome: Diagnostik und Therapie; 2008/Deutschland	DGN	0,44	0,5	0,38	0,33	0,11	0,5	0,39	2,65	7
Clinical Practice Guideline. Parkinson's Disease. Singapore. Ministry of Health; 2007	Ministry of Health. Singapore	0,33	0,17	0,29	0,5	0,11	0	0,17	1,57	8
Review of the therapeutic management of PD. Report of a joint task force of the EFNS and the Movement Disorder Society–European Section. Part I and II; 2006/EFNS	European Federation of Neurological Societies (EFNS), Movement Disorder Society–European Section (MDS-ES)	0,33	0	0,29	0,25	0	0,33	0,17	1,37	9
Italy, Guidelines for the Treatment of Parkinson's Disease 2002	Italian Neurological Society, Italian Society of Clinical Neurophysiology	0,11	0,08	0,14	0,25	0	0	0,28	0,86	10
Italy, The diagnosis of Parkinson's disease 2002	Italian Neurological Society, Italian Society of Clinical Neurophysiology	0,11	0,08	0,14	0,25	0	0	0,28	0,86	11



Hierbei wurde die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) und die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010) als die aktuellsten und qualitativ besten (nach der Bewertung durch das DELBI Instrument (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin 2010) ausgewählt (siehe Tab. 3).

Die Übernahme der Literaturlauswahl, der Literaturbeurteilung und von Textbausteinen aus der NICE- und/oder der SIGN-Leitlinie erwies sich als nicht zufriedenstellend, da die Literaturrecherchen beider Vorlagen nur bis zu den Jahren 2005 (NICE) bzw. 2009 (SIGN) reichen, bestimmte Therapieformen in beiden Leitlinien daher noch nicht abschließend bewertet werden konnten. Aus diesen Gründen wurde eine erneute systematische Literaturrecherche (Zeitraum: Januar 2005 – Mai 2013) und -bewertung durchgeführt. Insgesamt orientierte sich die deutsche S3-Leitliniengruppe am Leitlinien-Manual der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012), dem Guideline Developer's Handbook des SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008) sowie den Empfehlungen des ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin 2010) zur Erstellung von Leitlinien.

### 1.7.3 Formulierung von Schlüsselfragen

Steuerungsgruppe: Günther Deuschl, Wolfgang H. Oertel, Heinz Reichmann

Methodikgruppe: Monika Balzer-Geldsetzer, Judith Dams, Richard Dodel, Jens-Peter Reese, Yaroslav Winter

Die gesamte Darstellung der Leitlinie folgt einer klaren Gliederung aus differenzierten Schlüsselfragen zu den Themenbereichen Diagnostik und Therapie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom. Dabei werden sowohl die medikamentöse Therapie als auch chirurgische Interventionen der Tiefen Hirnstimulation, Physiotherapie, Psychotherapie und palliative Versorgung evaluiert.

Die Ableitung der Schlüsselfragen fand in einem ersten Schritt durch eine Zusammenstellung verschiedener Literaturquellen statt:

- Leitlinie des NICE (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006)
- Leitlinie des SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010)

Es wurden die verschiedenen Schlüsselfragen aus der NICE-Leitlinie ausgewählt und als Grundlage für die weitere Arbeit der Leitlinie verwendet. Notwendige Ergänzungen wurden durch das Steuerungsgremium eingebracht (vier Schlüsselfragen: DIAG3a, DIAG9, MN10a, TxNS2). Im Rahmen der Konsensusfindung wurden zehn zusätzliche Schlüsselfragen mit in die Leitlinie aufgenommen (Schlüsselfragen DIAG10, DIAG11 TxMN10a, AHP5, AHP6, AHP7, PSYC4, PSYC5, PSYC6 und COUN1). Eine Schlüsselfrage wurde noch im Rahmen des Konsultationsprozesses aufgenommen (Nr: 57; TxCM10). Alle Thesen sind in Tabelle 4 zusammengetragen.

**Tab. 4** Thesen der S3-Leitlinie für das idiopathische Parkinson Syndrom.

<b>Schlüsselfragen zur Diagnostik:</b> <b>Verantwortlicher: Prof. Dr. H. Reichmann</b>			<b>Auswahlkriterien</b>	
1	DIAG1	Wie effektiv ist die Verwendung der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien durch einen klinischen Experten für Bewegungsstörungen im Vergleich mit einem nicht-Experten bei der Diagnose eines Parkinson-Syndroms?	How effective is clinical expert diagnosis (using UK PDS Brain Bank Criteria) vs. non-expert diagnosis in diagnosing patients with Parkinson's disease?	Expert diagnosis (UK PDS Brain Bank Criteria) vs. non-expert diagnosis, diagnosis, PD
2	DIAG2	Wie effektiv ist die Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch einen klinischen Experten für Bewegungsstörungen unter Verwendung der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien im Vergleich mit dem post-mortem Goldstandard?	How effective is clinical expert diagnosis (using UK PDS Brain Bank Criteria) vs. the post-mortem gold standard in diagnosing patients with Parkinson's disease?	Expert diagnosis (UK PDS Brain Bank Criteria) vs. post-mortem gold standard, diagnosis, PD
3	DIAG3	Wie effektiv sind der Levodopa-Test und der Apomorphin-Test im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up in der Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?	How effective is acute levodopa testing and apomorphine testing vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with a parkinsonian syndrome?	L-Dopa Test/apomorphine test vs. longterm clinical follow-up, diagnosis, PD
4	DIAG3a	Wie effektiv ist das therapeutische Ansprechen auf Levodopa oder Dopaminagonisten-Therapie, um eine sichere Diagnose zu stellen?	How effective is medium term L-Dopa or Dopamine agonist therapy to predict an accurate diagnosis?	L-dopa or DA, diagnosis
5	DIAG4a	Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?	How effective is magnetic resonance imaging vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with a parkinsonian syndrome?	MRI vs. longterm clinical follow-up, diagnosis, PD
6	DIAG4b	Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?	How effective is magnetic resonance volumetry vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with a parkinsonian syndrome?	MRV vs. long-term clinical follow-up, diagnosis, PD

7	DIAG4c	Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?	How effective is magnetic resonance spectroscopy vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with a parkinsonian syndrome?	MRS vs. long-term clinical follow-up, diagnosis, PD
8	DIAG6	Wie effektiv ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?	How effective is positron emission tomography (PET) vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with a parkinsonian syndrome?	PET vs. long-term clinical follow-up, diagnosis, PD
9	DIAG7	Wie effektiv ist die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndromen?	How effective is single photon emission (SPECT) computed tomography vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with a parkinsonian syndrome?	SPECT vs. long-term clinical follow-up, diagnosis, PD
10	DIAG8	Wie effektiv ist validierte Geruchstestung im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Parkinson-Syndrom?	How effective is objective smell testing vs. long-term clinical follow-up in determining an accurate diagnosis in patients with suspected Parkinson's disease?	Smell-Test vs. long-term clinical follow-up, diagnosis, PD
11	DIAG9	Wie effektiv ist parenchymale Sonographie für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf ein Parkinson-Syndrom?	How effective is parenchymal sonography for the accurate diagnosis of patients with suspected Parkinson's disease?	parenchymal sonography, diagnosis, PD
12	MON1	Was ist ein angemessener zeitlicher Abstand für Follow-up-Untersuchungen nach der Erstdiagnose einer Parkinson-Erkrankung?	What is the most appropriate frequency of follow-up after the initial diagnosis of Parkinson's disease?	frequency of follow-up, initial diagnosis, PD

<b>Schlüsselfragen zur medikamentösen Behandlung:</b>			<b>Auswahlkriterien</b>	
<b>Verantwortlicher: Prof. Dr. Dr. W.H. Oertel</b>				
13	TxNP1	Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Progressionsrate eines IPS im Frühstadium?	Is MAO-B vs. placebo or levodopa effective in reducing the rate of progression of early Parkinson's disease?	MAO-B inhibitors vs. placebo/L-dopa, progression rate, early PD

14	TxNP2	Wie effektiv sind Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Progressionsrate eines IPS im Frühstadium?	Are dopamine agonists vs. placebo or levodopa effective in reducing the rate of progression of early Parkinson's disease?	dopamine agonists vs. placebo/L-Dopa, progression rate, early PD
15	TxNP3	Wie effektiv ist Coenzym Q10 im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Krankheitsprogression eines IPS im Frühstadium?	Is co-enzyme Q10 vs. placebo or levodopa effective in reducing the rate of progression of early Parkinson's disease?	coenzyme Q10 vs. placebo/L-Dopa, progression rate, early PD
16	TxNP4	Wie effektiv sind spezifische Vitamine im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Krankheitsprogression eines IPS im Frühstadium?	Are specific vitamins vs. placebo or levodopa effective in reducing the rate of progression of early Parkinson's disease?	specific vitamins vs. placebo/L-Dopa, progression rate, early PD
17	TxMN1	Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of MAO-B vs. placebo or levodopa in the treatment of early Parkinson's disease?	MAO-B vs. placebo, effectiveness, early PD
18	TxMN2	Wie effektiv sind Dopaminagonisten im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of dopamine-agonists vs. placebo or levodopa in the treatment of functionally disabled early Parkinson's disease?	dopamine agonists / dopamine agonists + L-Dopa, dopamine vs. placebo/L-dopa, effectiveness, functionally disabled early PD
19	TxMN3	Wie effektiv ist Amantadin im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of amantadine vs. placebo or levodopa in the treatment of functionally disabled early Parkinson's disease?	amantadine vs. placebo/L-Dopa, effectiveness, functionally disabled early PD
20	TxMN4	Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Dopaminagonisten in der Behandlung eines IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of MAO-B vs. dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease?	MAO-B inhibitors vs. dopamine agonists, effectiveness, functionally disabled early PD

21	TxMN5	Wie effektiv ist Standard-release („immediate-release“)-Levodopa im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of immediate-release levodopa vs. placebo in the treatment of functionally disabled early Parkinson's disease?	immediate-release L-Dopa vs. placebo, effectiveness, early PD
22	TxMN6	Wie effektiv sind retardierte LD-Präparate oder Dopaminagonisten für die Behandlung von nächtlichen motorischen Symptomen?	What is the effectiveness of modified-release levodopa vs. immediate-release levodopa in the treatment of early Parkinson's disease?	modified-release L-Dopa vs. immediate release L-Dopa, effectiveness, early PD
23	TxMN9	Wie effektiv sind Anticholinergika im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of anticholinergics vs. placebo in the treatment of functionally disabled early Parkinson's disease?	anticholinergics vs. L-Dopa, functionally disabled early PD
24	TxMN10	Wie effektiv sind Beta-Blocker im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium?	What is the effectiveness of beta-blockers vs. placebo in the treatment of functionally disabled early Parkinson's disease?	beta-blockers, effectiveness, PD
25	TxMN10a	Wie effektiv ist die Gabe von Primidon vs. Placebo für die Behandlung des Tremors im frühen Stadium des IPS?	What is the effectiveness of primidone vs placebo for the treatment of tremor in early Parkinson's disease?	Primidon vs. placebo, effectiveness, PD with tremor
26	TxCM1	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von MAO-B-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding MAO-B vs. placebo in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	MAO-B inhibitors vs. placebo, effectiveness later PD with motor complications
27	TxCM2	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding dopamine-agonists vs. placebo in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	adding dopamine agonists vs. placebo, effectiveness, later PD with motor complications

28	TxCM3	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Amantadin im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding amantadine vs. placebo in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	adding amantadine vs. placebo, effectiveness, later PD with motor complications
29	TxCM4	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit MAO-B-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding dopamine agonists vs. MAOB inhibitors in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	adding dopamine agonists vs. MAO-B inhibitors, effectiveness, later PD with motor complications
30	TxCM5	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit Amantadin in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding dopamine-agonists vs. amantadine in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	adding dopamine agonists vs. amantadine, effectiveness, later PD with motor complications
31	TxCM6	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit COMT-Hemmer in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding dopamine-agonists vs. COMT inhibitors in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	adding dopamine agonists vs. COMT inhibitors, effectiveness, later PD with motor complications
32	TxCM7	Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen?	What is the effectiveness of adding COMT inhibitors vs. placebo in the treatment of later Parkinson's disease patients with motor complications?	adding COMT inhibitors vs. placebo, effectiveness, later PD with motor complications
33	TxCM8	Wie effektiv ist „retardierte“-Levodopa im Vergleich mit Standard-Levodopa in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS?	What is the effect of controlled-release levodopa vs. immediate-release levodopa in the treatment of later Parkinson's disease?	controlled-release L-Dopa vs. immediate-release L-Dopa, what effect, late PD
34	TxCM9	Wie effektiv ist Apomorphin im Vergleich mit der Standard-oralen Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen IPS?	What is the effectiveness of apomorphine vs. standard oral treatment in later Parkinson's disease?	apomorphine (injections) vs. standard oral treatment, effectiveness, late PD

<b>Weitere Schlüsselfragen:</b>				<b>Auswahlkriterien</b>
<b>Verantwortlicher Prof. Dr. G. Deuschl</b>				
35	SURG1	Ist die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN-DBS) im Vergleich zur medikamentösen Behandlung bei der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen des IPS wirksam und sicher?	What is the effectiveness and safety of any deep brain stimulation procedure vs. standard medical therapy in the treatment of motor fluctuations and complications in patients with Parkinson's disease?	DBS vs. standard therapy, effectiveness and safety, PD with motor complications
36	SURG2	Welches ist die effektivste Form der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen bei Patienten mit IPS?	Which is the most effective form of deep brain stimulation in the treatment of motor fluctuations and complications in patients with Parkinson's disease?	comparison of DBS, effectiveness and safety, PD with motor complications
37	AHP1	Wie effektiv ist eine Physiotherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung des IPS?	What is the effectiveness of physiotherapy vs. standard medical therapy or placebo in the treatment of Parkinson's disease?	Physiotherapy, Effectiveness/Treatment, PD
38	AHP2	Wie effektiv sind Sprech- und Sprachtherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung von Sprechstörungen bei IPS?	What is the effectiveness of speech and language therapy vs. standard medical therapy or placebo in the treatment of speech disturbance in Parkinson's disease?	Speech, Effectiveness, PD
39	AHP3	Wie effektiv ist eine Ergotherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung des IPS?	What is the effectiveness of occupational therapy vs. standard medical therapy or placebo in the treatment of Parkinson's disease?	Occupational therapy, effectiveness, PD
40	AHP4	Wie effektiv ist die Pflege durch eine spezialisierte Parkinson's Disease Nurse (PASS) im Vergleich mit der Standard-Pflege oder Placebo in der Behandlung des IPS?	What is the effectiveness of Parkinson's disease nursing specialist care vs. standard care or placebo in the treatment of Parkinson's disease?	Nursing, effectiveness, PD

41	AHP5	Welche klinischen Manifestationen der Dysphagie treten bei Patienten mit IPS auf und wie werden sie am besten behandelt und diagnostiziert?	What are the clinical manifestations of dysphagia in PD and how are they best diagnosed and treated?	Dysphagia, diagnosis/treatment, PD
42	COMM1	Welche Vorgehensweise bei der Patienten-Aufklärung hilft dem Patienten am meisten bei dem Verständnis der Diagnose eines IPS?	What approach to patient engagement best aids patient understanding on diagnosis of Parkinson's disease?	Communication about diagnosis understanding, effectiveness, PD
43	PSYC1	Wie effektiv ist eine antidepressive Therapie im Vergleich mit Placebo oder einem aktiven Komparator in der Behandlung der Depression bei IPS?	What is the effectiveness of antidepressant therapies vs. placebo or active comparator in the treatment of depression in Parkinson's disease?	Treatment of depression, effectiveness, PD
44	PSYC2	Wie effektiv sind atypische antipsychotische Therapien im Vergleich mit Placebo oder einem aktiven Komparator in der Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS?	What is the effectiveness of atypical antipsychotic therapies vs. placebo or active comparator in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease?	psychosis treatment, effectiveness, PD
45	PSYC3	Wie effektiv ist die „kognitive Enhancement-Therapie“ bei der Demenz bei IPS und bei der Lewy-Körperchen-Demenz?	Is cognitive enhancement therapy effective in dementia in Parkinson's disease?	cognition, effectiveness, PD
46	TxNS1	Welche Schlafstörungen treten bei der IPS auf und wie werden sie am besten behandelt?	What sleep disorders are seen in Parkinson's disease and how are they best treated?	sleep disorders, PD
47	TxNS2	Wie kann Fatigue und Anhedonie bei IPS diagnostiziert werden und wie dann diese am besten behandelt werden?	What is the incidence (prevalence) of anhedonia and fatigue in patients with Parkinson's disease and how are they best treated?	anhedonia and fatigue, treatment, PD
48	PALL1	Welche palliative Versorgung benötigen Patienten mit IPS im finalen Stadium der Erkrankung und welche Behandlungen stehen zur Verfügung?	What are the end-of-life palliative care needs of PD patients and what treatments are available?	palliative care, treatment, PD



Zusätzlich wurden folgende Schlüsselfragen durch die Fachgesellschaften/Organisationen eingebracht, die unter den drei Gruppen eingeordnet wurden. Eine Schlüsselfrage wurde noch im Rahmen des Konsultationsprozesses aufgenommen (Nr: 57; TxCM10). Diese konnte nicht nach den in dieser Leitlinie festgelegten Evidenz-Kriterien bearbeitet werden. Es wurden aber von dem Autor die notwendigen Evidenzkriterien berücksichtigt.

Zusätzliche Schlüsselfragen			Auswahlkriterien
49	DIAG10	Soll eine genetische Beratung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom angeboten werden?	Genetic testing, genetic screening, PD
50	DIAG11	Kann durch eine Liquor-Untersuchung ein IPS diagnostiziert werden?	Cerebrospinal fluid, diagnosis. PD
51	AHP6	Wie effektiv sind künstlerische Therapien vs. Standard-Therapie bei der Behandlung des IPS?	Sensory art therapies, theater, PD
52	AHP7	Welche Zeitdauer und Intensität der Physiotherapie ist für Patienten mit IPS hilfreich?	Auf eine Literatur-recherche wurde verzichtet, da aus Expertensicht keine relevante Literatur vorliegt.
53	PSYC4	Wie wirksam sind verhaltenstherapeutische Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Symptomen bei der IPS?	Psychotherapy, PD
54	PSYC5	IPS-Patienten sollten Zugang zur neuropsychologischen Therapie (bei Exekutivfunktionsstörungen) erhalten.	Neuropsychological therapy, PD
55	PSYC6	Liegt eine Minderung der Fahreignung bei Patienten mit IPS vor?	Driving, PD
56	COUN1	Welche Effekte hat psychosoziale Beratung auf Patienten mit IPS und deren Angehörige in Hinblick auf die Bewältigung persönlicher, sozialer, beruflicher und wirtschaftlicher Belastungen eines IPS?	Counselling, Social, PD
57	TxCM10	Wie effektiv ist Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, LCIG (Duo-dopa), im Vergleich mit der Standard-oralen/transdermalen Therapie in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM10)?	Eine den Kriterien dieser S3-LL genügende Evidenzbasierung konnte nicht durchgeführt werden.

### 1.7.4 Systematische Literaturrecherche

Methodikgruppe: Judith Dams, Johanna Dörr, Ines Müller

Eine systematische Literatursuche fand statt in den Datenbanken

- PubMed
- Medline
- Cochrane Library
- PsycInfo (für die Schlüsselfragen PSYC1, PSYC2, PSYC3, PSYC4, PSYC5 und COMM1)

Die hierzu benötigten Suchbegriffe wurden in Suchblöcken strukturiert:

- **Krankheitsspezifischer Suchblock:** Begriffe zur Erfassung des idiopathischen Parkinson-Syndroms; Ausschluss des Wolff-Parkinson-White-Syndroms
- **Spezifischer Suchblock für jede Schlüsselfrage:** Begriffe angepasst an die jeweilige Fragestellung mit gegebenenfalls Ausschluss bestimmter Begrifflichkeiten
- **Studiendesign/ Publikationstyp:** Evidenzlevel 1 für medikamentöse Behandlung und weitere Schlüsselfragen (Metaanalysen, systematische Reviews, RCTs); Evidenzlevel 1&2 für diagnostische Schlüsselfragen (Metaanalysen, systematische Reviews, RCTs, Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien)
- **Population:** medizinische Literatur, Ausschluss von Literatur basierend auf Tierversuchen
- **Zeitraum:** ab Januar 2005 für englischsprachige Literatur, keine Beschränkung bei deutschsprachiger Literatur; Ende der Suche Mai 2013
- **Sprache:** Deutsch und Englisch

Einzelne Suchblöcke wurden über eine UND-Verknüpfung verbunden. Begrifflichkeiten innerhalb eines Suchmusters schlossen sich über eine ODER-Verknüpfung zusammen.

Eine Zusammenstellung der Suchvorgaben findet sich im Anhang „Evidenzbericht“.

### 1.7.5 Auswahl der Evidenz

Methodikgruppe: Monika Balzer-Geldsetzer, Judith Dams, Candan Depboylu, Richard Dodel, Johann Dörr, Ines Müller, Jens-Peter Reese, Tobias Warnecke, Yaroslav Winter

Die Literatursuche fand in drei aufeinanderfolgenden Schritten statt. Dabei orientierte sich die Auswahl anhand des Titels, Abstracts und Volltextes. Unabhängig voneinander bewerteten zwei Mitglieder der Methodikgruppe die erhaltene Literatur auf Basis des Titels und Abstracts. Bei unterschiedlicher Auswahl wurde ein Konsens zwischen beiden Begutachtern gesucht, bevor die Literatur im nächsten Schritt ausgewählt wurde. Die Beurteilung anhand des Titels fand durch zwei Methodiker statt, die des Abstracts durch einen Methodiker und einen Kliniker. Die Auswahl anhand des Volltextes fand durch einen Kliniker statt, der ebenfalls fundiert methodisch ausgebildet war. Die Auswahl der Literatur erfolgte in drei Schritten anhand festgelegter Auswahlkriterien für jede Schlüsselfrage (siehe Tabelle 4).

Insgesamt fand eine Durchsicht von ca. 19 500 Literaturstellen statt. Anhand des Titels konnten diese auf

1200 reduziert werden. 580 Artikel wurden für die Bewertung der Volltexte anhand des Abstracts ausgesucht. Abschließend verblieben 354 Artikel zur systematischen Bewertung der Literatur. Die

detaillierte Vorgehensweise zur Literatursuche sowie die Ergebnisse zur Literatursuche und -auswahl sind im Anhang „Evidenzbericht“ zu finden.

### 1.7.6 Bewertung der Evidenz

In Anlehnung an die Vorgaben von SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008) wurde der Evidenzgrad nach folgendem Schema bestimmt:

**Tab. 5** Evidenzgraduierung nach SIGN.

Evidenzgraduierung nach SIGN	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko.
1 +	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko.
1 -	Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit erheblichen methodischen Mängeln, die daher nicht zur Aussprache der Empfehlung herangezogen wurden.
2 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge.
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge.
2 -	Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit erheblichen methodischen Mängeln, die daher nicht zur Aussprache der Empfehlung herangezogen wurden.
3	Nicht analytische Studien, z.B. Fallstudien, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

### Erstellung von Evidenztabelle

Methodikgruppe: Monika Balzer-Geldsetzer, Katharina Bohl, Judith Dams, Johanna Dörr, Eva Hennecken, Alexandra Linnemann, Jens-Peter Reese, Vincent Ries, Filine Seele, Tobias Warnecke, Yaroslav Winter, Jannis Ziemek.

Im Anschluss an die Literatursuche wurde die inkludierte Literatur von 354 Artikeln systematisch bewertet.

Die Evaluierung der Evidenz erfolgte anhand der Vorlagen des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008). Dabei flossen hauptsächlich methodische Aspekte in die Bewertung mit ein.

Folgende Kriterien wurden hierfür herangezogen:

- systematische Reviews und Metaanalysen: Zielsetzung, Sicherstellung einer systematischen Methodik, Vollständigkeit der inkludierten Literatur, der Bewertung der Studienqualität, Ähnlichkeiten zwischen den Studien.
- RCTs: Zielsetzung, Randomisierung, Verblindungsmethode, doppelte Verblindung, Ähnlichkeiten demographischer Baseline-Charakteristiken zwischen den Vergleichsgruppen, Ausschluss anderer Gründe außer einer unterschiedlichen Behandlung für beobachtete Behandlungseffekte, Verwendung geeigneter Messverfahren für Endpunkte, Behandlung fehlender Werte, Ähnlichkeiten zwischen Studienzentren.
- Diagnostische Studien: Repräsentativität der Stichprobe, Beschreibung der Auswahlkriterien, Verwendung geeigneter Referenz-Standards, Unabhängigkeit des Referenz-Standards und der Ergebnisinterpretation, Bewertung von nicht interpretierbarer Ergebnisse, Gründe für Patientenausschlüsse.
- Kohortenstudien: Gleichheit der Patientencharakteristiken in beiden Behandlungsgruppen, Bewertung der Patientenzahl in beiden Gruppen, Bewertung der Zufälligkeit des Ergebnisses, Betrachtung der Studienabbrüche und deren Relevanz für das Ergebnis, Auswirkungen einer eventuell nicht durchgeführten Verblindung auf die Endpunkte, Validität und Reliabilität der durchgeführten Untersuchungen/Test, Betrachtung von Störvariablen, Angabe von Konfidenzintervallen.
- Fall-Kontroll-Studien: Gleichheit der Patientencharakteristiken und Ein-/Ausschlusskriterien in beiden Behandlungsgruppen, Bewertung der Patientenzahl in beiden Gruppen, Eindeutige Abgrenzung der Fälle von den Kontrollen, Bewertung der Zufälligkeit des Ergebnisses, Validität und Reliabilität der durchgeführten Untersuchungen/Test, Betrachtung von Störvariablen, Angabe von Konfidenzintervallen.
- Ökonomische Studien: Ziel der Arbeit, ökonomischer Einfluss der Arbeit, Begründung des Studiendesigns, Wahl der Kostenarten und Perspektive, Diskontierung, Durchführung von Sensitivitätsanalysen bei Unsicherheiten, kritische Auseinandersetzung mit den Entscheidungskriterien, politische Wichtigkeit der Ergebnisse.

Zusätzlich wurden inhaltliche Fragestellungen beantwortet. Dabei wurden die Charakteristiken des Patientenkollektives, Studienablauf, Interventionen, Endpunkte, Effektstärken, Finanzierung und die Beantwortung der Schlüsselfragen betrachtet.

Während der Konsensuskonferenz wurde beschlossen, auf die Evaluierung der Schlüsselfragen DIAG10, DIAG11, AHP6, AHP7 und COUN1 zu verzichten und stattdessen Empfehlungen auf dem Empfehlungsgrad „Expertenkonsens“ auszusprechen.

## **1.8 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung**

### **1.8.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung**

Die Teilnehmer der Konsensusfindung sind in

Tab. 1 aufgelistet.

### 1.8.2 Konsensuskonferenz

Basierend auf den erstellten Evidenztabelle wurde eine erste Entwurfsversion der Empfehlungen der Leitlinie erstellt. Diese wurde von den Mitgliedern der Expertengruppe und von der Steuerungsgruppe auf dem Boden der recherchierten Evidenz und Bewertung der klinischen Relevanz sowie der praktischen Durchführbarkeit der Empfehlungen erarbeitet. Die Empfehlungen und Empfehlungsgrade wurden anschließend im Rahmen eines formalisierten Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess) unter der Leitung von Frau Prof. Ina Kopp und der Steuerungsgruppe in zwei Konsensuskonferenzen (14.2.2014 in Göttingen und 30.4.2014 in Frankfurt a. M.) diskutiert und mit den teilnehmenden Gruppenvertretern mittels eines elektronischen TED-Systems abgestimmt.

Der Ablauf im nominalen Gruppenprozess erfolgte in den aufgeführten Schritten:

- Vorstellung der Empfehlung durch den Moderator
- Meldung von Stellungnahmen
- Registrierung der Stellungnahmen und Zusammenführung durch den Moderator
- Darstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Abstimmung über Erstentwurf und der vorgestellten Alternativen
- Feststellung von Diskussions-/Dissenspunkten
- Diskussion in der Gruppe
- endgültige Abstimmung

Die Konsensstärke im nominalen Gruppenprozess wurde entsprechend Tab. 6 bewertet. Es wurde ein möglichst starker Konsens für die einzelnen Empfehlungen angestrebt. Bei einer mehrheitlichen Zustimmung wurden die Empfehlungen angenommen.

Im Rahmen dieser beiden Treffen konnten die Schlüsselfragen zur Diagnostik, medikamentösen Behandlung, sowie die Schlüsselfragen SURG1, SURG2 und DIAG10 konsentiert werden.

**Tab. 6** Klassifikation der Konsensusstärke.

(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012)

Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75–95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50–75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

### 1.8.3 Delphi-Verfahren

Die Teilnehmer der am Delphi-Verfahren beteiligten Gruppenvertreter sind in

Tab. 1 zusammengestellt.

Die Schlüsselfragen AHP1, AHP2, AHP3, AHP4, AHP5, COMM1, PSYC1, PSYC2, PSYC3, PSYC4, PSYC5, PSYC6, TxNS1, TxNS2, PALL1 wurden durch ein Delphi-Verfahren konsentiert. Dieses wurde nach den Vorgaben der AWMF durchgeführt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012).

Es wurden entsprechend der Themen drei Gruppen gebildet und die Gruppenteilnehmer entsprechend der inhaltlichen Ausrichtung auf die entsprechenden Schlüsselfragen aufgeteilt. In drei Telefonkonferenzen mit Beteiligung des Steuerungsgremiums (Günther Deuschl, Wolfgang Oertel, Heinz Reichmann, Judith Dams, Richard Dodel) wurden die Empfehlungen einzeln diskutiert und abgestimmt. Die in der Telefonkonferenz abgestimmten Empfehlungen wurden anschließend mit dem entsprechenden Hintergrundtext an alle Gruppenvertreter per E-Mail mit einem standardisierten Formular zugesandt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012). Hierbei konnten die Vertreter der Fachgesellschaften für die formulierten Empfehlungen stimmen oder Änderungsvorschläge einbringen. Zusätzlich war es möglich Anmerkungen zu geben. Eine schriftliche Abstimmung fand per E-Mail/Fax statt. Die Methodikgruppe wertete den Delphi-Prozess aus. Änderungsvorschläge wurden berücksichtigt, wenn kein Konsens von über 75% Zustimmung gefunden wurde. In diesem Fall fand eine erneute Abstimmung statt.

#### 1.8.4 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsgraden

Für die entsprechenden Schlüsselfragen wurden Hintergrundtexte durch Experten formuliert.

##### **Schlüsselfragen zur Diagnostik (Vorsitz: Prof. Dr. Reichmann):**

Daniela Berg (DIAG9), Carsten Buhmann (DIAG4a), Andres Ceballos-Baumann (DIAG1, DIAG2), Antje Hähner (DIAG8), Rüdiger Hilker-Roggendorf (DIAG6, DIAG7), Jan Kassubek (DIAG4b), Per Odin (DIAG3), Lars Timmermann (DIAG3a), Thilo Van Eimeren (DIAG4c), Dirk Voitalla (MON1)

##### **Schlüsselfragen zur medikamentösen Behandlung (Vorsitz: Prof. Dr. Dr. Oertel):**

Guy Arnold (TxMN2, TxCM2), Horst Baas (TxMN9), Candan Depboylu (TxMN1), Karla Eggert (TxCM5, TxCM8), Dietrich Haubenberger (TxMN10a), Günter Höglinger (TxNP3, TxNP4), Wolfgang Jost (TxCM1, TxCM4), Regina Katzenschlager (TxCM9), Thomas Müller (TxCM6, TxCM7), Per Odin (TxMN5), Wolfgang H. Oertel (TxMN1, TxMN4), Werner Poewe (TxMN3, TxCM3), Vincent Ries (TxMN4), Alfons Schnitzler (TxMN6), Johannes Schwarz (TxNP1, TxNP2), Petra Schwingenschuh (TxMN10), Alexander Storch (TxNP1, TxNP2)

##### **Weitere Schlüsselfragen (Vorsitz: Prof. Dr. Deuschl):**

Günther Deuschl (SURG1, SURG2), Georg Ebersbach (AHP1, AHP3), Stefan Lorenzl (PALL1), Per Odin (AHP4), Jörg Schulz (PSYC3), Klaus Seppi (PSYC1, PSYC2), Friederike Sixel-Döring (COMM1), Claudia Trenkwalder (NS1), Jens Volkmann (SURG1, SURG2), Karsten Witt (NS2), Tobias Warnecke (AHP2, AHP5)

##### **Zusätzliche Schlüsselfragen im Anschluss an die 1. Konsensuskonferenz bzw. im Rahmen der Konsultationsfassung:**

Marita Antony (AHP7), Marianne Eberhard-Kaechele (AHP6), Bruno Fimm (PSYC6), Ulrich Finckh (DIAG10), Erich Kasten (PSYC4, PSYC5), Sabine Koch (AHP6), Stefan Mainka (AHP6), Regina Menzel (COUN1), Brit Mollenhauer (DIAG11), Markus Otto (DIAG11), Cornelia Schumacher (AHP6), Olaf Rieß (DIAG10), Per Odin (TxCM10)

Zunächst wurde die Fragestellung vorgestellt. Im Anschluss gingen die Experten methodisch auf die eingeschlossene Literatur ein. Mit Hilfe der Evidenztabelle wurden methodische Defizite aufgeklärt und die Evidenzgraduierung beschrieben. Zusätzlich wurden Aspekte zur Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien (Relevanz der Effektstärken, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Einschätzung der Relevanz des Effekts im klinischen Einsatz) erarbeitet. Abschließend wurden Empfehlungen zur Behandlung gegeben, die nach dem Schema aus Tabelle 7 gewichtet wurden. Entsprechend dieser Aspekte konnte eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad erfolgen.

Für jede Empfehlung konnte so anhand der methodischen Qualität der jeweiligen Studien der Empfehlungsgrad bestimmt werden. Dabei wurde folgendes an die Bewertung des NICE (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) angelehnte Schema verwendet:

**Tab. 7** Einstufung von Leitlinienempfehlungen in Empfehlungsgrade (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012).

	Beschreibung	Formulierung	Evidenzgrad
<b>A</b>	starke Empfehlung	soll	1 und in Ausnahmefällen Aufwertungen anderer Evidenzgrade
		soll nicht	
<b>B</b>	Empfehlung	sollte	2 und in Ausnahmefällen Auf- und Abwertungen anderer Evidenzgrade
		sollte nicht	
<b>0</b>	offen	kann	3/4 und in Ausnahmefällen Abwertungen anderer Evidenzgrade
<b>Expertenkonsens</b>	offen	kann	Nicht auf Literatur basierend

Basierend auf der inkludierten Literatur wurden Empfehlungen zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung durch klinisch ausgewiesene Experten ausgesprochen. Dabei konnte Literatur nachbenannt werden, die nicht durch die Literaturrecherche erfasst worden war, jedoch von den ausgewiesenen Experten als notwendig zur Beantwortung der Fragestellung eingestuft wurde.

In die Ausarbeitung gingen mit ein:

- Studienqualität
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Konsistenz der Studienergebnisse
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

## **1.9 Externe Begutachtung und Verabschiedung**

### **1.9.1 Pilottestung**

Eine Pilottestung ist im Bereich von niedergelassenen Neurologen geplant. Hierzu werden 50 niedergelassene Neurologen im Bundesgebiet ausgewählt, denen die vollständige Leitlinie zugesandt wird. Mit Hilfe dieser Testung soll es durch strukturierte Rückmeldungen u.a. zur Brauchbarkeit, Praktikabilität und Akzeptanz möglich werden, potentielle Problembereiche oder Lücken aufzudecken und ggf. Aktualisierungen in Bezug darauf in die Leitlinie einzuarbeiten. Geplant ist, dass drei Monate nach Bewertung der Leitlinie durch die AWMF die Pilottestung durchgeführt wird.

### **1.9.2 Externe Begutachtung**

Folgende Wege zur externen Begutachtung wurden verfolgt:

- Die Leitlinie wurde in einer Konsultationsfassung für 4 Wochen auf die Web-Seite der DGN gestellt, um eine Diskussion in der wissenschaftlichen Gemeinschaft zu ermöglichen. Die eingegangenen Kommentare wurden in die Leitlinie aufgenommen.
- Die S3-Leitlinie wurde vor der Publikation entsprechend des AWMF-Regelwerks der AWMF-IMWi zur Durchsicht und Kommentierung zur Verfügung gestellt.

### **1.9.3 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen**

Die aus den Konsensuskonferenz und Delphi-Verfahren resultierende Version wurde den Mitgliedern der Konsensusgruppen zur Abstimmung in den entsprechenden Fachgesellschaften/ Organisationen zugesandt.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den am Konsensusprozess beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## **1.10 Redaktionelle Unabhängigkeit**

### **1.10.1 Finanzierung der Leitlinie**

Der Auftrag zur Erarbeitung der Diagnose- und Behandlungsleitlinie idiopathisches Parkinson-Syndrom erfolgte durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Eine Finanzierung der Leitlinie durch die DGN fand nicht statt.

Eine Teilfinanzierung der Leitlinie erfolgte durch die deutsche Parkinson-Vereinigung (dPV). Eine Einflussnahme durch die dPV auf Inhalte der Leitlinie, die über Ihre Teilnahme an den verschiedenen Gruppenprozessen hinausging, erfolgte nicht. Das Kompetenznetzwerk Parkinson e.V. sowie die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Oertel hat die Leitlinie finanziell unterstützt durch Bereitstellung von Mitarbeitern.

Es gab zu keinem Zeitpunkt eine Einflussnahme von pharmazeutischen und/oder anderen Unternehmen, Interessengruppen auf die Entwicklung der Leitlinie.

Die Arbeit der Mitglieder der Steuerungsgruppe sowie der Expertengruppe erfolgte ehrenamtlich ohne Honorar. Die Unkosten für die Teilnahme an den Konsensustreffen wurden von den Teilnehmern bzw. den beteiligten Organisationen selbst getragen.



### **1.10.2 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenskonflikten**

Die Zusammenarbeit von Experten und Industrie birgt das Risiko, das professionelle, objektive Urteilsvermögen zu beeinträchtigen oder zu beeinflussen. Dennoch ist diese Interaktion eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung innovativer Therapiekonzepte zum Wohle des Patienten. Aus dieser Konstellation folgt die Schwierigkeit, mögliche Experten ohne Interessenkonflikt und finanzielle pharmazeutische Unterstützung zu finden. Für alle an der Leitlinie beteiligten Personen wurden daher Interessenskonflikte oder potentielle Interessenskonflikte mit Hilfe eines Formblattes der AWMF als Selbstbewertung (siehe Anhang „Interessenskonflikte“) offengelegt, um der Gefahr von Verzerrungen entgegenzutreten. Eine Teilnahme an der Entwicklung der Leitlinie war nur möglich, wenn die ausgefüllten Interessenskonflikte-Formulare der Teilnehmer der Steuerungsgruppe vorlagen. Durch die Steuerungsgruppe wurde eine Bewertung der am Konsensusprozess beteiligten Personen vorgenommen.

Aufgrund des oben dargestellten Zusammenhangs wäre es trotz sorgfältiger Bemühungen dem Inhalt der Leitlinie abträglich gewesen, gänzlich auf ausgewählten Experten zu verzichten, die einen Interessenkonflikt dokumentiert haben. Um dabei dem professionellen Eigenanspruch zu genügen und im Sinne des Patientenwohles die bestmögliche Sicherheit zu schaffen, hat die Steuerungsgruppe darüber hinaus folgende Maßnahmen getroffen:

1. Alle Mitglieder der Steuerungs-, der Methodik-, der Experten- und der Konsensusgruppe wurden angehalten, ihre Empfehlungen auf eine objektive Bewertung der verfügbaren Literatur und klinischer Kenntnisse zu stützen.
2. Ein großer Teil der Mitglieder der Methodikgruppe zur Erhebung der Evidenz wies keinen Kontakt zur pharmazeutischen Industrie auf.
3. Alle Mitglieder wurden auf die bestehende Problematik hingewiesen und zu objektiven Beiträgen angehalten und im Falle eines bestehenden Interessenskonfliktes um eine Stimmenthaltung gebeten.
4. Es wurde eine unabhängige externe Moderation (Frau Prof. Dr. Kopp, AWMF) für die Konsensuskonferenzen beauftragt.
5. Die Leitlinie wurde vollständig vor Publikation für einen Zeitraum von drei Wochen öffentlich auf der Webpage der DGN ins Netz gestellt, um der „Scientific Community“ eine Mitsprachemöglichkeit bezüglich potentieller Interessenkonflikte zu ermöglichen. Mittels Email/Fax konnte eine Rückmeldung an die Steuerungsgruppe erfolgen.
6. Vertreter der Industrie waren an der Erarbeitung dieser Leitlinie nicht beteiligt.

Alle Empfehlungen dieser Leitlinien gründen sich auf die bestmögliche wissenschaftliche Evidenz und die Ergebnisse des Konsensusprozesses.

## **1.11 Verbreitung und Implementierung**

### **1.11.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung**

Die Leitlinie besteht aus einer Langversion (mit den Empfehlungstexten, den wichtigsten den Empfehlungen zugrundeliegenden wissenschaftlichen Evidenzen) sowie einer Kurzversion (mit allen Einzelempfehlungen in Kurzform) und einer im Internet verfügbaren Anhangsversion mit allen Evidenztabelle und Hintergrundinformationen. Die verschiedenen Versionen werden auf der Homepage der DGN sowie der AWMF ins Netz gestellt.

Die Leitlinie wurde im Februar 2014 bei der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* e.V. (AWMF) angemeldet. Eine Verlinkung über das Netzwerk „guidelines international network“ – [www.g.i.n.net](http://www.g.i.n.net) – ist beabsichtigt.

### **1.11.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie**

Durch Vorträge und interaktive Edukation nicht nur für Fachpersonal (Ärzte, Krankenschwestern, Pflege-Bedienstete), sondern auch für Betroffene, ihre Angehörigen und interessierte Laien sollen schwerpunktartig Diagnostik- und Therapie-Optionen sowie die wichtigsten Empfehlungen für klinisch relevante Entscheidungssituationen vorgestellt werden.

Es wird eine Powerpointpräsentation zu den verschiedenen Aspekten der S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ von der Steuerungsgruppe erstellt, die allen am Prozess der Leitlinie Beteiligten zur Verfügung gestellt wird. Diese wird auch über die DGN-Homepage verfügbar sein.

Außerdem werden auf der Tagung der deutschen Parkinson-Vereinigung sowie auf der Jahrestagung der DGN im Jahr 2016 in speziellen Sitzungen die verschiedenen Aspekte der S3 Leitlinie vorgestellt.

Publikationen in medizinischen und neurologischen Fachzeitschriften und Zeitschriften der Selbsthilfegruppen sind geplant.

Die Allgemeinbevölkerung soll durch Pressemitteilungen über Inhalte der Leitlinie in laienverständlicher Sprache unterrichtet werden.

## **1.12 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Bisher stand eine Leitlinie „Parkinson-Syndrome“ - entsprechend der Stufenklassifikation der AWMF mit der Bewertung S2 - zur Verfügung, die erstmals 2005 publiziert, wiederholt ergänzt wurde und eine Geltungsdauer bis 30.9.2015 hat (Eggert 2012). Aufgrund des ständigen medizinischen Fortschritts und der Zunahme der erhobenen Daten im Rahmen von klinischen Studien bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung. Die Gültigkeitsdauer der S3-Leitlinie idiopathisches Parkinson-Syndrom ist ab dem Zeitpunkt der Veröffentlichung auf 5 Jahre festgelegt. Eine Aktualisierung wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie koordiniert. Sollten Mitglieder der Steuerungsgruppe nicht mehr zur Verfügung stehen, wird die Zusammensetzung der Steuerungsgruppe durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie neu festgelegt (dies sollte mindestens 24 Monate vor Ablauf der S3-Leitlinie erfolgen). Eine Aktualisierung erfolgt durch Sichtung und Bewertung der bis dahin neu erschienenen Publikationen; sollten im Rahmen dieser erneuten systematischen Literaturrecherche und -bewertung wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse ergeben, die die Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, wird eine entsprechende Anpassung durch die Steuerungsgruppe entsprechend den geltenden Kriterien für die Durchführung von Evidenz- und Konsens-basierten Leitlinien vorgenommen.

## 2 S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom

### 2.1 Einleitung<sup>4</sup>

#### 2.1.1 Definition

Man unterscheidet zwischen dem Parkinson-Syndrom als syndromatischem Oberbegriff und den verschiedenen Ätiologien (idiopathisches, nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom). Parkinson-Syndrome sind definiert durch das Vorliegen einer Akinese und eines der folgenden, in unterschiedlicher Ausprägung auftretenden Kardinalsymptome:

- Rigor
- Ruhetremor
- posturale Instabilität

Fakultative Begleitsymptome sind:

- sensorische Symptome (Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie)
- vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck und/oder Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion sowie sexuellen Funktionen)
- psychische Symptome (vor allem Depression), Schlafstörungen
- kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz)

Parkinson-Erkrankungen, die vor dem 40. Lebensjahr auftreten werden als „früh beginnende“ und solche, die vor dem 21. Lebensjahr beginnen als „juvenile Parkinson-Erkrankungen“ benannt.

#### Motorische Kardinalsymptome

Die Bradykinese ist das zentrale Kardinalsymptom des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) und beschreibt die Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit. Sie ist definiert durch die Erschwerung und Verzögerung bei der Initiierung von Willkürbewegungen und eine Verlangsamung paralleler motorischer Tätigkeiten oder der Durchführung rascher sequentieller Bewegungen, die typischerweise im Verlauf an Amplitude verlieren (Dekrement). Im klinischen Alltag werden auch die Begriffe Akinese (= gestörte Bewegungsinitiation und Bewegungsblockade) oder Hypokinese (= verminderte Bewegungsamplitude und verminderte Spontanbewegungen) häufig verwendet. Das Gangbild wird kleinschrittig, die Sprache wird hypophon (Dysarthrophonie, verminderte Prosodie), das Gesicht hypomim, das Schlucken wird seltener.

Untersucht werden an der oberen Extremität Supinations- und Pronationsbewegungen, Faust-Öffnung und –Schluss oder repetitive Zeigefinger-Daumen-Kontakte.

In der Regel beginnt die Erkrankung unilateral und daher sind Vergleiche zwischen den beiden Seiten wichtig.

#### Tremor

Man unterscheidet drei Tremorformen: den klassischen Parkinsontremor, der bei unterstützten Armen in Ruhe mit einer Frequenz von ca. 4–6 Hz in Erscheinung tritt (höhere Frequenzen sind in frühen Krankheitsstadien möglich) und oft ein Pillendreher-Erscheinungsbild hat. Wegweisend ist die Amplitudenabnahme beim Beginn

<sup>4</sup> In der Leitlinie wird häufig Bezug auf die vorangegangene Leitlinie sowie aus Arbeiten der Vertreter der Steuerungsgruppe Bezug genommen, ohne jeweils detailliert zu zitieren.

von Willkürbewegungen; typisch ist die Aktivierbarkeit des Tremors durch geistige Beschäftigung oder Emotionen.

Weitere, jedoch seltener auftretende Tremorformen sind der Haltetremor (mittlere Frequenz von 5–7 Hz, wie beim essenziellen Tremor), der oft gemeinsam mit einem Ruhetremor bestehen kann und der Aktionstremor (8–12 Hz).

Die verschiedenen Tremorformen können unterschiedlich auf eine Behandlung ansprechen.

### **Rigor**

Mit Rigor wird eine Tonuserhöhung beschrieben, die während des gesamten Bewegungsumfangs auftritt und unabhängig von der Geschwindigkeit der Gelenkbewegung ist. Ein Tremor kann sich dem Rigor überlagern; dann kommt es zum sogenannten „Zahnradphänomen“.

In der Regel wird der Rigor vom Untersucher im Hand- oder Ellenbogengelenk mit leichten Flexions-Extensionbewegungen getestet und dabei geprüft, ob der Tonus bei Faustschluss-Bewegungen der kontralateralen Hand zunimmt.

### **Posturale Instabilität**

Der Verlust der posturalen Reflexe tritt meist im mittleren Stadium der Erkrankung auf.

Diese wird durch Retro- oder Antepulsion des Patienten untersucht, indem der Patient mit eng geschlossenen Beinen aufrecht steht und beidseitig an den Schultern kräftig nach ventral oder dorsal ausgelenkt wird. Mehr als ein Ausfallschritt wird als pathologisch gewertet.

## **2.1.2 Klassifikation**

Parkinson-Syndrome werden in vier Gruppen unterteilt (adaptiert nach Oertel 2012):

**1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom** (IPS, Parkinson-Krankheit, ca. 75% aller PS), hinsichtlich der klinischen Symptome in folgende Verlaufsformen eingeteilt:

- akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ

**2. Genetische Formen des Parkinson-Syndroms**

- Monogenetische Formen (PARK 1-16)

**3. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen** (atypische Parkinson Syndrome):

- Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)
- Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK)
- progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
- kortikobasale Degeneration (CBD)

**4. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome**

- medikamenteninduziert:
  - klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin
  - Lithium

- Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin
- Valproinsäure
- tumorbedingt
- posttraumatisch
- toxininduziert (z.B. durch Kohlenmonoxid, Mangan)
- entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden)
- metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Die neurodegenerativen Parkinson-Syndrome (Punkt 1 [IPS] und Punkt 3 [atypische Parkinson-Syndrome]) werden heute auch nach pathologischen Kriterien in Synukleinopathien (IPS, MSA, DLK) und Tauopathien (PSP, CBD) klassifiziert.

### **Differenzialdiagnosen**

Wichtige Differenzialdiagnosen des Parkinson-Syndroms sind:

- vaskuläres Parkinson-Syndrom (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie)
- Normaldruckhydrozephalus
- essenzieller Tremor
- Depression

### **2.1.3 Klinisch-diagnostische Kriterien**

In der Literatur stehen verschiedene Vorschläge für operationalisierte diagnostische Kriterien der Parkinson-Krankheit zur Verfügung (Gelb 1999, Gibb 1988). Die „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ sind die am häufigsten in klinischen Studien verwendeten Kriterien und gelten immer noch als Goldstandard (Gibb 1988). Sie sehen einen dreistufigen Algorithmus zur klinischen Sicherung der Verdachtsdiagnose vor.

**Tab. 8** Diagnosekriterien für die Parkinson-Krankheit (Oertel 2012).

Kriterien
<b>1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch Feststellung von Akinese/Bradykinese</b>
<p>Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskulärer Rigor</li> <li>• Ruhetremor (4–6, selten bis 9Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegung)</li> <li>• Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist</li> </ul>
<b>2. Vorhandensein unterstützender Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einseitiger Beginn und persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf</li> <li>• Klassischer Ruhetremor</li> <li>• Eindeutig positives Ansprechen (&gt; 30% UPDRS motorisch) auf L-Dopa</li> <li>• Anhaltende L-Dopa-Ansprechbarkeit über mehr als 5 Jahre</li> <li>• Auftreten von L-Dopa-induzierten choreatischen Dyskinesien</li> <li>• Langsame klinische Progression mit Krankheitsverlauf über mehr als 10 Jahre</li> </ul>
<b>3. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer Parkinson-Krankheit</b>
<b>3.1 Hinweise für ein symptomatisches Parkinson-Syndrom</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Neuroleptika oder Exposition gegenüber anderen Parkinson-Krankheits- auslösenden Medikamenten oder Toxinen in zeitlichem Zusammenhang mit Erstmanifestation der Parkinson-Symptome</li> <li>• Nachweis struktureller Basalganglienveränderungen, frontaler Tumoren oder Hydrocephalus communicans in der zerebralen Bildgebung</li> <li>• Wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren</li> <li>• Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte</li> <li>• Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte</li> <li>• Remissionen über längere Perioden</li> </ul>
<b>3.2 Warn-Symptome, die auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hinweisen können:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/Tag) nach Ausschluss einer Malresorption (z.B. im Dünndarmbereich) über mehrere Monate</li> <li>• Frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder –retention, Anhidrose)</li> <li>• Zerebelläre Zeichen</li> <li>• Positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt (z.B. Schlaganfall)</li> <li>• Ausgeprägter Antecollis</li> <li>• Supranukleäre vertikale Blickparese</li> <li>• Frühe posturale Instabilität und Stürze</li> <li>• Apraxie</li> <li>• Innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz</li> <li>• Innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen</li> </ul>

### 2.1.4 Verlauf und Prognose

Die Krankheit schreitet progredient voran und zeigt einen stadienhaften Verlauf, der mit verschiedenen motorischen, Verhaltens- und psychologischen Beeinträchtigungen verbunden ist. Valide und repräsentative Studien zum Spontanverlauf der Erkrankung liegen bisher nicht vor. In der Tab. 9 wurde die Krankheitsprogression entsprechend den Hoehn und Yahr-Stadien (Hoehn 1967) dargestellt.

**Tab. 9** Krankheitsprogression nach Hoehn und Yahr-Stadien im „off“ (Martilla 1977).

Transition im HYoff	Mittlere Zeit vom Krankheitsbeginn (in Jahren)	Mittlere Zeit im HYoff-Stadium (in Jahren)	Mittlere jährliche Progressionsrate
HY II	2.90	2.9	0.34
HY III	5.50	2.6	0.38
HY IV	7.50	2.0	0.50
HY V	9.70	2.2	0.45

### 2.1.5 Epidemiologie

In Deutschland leben nach einer Schätzung etwa 219 579 Parkinson-Patienten, in Europa ca. 1 249 312 (Gustavsson 2011), wobei in westlichen Populationen Männer häufiger als Frauen betroffen sind (Faktor ~1,46). Die Prävalenz wird in der Literatur mit etwa 108 bis 257/100 000 Einwohner, die Inzidenz mit 11 bis 19 /100 000 Einwohner und Jahr angegeben (von Campenhausen 2005). Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz steigen altersabhängig in höherem Alter an. Durch die Veränderung der Altersverteilung in den industrialisierten Ländern wird es nach Schätzungen von Dorsey (Dorsey 2007) bis zum Jahr 2030 zu einer Verdopplung der Erkrankungen weltweit kommen.

### 2.1.6 Basisdiagnostik

Die Diagnose des IPS wird immer noch klinisch gestellt. Zusatzuntersuchungen werden zur Unterstützung für den Ausschluss von nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen hinzugezogen. Zu den standardmäßig durchzuführenden Untersuchungen gehören:

Komplette neurologische Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit auf:

- Anamnestische Angaben zu Beginn und Dauer der Beschwerden, Seitenbetonung, autonomen Funktionen, Familienanamnese
- Akinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität
- Okulomotorikstörungen: Sakkadengeschwindigkeit, vertikale Blickparese, Vestibulo-okulärer Reflex (VOR), Fixationssuppression des VOR
- Frontale Zeichen wie Primitivreflexe oder motorische Perseverationen
- Zerebelläre Zeichen
- Pyramidenbahnzeichen
- Symptome einer kognitiven Leistungseinbuße
- Symptome einer Apraxie
- Schellong-Test
- Symptome von Verhaltens- oder psychischen Störungen

Das Staging erfolgt mittels der Hoehn und Yahr-Skala (Hoehn 1967) oder der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn 1987) bzw. der Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (Goetz 2008).

Zu den unterschiedlichen diagnostischen Zusatzuntersuchungen und deren Wertigkeit sei auf das Kapitel Diagnostik verwiesen.

### **2.1.7 Therapie**

Die Therapie des IPS sollte rechtzeitig, altersgerecht und effizient beginnen. Je nach Alter, Erkrankungsdauer und sozialer Situation können folgende Therapieziele relevant werden:

- Therapie von motorischen und/oder autonomen Störungen
- Verhaltens- und psychologische Symptome der Erkrankung
- Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Verhinderung / Verminderung von Pflegebedürftigkeit
- Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)
- Erhaltung der Berufsfähigkeit
- Erhalt/Steigerung der Lebensqualität
- Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen
- Verhinderung/Behandlung von motorischen nicht motorischen Komplikationen
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen

Für die medikamentöse Behandlung des IPS stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Hierzu gehören:

- Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer),
- Dopaminagonisten,
- MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin),
- COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon),
- NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin),
- Anticholinergika.

Die Dosierungsrichtlinien für Dopaminagonisten und Levodopa-Äquivalenzdosen finden sich in den nachstehenden Tabellen.



**Tab. 10** Dosierungsrichtlinien für die Therapie mit Dopaminagonisten (Oertel 2012).

Substanz	Beginn	Wöchentliche Steigerung	Erhaltungsdosis	Tages-Gesamtdosis
<b>Dopaminagonist</b>				
<i>Non-Ergot</i>				
Piribedil	50 mg abends	50 mg alle 2 Wochen	2- bis 3-mal 50 mg, bis 100-50-100 mg	150–250 mg
Pramipexol Standard	3-mal 0,088 mg	2. Woche: 3-mal 0,18 mg 3. Woche: 3-mal 0,35 mg Weiter wöchentl. um 3-mal 0,18 mg	3-mal 0,35–0,7 mg	1,05–3,3 mg
Pramipexol retard	0,26 mg morgens	2. Woche: 1-mal 0,52 mg 3. Woche: 1-mal 1,05 mg, Weiter wöchentl. auf: 1-mal 2,1 mg 1-mal 3,15 mg	1-mal 1,05–2,1 mg	1,05–3,15 mg
Ropinirol Standard	1 mg morgens	1 mg ab 6 mg: 1,5–3 mg	3-mal 3–8 mg	6–24 mg
Ropinirol retard	2 mg morgens	2 mg	6–24 mg	6–24 mg
Rotigotin transdermal	2 mg/24 h	2 mg/24 h	4–8 mg/24 h (Frühstadium) 8–16 mg/24h (fortgeschrittenes Stadium)	6–16 mg/24 h
<i>Ergot</i>				
Bromocriptin	1,25 mg	1,25–5 mg	3-mal 2,5 –10 mg	7,5–30 mg
Cabergolin	0,5–1 mg morgens	1 mg	1-mal 3–6 mg	3–6 mg
α-Dihydroergocriptin	2-mal 5 mg	5 mg	3-mal 20–40 mg	60–120 mg
Lisurid	0,1 mg abends	0,1–0,2 mg	3-mal 0,4–1 mg	1,2–3 mg
Pergolid	0,05 mg abends	0,05 mg ab 0,75 mg: 0,25 mg	3-mal 0,5–1,5 mg	1,5–5 mg

**Tab. 11** Äquivalenzdosen (Tomlinson 2010).

Medikamentenklasse	Medikament	Einzel-dosen (mg/100 mg L-Dopa)
L-Dopa	L-Dopa (LD)	100
	Retardiertes L-Dopa	133
	Duodopa	90
COMT-Inhibitoren*	Entacapon	LD x 0.33
	Tolcapon	LD x 0.5
Dopaminagonisten (non-Ergot)	Pramipexol	1 mg Salz
	Ropinirol	5
	Rotigotin	3,3
	Piribedil	100
Dopaminagonisten (Ergot)	Lisurid	1
	Bromocriptin	10
	Pergolid	1
	Cabergolin	1,5
	DHEC	20
MAO-B Inhibitoren	Selegilin 10 mg (oral)	10
	Selegilin 1.25 mg (sublingual)	1,25
	Rasaglin	1
andere	Amantadin	100
	Apomorphin (Infusion oder Injektion)	10

\*Um die Äquivalenzdosis von COMT Inhibitoren zu berechnen, wird die gesamte L-Dopa Dosis (inklusive retardiertem L-Dopa) mit dem entsprechendem Wert multipliziert. Für Stalevo wird für L-Dopa und den COMT-Inhibitor die Dosis separat berechnet. Im British National Formulary wird Selegilin 10mg oral als equivalent zu 1,25 mg sublingual angegeben.

## 2.2 Gesundheitsökonomische Evaluationen

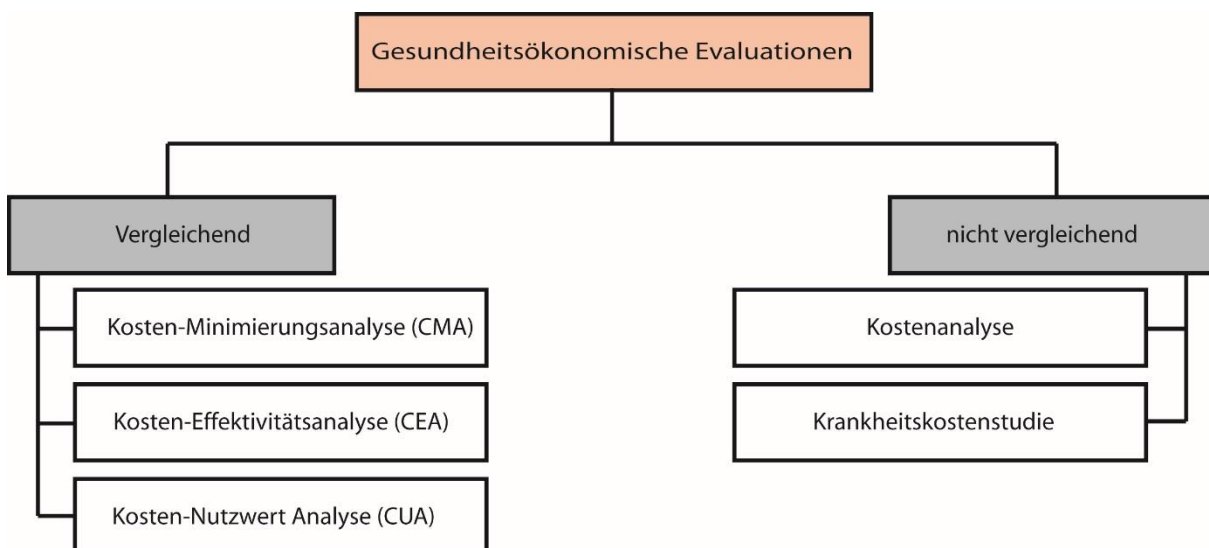
**Bearbeiter:** PD Dr. Jens-Peter Reese

Zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit medizinischer Maßnahmen werden seit einigen Jahren zunehmend die Instrumente der ökonomischen Evaluationsforschung (z.B. Kosten-Nutzen-Analyse, Kosten-Effektivitäts-Analyse, Kosten-Nutzwert-Analyse) herangezogen. Mithilfe dieser Forschungsansätze werden möglichst alle Vorteile (Nutzen) und Nachteile (Kosten) in einem relevanten Zeitraum erfasst und soweit wie möglich monetär bewertet (Schöffski 2011). Die Evaluationsergebnisse (z.B. Kosten pro gewonnenem Lebensjahr) verschiedener Behandlungsmöglichkeiten können abschließend miteinander verglichen und im Rahmen von Entscheidungen bezüglich des makro- und/oder mikroökonomischen Ressourceneinsatzes beurteilt werden. Die ökonomische Evaluierung medizinischer Alternativen soll Entscheidungsträgern (z.B. Krankenkassen und Ärzten) eine Orientierung bzw. Entscheidungshilfe über eine wirtschaftliche Verwendung bieten. Der Einsatz ökonomischer Instrumentarien stellt keinen Widerspruch zur Therapiequalität und somit zur medizinischen Versorgung dar, sondern bedeutet eine zusätzliche Informationsquelle bei der Entscheidungsfindung und weiterhin soll in der Medizin das „Primat der Ethik vor der Monetik“ gelten.

In der gesundheitsökonomischen Evaluation werden vergleichende und nicht-vergleichende Studientypen unterschieden (

Abb. 2). Zu den nicht vergleichenden Studien zählt man die Krankheitskostenstudien. Ihnen fehlt eine Kontrollgruppe und sie können daher nur begrenzt zur Entscheidungsunterstützung im Sinne eines Für und Wider verschiedener Alternativen eingesetzt werden. Die Ergebnisse der Krankheitskostenstudien für Deutschland werden im nachfolgenden Abschnitt zusammengefasst dargestellt. Im übernächsten Abschnitt werden die vergleichenden Studien, die bisher in Deutschland durchgeführt wurden, beschrieben. Im internationalen Vergleich liegen nur wenige Daten von vergleichenden Studien für Deutschland vor.

**Abb. 2** Studienarten von gesundheitsökonomischen Evaluationen (Dodel 2010).



### **2.2.1 Krankheitskostenstudien**

Krankheitskostenstudien dienen vor allem zwei Zielen: 1.) die Belastung der Sozialsysteme, der Leistungserbringer und der Patienten in Form monetärer Ergebnisse darzustellen und miteinander vergleichen zu können (Akobundu 2006). Sie sind ein Teil der so genannten spezifischen Krankheitslast (engl. *burden of disease*). 2.) In Krankheitskostenstudien können kostenverursachende Faktoren identifiziert werden und in ihrer Einflussstärke miteinander verglichen werden. Solche Faktoren können krankheitsbezogene Charakteristika und Symptome sein (wie z.B. das Auftreten von depressiven Symptomen als zusätzliche Belastung und damit verbundenen höheren Kosten) oder auch versorgungsbezogene Faktoren wie der Einsatz von Physiotherapie oder andere Behandlungsoptionen. Als Entscheidungshilfe zur Priorisierung von Behandlungsoptionen sind Kostenstudien wegen ihres nicht-vergleichenden Charakters ungeeignet. Die reine Beschreibung der Kostenhöhe bestimmter Behandlungsoptionen kann allerdings helfen, das Bewusstsein für Wirtschaftlichkeitsaspekte zu schärfen. Tab. 12 zeigt die in Deutschland durchgeführten Krankheitskostenstudien für das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS).

**Tab. 12** Ergebnisse deutscher Krankheitskostenstudien zum IPS (jährliche Kosten). Abkürzungen: HY: Hoehn und Yahr;  
n.e.: nicht erhoben; n: Anzahl.

Autor	Jahr der Erhebung (n)	Indirekte Kosten (EUR)	Direkte Kosten (EUR)	Gesamtkosten (EUR)	Medikamentenkosten (EUR)	Krankenhauskosten (EUR)	Kostensteigernde Faktoren
(Dodel 1998)	1998 (40)	n.e.	40 759,50	n.e.	12 360,85	10 326,78	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HY-Stadien</li> <li>• Parkinson-Subtyp</li> <li>• Wirkfluktuationen</li> </ul>
(Reese 2011)	2006 (91)	5010	11 790	16 800	5778	3112	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HY-Stadien</li> <li>• Fluktuationen</li> <li>• Dyskinesien</li> <li>• Dystonien</li> <li>• Freezing</li> <li>• Stürze</li> <li>• Demenz</li> <li>• Psychosen</li> <li>• Depression</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• höheres Alter</li> </ul>
(Dengler 2006)	2005 (117)	4850,64	7239,96	12 090,60	5762,76	219,24	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HY-Stadien</li> <li>• Pflegestufen</li> </ul>
(Spottke 2005)	2002 (145)	6360	6760	20 060	3040	1420	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HY-Stadien</li> <li>• Fluktuationen</li> <li>• Dyskinesien</li> <li>• Dystonien</li> <li>• Freezing</li> <li>• Stürze</li> <li>• Demenz</li> <li>• Halluzinationen</li> <li>• höheres Alter</li> </ul>

(Ehret 2009)	2007 (425)	n.e.	6668	n.e.	3236	1808	<ul style="list-style-type: none"><li>• HY-Stadien</li><li>• Angstzustände</li><li>• Dyskinesien</li><li>• Schlafstörungen</li><li>• Pflegestufen</li><li>• Demenz</li><li>• Paranoide Symptome</li><li>• höheres Alter</li></ul>
--------------	---------------	------	------	------	------	------	---

In einer Studie des European Brain Council (Gustavsson, 2011) wurden die jährlichen Kosten, die durch Krankheiten des Gehirns verursacht wurden, erhoben (Tab. 13). Im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen zeigte sich, dass das IPS als kostenintensive Erkrankung anzusehen ist. Vergleicht man die Kosten des IPS jedoch mit psychischen Erkrankungen und Demenz, sind die relativen Kosten niedriger.

**Tab. 13** Anzahl Betroffener, Kosten pro Betroffenen und Gesamtkosten neuropsychiatrischer Erkrankungen in Europa (Gustavsson 2011).

Erkrankungen	Anzahl Betroffener (Millionen)	Kosten pro Patient (€ PPP 2010)				Gesamtkosten (Millionen € PPP 2010)			
		Direkte Kosten	Direkte nicht-medizinische Kosten	Indirekte Kosten	Gesamtkosten	Direkte Kosten	Direkte nicht-medizinische Kosten	Indirekte Kosten	Gesamtkosten
Suchterkrankungen	15.5	1782	873	1572	4227	27 685	13 569	24 430	65684
Angststörungen	69.1	670	2	405	1077	46 267	144	27 969	74380
Hirntumoren	0.2	13 387	0	8203	21 590	3208	0	1966	5174
Erkrankungen des Kindes-/Jugendalters	5.9	439	3156	0	3595	2601	18 724	0	21 326
Demenz	6.3	2673	13 911	0	16 584	16 949	88 214	0	105 163
Essstörungen	1.5	400	48	111	559	593	70	164	827
Epilepsie	2.6	2461	625	2136	5221	6503	1653	5644	13 800
Kopfschmerz	152.8	59	0	226	285	9039	0	34 475	4514
Intelligenzminderung	4.2	6970	3364	0	10.334	29 204	14 097	0	43 301
Affektive Störungen	33.3	781	464	2161	3.406	26 016	15 437	71 952	113 405
Multiple Sklerose	0.5	9811	8438	8725	26 974	5295	4554	4709	14 559
Neuromuskuläre Erkrankungen	0.3	7133	5641	17 278	30 052	1834	1450	4442	7726
M. Parkinson	1.2	5626	4417	1109	11 153	7029	5519	1386	13 933

Persönlichkeitsstörungen	4.3	773	625	4929	6328	3342	2701	21 301	27 345
Psychosen	5.0	5805	0	12 991	18 796	29 007	0	64 920	93 927
Schlafstörungen	44.9	441	0	348	790	19 796	0	15 630	35 425
Somatoforme Erkrankungen	20.4	468	0	570	1037	9547	0	11 622	21 169
Schlaganfall	8.2	5141	2035	599	7775	42 352	16 769	4932	64 053
Traumatische Hirnverletzungen	3.7	2697	893	5219	8809	10 106	3348	19 560	33 013
Europa						296 374	186 250	315 101	797 725



Aus den bisherigen Krankheitskostenstudien können mehrere Schlussfolgerungen gezogen werden. Zunächst ist ersichtlich, dass die Studien eine große Heterogenität in Bezug auf die angewandte Methodik und eine große Variabilität in Bezug auf die Höhe der Ergebnisse aufweisen (Lindgren 2005). Dennoch zeigt sich über alle Studien, dass die Medikamentenkosten und die stationären Behandlungen die Faktoren sind, die die Höhe der Kosten am stärksten beeinflussen. Weiterhin zeigt sich, dass das Auftreten von motorischen und nicht-motorischen Komplikationen und Komorbiditäten zu teilweise erheblichen Kostensteigerungen führen. Folgender allgemeiner Ansatz zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit kann benannt werden. Zu vermeiden sind stationäre Aufenthalte im Sinne der Faustregel „ambulant vor stationär“. Zu beachten ist auch, dass viele der teuren Dopaminagonisten bereits als günstige Generika zur Verfügung stehen. Der Mehrnutzen von noch teuren Darreichungsformen ist derzeit nicht ausreichend belegt.

Zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen im Sinne einer Evidenzbasierten Leitlinie können vergleichende ökonomische Evaluationen dienen, bei denen Kosten aber auch Zusatznutzen Aspekte von Behandlungsalternativen gegenübergestellt werden.

## **2.2.2 Vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen beim IPS in Deutschland**

Ziel vergleichender gesundheitsökonomischer Evaluationen ist der Vergleich von zwei oder mehr Behandlungsalternativen in Bezug auf Kosten und Nutzen (Abb. 2). Die Ergebnisse werden meist als Kosten pro gewonnene Nutzeinheit dargestellt. Beispielsweise als Kosten pro gewonnenen UPDRS Punkt oder Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY, zur Erläuterung des QALY-Begriffs sei auf die Monographie von Schöffski (Schöffski 2011) verwiesen).

Die Datenlage für vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen beim IPS in Deutschland ist als unzureichend zu bewerten (Dams 2011, Eggert 2008, Lindgren 2004). Da Studien, die in anderen Gesundheits- und Finanzierungssystem durchgeführt wurden, nur stark eingeschränkt auf Deutschland, Österreich und die Schweiz übertragen werden können, ist hier die einzige vollständige, in Deutschland durchgeführte gesundheitsökonomische Evaluationen dargestellt.

### **2.2.2.1 Tiefe Hirnstimulation des IPS**

Ziel der Studie von Dams und Mitarbeitern (Dams 2013) war es, über ein Markov-Modell die Kosteneffektivitätsrelation der Tiefen Hirnstimulation mit der Zielregion im Nucleus subthalamicus im Vergleich zur medikamentösen Behandlung beim IPS in Deutschland zu untersuchen. Als Nutzen-Zielparameter wurden sowohl QALYs als auch die Änderung in der UPDRS-Skala verwendet. Die Kosten wurden aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland erhoben. Die inkrementellen Kosten-Nutzenverhältnisse waren wie folgt: Bei der Verwendung der Tiefen Hirnstimulation anstelle von medikamentöser Therapie müssen 6.700 € mehr pro gewonnenem QALY ausgegeben werden, bzw. 9.800 € für einen gewonnenen UPDRS II-Punkt bzw. 2.500 € pro gewonnenem UPDRS III-Punkt. Die Kosten wurden vornehmlich durch den operativen Eingriff und den Batteriewechsel des Schrittmachers bestimmt. Im Ergebnis zeigte die Tiefe Hirnstimulation eine Kosteneffektivitätsrelation, die vergleichbar ist mit anderen, von der Krankenkasse erstatteten Behandlungsmethoden. Dieses Ergebnis weist zumindest darauf hin, dass es aus der Wirtschaftlichkeitsperspektive keinen Grund gibt, auf die Tiefe Hirnstimulation als Behandlungsalternative zu verzichten.

### 2.2.3 Ausblick: Punkte, die aus gesundheitsökonomischer Sicht bearbeitet bzw. in der nächsten Leitlinie berücksichtigt werden sollten.

Zunächst soll hier noch einmal betont werden, dass ärztliche Entscheidungen zwar wirtschaftlich sein sollen, bei Behandlungsentscheidungen aber primär die aus medizinischer Sicht für den Patienten effektivste Alternative ausgewählt werden sollte.

Bevor also ökonomische Aspekte in eine Behandlungsentscheidung einfließen, sollte der klinische bzw. patienten-relevante Nutzen mit ausreichender Validität bestimmt worden sein. Vor diesem Hintergrund ergeben sich für die zukünftige Forschung folgende gesundheitsökonomische Fragestellungen:

(1) Welche diagnostischen Maßnahmen und Tests sind für eine adäquate Behandlung ausreichend bzw. in welchen diagnostischen Situationen sind weitere, oft teure diagnostische Maßnahmen überflüssig? Insbesondere stellt sich die Frage, wie sinnvoll vergleichsweise teure bildgebende Verfahren für die Differentialdiagnose sind und inwieweit durch diese Behandlungsentscheidungen überhaupt beeinflusst werden? Zu nennen sind an dieser Stelle Nutzen- und Kosten-Nutzenbewertung von CT, MRT, SPECT- und PET-Untersuchungen (Antonini 2008, Dodel 2003, Stoessl 2009).

(2) In der Behandlung des frühen IPS stellt sich häufig die Frage, mit welcher Therapie begonnen werden sollte. Mehrere Alternativen stehen zur Verfügung und es fehlen zumeist belastbare direkte (*head-to-head*) Vergleiche zwischen den Alternativen. Es ist derzeit unklar, welcher Therapiestart die besten Ergebnisse liefert: MAO-B Inhibitoren, Dopaminagonisten und möglicherweise ein direkter Beginn mit Levodopa. Möglicherweise würden sich bei einem direkten Vergleich der Alternativen keine medizinisch relevanten Unterschiede ergeben. Dann können die Kosten der Alternativen als entscheidungsrelevant betrachtet und in die Entscheidung mit einbezogen werden. Insbesondere stellt sich bei einem Therapiebeginn mit Dopaminagonisten die Frage, mit welchen Dopaminagonisten in welcher Darreichungsform eine Therapie sinnvollerweise zu beginnen ist. Direkte Vergleiche sind bisher kaum veröffentlicht (Bonuccelli 2003).

(3) Bei Patienten im fortgeschrittenen bzw. späten Stadium, bei dem die orale dopaminerge Therapie keine optimalen Ergebnisse mehr liefert, stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die teuer sind und aus ökonomischer Sicht noch unzureichend bewertet wurden, um aus gesundheitsökonomischer Sicht eine Empfehlung aussprechen zu können; hier fehlen insbesondere für den deutschsprachigen Raum valide Daten (Lowin 2011, Valdeoriola 2013, Walter 2014). Während die Kosteneffektivität der Tiefen Hirnstimulation in Deutschland bereits untersucht wurde und als kosteneffektiv gegenüber der medikamentösen Standardtherapie eingestuft wurde, fehlen Untersuchungen zur Apomorphin-Behandlung und zur jejunalen Levodopa-Therapie. Ein erster direkter Vergleich dieser Therapieoptionen auf der Ebene der Kosteneffektivität wurde von Walter und Odin (Walter 2014) vorgelegt. Ziel der Studie war, mit einer Markov-Modellierung die kontinuierliche, subkutane Apomorphin-Behandlung mit der intestinalen Gel-Applikation von Levodopa/Carbidopa, mit Tiefer Hirnstimulation sowie mit Standardmedikation zu vergleichen. Die Kosten wurden aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung erhoben. Die Apomorphin-Behandlung erbrachte 2,91 QALYs bei Kosten von 104 500 €, die jejunale Levodopa-Therapie erbrachte 3,18 QALYs bei Kosten von 175 004 €, die Tiefe Hirnstimulation erbrachte 2,85 QALYs bei Kosten von 105 737 €.

(4) Die gesundheitsökonomische Bewertung der Behandlung der nicht-motorischen Komplikationen wie der Verhaltens- oder psychischen Probleme sind beim IPS bisher nur unzureichend untersucht. Das gilt sowohl für den Nutzen-Aspekt als auch für Kosten-Nutzen-Relationen. In den kommenden

Jahren sollten Medikamente wie Antidementiva und Antidepressiva auch in diesen Indikationen auf Ihre Wirtschaftlichkeit hin untersucht werden.

(5) Als letzter Punkt sollten im Rahmen der ökonomischen Aspekte des IPS die Zugänglichkeit zu Daten der Krankenkassen bzw. die Verwendung von Routinedaten verbessert werden. Aus den Krankheitskostenanalysen wird deutlich, dass die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse aus den deutschen Studien kritisiert und angezweifelt werden kann.

## 2.3 Diagnostik

### 2.3.1 Wie effektiv ist die Verwendung der UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien durch einen klinischen Experten für Bewegungsstörungen im Vergleich mit einem nicht-Experten bei der Diagnose eines Parkinson-Syndroms (DIAG1)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann

#### Fragestellung

Die klinischen Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS), auf denen die Diagnose des IPS fußt, gehören zum medizinischen Basiswissen. Neben Parkinson-Spezialisten könnten Allgemeinärzte und Internisten, Neurologen, Geriater sowie zunehmend Therapeuten und spezialisierte Pflegekräfte („Parkinson's Disease Nurse“) die Diagnose eines nicht näher eingeordneten Parkinson-Syndroms stellen. Die Frage ist, ob Spezialexpertise die Genauigkeit der klinischen Diagnose eines IPS in der Versorgungsmedizin verbessert.

#### Methodik

In vier Arbeiten (Jankovic 2000, Lees 2001, Meara 1999, Schrag 2002) wurde der Frage nachgegangen, wie valide die Diagnose IPS unter unterschiedlichem Rahmenbedingung ist.

Drei dieser Studien verwendeten hierfür die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien. In einer Studie (Jankovic 2000) war ausschlaggebend für die Diagnose eines IPS die subjektive Sicherheit des Untersuchers, im weiteren Verlauf das Auftreten von atypischen Symptomen, Befunde in der Bildgebung, das Ansprechen auf Levodopa und die Ergebnisse der Hirnuntersuchung *post mortem*. Die Kriterien für die Erstdiagnose waren in keiner der Studien beschrieben. Insgesamt wurde die Diagnose bei prävalenten und nicht-inzidenten Parkinson-Patienten untersucht.

#### Evidenzangaben

In der ersten Studie (Meara 1999) (2+) wurden aus 74 allgemeinärztlichen Praxen in Wales anhand der regelmäßigen Verschreibung von Parkinson-Medikamenten 502 Patienten identifiziert. Von diesen konnten 402 bei Wiedervorstellungen oder Hausbesuchen nachuntersucht werden. 299 Patienten wiesen Parkinson-Kardinalsymptome auf. Eine klinisch-definitive Diagnose eines IPS spezifisch nach den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien wurde bei 213 (53%), ein wahrscheinliches IPS in 71% der Patienten ausgesprochen.

In einer weiteren Studie (Schrag 2002) (2+) wurden 126 Patienten identifiziert, bei denen nach Aktenlage und Medikamentenverschreibungspraxis in 15 allgemeinärztlichen Praxen im Großraum London von einem wahrscheinlichen oder möglichen IPS mit Beginn nach dem 50. Lebensjahr auszugehen war. Die Sensitivität lag bei 73,5% (55,6%–87,1%), die Spezifität bei 79,1% (64,0%–90,0%). Neurologen und Geriater als „Spezialisten“ kamen auf eine Sensitivität von 93,5% (86,3%–97,6%) und eine Spezifität von 64,5% (45,4%–80,8%). Der positive prädiktive Wert lag bei den „Spezialisten“ bei

88,7% (80,6%–94,2%), bei den „Nicht-Spezialisten“ bei 73,5% (55,6%–87,1%); der negative prädiktive Wert unterschied sich hingegen kaum mit 76,9% (56,4%–91,0%) versus 79,1% (64,0%–90,0%).

In einer Arbeit (Jankovic 2000) (2+) wurde überprüft, inwieweit die Erstdiagnose eines IPS nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 7,6 Jahren im Verlauf revidiert werden musste. Bei 8% von 800 von Experten als IPS diagnostizierten Patienten wurde die Diagnose eines IPS zurückgezogen. Die Erstdiagnose und die abschließende Diagnose wurden allerdings von den Experten ohne gemeinsam definierte Kriterien gestellt. Es handelte sich um Patienten mit geringgradiger Parkinson-Symptomatik (mittleres Hoehn & Yahr-Stadium 1,6, Range 1–2, IPS-Diagnose nicht älter als 5 Jahre), die für eine Interventionsstudie (DATATOP) rekrutiert worden waren. Wesentliche Gründe für die 8% Diagnose-Revisionsrate waren: keine oder nur eine schwache Levodopa-Antwort (n=43) und keine typischen neuropathologischen Veränderungen bei fünf verstorbenen Patienten. Bei den 65 Patienten mit revidierter Diagnose eines IPS zeigten sich höhere Werte für Bradykinese (p=0,03), posturale Instabilität und Gangstörung (p=0,01), ein höheres Hoehn & Yahr-Stadium (p=0,006) und ein niedriger Tremor-Wert (p=0,03).

In einer weiteren Interventionsstudie (Lees 2001) (1+), die die langfristige Wirksamkeit von Bromocriptin, Selegilin und Levodopa über 10 Jahre untersuchte, wurde festgestellt, dass bei 49 von 782 IPS-Patienten (6%) im Verlauf die Erstdiagnose eines IPS revidiert werden musste. Patienten waren in die Studie aufgenommen worden, wenn sie die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien erfüllten. Unklar ist, ob die Diagnose von Spezialisten oder Nicht-Spezialisten gestellt wurde. (2+)

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Diese Studien zeigen, dass die Diagnose eines IPS im Verlauf unter allgemeinmedizinischer Versorgung bei ca. 47% der Patienten falsch ist, unter fachärztlicher Versorgung bei ca. 25% und dass bei ausgewiesenen Bewegungsstörungsspezialisten die Rate falscher Diagnosen zwischen 6% und 8% liegt. Einschränkend für die Gültigkeit dieser Daten in Deutschland muss festgehalten werden, dass sie aus England, Wales und Nordamerika stammen und teilweise über 20 Jahre alt sind.

Da eine Parkinson-Medikation die Symptome unterdrücken kann und damit die Beurteilung der Erstsymptomatik erschwert, sollten Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines IPS schnell einem Bewegungsstörungsspezialisten vorgestellt werden. Der Bewegungsstörungsspezialist sollte Neurologe sein, der eine langjährige Erfahrung in der Betreuung von Parkinson-Patienten vorweisen kann. Da auch ausgewiesene Experten im Verlauf die Diagnose eines IPS revidieren müssen, sollte die Diagnose in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Wie weit die zeitlichen Abstände zwischen Verlaufskontrollen auseinander liegen sollten, ist unklar. Das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) schlägt hierfür in der Diagnosephase Verlaufskontrollen alle sechs bis zwölf Monate vor, bei begonnener Pharmakotherapie und in späteren Stadien der Krankheit alle zwei bis drei Monate.

#### **Empfehlung 1:**

Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines IPS sollten zu einem Spezialisten mit einer Expertise in der klinischen Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen überwiesen werden.

**B (2+)**

### 2.3.2 Wie effektiv ist die Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch einen klinischen Experten für Bewegungsstörungen unter Verwendung der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien im Vergleich mit dem *post mortem*-Goldstandard (DIAG2)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann

#### Fragestellung

Die Diagnose des IPS ist eine klinische Syndrom-Diagnose und sollte auf anerkannten Kriterien fußen. Die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien sind diagnostische Kriterien, die seit Anfang der 1990iger Jahre zunehmend in einer überwältigenden Mehrheit von Studien verwendet werden. Es findet sich in der Literatur lediglich noch eine weitere Zusammenstellung von Diagnosekriterien (Gelb 1999), die für inzidentelle Fälle mitunter gewisse praktische Vorteile bietet, aber bisher nicht neuropathologisch validiert wurde.

Hinter der Syndrom-Diagnose verbirgt sich eine Fülle von ursächlichen Erkrankungen, die differenziert werden müssen, da erst die ätiologische Zuordnung eine fundierte Aussage über den Verlauf und die Behandlung erlaubt. Als Goldstandard gilt die neuropathologische Diagnose *post mortem*.

Wie valide sind die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien im Vergleich zu der *post mortem*-Diagnose?

#### Methodik und Evidenzangaben

Fünf Studien (Hughes 2002, Hughes 1992, Hughes 2001, Rajput 1991, Rajput 2009) wurden gefunden, die die Genauigkeit der klinischen Diagnose bei Parkinson-Syndrom in verschiedenen Krankheitsstadien mit *post mortem*-Ergebnissen verglichen. In drei Studien (Hughes 2002, Hughes 1992, Hughes 2001) erfolgte die klinische Diagnose anhand der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien (gleiche Arbeitsgruppe) und in einer Arbeit lediglich anhand des Vorliegens von zwei von drei Parkinson-Kardinalsymptomen (Bradykinese, Rigor und Ruhetremor) (Rajput 1991).

#### Evidenzangaben

In der Arbeit von Rajput et al. (Rajput 2009) (2++) geht es um die Frage, in wieweit die Subtypen des IPS (akinetisch-rigider Typ, Tremor-dominanter Typ und Äquivalenz-Typ) mit einem neuropathologischen Muster korrelieren. Hierzu wurde seit 1972 gesammeltes Hirngewebe von 187 Patienten untersucht, die zu Lebzeiten als Parkinson-Patienten diagnostiziert worden waren und mit den klinischen Notizen der zwischen 1968 und 2006 geführten Akten verglichen. Eine Beschreibung der verwendeten diagnostischen Kriterien für ein IPS fehlt, ebenso die Angabe, in wieweit eine *post mortem* Untersuchung klinische Fehldiagnosen erbrachte. Im Abstract heißt es „Only the pathologically confirmed PD cases were included“ und die 166 schließlich eingeschlossenen Fälle wurden alle als IPS geführt (akinetisch-rigider Typ 43, Tremor-dominanter Typ 13 und Äquivalenz-Typ 110). Die 21 ausgeschlossenen Fälle wurden aufgrund verschiedener klinischer Besonderheiten nicht berücksichtigt und neuropathologisch nicht weiter erwähnt. Insofern trägt diese Arbeit nicht zu der Frage „Wie effektiv ist die klinische Expertendiagnose nach den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien im Vergleich zum Goldstandard der neuropathologischen Diagnose *post mortem*?“ bei.

Bei Verwendung des Vorliegens von zwei von drei Kardinalsymptomen als Diagnose-Kriterium durch einen erfahrenen Kliniker lag die klinische Diagnose-Genauigkeit in einer prospektiven Studie (n=59) bei 65%, nach einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 12 Jahren bei 75% (Rajput 1991) (2+).

Die retrospektive Anwendung der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien steigerte in einer Studie mit 100 *post mortem* gesicherten IPS-Patienten die diagnostische Genauigkeit von 70% auf 82% (Hughes 1992) (2+). Die Diagnosen in den 24 Patienten ohne Nachweis von Lewy-Körpern lauteten progressive supranukleäre Blicklähmung (n=6), Multisystematrophie (n=5), neuropathologische Befunde vereinbar mit Alzheimer-Demenz (n=3) bzw. Alzheimer-typische Veränderungen (n=3), vaskuläre Atrophie ohne Lewy-Körper (n=2), ein postenzephalitisches Parkinson-Syndrom (n=1) und ein Hirn ohne neuropathologische Auffälligkeiten.

Die prospektive im Vergleich zu der retrospektiven Anwendung der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien (Hughes 2001) (2+) mit 100 *post mortem* gesicherten IPS-Patienten verbesserte die diagnostische Genauigkeit auf 90% (Zunahme um 14%; 95%CI 3,8–24,2,  $p=0,008$ ). Die 10 Fehldiagnosen waren Multisystematrophie (n=6), progressive supranukleäre Blicklähmung (n=2), wahrscheinliches postenzephalitisches Parkinson-Syndrom (n=1) und extensive zerebrovaskuläre Veränderungen (n=1).

In der bisher letzten Arbeit (Hughes 2002) (2+) der Gruppe aus dem Jahr 2002, die die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien etabliert hatte, wurden 143 Patienten *post mortem* neuropathologisch untersucht, die zu Lebzeiten mit IPS (n=73) und anderen Parkinson-Syndromen (n=70) diagnostiziert worden waren. Alle Patienten waren von 11 Neurologen untersucht worden, 92% der Patienten sogar von fünf Parkinson-Spezialisten. Die klinische Diagnose wurde bei 44 von 122 Patienten im weiteren Verlauf nach im Mittel 3,4 (0,5–12) Jahren revidiert. Die Sensitivität für die richtige klinische Diagnose war 91%, die Spezifität 98% und der positive prädiktive Voraussagewert 99% (72 von 73 Patienten waren korrekt als IPS diagnostiziert worden).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien sind bisher die einzigen neuropathologisch validierten, diagnostischen Kriterien für die Diagnose eines IPS. Die Verwendung dieser Kriterien steigert die klinische Diagnose-Genauigkeit, wenn man als definitive Diagnose die *post mortem*-Diagnose als Referenz nimmt. Einschränkend muss festgehalten werden, dass die drei bisherigen Untersuchungen zur Validierung aus der Arbeitsgruppe kommen, welche die Kriterien 1992 erstmals publiziert hat. Für inzidentelle Fälle sind die Kriterien unzureichend, da der Verlauf für die Diagnosestellung mitberücksichtigt werden muss. Es finden sich andere operationalisierte Diagnosekriterien (Gelb 1999), die sich für inzidentelle Fälle eignen, aber bisher nicht neuropathologisch validiert wurden.

Da die definitive Diagnose eines IPS auf die Untersuchung des Hirngewebes *post mortem* fußt, ist für die Sicherung der klinischen Diagnose des IPS das Spenden an Hirnbanken für die Forschung von wesentlicher Bedeutung. Insofern sollte die Hirnspende aktiv von den behandelnden Neurologen gefördert werden.

#### **Empfehlung 2:**

Das IPS sollte klinisch anhand der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien diagnostiziert werden.

**B (2+)**

Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms = IPS (Synonyme Morbus Parkinson, Parkinson-Krankheit, primäres Parkinson-Syndrom ICD-10: G20) frei übersetzt nach UK Parkinson's Disease

Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, in Hughes et al. 1992, auch bekannt als „Queen Square Kriterien“

### **1. Schritt: Lässt sich ein Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus) diagnostizieren?**

Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit Verlangsamung und Amplitudenreduktion bei Bewegungen) und eines der folgenden Leitsymptome:

- Ruhetremor (4–6 Hz)
- Rigor
- Haltungsinstabilität (gestörte posturale Reflexe), die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

### **2. Schritt: Liegen Ausschlusskriterien für ein IPS vor?**

- anamnestisch: apoplektiformer Verlauf
- anamnestisch: Schädel-Hirn-Trauma
- anamnestisch: Enzephalitis
- okulogyre Krisen
- Remissionen
- Neuroleptika bei Beginn der Symptome
- mehr als ein Verwandter 1. Grades mit Parkinson-Syndrom
- ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren
- supranukleäre Blickparese
- zerebelläre Zeichen
- früh ausgeprägte autonome Störungen
- positives Babinski-Zeichen
- Tumor oder Hydrozephalus communicans in der cranialen Computertomographie (cCT)
- frühe Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen und Apraxie
- fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von Levodopa (wenn Malabsorption ausgeschlossen wurde)
- MPTP

### **3. Schritt: Liegen prospektive positive Kriterien für ein IPS vor?**

**(drei oder mehr erforderlich für die Diagnose eines „definite Parkinson’disease“)**

- einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- progressive Erkrankung
- persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf
- sehr gutes Ansprechen (70–100%) auf Levodopa
- schwere Dopa-induzierte Dyskinesien
- positiver Levodopa-Effekt länger als 5 Jahre
- Verlauf > 10 Jahre

**Alternative diagnostische Kriterien für die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms = IPS (Synonyme Morbus Parkinson, Parkinson-Krankheit, primäres Parkinson-Syndrom ICD-10: G20) frei übersetzt nach Gelb et al. 1999**

Gruppe A typische Symptome für das idiopathische Parkinson-Syndrom

- Ruhe-Tremor

- Bradykinese
- Rigor
- asymmetrischer Beginn

Gruppe B untypische Symptome zu Krankheitsbeginn als Hinweise für andere Parkinson-Syndrome

- posturale Instabilität
- motorische Blockaden („freezing“), in den ersten 3 Jahren nach Symptombeginn
- Halluzinationen, von Medikamenteneinnahme losgelöst
- Demenz, vor dem Auftreten von motorischen Symptomen im ersten Jahr nach Symptombeginn
- über eine vertikale Einschränkung der Blickwendung nach oben hinausgehende supranukleäre Blickparese
- vegetative Störungen, ausgeprägt und symptomatisch, von Medikamenteneinnahme losgelöst
- Hinweise für andersartige Ursache eines Parkinson-Syndroms (insbesondere Neuroleptika-Einnahme während der letzten 6 Monate oder passend lokalisierte fokale Hirnläsionen)

#### **mögliches IPS**

- von 4 Kardinalsymptomen aus Gruppe A
- davon 1 Ruhetremor oder Bradykinesie
- Keine untypischen Symptome der Gruppe B

#### **wahrscheinliches IPS**

- von 4 Kardinalsymptomen aus Gruppe A
- Besserung auf Levodopa und/oder Dopaminagonisten
- Keine untypischen Symptome bei Verlauf < 3 Jahre

#### **Definitive Diagnose**

klinisch mögliches oder wahrscheinliches IPS und neuropathologische Bestätigung

### **2.3.3 Wie effektiv sind der Levodopa-Test und der Apomorphin-Test im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up in der Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG3)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Per Odin

#### **Fragestellung**

Viele Patienten mit IPS zeigen eine klinische Besserung durch eine einzelne Dosis von oralem Levodopa und/oder subkutanem Apomorphin. Können solche Effekte mit klinischen Skalen ausgewertet werden, um als diagnostische Tests für die Diagnose eines IPS zu dienen? Wie effektiv sind der Levodopa-Test und der Apomorphin-Test im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up in der Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?

#### **Methodik**

Ein systematischer Review (Clarke 2000) und eine diagnostische Studie (Rossi 2000) untersuchten, wie effektiv Levodopa- und Apomorphin-Tests bezüglich der Diagnosestellung bei Personen mit Parkinson-Syndrom sind. Ein weiterer Review (Hughes 1999), vor Clarke und Davies (Clarke 2000) publiziert, umfasste die gleichen Publikationen und wurde deswegen nicht berücksichtigt. Die Literatursuche für den Zeitraum nach 2005 ergab keine weiteren Artikel, so dass die Empfehlung des NICE (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) bestehen bleibt.



Der Review von Clarke und Davies (Clarke 2000) (2+) basierte auf einer Literatursuche in Medline und der Cochrane Library bezüglich der Studien, die den Effekt des Levodopa- und/oder Apomorphin-Tests mit dem einer chronischen Levodopa-Therapie verglichen. Es wurden 13 Studien identifiziert (insgesamt 645 Patienten; „Follow-Up“: 1–6 Monate), in denen vier Studien *de novo*-Patienten und neun Studien Patienten mit etabliertem IPS beziehungsweise atypischem Parkinson-Syndrom untersuchten (Diagnose: klinisch). Schwächen dieser Studie sind: die Inklusionskriterien fehlten, der Review-Prozess wurde nicht erläutert, die Qualitätsbeurteilung der einzelnen Studien und die Patienten-Charakteristika fehlten.

Rossi et al. (Rossi 2000) (3+) verfolgten Patienten mit IPS über drei Jahre mit dem Ziel, den prädiktiven Wert von Levodopa- und Apomorphin-Test bezüglich Diagnose und dopaminergem Therapie-Effekt festzustellen. 134 Patienten nahmen an der Studie teil, davon 83 mit IPS, 51 Kontrollpatienten (non-IPS), 28 mit Multisystematrophie (MSA), 6 mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und 17 mit nicht-klassifiziertem Parkinson-Syndrom (NC). Die Diagnosestellung erfolgte durch wiederholte klinische Untersuchungen. Die Patienten erhielten oral Levodopa/Carbidopa (250 mg) bzw. subkutan Apomorphin (1, 5, 3 und 4,5 mg). Der klinische Effekt wurde anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Motorik-Subwertes (UPDRS III) registriert (1 Stunde nach Levodopa-Gabe bzw. 20 Minuten nach Apomorphin-Injektion). Der Effekt wurde mit dem der chronischen Levodopa-Therapie und der klinischen Diagnose verglichen. Schwächen dieser Studie sind: Die Verblindung des Prüfers blieb unklar, es wurde keine altersnormierte Kontrollpopulation untersucht.

### Evidenzangaben

Die zentralen Ergebnisse aus dem systematischen Review von Clarke und Davies (Clarke 2000) werden in Tab. 14 und 15 zusammengefasst. Es gab bedeutsame methodologische Unterschiede zwischen den Studien, die Ergebnisse waren aber dennoch vergleichbar.

**Tab. 14** Diagnostische Sicherheit von Levodopa- und Apomorphin-Test bei Patienten mit etabliertem IPS.

Test	Patientenanzahl		Sensitivität (%) (95% CI)	Spezifität (%) (95% CI)	Evidenz- grad
	IPS	Non-IPS			
Apomorphin-Test (0,7–10 mg)	236	126	0,86 (0,78–0,94)	0,85 (0,74–0,96)	2+
Levodopa-Test (275 mg)	135	39	0,75 (0,64–0,85)	0,87 (0,77–0,97)	
Levodopa < 1000 mg	155	47	0,91 (0,85–0,99)	0,77 (0,61–0,93)	

**Tab. 15** Diagnostische Sicherheit von Levodopa- und Apomorphin-Test bei *de novo*-Patienten mit IPS mit einer kürzlich gestellten Diagnose.

Test	Patientenanzahl	Positiver Prädiktiver Wert (95% CI)	Evidenzgrad
Apomorphin-Test (1,5–5 mg)	187	0,63 (0,56–0,70)	2+
Levodopa-Test (125–275 mg)	67	0,69 (0,59–0,80)	
Levodopa (< 1000 mg)	209	0,76 (0,70–0,82)	

Somit stellte diese Studie eine Sensitivität zwischen 75% und 86% sowie eine Spezifität zwischen 85% und 87% für die Diagnose IPS mittels Apomorphin- bzw. Levodopa-Test fest. Clarke und Davies zeigten, dass Apomorphin- und Levodopa-Test eine vergleichbare Sicherheit zur chronischen Therapie mit Levodopa bezüglich der Differenzierung zwischen IPS und atypischem Parkinson-Syndrom haben. Bei *de novo*-Patienten mit IPS schnitt die chronische Levodopa-Behandlung etwas besser ab. Als mögliche Nachteile des Levodopa- bzw. Apomorphin-Tests werden folgende erwähnt: Notwendigkeit einer Vorbehandlung mit Domperidon, Nebenwirkungsrisiko, geringe Standardisierung bezüglich Testmethodik und Auswertekriterien, Zeitaufwand und Kosten.

Die zentralen Ergebnisse aus Rossi et al. (Rossi 2000) sind in Tab. 16 und Tab. 17 illustriert.

**Tab. 16** Diagnostische Sicherheit von Levodopa- und Apomorphin-Test bei Patienten mit etabliertem IPS (Rossi 2000).

Test	Patientenanzahl		Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Evidenzgrad
	IPS	Non-IPS			
Levodopa-Test (250/25 mg)	83	51	77,1	71,7	2+
Apomorphin-Test 1,5 mg	83	51	70,5	71,7	
Apomorphin-Test 3 mg			76,5	63,9	
Apomorphin-Test 4,5 mg			76,5	66,7	

**Tab. 17** Durchschnittliche Verbesserung im UPDRS III bei IPS, Kontrollen (non-IPS), Multisystematrophie (MSA), PSP und nicht-klassifiziertem Parkinson-Syndrom (NC).

	IPS (%)	Non-IPS (%)	MSA (%)	PSP (%)	NC (%)	Evidenzgrad
Apomorphin 1,5 mg	27,1	10,5	11,9	12,4	9,6	2+
Apomorphin 3 mg	27,7	9,7	14,3	5,8	7,6	
Apomorphin 4,5 mg	28,8	11,8	13,3	6,9	11,4	
Levodopa/Carbidopa	29,8	12,2	12,8	13,4	13,1	

In der Studie ergab sich eine Sensitivität zwischen 70% und 77% sowie eine Spezifität zwischen 63,9% und 71,7% für die Diagnose IPS mittels Apomorphin- und Levodopa-Test. Es zeigte sich, dass bei einem Patienten, der sich um wenigstens 16% in der UDPRS III nach Levodopa- oder Apomorphin-Test verbessert, mit hoher Wahrscheinlichkeit ein IPS vorliegt.

Die Studie erwähnte als Nebenwirkungen beim Apomorphin-Test Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hypotension und Schwitzen. Diese Nebenwirkungen verhinderten in manchen Fällen weitere Dosissteigerungen. Levodopa hatte weniger Nebenwirkungen als Apomorphin. Übelkeit und Erbrechen kamen vor, aber selten. Es gibt keine Statistik darüber, ob Levodopa signifikant besser toleriert wurde als Apomorphin.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die Evidenz zeigt, dass Levodopa- bzw. Apomorphin-Test bezüglich Differenzierung eines etablierten IPS und atypischer Parkinson-Syndrome keine größere Aussagekraft haben als eine Standard Levodopa-Therapie. Bei *de novo*-Patienten sind Levodopa- und Apomorphin-Test weniger aussagekräftig in der Differentialdiagnostik im Vergleich zur chronischen Levodopa-Therapie. Ein negativer Test schließt ein Ansprechen auf länger dauernde Levodopa-Behandlung nicht aus. Dies spricht dafür, dass Levodopa- und Apomorphin-Test nicht routinemäßig in der Differentialdiagnostik eingesetzt werden sollten. Dies bedeutet aber nicht, dass die Tests in besonderen klinischen Situationen nicht wertvoll sein können, z. B.: 1. um den Effekt einer dopaminergen Therapie oder Dosiserhöhung abzuschätzen, 2. wenn es wichtig ist, schnell eine dopaminerge Antwort zu überprüfen und schließlich 3. wenn es wichtig ist, quantitative und objektive Informationen über den dopaminergen Effekt zu bekommen (z.B. in der klinischen Forschung).

#### Empfehlung 3:

Routinemäßig sollten Levodopa- und Apomorphin-Tests in der Differentialdiagnostik bei Parkinson-Syndromen nicht eingesetzt werden.

**B (2+)**

### **2.3.4 Wie effektiv ist das therapeutische Ansprechen auf Levodopa oder Dopaminagonisten-Therapie, um eine sichere Diagnose zu stellen (DIAG3a)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Lars Timmermann

#### **Fragestellung**

Das IPS zeigt in den wesentlichen Kardinalsymptomen mit Ausnahme des Tremors eine erhebliche Verbesserung durch die Gabe von Levodopa. Dagegen zeigen die meisten atypischen Parkinson-Syndrome nur eine eingeschränkte oder gar keine Symptomverbesserung durch die Gabe von Levodopa oder eines Dopaminagonisten. Insbesondere in den ersten Jahren zeigen jedoch Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen noch eine positive Antwort auf dopaminerge Stimulation, wenn auch die fehlende Antwort einen schlechten Verlauf der Erkrankung prädictieren kann. Wie effektiv ist also die Wirkung von Levodopa oder eines Dopaminagonisten in der Prädiktion einer korrekten Diagnose bei unterschiedlichen Parkinson-Syndromen?

#### **Methodik**

Es wurden in der formalen Literaturrecherche keine Studien gefunden, die die Effektivität der Levodopa- oder Dopaminagonisten-Gabe in der Prädiktion der korrekten Diagnose eines Parkinson-Syndroms verglichen.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung bzgl. der Effektivität der mittleren Levodopa- oder Dopaminagonisten-Therapie für die Prädiktion einer korrekten Diagnose eines Parkinson-Syndroms gegeben werden.

### **2.3.5 Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG4a)?**

**Bearbeiter:** PD Dr. Carsten Buhmann

#### **Fragestellung**

Die konventionelle, strukturelle T1-/PD-/T2-gewichtete kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) ist im Rahmen der Basisdiagnostik zum Ausschluss eines symptomatischen Parkinson-Syndroms sinnvoll und wird nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (auf S2-Niveau) entsprechend empfohlen. Während die 1.5T MRT beim IPS unauffällig ist bzw. gelegentlich sichtbare Veränderungen in späteren Krankheitsstadien unspezifisch sind, kann das Vorliegen bestimmter struktureller Auffälligkeiten relativ spezifisch für ein atypisches Parkinson-Syndrom sein. Derartige Veränderungen sind allerdings insbesondere in frühen Krankheitsstadien, in denen die klinische Differenzialdiagnose schwierig ist, wenig sensitiv. In den letzten Jahren haben zahlreiche kleinere kontrollierte Studien gezeigt, dass auch in der Routine am 1.5T Gerät anwendbare diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI, DTI) die Differenzialdiagnose neurodegenerativer Parkinson-Syndrome verbessern können. Unter Berücksichtigung dieser neuen Techniken soll nachfolgend die Frage beantwortet werden:

„Wie effektiv ist die MRT gegenüber der Beurteilung des klinischen Langzeitverlaufes hinsichtlich der akkuraten Diagnosestellung bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom?“

**Methodik**

Die Literaturrecherche für den Zeitraum 2005 bis 2013 ergab einen systematischen Review (Mahlknecht 2010) und drei weitere, im Review nicht berücksichtigte Studien zur Differentialdiagnostik mittels klassischer struktureller MRT (Hussl 2010, Kwon 2008, Meijer 2012). Diese wurden herangezogen, um die Effektivität der MRT gegenüber der Beurteilung des klinischen Langzeitverlaufes in der Diagnosestellung des Parkinson-Syndroms zu beurteilen.

Der Übersichtsartikel schloss die für die Empfehlung der NICE-Leitlinien von 2006 berücksichtigten acht Fall-Kontroll-Studien aus der Zeit bis Ende 2005 ein. Für diese Leitlinienerstellung gesondert gewürdigt werden die im Review eingeschlossenen und bislang nicht für die NICE-Leitlinien berücksichtigten Studien aus der Zeit ab 2005, d.h. zwei klassische strukturelle MRT-Studien, zwei planimetrische MRT Studien sowie sechs diffusionsgewichtete MRT-Studien. Diese schlossen Untersuchungen der ungerichteten Diffusivität (DWI) und der gerichteten Diffusivität (DTI) ein.

Bis auf die eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie (Meijer 2012) (2++) waren alle Studien Fall-Kontroll- und Querschnittsuntersuchungen (2+) (Gibb 1988, Gilman 1999, Hughes 1999, Litvan 1996, Litvan 2003).

Tab. 18 zeigt die Ergebnisse der neuen, bislang in der NICE-Leitlinie nicht berücksichtigten Studien. Aufgeführt sind nur Studien, deren Ergebnisse vergleichbar in mindestens einer weiteren Studie (auch vor 2006) gefunden wurden (erweiterte Darstellung nach (Mahlknecht 2010) (2++). Die klinische Diagnose nach Konsensuskriterien galt in allen Studien als Referenz.

**Tab. 18** Zusammenfassung diagnostischer MRT-Studien.

Technik	Vergleich (n)	Literatur	Ergebnis	Bester diagnostischer Prädiktor ("Cut-off")	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (PPV)	Bemerkungen
<b>Strukturelle MRT</b>								
1.5T, T1, Spin-Echo (SE), Volumetrie	PSP (5) vs. IPS (9)	(Barsottini 2007)	Subjektive Erweiterung III. Ventrikel: 100% vs. 33%  Antero-posteriorer Mittelhirn Diameter (mean (standard deviation, SD) in mm) 13,4 (1,7) vs. 16,6 (1,7)  Dicke der quadrigeminalen Platte (mean (SD) in mm) 2,8 (0,3) vs. 3,7 (0,3)	Nicht definiert  Nicht definiert  Nicht definiert	100 (PSP)  Aus Angaben nicht bestimmbar  Aus Angaben nicht bestimmbar	67  Aus Angaben nicht bestimmbar  Aus Angaben nicht bestimmbar		Sehr geringe Fallzahl
1.5 T, T1, T2, SE, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)  Bestimmungen von 1) Breite von mittlerem und oberem Kleinhirnstiel (MCP und SCP)	PSP (33) vs. MSA vom Parkinson-Typ (MSA-P) (19) vs. IPS (108) vs. Kontroll-Gruppe	(Quattrone 2008)	<u>MCP (mm)</u> MSA- P < PSP < IPS < KON  Signifikante Unterschiede - PSP vs. IPS, KON - MSA-P vs. IPS, KON	<u>PSP vs IPS</u> a) MCP/SCP: $\geq 2,69$ b) P/M: $\geq 4,88$ c) Magnet-resonanz-Parkinsonismus-Index (MRPI): $\geq 13,55$  <u>PSP vs MSA-P</u>	a) 78,8 b) 90,9 c) 100	a) 88,9 b) 93,5 c) 100	a) 68,4 b) 81,1 c) 100	

<p>2) Fläche Mittelhirn (M) und Pons (P) - nach Oba_Neurology_2005</p>	<p>(KON) (50)</p>		<p><u>SCP (mm)</u> PSP&lt;MSA- P&lt;IPS&lt;KON</p> <p>Signifikante Unterschiede - PSP vs. MSA-P, IPS, KON - MSA-P vs. PSP, IPS, KON</p> <p><u>P (mm<sup>2</sup>)</u> MSA- P &lt; PSP &lt; KON &lt; IPS</p> <p>Signifikante Unterschiede - PSP vs IPS, KON - MSA-P vs IPS, KON</p> <p><u>M (mm<sup>2</sup>)</u> PSP &lt; MSA-P &lt; IPS &lt; KON</p> <p>Signifikante Unterschiede - PSP vs. MSA-P, IPS, KON - MSA-P vs PSP, KON</p>	<p>a) MCP/SCP: ≥ 2,43 b) P/M: ≥ 4,62 c) MRPI: ≥12,85</p> <p><u>PSP vs. KON</u> a) MCP/SCP: ≥ 2,69 b) P/M: ≥ 4,65 c) MRPI: ≥ 13,58</p> <p>P/M = Verhältnis Fläche Pons/Mittelhirn</p> <p>MRPI = MR-Parkinsonism-Index = (P/M) * MCP/SCP</p>	<p>a) 93,9 b) 97,0 c) 100</p> <p>a) 78,8 b) 97,0 c) 100</p>	<p>a) 89,5 b) 94,7 c) 100</p> <p>a) 88,0 b) 94,0 c) 100</p>	<p>a) 93,9 b) 97,0 c) 100</p> <p>a) 81,2 b) 91,4 c) 100</p>	
--	-----------------------	--	--	--	---	---	---	--

<p>1.5 T, T1-gewichtete SE Sequenz</p> <p>Bestimmungen von</p> <p>a) antero-posterorem Mittelhirn Durchmesser (<math>D_{ms}</math>)</p> <p>b) Mittelhirn Fläche (<math>A_{ms}</math>)</p> <p>c) Pons Fläche (<math>A_{pn}</math>)</p> <p>d) Verhältnis Mittelhirn/Pons Fläche (<math>A_{ms}/A_{pn}</math>)</p> <p>e) Mittelhirnvolumen <math>V_{ms}</math></p>	<p>PSP (15) vs. MSA-P (7) vs. KON (14)</p>	<p>(Cosottini 2007)</p>	<p><u><math>D_{ms}</math></u> PSP &lt; MSA-P &lt; KON</p> <p>Signifikante Unterschiede</p> <p>- PSP vs KON</p> <p><u><math>A_{ms}</math></u> PSP &lt; MSA-P &lt; KON</p> <p>Signifikante Unterschiede</p> <p>- PSP vs MSA-P, KON</p> <p><u><math>A_{pn}</math></u> MSA-P &lt; PSP &lt; KON</p> <p>Signifikante Unterschiede</p> <p>- PSP vs. MSA-P, KON</p> <p><u><math>A(ms)/A(pn)</math></u> PSP &lt; KON &lt; MSA-P</p> <p>Signifikante Unterschiede</p> <p>- PSP vs. MSA-P, KON</p>	<p><u>PSP vs MSA-P+KON</u></p> <p>a) <math>D_{ms}</math> 11,6 mm</p> <p>b) <math>A_{ms}</math> 122 mm<sup>2</sup></p> <p>c) <math>A_{pn}</math> 504 mm<sup>2</sup></p> <p>d) <math>A(ms)/A(pn)</math> 0,22</p> <p>e) <math>V_m</math> 4,30 cm<sup>3</sup></p> <p><u>PSP vs MSA-P</u></p> <p>a) <math>D_{ms}</math> 11,6 mm</p> <p>b) <math>A_{ms}</math> 107 mm<sup>2</sup></p> <p>c) <math>A_{pn}</math> 420 mm<sup>2</sup></p> <p>d) <math>A(ms)/A(pn)</math> 0,26</p> <p>e) <math>V_m</math> 4,39 cm<sup>3</sup></p>	<p><u>PSP vs MSA-P+KON</u></p> <p>a) 60,0</p> <p>b) 100,0</p> <p>c) 73,3</p> <p>d) 86,7</p> <p>e) 86,7</p> <p><u>PSP vs MSA-P</u></p> <p><u>P</u></p> <p>a) 60,0</p> <p>b) 86,7</p> <p>c) 100,0</p> <p>d) 100,0</p> <p>e) 86,7</p>	<p><u>PSP vs MSA-P+KON</u></p> <p>a) 95,7</p> <p>b) 90,5</p> <p>c) 61,9</p> <p>d) 100,0</p> <p>e) 76,2</p> <p><u>PSP vs MSA-P</u></p> <p><u>P</u></p> <p>a) 85,7</p> <p>b) 100,0</p> <p>c) 85,7</p> <p>d) 100,0</p> <p>e) 71,4</p>		
--	--	-------------------------	---	---	--	--	--	--



			$V_{ms}$ PSP < MSA-P < KON Signifikante Unterschiede - PSP vs. KON					
Vergleich 1.5T MRT (T2- ge- wichtete Fast Spin Echo (FSE) Se- quenzen) und (18F)- Fluorodeoxyglukose (FDG) Positronen- Emissions-Tomogra- phie ( $^{18}F$ -FDG PET)  MRT Untersuchung auf 3 putaminale und 6 infratentori- elle Veränderungen „typisch“ für die Diagnose MSA  Radiologische Diagnose MSA-P: $\geq 2$ putami- nale Veränderun- gen MSA vom zerebellä- ren Typ (MSA-C): $\geq$ 3 infratentorielle	MSA-P (24) vs. IPS (8)	(Kwon, 2008)	<u>Visuelle MRT Ana-                  lyse</u>  <u>bei klinischer MSA-P</u> MSA-P: 12 (50%) MSA-C: 5 (20,8%) MSA-P+C: 2 (8,3%) IPS: 5 (20,8%)  <u>Bei klinischem IPS</u> IPS: 8 (100%)	nicht untersucht	<u>MSA-P vs. IPS</u>  putaminale Zeichen: 58,3  putaminale und infraten- torielle Zei- chen: 79,2	<u>MSA-P vs. IPS</u>  putaminale Zeichen: 100  putaminale und infraten- torielle Zei- chen: 100	68,8	Patienten $\leq 5$ Jahre erkrankt, klinisches Follow-up bei 8 MSA-P Patien- ten über $3,6 \pm$ 0,8 Jahre

<p>1.5 T, T1, FLASH-3 D Sequenz, SE</p> <p>Bestimmungen von 1) Breite von mittlerem und oberem Kleinhirnstiel (MCP und SCP) 2) Fläche Mittelhirn (M) und Pons (P) – nach (Oba 2005) und somit analog zu (Quattrone 2008)</p>	<p>PSP (22) vs. MSA-P (26) vs. IPS (75)</p>	<p>(Hussl, 2010)</p>	<p><u>M/P-ratio (mean)</u> PSP &lt; IPS &lt; MSA-P</p> <p><u>MRPI (mean)</u> PSP &gt; IPS &gt; MSA-P</p> <p>M/P-ratio (mean) und MRPI (mean): Signifikante Unterschiede für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PSP vs. MSA-P</li> <li>- PSP vs. IPS</li> <li>- MSA-P vs. IPS</li> </ul> <p><u>Abnormal M/P-ratio (%) [<math>&lt;0,18</math>]</u> PSP: 14 (63,6%) IPS: 4 (5,3%) MSA-P: 4 (15,4%)</p> <p><u>Abnormal MRPI (%) [<math>\geq 14,38</math>]</u> PSP: 18 (81,8%) IPS: 18 (24,0%) MSA-P: 2 (7,7%)</p> <p>M/P-ratio (%) und MRPI (%): Signifikante Unterschiede für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PSP vs. MSA-P</li> <li>- PSP vs. IPS</li> </ul> <p>not applicable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MSA-P vs. IPS</li> </ul>	<p>nicht untersucht, da deutliche Überlappungen für m/p-ratio und MRPI</p> <p>M/P = Verhältnis Fläche Mittelhirn/Pons</p> <p>MRPI = (P/M) * (MCP/SCP)</p>	<p><u>M/P-ratio (%)</u></p> <p>PSP vs. IPS: 63,6 PSP vs. MSA-P: 63,6</p> <p><u>Abnormal MRPI (%)</u></p> <p>PSP vs. IPS: 81,8 PSP vs. MSA-P: 81,86</p>	<p><u>M/P-ratio (%)</u></p> <p>PSP vs. IPS: 94,7 PSP vs. MSA-P: 84,6</p> <p><u>Abnormal MRPI (%)</u></p> <p>PSP vs. IPS: 76,0 PSP vs. MSA-P: 92,3</p>	<p><u>M/P-ratio (%)</u></p> <p>PSP vs. IPS: 77,8 PSP vs. MSA-P: 77,8</p> <p><u>Abnormal MRPI (%)</u></p> <p>PSP vs. IPS: 50,0 PSP vs. MSA-P: 90,0</p>	<p>Klinische Verlaufskontrolle <math>\geq</math> 2 J.</p> <p>Im Gegensatz zu Quattrone (Quattrone 2008) keine komplette Trennung der PSP von MSA-P oder MSA-P plus IPS 3</p>
--	---	----------------------	---	---	--	---	---	--

<p>1T (n=66), 1.5T (n=44), kein Standardprotokoll, Anwendung von T1 SE, T2 Turbo SE, T2 Flair, PD</p> <p>Prospektive 3-Jahres Follow-up Studie: Untersuchung des diagnostischen Wertes (als AUC) der MRT „at baseline“ (Nachweis einzelner und kombinierter atypischen Parkinson-Syndrom (APS)-typischer Veränderungen) und im Vergleich zur klinischen Differenzialdiagnose (DD) IPS vs. APS unter Berücksichtigung des Grades der Sicherheit in der klinischen Diagnose „at baseline“ und der klinischen Diagnoseüberprüfung nach Verlaufsbeobachtung von 3 Jahren</p>	<p>IPS (43) vs APS (57) -APS: MSA (27), PSP (7), Demenz vom Lewy Körper-Typ (DLB) (1), kortikobasale Degeneration (CBD) (1), vaskuläres Parkinson Syndrom (PS) (21)</p>	<p>(Meijer 2012)</p>	<p><u>Alle Patienten</u> a) Geringerer Wert der MRT (AUC 0,74) für DLB als klinische Diagnose nach 3-Jahres Verlaufsbeobachtung (AUC 0,80) b) Keine bessere DD durch kombinierte Bewertung von MRT und Diagnose nach 3 Jahren (AUC 0,80) gegenüber der alleinigen klinischen Diagnose (AUC 0,80)  <u>Klinisch unsichere Fälle „at baseline“</u> c) Verbesserung der DD durch kombinierte Bewertung von MRT und Diagnose nach 3 Jahren (AUC 0,81 gegenüber der alleinigen klinischen Diagnose (AUC 0,67)</p> <p>Entscheidende MRT Parameter: Atrophie Putamen und Cerebellum</p>	<p>nicht bestimmt</p>	<p><u>Klinisch unsichere Fälle „at baseline“</u>  <u>AUC</u> Nur Klinik: 59 Klinik+MRT: 68  <u>Atrophie Putamen</u> 59  <u>Atrophie Cerebellum</u> 59  <u>MSA oder PSP</u> Geringe Sensitivität einzelner oder kombinierter Veränderungen</p>	<p><u>Klinisch unsichere Fälle „at baseline“</u>  <u>AUC</u> Nur Klinik: 75 Klinik+MRT: 86  <u>Atrophie Putamen</u> 86  <u>Atrophie Cerebellum</u> 100  <u>MSA:</u> Atrophie und Signalveränderungen im Pons und Putamen: 85–100  <u>PSP</u> Mittelhirnatrophie: 95–100</p>	<p><u>MSA</u> 100 für einzelne Parameter  <u>PSP</u> 100 für einzelne Parameter</p>	<p>Einzigste prospektive longitudinale Studie</p> <p>Klinisches Follow-up</p> <p>Kein MRT Follow-up</p> <p>Nicht untersucht, ob eine MRT nach 3 Jahren die Sensitivität oder Spezifität der Diagnose erhöhen würde</p>
--	---	----------------------	---	-----------------------	---	---	---	--

Technik	Vergleich (n)	Literatur	Ergebnis	Bester diagnostischer Prädiktor ("Cut-off")	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Bemerkungen
<b>DWI/DTI (alle 1.5T MRTs)</b>							
DWI (mittlere Diffusivität = MD), DTI (Fraktionale Anisotropie = FA) innerhalb einer Region of interest (ROI) 1. Diameter oberer Kleinhirnstiel (SCP) 2. Diameter mittlerer Kleinhirnstiel (MCP) 3. Diameter Pons	MSA (P+C) (17) vs. PSP (17) vs. IPS (12) vs. (KON (12)	(Blain 2006)	<u>DTI (FA) MCP</u> MSA < PSP, IPS, KON  <u>DWI (MD) MCP+Pons</u> MSA > PSP, IPS, KON  <u>DTI (FA) SCP</u> PSP < IPS  <u>DWI (MD) SCP</u> PSP > MSA, IPS, KON  <u>MSA</u> MD und FA Veränderungen in MCP und Pons korrelieren mit Atrophie  <u>PSP</u> MD Veränderungen in SCP korrelieren mit Atrophie	MD in MCP > 8,2 x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	100 (nur MSA-C)	100 MSA vs. PSP, IPS, KON	Nur Korrelation von DWI (MD) MCP+PONS und DTI (FA) SCP mit Krankheitsdauer und Krankheitsstadium (verschiedene Scores)
DWI: (apparent diffusion coefficient) ADC und mittlere ADC als regionaler Diffusions Tensor	MSA-P (15) vs. IPS (20) vs. KON (11)	(Seppi 2006)	<u>ADC (Trace(D))</u>  a) Putamen gesamt, anteriorer und poste-	gesamtes Putamen 0,80x10 <sup>7</sup>	93 (MSA-P)	100 (MSA vs. IPS,	Klinisches Follow-up ≥ 2 Jahre

Trace (rTrace(D)) gemessen innerhalb einer ROI			<p>riorer Teil MSA-P &gt; IPS, KON</p> <p>b) MSA-P: Werte posteriores &gt; anteriores Putamen (nicht in IPS und KON)</p>	$^3 \text{ mm}^2/\text{s}$  posteriores Putamen $0,80 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$	100 (MSA-P)	KON)  100 (MSA vs. IPS, KON)	Nur Korrelation für Krankheitsdauer und UPDRS III für Trace (D) im gesamten und posterioren Putamen bei MSA-P
DWI: mittlere ADC (gemessen in den 3 orthogonalen Richtungen) innerhalb einer ROI (Regional apparent diffusion coefficients, rADC)	MSA-P (16) vs. PSP (16) vs. IPS (16) vs. KON (15)	(Nicoletti 2006)	<p><u>ADC</u> MCP: MSA-P &gt; PSP, IPS, KON</p> <p>Putamen: MSA-P &gt; IPS, KON</p>	<p>MCP ADC &gt; <math>0,875 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}</math></p> <p>Putaminale ADC &gt; <math>0,953 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}</math></p>	100 (MSA-P)  100 (MSA-P)	100 (MSA-P vs. PSP, IPS, KON)  100 (MSA-P vs. IPS, KON)	Keine Korrelation der MCP rADC Werte mit Erkrankungsalter, Hoehn & Yahr Skala (H&Y), UPDRS für MSA-P, PSP, IPS
Vergleich DWI (a) und Metaiodbenzylguanidin (MIBG) Szintigrafie (b) a) ADC und mittlere ADC (Trace (D)) b) Herz/ Mediastinum (H/M) Ratio	MSA-P (9) vs. IPS (9) vs. KON (16)	(Kollensperger 2007)	<p><u>ADC</u> Putamen: MSA-P &gt; IPS, KON</p> <p><u>H/M-Ratio</u> IPS &lt; KON (Überlappung IPS und MSA-P)</p>	Putaminale ADC > $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	100 ADC (MSA-P)  55,6 H/M Ratio (MSA-P)	100 ADC (MSA-P vs. IPS, KON)  88,8 H/M Ratio (MSA-P vs. IPS)	

DWI: ADC (Trace (D) innerhalb einer ROI)	MSA-P (9) vs. MSA-C (12) vs. KON (11)	(Pellecchia 2009)	<u>ADC (Trace (D))</u>  Gesamtes und vorderes Putamen: MSA-P > MSA-C, KON  Hinteres Putamen: MSA-P > KON  MCP und Cerebellum: MSA-C > MSA-P, KON  Pons MSA-C > KON  Posteriores >anteriores Putamen MSA-P, MSA-C (nicht IPS, KON)			100 für MCP (MSA-C vs. KON)	Korrelation von Krankheitsdauer und ADC in a) MCP und cerebellum bei MSA-C b) Pons in MSA-P  Korrelation von UPDRS und Unified Multiple System Atrophy Rating und ADC im gesamten und im posterioren Putamen bei MSA-P
--	---------------------------------------	-------------------	--	--	--	-----------------------------	--

<p>DWI: mittlere ADC (ADC<sub>ave</sub>) innerhalb einer ROI</p>	<p>PSP-RS (10) vs. CBS (7) vs. IPS (13) vs. KON (9)</p>	<p>(Rizzo 2008)</p>	<p><u>ADC:</u>  <u>Putamen:</u> CBS &gt; IPS, KON PSP &gt; IPS, KON Kein Unterschied zwischen CBD und PSP  <u>SCP:</u> PSP&gt;IPS Sensitivität 90% Spezifität 85%  <u>Hemisphäre</u> CBS &gt; IPS CBS &gt; PSP  <u>Symmetrie der Hemisphären</u> CBS vs. IPS, PSP, KON</p>	<p>putaminale ADC &gt; 0,745x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (CBS)  putaminale ADC &gt; 0,735x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (PSP)  SCP ADC &gt; 0,815x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s  ADC höher bewertete Hemisphäre &gt; 0,925x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s  &gt; 0,895x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s  Ratio &lt; 0,981 Ratio &lt; 0,9795</p>	<p>86 (CBS)  80 (PSP)  90 (PSP)  86 (CBS vs IPS)  100 (CBS)  100 (CBS)  100 (CBS)</p>	<p>92 (CBS vs. IPS)  77 (PSP vs. IPS)  85 (PSP vs. IPS)  85 (CBS vs. IPS) 90 (CBS vs. PSP) 62 (CBS vs. IPS) 90 (CBS vs. PSP)  100 (CBS vs. PSP) 100 (CBS vs. IPS)</p>	
--	---	---------------------	--	---	---	---	--

Zusammengefasst sind abnorme Befunde in der strukturellen MRT, insbesondere unter Zuhilfenahme planimetrischer Bestimmungen, Messwertquotienten und der Bewertung von kombinierten putaminale und infratentoriellen Veränderungen oft hoch spezifisch für das Vorliegen eines bestimmten atypischen Parkinson-Syndroms und erhöhen damit die diagnostische Sicherheit erheblich. Allerdings ist die Sensitivität oft auch nach einigen Jahren Krankheitsdauer gering, so dass das Fehlen abnormer Befunde ein atypisches Parkinson-Syndrom nicht ausschließen kann. Bei atypischen Parkinson-Syndromen zeigen die diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI, DTI) oft schon recht früh im Krankheitsverlauf und bei noch normalem strukturellem Bild in der T1- und T2-Gewichtung MRT-Abnormalitäten.

## Evidenzangaben

### Strukturelle MRT (1.5 T, T1- und T2-Wichtungen)

- Die MRT beim IPS ist in der Regel unauffällig (2++).
- In leistungsstärkeren Magnetresonanz (MR)-Tomografen (3T) wurden in ersten Studien bei Patienten mit IPS vermutlich Eisen-assoziierte Veränderungen in der Substantia nigra beschrieben, die jedoch noch reproduziert werden müssen und klinisch bislang nicht anwendbar sind (3).
- Eine dorsolateral-betonte putaminale Atrophie findet sich in 50 – 70% bei der MSA-P und PSP und ermöglicht die Abgrenzung gegen ein IPS (2+). Ein hyperintenser putaminaler Randsaum in der T2-Gewichtung ist häufiger bei der MSA-P zu sehen, kann aber auch bei der PSP oder dem IPS auftreten (2++). Eine zusätzlich zur Atrophie im Putamen sichtbare (T2)-Hypointensität kann die Abgrenzung der MSA-P gegen die PSP erleichtern (2+).
- Eine infratentorielle Atrophie des Cerebellums, der mittleren Kleinhirnstiele und des Pons sowie kreuzförmige Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung im Pons weisen eher auf eine MSA-C hin (2+), sind aber nicht spezifisch, da sie auch bei der MSA-P häufig vorkommen (2+).
- Ein Mittelhirndurchmesser von  $\leq 14$ mm ist relativ spezifisch (2+), ein Durchmesser von  $\leq 12$  mm ist hoch spezifisch, aber wenig sensitiv für die Abgrenzung der PSP zum IPS (2++). Die Messung der Mittelhirn-Fläche weist reproduzierbar, sensitiv und akkurat eine Atrophie des Mittelhirns bei Patienten mit PSP nach (2+). Die Abgrenzung der PSP zum IPS kann durch die Bestimmung des Verhältnisses der Mittelhirn/Pons-Fläche in  $> 90\%$  getroffen werden (2+). Die Bestimmung des MR-Parkinsonismus-Index  $[(P/M) * (MCP/ SCP)]$  kann in  $> 90\%$  PSP von MSA-P Patienten trennen (2+).
- Typisch für die kortikobasale Degeneration (CBD) ist eine asymmetrische, kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite ausgeprägte frontoparietale kortikale Atrophie (2+).
- Bei klinischer Unsicherheit, nicht bei klinisch sicherer Diagnose, verbessert die MRT die Differenzialdiagnose von IPS und atypischen Parkinson-Syndromen. Eine Atrophie und Signalveränderung im Putamen und Pons sind relativ spezifisch für eine MSA, eine Atrophie im Mittelhirn relativ spezifisch für eine PSP (2+).

### DWI/DTI

- Analog zu den Veränderungen in der strukturellen MRT ist die Diffusivität bei der MSA-P supratentoriell im Bereich des Putamen (2++), bei der MSA-C infratentoriell im Bereich des Cerebellums und des Pons betont (2+). Es bestehen jedoch große Überlappungen der DWI-Auffälligkeiten (2+).
- Bei der MSA-P ist die gesamte und insbesondere die posteriore putaminale Diffusivität erhöht (2++), korreliert mit der putaminalen Atrophie (2+), ist aber häufig auch ohne morphologische Atrophiezeichen vorhanden (2+) und kann ab einem bestimmten „cut-off“ eine Abgrenzung auf individueller Basis zu Patienten mit einem IPS oder zu Gesunden ermöglichen (2++).



- Die Bestimmung der putaminalen Diffusivität ist zur Abgrenzung der MSA-P vom IPS der Iodbenzamid (IBZM)- und Metaiodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigrafie überlegen (2+).
- Bei der MSA-P ist die FA im mittleren Kleinhirnstiel reduziert und die Diffusivität dort erhöht (2+). Die erhöhte Diffusivität kann ab einem bestimmten „cut-off“ auf individueller Basis eine Abgrenzung der MSA-P von der PSP, dem IPS oder einem Gesunden ermöglichen (2+).
- Bei der PSP ist, wie bei der MSA-P, die Diffusivität im Putamen häufig erhöht (2++). Eine in > 90% der Fälle erhöhte Diffusivität der oberen Kleinhirnstiele kann jedoch eine Abgrenzung gegen die MSA-P und gegen das IPS auf individueller Basis ermöglichen (2+).
- Eine Studie zur CBD weist passend zur hemispheriellen Atrophie eine asymmetrisch erhöhte Diffusivität der Hemisphären auf, die ab einem bestimmten Schwellenwert möglicherweise die Abgrenzung zur PSP und dem IPS ermöglicht (2+).

Tab. 19 gibt einen Überblick über MRT-Befunde, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können. Aufgeführt sind MRT-Befunde, die in mindestens zwei gleichartigen Studien gefunden wurden (Ausnahme: Studie zur Diffusivität des mittleren Kleinhirnstiels. Darstellung nach (Mahlknecht 2010) unter Einschluss weiterer drei Studien).

**Tab. 19** Methodische Bewertung diagnostischer MRT-Studien.

MRT-Befund	IPS	MSA-P	PSP	Anzahl Studien Gesamt (n)	Anzahl Studien nach 2006 (n)	Literatur
<b>strukturelle craniale MRT (cMRT)</b>						
Normal	++	-	-	6	1	(Barsottini 2007, Bhattacharya 2002, Kraft 1999, Schocke 2002, Schrag 1998, Yekhlef 2003)
Atrophie Putamen	-	++	++	7	1	(Bhattacharya 2002, Kraft 1999, Kwon 2008, Meijer 2012, Nicoletti 2006, Schocke 2002, Schrag 1998, Yekhlef 2003)
Hyperintenser Randsaum Putamen	+	++	+	10	1	(Bhattacharya 2002, Kraft 1999, Kwon 2008, Meijer 2012, Nicoletti 2006, Oba 2005, Schocke 2002, Schrag 1998, Yekhlef 2003)
Hypointensität Putamen	-	++	-	8	1	(Bhattacharya 2002, Kraft 1999, Kwon 2008, Meijer 2012, Nicoletti 2006, Schocke 2002, Schrag 1998, Yekhlef 2003)
Atrophie Pons und Kleinhirnwurm	-	++	+	5	1	(Kwon 2008, Meijer 2012, Nicoletti 2006, Schrag 1998, Watanabe 2002, Yekhlef 2003)
Signalaletteration Pons oder MCP inkl. "hot cross bun" Zeichen	-	++	-	4	1	(Kwon 2008, Meijer 2012, Nicoletti 2006, Schrag 1998, Watanabe 2002)
Atrophie Mesencephalon (inkl. indirekte Zeichen)	- (+)*	-	++	6	1	(Barsottini 2007, Meijer 2012, Nicoletti 2006, Paviour 2005, Righini 2004, Schrag 2000, Yekhlef 2003)

<b>MR-Planimetrie</b>						
Anteroposterior Mesencephalon Diameter reduziert	-	+	++	4	1	(Barsottini 2007, Righini 2004, Schrag 2000, Warmuth-Metz 2001)
Ratio Mesencephalon/Pons reduziert	-	+	+++	4	2	(Cosottini 2007, Hussl 2010, Oba 2005, Quattrone 2008)
Abnormer MRPI (> 15 bei PSP)	+	-	+++	2	2	(Hussl 2010, Quattrone 2008)
<b>DWI/DTI</b>						
Erhöhte putaminale Diffusivität	-	+++	++	9	5	(Kollensperger 2007, Rizzo 2008, Schocke 2002, Schocke 2004, Seppi 2004, Seppi 2003, Seppi 2006, Seppi 2006)
Erhöhte Diffusivität des oberen Kleinhirnstiels	-	-	+++	3	3	(Blain 2006, Nicoletti 2006, Rizzo 2008)
Erhöhte Diffusivität des mittleren Kleinhirnstiels	-	+++	-	1	1	(Nicoletti 2006)

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die Frage „Wie effektiv ist die Magnetresonanztomografie (MRT) gegenüber der Beurteilung des klinischen Langzeitverlaufes hinsichtlich der akkuraten Diagnosestellung bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom?“ kann aus der vorliegenden Datenlage nicht konkret beantwortet werden. Es liegen keine prospektiven Vergleichsstudien vor, die die Inzidenz oder Prävalenz bzw. Sensitivität und Spezifität abnormer MRT- und klinischer Befunde (sog. „Red flags“) im zeitlichen Verlauf vergleichen und/oder die Diagnose pathologisch absichern. Es liegt überhaupt nur eine prospektive, longitudinale Vergleichsstudie einer MRT- und klinisch basierten Diagnosestellung vor (Meijer 2012). Diese zeigt, dass die initiale strukturelle MRT bei der Differenzialdiagnose eines idiopathischen gegen ein atypisches Parkinson-Syndrom bei klinisch sicherer Diagnose nur wenig bis gar nicht, bei klinisch unsicherer Diagnose jedoch hilfreich ist und somit einen relevanten diagnostischen Mehrwert darstellt. Es finden sich in dieser Studie, aber auch in zahlreichen Querschnittsuntersuchungen Hinweise, dass eine Atrophie oder auch Signalveränderungen im Putamen oder Cerebellum ein atypisches Parkinson-Syndrom anzeigen. Die diffusionsgewichtete MRT zeigt darüber hinaus auch früh im Krankheitsverlauf bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen, insbesondere der MSA-P, Auffälligkeiten und erleichtert damit die klinische Diagnosestellung. Mit welcher Sensitivität und Spezifität dies im zeitlichen Verlauf gegenüber einem erfahrenen Kliniker möglich ist, ist nicht ausreichend untersucht.

Die Datenlage zur MSA-P ist besser als die zur MSA-C. Studien zur PSP untersuchen meistens die Richardson-Variante (PSP-RS), die im Gegensatz zur Parkinson-Variante (PSP-P) klinisch deutlich weniger diagnostische Probleme bereitet. Die Datenlage zur CBD ist limitiert.

Die in dieser Bewertung berücksichtigten Studien sind überwiegend kleinere Fall-Kontrollstudien, die in der Regel deutlich weniger als 20 Patienten je Erkrankungsbild einschlossen. Das Studiendesign beinhaltete regelhaft eine für die klinische Diagnose verblindete, radiologische Auswertung. Ein Nachteil aller verwendeten Studien ist, dass als Referenz die klinische, nach Konsensuskriterien getroffene Diagnose herangezogen wurde. Dies bedingt eine nicht unerhebliche Fehlerquelle, da selbst unter Spezialisten eine Fehldiagnose von ca. 15% bei der klinischen Diagnose verschiedener neurodegenerativer Parkinson-Syndrome anzunehmen ist (Hughes 2002), welche in Frühstadien des Parkinson-Syndroms nach verschiedenen Studien bis zu 24% betragen kann (Mahlknecht, 2010). Eine neuropathologische Diagnosesicherung war nur in Einzelfällen zu finden. Für die Klassifikation der Empfehlungen konnten nur Studien und Methoden der Evidenzklasse 2++ (hochqualifizierter Review von Fall-Kontroll-Studien) und 2+ (gute Fall-Kontrollstudien mit geringem Risiko einer Fehlinterpretation („confound“), einer Verzerrung („bias“) oder eines Zufalls („chance“) und mittlerer Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung) herangezogen werden. Entsprechend liegt jeweils eine Empfehlung der Klasse B oder 0 vor. Als relativ neues Verfahren kann die diffusionsgewichtete MRT- die Differenzialdiagnostik bei Parkinson-Syndromen im Praxisalltag verbessern, da insbesondere für putaminale Veränderungen inzwischen zahlreiche und im Wesentlichen konsistente Studienergebnisse vorliegen, die Diffusivität bei MSA und PSP möglicherweise schon früh im Krankheitsverlauf verändert ist und die Sequenzen an herkömmlichen MRT-Geräten innerhalb weniger Minuten ohne Risiko für den Patienten und mit geringem ökonomischen Aufwand akquiriert werden können. Weitere Studien mit mehr Patienten in früheren Stadien und Korrelation von strukturellen und diffusionsgewichteten MRT-Bildern mit histopathologischen Befunden sind notwendig, um die Wertigkeit der Methode zur Differenzialdiagnose auf individueller Basis sicherer beurteilen zu können.

Obwohl die Fragestellung aus oben genannten Gründen nicht konkret beantwortet werden kann, empfiehlt sich bei klinischer diagnostischer Unsicherheit die Durchführung einer strukturellen MRT mit pla-

nimetrischen Messungen und diffusionsgewichteten Sequenzen. Typische pathologische Befunde oder Befundkonstellationen können die Diagnosestellung erleichtern und verbessern bei Unsicherheit in der klinischen Diagnose die diagnostische Sicherheit relevant. Eine unauffällige MRT schließt jedoch insbesondere in der Frühphase der Erkrankung ein atypisches Parkinson-Syndrom nicht aus. Bei divergierender klinischer und MRT-gestützter Diagnose sollte die klinische Einschätzung weiterhin führend sein.

**Empfehlung 4:**

Zum Ausschluss symptomatischer Ursachen bei der Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms sollte eine zerebrale Bildgebung (craniale Computertomographie (cCT) oder cranialen MRT (cMRT)) durchgeführt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 5:**

Die konventionelle strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) kann unter Einschluss planimetrischer Verfahren oder diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI/DTI) zur Differenzialdiagnose neurodegenerativer Parkinson-Syndrome (atypisch/idiopathisch) eingesetzt werden.

**0 (2++)**

**2.3.6 Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG4b)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Jan Kassubek

**Fragestellung**

Computerbasierte Auswerteverfahren von Magnetresonanztomographie (MRT)-Datensätzen stehen heutzutage weitverbreitet zur Verfügung und werden, auch wenn eine international gültige Standardisierung noch nicht existiert, zunehmend bei neurologischen Erkrankungen eingesetzt und hinsichtlich ihres Potentials als Neuroimaging-basierter Surrogatmarker untersucht. Die Magnetresonanztomographie (MRV) ist hierbei eine Methode, die entweder planimetrisch oder als region of interest (ROI)-basierte Technik an strukturellen 3D-MRT-Datensätzen auf Einzelfallniveau spezifische definierte Areale hinsichtlich ihres absoluten Volumens beschreibt und so auch bei Patienten mit Parkinson-Syndromen eingesetzt werden kann. Zu unterscheiden ist sie zum einen von anderen Analyseverfahren von T1-gewichteten strukturellen MRT-Datensätzen wie der Morphometrie (am häufigsten verwendeter Ansatz: Voxel-basierte Morphometrie), welche nur auf Gruppenniveau ausreichend validiert ist und daher in der klinischen Einzelfalldiagnose nicht verwendet werden kann, sowie von anderen Computerbasierten MRT-Verfahren wie den unterschiedlichen Techniken der Auswertung von diffusionsgewichteten Datensätzen (Diffusion-Tensor-Imaging, ADC-Mapping), welche bei Parkinson-Syndromen Anwendung gefunden haben, hier aber nicht bewertet wurden. Wie ist der Wert von MRV im Vergleich zu klinischen Kontrolluntersuchungen bei der Genauigkeit der Diagnosestellung von Parkinson-Syndromen?

**Methodik**

Es wurden zwei systematische Reviews eingeschlossen, die beide aus derselben Arbeitsgruppe stammen (Mahlknecht 2010, Seppi 2010). Diese systematischen Reviews haben jeweils die Zielsetzung, den Stellenwert von MRT-basierten Techniken bei der Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen darzustellen; die MRV ist hierbei ein einzelner Aspekt. Zur MRV wurden hierbei 13 Studien (bei starker Überlappung der beiden Reviews) bewertet, zwei weitere MRV-Studien bezogen sich auf volumetrische Korrelate von Parkinson-assoziiierter Demenz und sind hier nicht zu berücksichtigen, zwei wie-

tere Referenzen sind ebenfalls Review-Artikel. In die 13 Studien wurde eine Gesamtzahl von 650 Patienten mit Parkinson-Syndromen eingeschlossen (287 Patienten mit IPS, 207 Patienten mit PSP, 138 Patienten mit MSA, 18 Patienten mit CBD) im Vergleich zu 259 Kontrollpersonen. Die Zielsetzung bei allen eingeschlossenen Studien war die Beurteilung des Wertes der MRV bei bereits diagnostizierten Formen von Parkinson-Syndromen. Keine der eingeschlossenen Studien hatte ein longitudinales Studiendesign.

### **Evidenzangaben**

ROI-basierte Studien der Basalganglien, infratentorieller Gehirnareale oder unterschiedlicher Gehirnlappen differenzierten nicht zwischen IPS und Kontrollen. Hingegen zeigten die anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndrome volumetrische Veränderungen, so eine Atrophie des Mittelhirns und des superioren cerebellären Pedunkels bei der PSP und eine Atrophie des Pons und des mittleren cerebellären Pedunkels bei der MSA; der MR-Parkinsonismus-Index (MRPI) kombiniert rechnerisch die entsprechenden Volumina (Quattrone 2008). Als weitere Unterscheidungsmuster zwischen den anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen zeigten sich mittels MRV in einzelnen Studien signifikante Reduktionen spezieller ROI, wie bei der PSP des gesamten Gehirnvolumens, des Striatums, des Hirnstamms mit Betonung des Mittelhirns und des Frontallappens, bei der MSA des Striatums, des Hirnstamms und des Cerebellums.

Die systematischen Reviews (Mahlknecht 2010, Seppi 2010) (2++) und alle in ihnen zum Thema MRV enthaltenen Studien verglichen nicht den (prospektiven) Wert der MRV mit einer klinischen Diagnosestellung, sondern beurteilten den potentiellen Wert von Mustern volumetrischer Veränderungen bei gegebener klinischer Diagnosestellung von unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen, teilweise im direkten Vergleich untereinander, teilweise im Vergleich zu Kontrollen. Es wurden keine Studien eingeschlossen, bei denen nach Durchführung der MRV die klinische Diagnose in der klinischen Langzeit-Verlaufsuntersuchung reevaluiert wurde. Aufgrund dieses Studiendesigns tragen die in den einzelnen Studien berichteten Sensitivitäten und Spezifitäten zur Beurteilung des Evidenzgrades der Schlüsselfrage nicht bei.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die Studienlage zur MRV bei Parkinson-Syndromen umfasst Querschnitts-Studien mit teilweise unterschiedlichen volumetrischen und planimetrischen Techniken, die MRT-Datensätze von Patienten mit einer klinisch determinierten Diagnose eines Parkinson-Syndroms untersuchten. Zwar wurden für neurodegenerative Parkinson-Syndrome wie PSP, MSA, CBD volumetrische Veränderungsmuster definiert, diese sind aber hinsichtlich ihres Wertes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Relation zur klinischen Beurteilung und als Parameter im Verlauf nicht evaluiert. Es existiert keine dafür notwendige prospektive longitudinale Studie mit Vergleich zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung, zudem wurden keine Studien mit anderen klinisch relevanten Vergleichskollektiven (z.B. Patienten mit essentiellen Tremor, subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie) durchgeführt. Eine Beurteilung der Effektivität der MRV bei der korrekten Diagnosebestimmung von Parkinson-Syndromen ist daher aktuell nicht möglich. Im Rahmen von kontrollierten Studien ist ein Einsatz der MRV bei neurodegenerativen Parkinson-Syndromen mit untersuchtem Atrophiemuster grundsätzlich möglich, auch wenn hier die Datenlage hinsichtlich des Verlaufs sehr gering ist. Für Patienten mit IPS ist auch keine Anwendung in klinischen Studien als Surrogatmarker auf dem Boden der aktuellen Datenlage möglich. Die MRV ist hinsichtlich ihrer Effektivität im Vergleich zur klinischen Verlaufsuntersuchung in der Festlegung einer genauen Differenzialdiagnosestellung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom nicht untersucht. Die

Magnetresonanzzvolumetrie kann nicht zur exakten Diagnosefestlegung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom eingesetzt werden.

### **2.3.7 Wie effektiv ist die Magnetresonanzspektroskopie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG4c)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Thilo van Eimeren

#### **Magnetresonanzspektroskopie (MRS)**

Die protonenbasierte Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS) misst die Konzentration einzelner Metabolite innerhalb kleiner (wenige Kubikmillimeter) Volumeneinheiten des Gehirns. N-Acetylaspartat ist in der höchsten Konzentration in Neuronen und deren Ausläufern vorhanden. Creatinin gilt als ein Index für den Status des Energiestoffwechsels, Cholin markiert als Parameter den Ab- und Aufbau von Zellmembranen und Lactat dient als Index für anaerobe Glykolyse. Daher könnte dieses Verfahren sensitiv für regionale neurodegenerative Veränderungen im Zentralen Nervensystem sein. Wie effektiv ist die  $^1\text{H}$ -MRS bei der Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen [hier IPS, Multisystematrophie (MSA-P), progressive supranukleäre Blickparese (PSP)] im Vergleich zur langfristigen klinischen Verlaufsuntersuchung?

#### **Methodik**

Zwei systematische Übersichtsarbeiten der gleichen Arbeitsgruppe fassen Ergebnisse von  $^1\text{H}$ -MRS-Studien zur Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen bis Mai bzw. Dezember 2009 zusammen (Mahlknecht 2010, Seppi 2010) (2++). Die Ergebnisse wurden jeweils inhaltlich zusammengefasst. Aussagen zur diagnostischen Effektivität finden sich nicht. Eine Metaanalyse der Daten fand nicht statt.

Eine diagnostische Studie untersuchte 26 Patienten mit Parkinson-Syndrom mittels 1.5T  $^1\text{H}$ -MRS (Vasconcellos 2009) (2-). Anhand der klinischen Verdachtsdiagnose (IPS, MSA-P, PSP) wurden die Patienten in Gruppen aufgeteilt und es wurden statistisch signifikante Unterschiede bei einigen MRS-Parametern beobachtet. Allerdings wurde die Effektivität der Methode weder im Vergleich zur aktuellen Verdachtsdiagnose, noch im Vergleich zu einer langfristigen klinischen Verlaufsuntersuchung untersucht.

#### **Evidenzangaben**

Die beiden Übersichtsarbeiten kamen zu dem Schluss, dass die Methode bezüglich der Differenzierung von Parkinson-Syndromen zu widersprüchlichen Ergebnissen führt (Mahlknecht 2010, Seppi 2010) (2++). Die diagnostische Studie erlaubt keine Aussage bezüglich der hier zu beantwortenden Frage (Vasconcellos 2009) (2-) aufgrund methodischer Mängel.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die  $^1\text{H}$ -MRS (bei 1.5T) führte bezüglich der Differenzierung von Parkinson-Syndromen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Selbst Studien, die einen signifikanten Unterschied einzelner Messgrößen zwischen klinisch definierten Gruppen beschreiben, machten keine Angaben zur diagnostischen Effektivität. Außerdem fehlt der Vergleich zu einer langfristigen klinischen Verlaufsuntersuchung.

### 2.3.8 Wie effektiv ist die Positronen-Emissions-Tomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (DIAG6)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf

#### Fragestellung

Mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) können spezifische Hirnfunktionen *in vivo* dargestellt und quantifiziert werden. Das am häufigsten eingesetzte Radioisotop ist 18-Fluor, welches an Trägermoleküle wie Dihydroxyphenylalanin (Fluro-Dopa), Desmethoxy-Fallyprid oder Deoxyglucose (FDG) gebunden wird. Auf diese Weise können die Integrität der präsynaptischen dopaminergen Neurone (Fluro-Dopa), die Dopamin-D2-Rezeptordichte (F-Desmethoxy-Fallyprid) sowie der cerebrale Energiestoffwechsel (FDG) bestimmt werden. Ist es empfehlenswert, die cerebrale PET zur frühen Differenzialdiagnose bei Patienten mit klinisch evidentem Parkinson-Syndrom einzusetzen?

#### Methodik

Sieben Studien (Burn 1994, Eckert 2005, Eidelberg 1995, Juh 2004, Sawle 1994, Schreckenberger 2004, Tang 2010) untersuchten die diagnostische Wertigkeit von PET in der frühen Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms (IPS und atypische Parkinson-Syndrome).

Eine Studie (Schreckenberger, 2004) (2++) setzte 18F-Desmethoxy-Fallyprid-PET bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen (n=19) und IPS (n=16) versus gesunde Kontrollen (n=16) ein. Bei einem Schwellenwert von 2,495 der D2-Rezeptorbindung im Nucleus caudatus fanden sich eine Sensitivität von 74%, eine Spezifität von 100% und ein positiver bzw. negativer prädiktiver Wert von 100% bzw. 76% für die Diagnose eines atypischen Parkinson-Syndroms.

Eine andere Studie (Juh 2004) (2+) untersuchte Patienten mit IPS (n=8), Multisystematrophie (MSA, n=9) und progressiver supranukleärer Blickparese (PSP, n=7) sowie gesunde Kontrollen (n=22) mittels Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) und Statistical Parametric Mapping. Die Autoren fanden eine Sensitivität/Spezifität von 75%/100% für die Diagnose IPS, 100%/87% für die Diagnose MSA und 86%/94% für die Diagnose PSP.

Eine weitere (Eidelberg 1995) (2+) setzte FDG-PET bei Patienten mit IPS (n=15), atypischem Parkinson-Syndrom (n=9) sowie gesunden Kontrollen (n=15) ein. Dabei wurden 74% der Studienteilnehmer anhand der PET korrekt den Diagnosekategorien zugeordnet. Unter Anwendung eines automatisierten Auswerteverfahrens (metabolic covariance pattern) konnte die diagnostische Trennschärfe der PET auf 95% gesteigert werden (2+).

Die Studie von Eckert et al. (Eckert 2005) (2++) untersuchte die diagnostische Wertigkeit von FDG-PET für die Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms bei 135 Patienten. Die klinische Diagnose wurde zwei Jahre nach Durchführung der PET von erfahrenen Klinikern erhoben. Die korrekte Vorhersage der Diagnose anhand der initialen PET gelang bei Software-unterstützter automatisierter Auswertung der Bilder in insgesamt 92,4% der Fälle (97,7% IPS-Frühstadium, 91,6% IPS-Spätstadium, 96% MSA, 85% PSP, 90,1% Corticobasale Degeneration (CBD), 86,5% gesunde Kontrollen). Bei rein visueller Auswertung durch einen erfahrenen Untersucher betrug der Anteil korrekter Bild-gestützter Diagnosen 85,4% (88,4% IPS-Frühstadium, 97,2% IPS-Spätstadium, 76% MSA, 60% PSP, 90,9% CBD, 90,9% gesunde Kontrollen).



Eine weitere Studie (Tang 2010) (2++) definierte mittels automatisiert ausgewerteter FDG-PET eine bild-gestützte Diagnose bei 167 Patienten mit Parkinson-Syndrom. Die finale klinische Diagnose wurde im Mittel 2,6 Jahre später durch einen verblindeten klinischen Experten bestimmt. Die initiale PET sagte dabei die Diagnose IPS mit 84% Sensitivität, 97% Spezifität, 98% positivem prädiktivem Wert und 82% negativem prädiktivem Wert vorher. Die entsprechenden Daten für die Diagnose MSA betragen 85% Sensitivität, 96% Spezifität, 97% positiver prädiktiver Wert und 83% negativer prädiktiver Wert bzw. für die Diagnose PSP 88% Sensitivität, 94% Spezifität, 91% positiver prädiktiver Wert und 92% negativer prädiktiver Wert.

Eine andere Studie (Burn 1994) (2+) ergab eine korrekte Diagnoseklassifikation mittels 18F-Dopa PET bei 64% der Patienten mit IPS (n=28) sowie bei 69% der Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen (MSA: n=25, PSP: n=10).

Eine weitere (Sawle 1994) (2+) zeigte eine Wahrscheinlichkeit von > 99% für die korrekte Diagnosestellung anhand der 18F-Dopa PET bei 40/41 Patienten mit IPS und 26/28 gesunden Kontrollen.

### **Evidenz**

Wichtigste Ergebnis-Parameter sind diagnostische Trennschärfe (accuracy), Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) der PET für die korrekte Klassifikation von Parkinson-Patienten in die diagnostischen Kategorien IPS versus atypische Parkinson-Syndrome.

**Tab. 20** Endpunkte diagnostischer PET-Studien.

Studien	Trennschärfe (%)	IPS				Atypische Parkinson-Syndrome				Evidenzgrad
		Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	
(Schreckenberger 2004)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	74	100	100	76	<b>2+</b>
(Juh 2004)	n.a.	75	100	n.a.	n.a.	100 (MSA) 86 (PSP)	87 (MSA) 94 (PSP)	n.a.	n.a.	<b>2+</b>
(Eidelberg 1995)	74 95 (metabolic covariance pattern)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<b>2+</b>
(Burn 1994)	n.a.	64	n.a.	n.a.	n.a.	69	n.a.	n.a.	n.a.	<b>2+</b>
(Eckert 2005)	85 92,4 (automatisierte Auswertung)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<b>2++</b>
(Tang 2010)	n.a.	84	97	98	82	85 (MSA) 88 (PSP)	96 (MSA) 94 (PSP)	97 (MSA) 91 (PSP)	83 (MSA) 92 (PSP)	<b>2++</b>

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz der PET in der frühen Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms ist insgesamt als nicht umfangreich einzuordnen. Abgesehen von zwei rezenten Studien (Eckert 2005, Tang 2010) handelt es sich im Wesentlichen um Kohorten-Studien oder Fall-Kontroll-Serien mit geringen Fallzahlen. Belastbare Daten zur Rolle der PET bei der Differenzierung zwischen Parkinson-Syndrom und Essenziellem Tremor existieren nicht. Hauptgründe für diese Situation dürften in der geringen Verfügbarkeit der PET, den hohen Kosten der Methode sowie in der damit verbundenen Belastung mit ionisierender Strahlung für die Studienteilnehmer zu sehen sein. Dennoch sind in den letzten Jahren zwei qualitativ hochwertige Studien (Eckert 2005, Tang 2010) (2++) publiziert worden, die eine günstige Kosten-/Risiko-Nutzen-Relation der FDG-PET in der frühen Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms nahelegen. Diese Daten unterstützen damit die Ergebnisse älterer Studien mit geringeren Fallzahlen und zeigen eine hohe diagnostische Wertigkeit der FDG-PET bei der bildgebungs-gestützten Differenzierung zwischen IPS sowie den wichtigsten atypischen Parkinson-Syndromen (MSA, PSP, CBD). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der Einsatz von FDG-PET in gut begründeten Fällen zur bestmöglichen differenzialdiagnostischen Zuordnung frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen kann.

FDG ist ein kommerziell verfügbares und seit langem bei vielen Fragestellungen in der Onkologie, Kardiologie, Entzündungsdiagnostik und Neurologie eingesetztes Radiopharmakon. In Deutschland ist FDG als Marker der neuronalen Funktion zugelassen zur Darstellung des interiktalen Glukosemetabolismus in der prächirurgischen Beurteilung der fokalen Epilepsie. Der Einsatz bei anderen neurologischen Fragestellungen ist ein off-label use. In der Differenzialdiagnostik von Parkinson-Syndromen ist die FDG-PET Diagnostik als off-label Anwendung gut begründet. Nach wissenschaftlichem Erkenntnisstand ist die Wirksamkeit der Methode nachgewiesen, sie weist ein günstiges Nutzen-Risiko Profil auf und diagnostische Alternativen mit gleicher Aussage fehlen. Der zu erwartende klinische Nutzen und die Notwendigkeit dieser Untersuchung soll von einem Neurologen geprüft und empfohlen werden. Die rechtfertigende Indikation zu dieser Untersuchung muss von einem Nuklearmediziner gestellt werden, dem auch die Aufklärungspflicht der off-label Anwendung obliegt.

#### Empfehlung 6:

Der Einsatz von Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) kann in gut begründeten Fällen zur bestmöglichen differenzialdiagnostischen Zuordnung des Parkinson-Syndroms, insbesondere zur Abgrenzung atypischer neurodegenerativer Parkinson-Syndrome, erfolgen. Die Indikation zu dieser Untersuchung sollte von einem Neurologen geprüft und empfohlen sein. Dabei handelt es sich um einen „off-label-use“.<sup>5</sup>

**0 (2++)**

<sup>5</sup> **Bitte beachten:** Für die Empfehlung müssen die „off-label-use“-Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- fehlende Alternativen – Heilversuch

Ein „off-label-use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Der Patient ist auf den Umstand des „off-label-use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

### 2.3.9 Wie effektiv ist die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndromen (DIAG7)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf

#### Fragestellung

Die cerebrale Single-Photon-Emissions-Computertomography (SPECT) bedient sich zur *in vivo*-Darstellung von Hirnfunktionen sogenannter Gammastrahler als Radioisotope, die an spezifische Trägermoleküle (Tracer) chemisch gebunden und dem Patienten intravenös injiziert werden. Zur Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms werden in erster Linie die Kokain-Derivate N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carboxymethoxy-3 $\beta$ -tropane ( $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT) und N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carboxymethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) eingesetzt. Diese binden an striatale Dopamintransporter (DAT) und erlauben somit eine semiquantitative Untersuchung der Integrität der präsynaptischen dopaminergen Neurone. Als einziger dieser Radiotracer-Klasse ist derzeit FP-CIT (DaTSCAN) in Europa zugelassen und kann daher in der klinischen Routinediagnostik eingesetzt werden. Die neurodegenerativen Parkinson-Syndrome (IPS und atypische Parkinson-Syndrome) zeigen typischerweise eine Reduktion der striatalen DAT, während Patienten mit Essenziellem Tremor, medikamentösem Parkinsonoid oder psychogenen Bewegungsstörungen in der Regel einen Normalbefund aufweisen. Als Radioligand zur Darstellung der postsynaptischen D2-Dopaminrezeptoren steht vor allem die  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT (Iodobenzamid) zur Verfügung. Ist es empfehlenswert, die cerebrale SPECT zur frühen Differenzialdiagnose bei Patienten mit möglichem Parkinson-Syndrom einzusetzen?

#### Methodik und Evidenz

Die diagnostische Trennschärfe der SPECT wurde in allen referierten Studien auf die klinische Diagnose als Außenkriterium bezogen. Ältere Studien zeigten konsistent eine hohe Sensitivität (87–98,3%) sowie Spezifität (80–100%) der Dopamin-Transporter-SPECT (DAT-SPECT) bei der Abgrenzung von Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom von Patienten mit Essentiellem Tremor und gesunden Kontrollen (Benamer 2003, Benamer 2000, Booij 2001, Muller 2001, Parkinson Study Group, 2000, Weng, 2004). Dagegen fand sich eine niedrigere Sensitivität (77–97%) und Spezifität (75–83%) der SPECT (DAT- und Dopaminrezeptorliganden) bei der Differenzierung von Patienten mit IPS von solchen mit atypischen Parkinson-Syndromen (v.a. MSA, PSP) (Lokkegaard 2002, Popperl 2005, Varrone 2001).

Neuere Studien konnten diese Ergebnisse im Wesentlichen replizieren:

Eine Studie (Mo 2010) (2++) untersuchte 128 Patienten mit neu diagnostiziertem Parkinson-Syndrom sowie 48 gesunde Kontrollpersonen mittels  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT- (DAT) sowie  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT (Dopaminrezeptoren). Die klinische Referenzdiagnose wurde 12 Monate später gestellt. Während die striatale DAT-Dichte bei den Patienten (IPS und atypische Parkinson-Syndrome) signifikant gegenüber Kontrollen reduziert war, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit IPS und atypischen Parkinson-Syndromen. Auch bei kombinierter Analyse des präsynaptischen und postsynaptischen Liganden ergab sich eine diagnostische Trennschärfe der SPECT zum Ausschluss eines atypischen Parkinson-Syndroms von lediglich 85%.

Eine  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT-SPECT Studie (Stoffers 2005) (2++) zeigte zwar bei den Patienten, bei denen sich im klinischen Verlauf nach 62 Monaten ein atypisches Parkinson-Syndrom herausstellte (n=10), eine initial niedrigere DAT-Bindung im Caudatum im Vergleich zu denjenigen mit IPS (n=62). Die Überlappung der individuellen Daten war allerdings so groß, dass ein sicherer prädiktiver Wert dieses Befundes für die spätere Entwicklung eines atypischen Parkinson-Syndroms nicht gefunden werden

konnte.

Eine Studie (Vlaar 2008) (2++) schloss 82 Patienten mit Parkinson-Syndrom ein, davon erhielten alle Patienten eine transkranielle Sonographie der Substantia nigra, 59 Patienten zusätzlich eine  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT sowie 32 Patienten zusätzlich eine  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT. Der DAT-Ligand diskriminierte IPS-Patienten mit 97% Sensitivität und 100% Spezifität von solchen, die im klinischen Verlauf keine progredienten Zeichen eines nigrostriatalen dopaminergen Defizits aufwiesen. Sensitivität und Spezifität zur Abgrenzung eines atypischen Parkinson-Syndroms lagen für FP-CIT bei 97% bzw. 0%, für den D2-Rezeptorliganden IBZM bei 75% bzw. 81%.

Eine weitere Studie (Plotkin 2005) (2++) führte eine kombinierte  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT und  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT bei 72 Patienten mit bislang unklassifiziertem Parkinson-Syndrom durch. Während alle Patienten mit später diagnostiziertem Essentiellem Tremor ( $n=11$ ) eine normale SPECT aufwiesen, fand sich bei 57/61 Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom eine Reduktion der striatalen DAT. Eine erniedrigte D2-Rezeptordichte kam lediglich bei 7/13 Patienten mit MSA, 6/8 Patienten mit PSP sowie bei 2/9 Patienten mit CBD zur Darstellung.

Eine andere Studie (Felicio 2010) (2+) zeigte eine Sensitivität bzw. Spezifität von 100% bzw. 70% des DAT-Liganden TRODAT-1 für die Diagnose eines IPS bei 15 Patienten mit initial klinisch unklassifiziertem Parkinson-Syndrom.

Ein systematischer Review (Vlaar 2007) (2++) zur diagnostischen Wertigkeit von cerebraler SPECT in der Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms schloss insgesamt 32 Studien zu prä- und postsynaptischen Radioliganden ein. Für die präsynaptische striatale SPECT betrug die *gepoolte* Odds Ratio (in Klammern Angabe des 95%-CI): 60 (13–277) für die Differenzierung zwischen IPS und gesunden Kontrollen, 210 (79–562) für die Differenzierung zwischen frühem IPS und Essentiellem Tremor, 105 (32–348) für die Differenzierung zwischen IPS und vaskulärem Parkinson-Syndrom, 2 (1–4) für die Differenzierung zwischen IPS und atypischem Parkinson-Syndrom. Für die postsynaptische striatale SPECT betrug letzterer Wert 19 (9–36). Die DAT-SPECT zeigte sich ausreichend reliabel zur Unterscheidung des frühen IPS von Gesunden sowie von Patienten mit Essentiellem Tremor und vaskulärem Parkinson-Syndrom. Sowohl DAT als auch D2-Rezeptorliganden wiesen dagegen eine relativ geringe diagnostische Trennschärfe zwischen Patienten mit IPS und atypischem Parkinson-Syndrom auf (1++).

Eine Meta-Analyse (Treglia 2011) (2+) untersuchte die diagnostische Wertigkeit der myokardialen  $^{123}\text{I}$ -MIBG-SPECT zur Abgrenzung von Patienten mit IPS und MSA. In 12 geeigneten Studien konnten 1.226 Patienten identifiziert werden (davon u. a.  $n = 593$  mit IPS und  $n = 129$  mit MSA). Die MIBG-SPECT wies eine gepoolte Sensitivität von 89% (95% CI: 86–91%) und Spezifität von 77% (95% CI: 78–84%) bei der korrekten Diskriminierung beider Krankheitsentitäten auf. Die Area-Under-Curve der Receiver-Operating-Characteristic betrug dabei 0,93.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die Datenlage zum Einsatz der SPECT in der frühen Differenzialdiagnose des Parkinson-Syndroms ist insgesamt als mäßig umfangreich einzuordnen. Abgesehen von zwei systematischen Reviews (Treglia 2011, Vlaar 2007) (2++) handelt es sich im Wesentlichen um Kohorten-Studien oder Fall-Kontroll-Serien mit häufig geringen Fallzahlen. Es besteht eine ausreichende Evidenz für den Einsatz von DAT-SPECT (insbesondere  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) bei Patienten mit unklarem Tremor-Syndrom zur Abgrenzung eines Essentiellen Tremors von einem dopaminergen Defizit im Rahmen eines Parkinson-Syndroms. Auch die DAT-SPECT gestützte Abgrenzung eines beginnenden neurodegenerativen

Parkinson-Syndroms von anderen Bewegungsstörungen ohne relevante Degeneration der nigrostriatalen Bahnen (z.B. psychogene Störung) ist mit guter Evidenz belegt (2++). Dagegen weisen die SPECT des präsynaptischen DAT, der postsynaptischen D2-Rezeptordichte sowie die Kombination beider Verfahren keine ausreichende diagnostische Trennschärfe auf, um das IPS im frühen Krankheitsverlauf reliabel von den atypischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen (v.a. MSA und PSP) abzugrenzen (2++). Die myokardiale <sup>123</sup>MIBG-SPECT ermöglicht dagegen eine Abgrenzung des IPS und der MSA mit höherer Sensitivität bei ebenfalls deutlich geringerer Spezifität.

Aus den dargestellten Daten lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass der Einsatz von DAT-SPECT in gut begründeten Fällen frühzeitig im Krankheitsverlauf zur bestmöglichen differenzialdiagnostischen Zuordnung bei möglicher Erstmanifestation eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms erfolgen sollte, insbesondere zur Abgrenzung eines Essentiellen Tremors. Zur Unterscheidung der MSA von IPS-Patienten kann die myokardiale <sup>123</sup>MIBG-SPECT eingesetzt werden. Ioflupane (DaTSCAN™) ist ein in Deutschland zugelassenes Radiopharmakon für den Nachweis des Funktionsverlustes dopaminerger striataler Neurone bei unklaren Parkinsonsyndromen und der Differenzialdiagnostik der wahrscheinlichen Lewy Körperchen Demenz. Iodobenzamide (IBZM) ist ein in den Niederlanden (nicht in Deutschland) zugelassenes, kommerziell verfügbares Radiopharmakon für die SPECT Bildgebung der zerebralen postsynaptischen Dopamin-D2 Rezeptorverfügbarkeit. MIBG (Iobenguane; AdreView™) ist ein in Deutschland zugelassenes Radiopharmakon für die Untersuchung der sympathischen Innervierung des Myokards und dient als prognostischer Risikoindikator für die Progression einer symptomatischen Herzinsuffizienz, für potentiell tödlich verlaufende arrhythmische Ereignisse oder für Herztod bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II oder III und linksventrikulärer Dysfunktion. Die Anwendung von Iobenguane für Untersuchungen der sympathischen Innervation des Herzens im Rahmen der Parkinson-Diagnostik, insbesondere der Unterscheidung von MSA von IPS-Patienten ist als off-label anzusehen.

**Empfehlung 7:**

Der Einsatz der präsynaptischen Dopamin-Transporter-SPECT (DAT-SPECT) soll frühzeitig im Krankheitsverlauf zum Nachweis eines nigro-striatalen Defizites bei klinisch unklarem Parkinson- oder Tremor-Syndrom erfolgen.

**A (2++)****Empfehlung 8:**

Die cerebrale Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) (Dopamintransporter präsynaptisch, IBZM- postsynaptisch) sollte nicht zur Differenzialdiagnose bei etabliertem Parkinson-Syndrom zur Abgrenzung atypischer neurodegenerativer Krankheitsvarianten (insbesondere MSA und PSP) eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um einen „off-label-use“.<sup>6</sup>

**Expertenkonsens****Empfehlung 9:**

Zur Unterscheidung der MSA von IPS-Patienten kann die myokardiale <sup>123</sup>MIBG-SPECT eingesetzt werden.

**0 (2+)**

### 2.3.10 Wie effektiv ist validierte Geruchstestung im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Parkinson-Syndrom (DIAG8)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Antje Hähner

**Fragestellung**

Riechstörungen sind ein prominentes Symptom beim IPS. Sie finden sich bei über 95% dieser Patienten – verwendet man als Normwert die Riechfunktion junger, gesunder Personen; bei Nutzung altersbezogener Normwerte lässt sich immerhin bei nahezu 75% der IPS-Patienten eine Hyposmie oder funktionelle Anosmie diagnostizieren. Zur Geruchstestung stehen validierte Testverfahren zur Verfügung, welche bei der Diagnostik des IPS eingesetzt werden können. Wie effektiv ist objektive Geruchstestung im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Parkinson-Syndrom?

**Methodik**

Es wurden fünf Studien zur Effektivität der Geruchstestung bei der Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms bewertet (siehe Tab. 21). Dabei handelte es sich um ein systematisches Review, zwei Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohorten-Studien. Zur Anwendung kamen die Sniffin'-Sticks als erweiterte Testung bzw. als Screening, der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) und der Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J). Mit den Tests erfolgte die Differentialdiagnose verschiedener Parkinson-Syndrome (Busse 2012, McKinnon 2007) bzw. die Abgrenzung des IPS von gesunden Kontrollen (Boesveldt 2008, Iijima 2011, Silveira-Moriyama 2008).

<sup>6</sup> **Bitte beachten:** Für die Empfehlung müssen die „off-label-use“-Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- fehlende Alternativen-Heilversuch

Ein „off-label-use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Der Patient ist auf den Umstand des „off-label-use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

**Evidenz-Angaben**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind in Tab. 22 dargestellt. Die Geruchstestung zeigte in der Differentialdiagnostik der Parkinson-Syndrome eine moderate Sensitivität und Spezifität (Busse 2012) (2+). Durch Anpassung der Schwellenwert-Kriterien war eine Erhöhung der Spezifität auf Kosten der Sensitivität möglich und *vice versa*, wobei insgesamt die Geruchstestung als sensitive diagnostische Methode mit geringer Spezifität bewertet werden muss (McKinnon 2007) (2++). Die höchste diagnostische Genauigkeit konnte durch Kombination der Geruchstestung mit anderen diagnostischen Methoden erreicht werden (Busse 2012) (2+).

Bei der Abgrenzung von IPS-Patienten zu gesunden Kontrollen wurden deutlich bessere Posttestwahrscheinlichkeiten erzielt (berechnete likelihood ratio (LR[+]) (Boesveldt, 2008) (2++). Dabei zeigten sich die höchsten Werte für Sensitivität und Spezifität bei der Verwendung kombinierter Tests, welche die Domänen Geruchsschwelle und Geruchsidentifikation erfassten. Im Vergleich zur Verwendung eines reinen Identifikationstests ergab sich eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit (Boesveldt 2008) (2++). Die Schwellenwerte änderten sich sowohl im UPSIT als auch bei den Sniffin' Sticks mit zunehmendem Alter; lediglich im UPSIT wurden im Geschlechtervergleich unterschiedliche Schwellenwerte benötigt (Silveira-Moriyama 2008) (2+). Beim Vergleich der klinischen Subtypen des IPS zeigte die Tremor-dominante Form eine signifikant bessere olfaktorische Funktion als die akinetisch-rigide Form und der Äquivalenztyp (Iijima 2011) (2+).



**Tab. 21** Zusammenfassung von Studien zur Geruchstestung bei Parkinson-Syndrom.

Studie	Technik	Gruppen (n)	Mittleres Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	Diagnosesicherung/ Referenzstandard
<b>Systematisches Review</b>					
(McKinnon 2007)	UPSIT	IPS (118) versus Nicht-IPS (51; MSA, PSP, CBD)	59,4	k. A.	Diagnose zu Studienbeginn bekannt (keine diagnostischen Kriterien definiert)
	Sniffin' Sticks	IPS (37) versus Nicht-IPS (13; MSA, PSP, CBD, Essentieller Tremor (ET), psychogen)	63,7	5,8	Diagnose zu Studienbeginn oder nach Follow-up (keine diagnostischen Kriterien definiert)
<b>Fall-Kontroll-Studie</b>					
(Boesveldt 2008)	Sniffin' Sticks	IPS (52) versus gesunde Kontrollen (50)	61,8 59,5	6,7	Diagnose zu Studienbeginn bekannt (UKBBC)
(Silveira-Moriyama 2008)	Sniffin' Sticks (16er Identifikation) UPSIT	IPS (106) versus Gesunde Kontrollen (118)	61,3 63,0	11,4	Diagnose zu Studienbeginn bekannt (UKBBC)

Kohortenstudie					
(Busse 2012)	Sniffin' Sticks Screening (12er)	Derivations-Kohorte: IPS (385) versus Nicht-IPS (132; MSA, PSP, vask.PS, ET, Depression)	65,5 64,9	9,9 6,0	Diagnose zu Studienbeginn bekannt (UKBBC); retrospektive Evaluation
	In Kombination mit Motorasymmetrie und Substantia nigra-Sonographie	Validierungs-Ko- horte: IPS (68) ver- sus Nicht-IPS (47; MSA, PSP, vask.PS, ET, Depression)	61,1	1,5	Diagnose zu Studienbeginn oder nach Follow-up (UKBBC); Prospektive Evaluation
			64,1	1,5	
(Iijima 2011)	12OSIT-J	IPS (90) versus gesunde Kontrollen (90)	68,3 68,4	5,1	Diagnose zu Studienbeginn bekannt (UKBBC); Einteilung in Subtypen Akine- tisch-rigider Typ, Äquivalenz- typ, Tremor-dominanter Typ nach UPDRS III

**Tab. 22** Endpunkte von Studien zur Geruchstestung bei Parkinson-Syndrom (\*berechnet).

Studie	Bewerteter Test	“Cut-off” für positive Test	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	LR (+)	LR (-)	Evidenzstärke
<b>Systematischer Review</b>							
(McKinnon 2007)	UPSIT	Score < 25	77	85	4,9	0,27	2++
	Sniffin' Sticks	Anosmie	51	100			
		Anosmie/schwere Hyposmie	86	100			
		moderate Hyposmie oder schlechter	100	69			
<b>Fall-Kontroll-Studie</b>							
(Boesveldt 2008)	Sniffin' Sticks: Identifikation	-	83	90	11,25	0,11	2++
	Identifikation + Schwelle		90	92			
	Identifikation + Diskrimination + Schwelle		81	96			
(Silveira-Moriyama 2008)	Sniffin' Sticks: 16er Identifikation	Score ≤ 9 für Personen < 60 Jahre; ≤ 8 für Personen ≥ 60 Jahre	81	89	7,4*	0,21*	2+
	UPSIT	≤ 29 für Frauen < 60 Jahre; 25 für Frauen ≥ 60 Jahre; 19 für Männer < 60 Jahre; 16 für Männer ≥ 60 Jahre	82,1	83,5	4,9	0,21	

Kohortenstudie							
(Busse 2012)	Sniffin' Sticks Screening	Score < 8	75 (Derivationkohorte)	70 (Derivationkohorte)	2,5	0,36	2+
		Kombination aller 3 Tests (Sniffin Sticks, Motorasymmetrie und Substantia nigra- Sonographie)	57 (Derivationkohorte)	94 (Derivationkohorte)	9,5	0,46	
			49 (Validationkohorte)	99 (Validationkohorte)	24,5	0,52	
(Iijima 2011)	12 OSIT-J	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2+

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die eingeschlossene Literatur bescheinigt den Testverfahren eine moderate Sensitivität und Spezifität bei der Differentialdiagnose des Parkinson-Syndroms. Zu dieser Fragestellung existieren jedoch wenige Daten, die zum Teil nicht durch verblindete Untersucher erhoben wurden. Weitere Differentialdiagnosen, welche ebenfalls mit einer deutlichen Riechstörung einhergehen, wie z.B. die Demenz vom Lewy-Körpertyp oder die Demenz vom Alzheimer-Typ, wurden in den Studien nicht berücksichtigt. Im Vergleich mit gesunden Kontrollen wurden in allen Studien ausreichend hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erzielt, wobei sich von allen verfügbaren Testansätzen (Geruchsschwelle, Geruchsidentifikation, Geruchsdiskrimination) der Identifikationstest als am diagnostisch sinnvollsten erwies. Durch Kombination mit einer Schwellentestung lässt sich die Spezifität der Untersuchung erhöhen. Identifikationstests sind innerhalb weniger Minuten kostengünstig und einfach durchführbar und stehen als validierte Testverfahren zur Verfügung.

Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass eine Minderung des Riechvermögens einen sensitiven, aber nicht sehr spezifischen Indikator des IPS darstellt. Daher sind standardisierte olfaktorische Testverfahren nur in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren bei der Diagnose des IPS zu empfehlen. Die geringe Spezifität der Untersuchung erfordert den Einschluss der Geruchstestung in eine Testbatterie.

Bei der Diagnose des IPS sollten standardisierte olfaktorische Testverfahren als Zusatzdiagnostik, d.h. in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren empfohlen werden. Die geringe Spezifität der Untersuchung erfordert den Einschluss der Geruchstestung in eine Testbatterie.

Die differentialdiagnostische Trennschärfe der Geruchstestung innerhalb der Gruppe der Parkinson-Syndrome ist nicht ausreichend.

### **2.3.11 Wie effektiv ist parenchymale Sonographie für die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Parkinson-Syndrom (DIAG9)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Daniela Berg

#### **Fragestellung**

Die transkranielle Sonographie ist eine rasch durchführbare, nicht durch Bewegungsartefakte eingeschränkte, kostengünstige Methode, die die Darstellung des Gehirns durch das temporale Schallfenster in Schnittbildern erlaubt. Seit mehr als 15 Jahren wird diese in Deutschland entwickelte Methode zunehmend national und international als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel bei Patienten mit Verdacht auf IPS eingesetzt. Hierbei werden in der Regel die mesencephale Ebene zur Darstellung der Substantia nigra (bei Parkinson-Patienten muss mindestens auf einer Seite eine Hyperechogenität vorliegen) und die Ebene des dritten Ventrikels mit der Frage nach differenzialdiagnostischen Auffälligkeiten (z.B. erweitertes Ventrikelsystem) dargestellt. Die auch bezüglich der notwendigen technischen Grundlagen einfach einsetzbare Methode hat zu einer Vielzahl in ihrer Qualität sehr unterschiedlichen Studien geführt. Die Frage ist: Wie effektiv ist die transkranielle Sonographie (TCS) für die Diagnosestellung bei Patienten mit Verdacht auf IPS?

#### **Methodik**

Ein systematischer Review und vier prospektive Studien können zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden.

Im systematischen Review von Vlaar et al. (Vlaar 2009) wurden 35 von 72 Studien nach einer systematischen Literatursuche (Medline, Cochrane, Embase, cross-references) analysiert. Die sehr breiten Einschlusskriterien umfassten Aussagen über (1) die untersuchte Population, (2) das verwendete Ultraschallgerät, (3) Ultraschalltechnik und Quantifizierung der Echogenität von Strukturen, (4) die Anzahl der richtig und falsch positiven und negativen Ergebnisse. Die ebenfalls breiten Ausschlusskriterien umfassten (1) keinen Zugang zu der ganzen Arbeit, (2) andere Sprache als Englisch oder Deutsch, (3) Erfassung anderer Gehirnstrukturen außer Substantia nigra (SN), Raphe oder Basalganglien, (4) andere Patientengruppen als Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom, sekundärem Parkinson-Syndrom, essentiellen Tremor, Depression oder gesunde Kontrollpersonen.

Für die Fragestellung des diagnostischen Wertes der TCS bei IPS wurden die 31 der 35 Studien herangezogen, welche die SN (mit-)untersuchten.

Erwähnte methodische Schwierigkeiten der 31 Studien sind: (a) nur in 23 wurde der Prozentsatz der erschwerten (nicht möglichen) Schallbedingungen erwähnt; Angaben eines unzureichenden Schallfensters reichen von 0–64%, (b) Unterschiede in der Definition der SN-Hyperechogenität, (c) unterschiedliche Berechnung von Schwellenwerten, (d) technisch unterschiedliche Ultraschallgeräte. Um diesen Unterschieden für einen Vergleich gerecht zu werden, wurde ein vereinfachtes semi-quantitatives Graduierungssystem der Originaldaten eingeführt: „abnormal“, „normal“ oder „nicht beurteilbar“. Dies führte in der vorliegenden Arbeit zu einer eher geringeren Sensitivität und z. T. etwas höheren Spezifität verglichen mit den Originaldaten. Für die Fragestellung der Differenzialdiagnose ist bedeutend, dass die diagnostischen Kriterien für IPS und atypische Parkinson-Syndrome zwar in der Regel den jeweiligen Kriterien entsprachen, die klinische Diagnosesicherheit jedoch eingeschränkt ist aufgrund fehlender Folgeuntersuchungen besonders bei Studien, die Patienten in frühen Erkrankungsstadien einschlossen.

Die prospektive Longitudinalstudie von Gaenslen et al. (Gaenslen 2008) umfasst 60 Patienten (31 Männer, 29 Frauen, medianes Alter 65 Jahre), die bei Erstvorstellung erste Anzeichen eines akinetisch-rigiden Parkinson-Syndroms (mediane Zeit nach Auftreten 15,5 Monate) zeigten und bei denen ein ausreichendes temporales Schallfenster bestand. Bei 63% der Patienten konnte anhand der klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine Diagnose festgelegt werden. Die TCS initial umfasste die Darstellung der SN, der Basalganglien und des Ventrikelsystems. Die TCS wurde von einem für das Ergebnis der klinischen Untersuchung und die Verdachtsdiagnose verblindeten Untersucher durchgeführt. Nach 12 Monaten wurde das Ergebnis der initialen klinischen und TCS-Untersuchung mit dem der klinischen Diagnose verglichen. In Fällen klinischer Unsicherheit wurde ein DATScan und ggf. Racloprid PET durchgeführt.

In zwei aufeinander aufbauenden Publikationen wurde der prädiktive Wert einer Hyperechogenität der SN bezüglich IPS bei klinisch Gesunden prospektiv untersucht (Berg 2013, Berg 2011). Die Publikationen fassen das Ergebnis der Untersuchung von initial 1847 Probanden (52,7% Männer, Alter:  $61,0 \pm 8,8$  Jahre) an 3 Zentren nach 3 und 5 Jahren zusammen. Bei 9,8% der Probanden konnte initial aufgrund eines unzureichenden Schallfensters die Echogenität der SN nicht beurteilt werden.

Eine weitere Publikation (Busse 2012) erfasste Sensitivität, Spezifität und den prädiktiven Wert einer Hyperechogenität der SN in Kombination mit Hyposmie und Asymmetrie des klinischen Befundes bei 632 Patienten mit Parkinson-Syndrom, von denen 517 retrospektiv, 115 prospektiv untersucht wurden. Wie in einer Reihe anderer Studien zeigte sich im retrospektiven und prospektiven Teil der Studie eine

Sensitivität des Ultraschallmerkmals von 90%. Die Kombination aller drei Charakteristika erbrachte in beiden Teilen einen positiven prädiktiven Wert von 97% für die Diagnose IPS.

In einer weiteren prospektiven, longitudinalen Studie untersuchten Bouwmans et al. (Bouwmans 2013) Spezifität und Sensitivität der mittels TCS bestimmten Echogenität der SN bei 196 Patienten mit unklarem Parkinson-Syndrom. Eine Re-Evaluation der Kohorte einschließlich funktioneller Bildgebung fand nach zwei Jahren statt. Diese Studie weist größere methodische Mängel auf: Unzureichend klassifiziertes Schallfenster in 19% der Fälle und ungewöhnlich niedrige Prädiktionswerte für die funktionelle Bildgebung. Die Autoren selbst gaben bei Publikation der Ergebnisse der Erstuntersuchung als Limitation an, dass das verwendete Gerät nicht dieselben Ergebnisse wie ein später verwendetes erbrachte (Vlaar 2008). Es scheint daher nicht angebracht, diese Studie in die Bestimmung der Evidenzlage mit einzubeziehen.

### Evidenzangaben

Im systematischen Review von Vlaar et al. (Vlaar 2009) (2++) war bei 200 (13%) von 1534 Patienten mit klinischer Diagnose Parkinson-Syndrom die SN nicht beurteilbar. Eine Hyperechogenität der SN fand sich in 87% der 1134 Patienten mit (48–100%), in 276 (12%) der 2340 gesunden Kontrollpersonen und in 41 (30%, 0–100%) der 138 Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen. Auffälligkeiten der Basalganglien hingegen fanden sich bei 79% der Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom, 23% der Patienten mit IPS und 6% der gesunden Kontrollpersonen.

Kritisch anzumerken ist, dass sich die Aussage einer Hyperechogenität bei 48% der IPS-Patienten auf die Erstbeschreibung von Becker et al. (Becker 1995), bezieht, bei der noch ein Ultraschallgerät geringerer Auflösung und eine qualitative Graduierung der SN verwendet wurden, der nächst höhere Wert liegt bei 68% (Huang 2007).

Ferner wurden unter atypischen Parkinson-Syndromen Patienten mit MSA, PSP, CBD und Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) subsummiert. Die Auffälligkeit im Bereich der SN in 100% der Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom bezieht sich auf die Studie von Walter et al. (Walter, 2006), die Patienten mit IPS und DLB untersuchte. Es ist bekannt, dass sich Patienten mit DLB bezüglich der Echogenität der SN nicht von IPS-Patienten unterscheiden. Der nächst niedrigere Prozentrang ist 75% (Behnke 2005). Hier wurde, ähnlich wie bei Becker et al. (Becker 1995) eine semiquantitative Analyse der SN verwendet und zwei von drei Graduierungsstufen als auffällig gewertet. Der dritthöchste Wert bezieht sich auf eine Studie von Walter et al. (Walter 2006), in der Patienten mit CBD vs. PSP untersucht wurden. Eine auffällige SN zeigten 88% der CBD-Patienten, aber keiner der PSP-Patienten. Es ist bekannt, dass eine CBD in der Regel mit einer Hyperechogenität der SN (stärker unilateral) einhergeht. Es gilt daher MSA und PSP (unterschieden nach PSP-RS und PSP-P) getrennt von DLB und CBD zu bewerten, wie in den „state of the art“-Arbeiten (Berg 2006, Walter 2007) und einem Review (Berg 2008) beschrieben. In diesem Sinne zeigen auch einzelne in dem Review von Vlaar et al. beschriebene Studien, dass unter Einbeziehung der verschiedenen Ultraschallparameter beispielsweise eine normale SN bei Hyperechogenität der Basalganglien mit 100% Spezifität und 100% PPV eine MSA oder PSP vorhersagt, wobei die Sensitivität für diese Diagnosen in dieser Studie nur bei 59% lag (Walter, 2007).

Die Autoren schlussfolgern, dass

- eine Hyperechogenität der SN akkurat zwischen IPS-Patienten und Gesunden (2++), aber nicht zwischen Patienten mit IPS und atypischem Parkinson-Syndrom differenziert. Letztere Schlussfol-

gerung muss hinterfragt werden, wenn, wie in „state of the art“-Arbeiten angegeben, eine Differenzierung zwischen MSA und PSP einerseits und DLB und CBD andererseits vorgenommen wird.

- Auffälligkeiten der Basalganglien allein nur moderat zwischen IPS und atypischem Parkinson-Syndrom unterscheiden (2+).
- die Kombination der SN- und Basalganglien-Echogenität (ggf. unter Einbeziehung der Ventrikelweite) eine starke Aussagekraft besitzt, wie eine *post hoc*-Analyse zeigt. Eine Hyperechogenität der SN und normale Basalganglien sind stark suggestiv für ein IPS, während eine normale SN und Auffälligkeiten der Basalganglien (und ggf. des 3. Ventrikels) stark suggestiv für MSA und PSP sind. Dies muss jedoch in follow-up Studien nach dem „intention to diagnose“-Prinzip belegt werden.

In der prospektiven Studie von Gaenslen et al. (Gaenslen 2008) (2++) wurde nach 12 Monaten bei 39 der 60 Patienten die Diagnose eines IPS gestellt. Verglichen mit der Endpunkt-Diagnose lag die Sensitivität des initialen TCS-Befundes bei 90,7%, die Spezifität bei 82,4%. Der positive prädiktive Wert für IPS betrug 92,9%, die Klassifikationsgenauigkeit 88,3%.

In den prospektiven Longitudinalstudien von Berg et al. (Berg 2011) (2++) hatten nach drei Jahren 11 von 1535 noch erreichbaren Personen ein IPS entwickelt (0,7%). Eine Person hatte kein Schallfenster, bei 8 der 10 Personen mit Schallfenster war eine Hyperechogenität der SN initial detektierbar. Das relative Risiko für über 50-Jährige an einem IPS zu erkranken, lag bei nachgewiesener Hyperechogenität der SN somit bei 17,3%, der positive prädiktive Wert aufgrund der geringen Spezifität (254 Personen, 18,3% derjenigen, die kein IPS entwickelt hatten, zeigten ebenfalls initial eine Hyperechogenität der SN) lag bei 3,1%. Nach fünf Jahren war bei insgesamt 21 Personen die Diagnose eines IPS gestellt worden, vier hatten kein ausreichendes Schallfenster, 14 der übrigen 17 zeigten eine Hyperechogenität der SN. Dies führt zu einem relativen Risiko, an einem IPS zu erkranken, von 20,6% bei Menschen über 50 Jahren mit einer initialen Hyperechogenität der SN. Der positive prädiktive Wert liegt aufgrund der geringen Spezifität nach fünf Jahren bei 6,5%.

Die Studie von Busse et al. (Busse 2012) (2+) beurteilte v. a. die Wertigkeit der Kombination der Marker Hyperechogenität der SN, Hyposmie und Asymmetrie des klinischen Befundes. Im retrospektiven Teil konnte bei 517 Patienten mit Parkinson-Syndrom bezüglich Hyperechogenität der SN eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 63% und ein positiver prädiktiver Wert von 88% belegt werden. Die Kombination der drei Merkmale ergab im retrospektiven Studienteil eine Sensitivität von 57%, eine Spezifität von 94% und einen positiven prädiktiven Wert von 97%. Im prospektiven Teil wurden 115 Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 2$  Jahren untersucht. Diejenigen mit unklarer Diagnose ( $n=26$ ) wurden nach im Median 16 Monaten nachuntersucht. Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert der drei Marker lag in diesem Studienteil bei 49%, 98% und 97%.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die aufgeführte Literatur ist zur Beurteilung der Evidenz angemessen. In einer prospektiven longitudinalen Studie wird die diagnostische Wertigkeit der Methode belegt. In einem systematischen Review wird einerseits ebenfalls die Schlussfolgerung erzielt, dass die TCS der SN zur richtigen Diagnose bei Patienten mit IPS versus Kontrollen beiträgt, andererseits werden gerade in diesem Review die Schwierigkeiten im Vergleich von Studien verständlich. Es scheint weder angemessen noch sinnvoll möglich, die Ergebnisse der Pionier-Untersuchungen mit gering-auflösenden Ultraschallgeräten und semi-quantitativer Auswertung der SN mit denen späterer Untersuchungen mit deutlich besserer Technik und quantitativen Analysen zu vergleichen. Ferner wird deutlich, dass das Zusammenfassen



aller nicht idiopathischen oder nicht sekundären Parkinson-Syndrome, die dann als Gruppe mit IPS verglichen wird, nicht sinnvoll ist. In den im Review unter anderem Aspekt angeführten Studien wurden dem heutigen Konsensus für die TCS entsprechend (Walter 2004, Walter 2006) dargelegt, dass sowohl die DLB wie auch die CBD bei der Mehrzahl der Betroffenen mit einer Hyperechogenität der SN einhergeht. Der wohl stärkste Hinweis, dass die Hyperechogenität der SN eine Bedeutung für die Diagnose eines IPS haben kann, kommt aus den prospektiven Studien an klinisch Gesunden. Die Tatsache, dass klinisch Gesunde mit einer Hyperechogenität der SN ein deutlich erhöhtes Risiko haben, in Zukunft ein IPS zu erleiden, unterstreicht die Relevanz dieses Markers auch für die klinische Diagnose. Daher sind diese beiden Studien hier mit aufgeführt.

Die dargestellte Studienlage führt unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Evaluation der SN und Stammganglien von Geräte-spezifischen Schwellenwerten, der Qualität des Schallfensters und in gewissem Maße auch von der Erfahrung des Untersuchers abhängen, auch bei den EFNS/MDS-ES-Empfehlungen zur Diagnose IPS zu der Aussage, dass die TCS mit Level A für die Frühdiagnose des IPS und die Differenzialdiagnose von atypischen Parkinson-Syndromen empfohlen wird (Berardelli, 2013). Aufgrund der Heterogenität der atypischen Parkinson-Syndrome müssen neben der Echogenität der SN weitere mittels TCS bestimmbare Strukturen (Basalganglien, Weite des Ventrikelsystems) mit erfasst werden. Aufgrund des kostengünstigen Einsatzes und der zunächst einfach erscheinenden Umsetzbarkeit der Methode muss besonderer Wert auf die Erfahrung des Untersuchers gelegt werden.

#### **Empfehlung 10:**

Transkranielle Sonographie (TCS) kann zur Diagnostik eines Parkinson-Syndroms in der Hand erfahrener Untersucher angewendet werden.

**0 (2++)**

### **2.3.12 Was ist ein angemessener zeitlicher Abstand für Follow-up-Untersuchungen nach der Erstdiagnose eines Parkinson-Syndroms (MON1)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Dirk Voitalla

#### **Fragestellung**

Die diagnostische Einordnung der Erkrankung und die Überprüfung des Therapie-Erfolges erfordern eine Nachuntersuchung des Patienten. Was ist ein angemessener zeitlicher Abstand für die Follow-up-Untersuchungen nach der Erstdiagnose eines Parkinson-Syndroms?

#### **Methodik**

Die Frage der Notwendigkeit einer zweiten ambulanten Untersuchung nach therapeutischer Einstellung (Ersteinstellung oder Umstellung der Medikation) ist nicht in Studien untersucht. Zur Frage der Wiedervorstellung nach initialer Diagnosestellung existiert eine Studie, aus der Hinweise abgeleitet werden können. Die Studie von Caslake et al. (Caslake 2008) (2+) untersuchte die diagnostische Sicherheit eines neu diagnostizierten Parkinson-Syndroms in einem populationsbasierten Ansatz. Eingeschlossen wurden neu diagnostizierte Patienten aus einer Gesamtpopulation von 148.000. Über den Studienzeitraum von 18 Monaten wurde bei 81 Patienten die Diagnose IPS gestellt, von denen insgesamt 66 Patienten (mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnose: 75,0 (SD = 10,5); n=41; 62% männliches Geschlecht) mit einer medianen Symptombdauer von 12,5 (8–24) Monaten über den Zeitraum eines Jahres nachverfolgt werden konnten. Die Diagnose wurde nach den üblichen Forschungskriterien gestellt, ergänzende apparative Untersuchungen wurden, soweit notwendig erachtet,

durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung (Median 29 Monate) hatte sich die klinische Diagnose bei 22 (33%) der Patienten verändert. Am häufigsten (82%) wurde die Diagnose im Lauf des ersten Jahres verändert.

### **Evidenz**

Es existiert keine Studie die mit ausreichender Evidenz die Frage nach dem zeitlichen Abstand der kritischen Re-Evaluation beantwortet.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die Studie von Caslake et al. (Caslake 2008) war darauf ausgelegt, die Anzahl der Fehldiagnosen über den Zeitraum eines Jahres zu prüfen. Aus der Studie kann geschlossen werden, dass zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung bei einer relevanten Anzahl der Patienten eine falsche diagnostische Zuordnung vorgenommen wird. Die meisten dieser Patienten zeigen innerhalb von 24 Monaten weitere klinische Merkmale, die den Verdacht auf eine andere als das IPS lenken. Unter Berücksichtigung dieser Studie kann daher empfohlen werden, die Diagnose innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung regelmäßig zu überprüfen.

#### **Empfehlung 11:**

Zur klinisch-neurologischen Überprüfung der Diagnose und zur Therapiekontrolle soll der Patient nach drei Monaten und danach nach klinischem Bedarf, aber mindestens einmal im Jahr untersucht werden.

**Expertenkonsens**

### **2.3.13 Soll eine genetische Beratung bei Patienten mit Parkinson-Syndrom angeboten werden (DIAG10)?**

**Bearbeiter:** PD Dr. Ulrich Finckh, Prof. Dr. Olaf Rieß

#### **Fragestellung**

Für seltene, monogen erbliche Unterformen des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) steht mit der Gendiagnostik ein diagnostischer, vom Krankheitsstadium unabhängiger Biomarker zur Verfügung. Die wichtigsten der bekannten Formen fallen durch ein junges Manifestationsalter (< 45 Jahre) oder familiäre Häufung auf, und machen in ihrer heterogenen Gesamtheit ca. 1,1% aller IPS aus. Aus einem diagnostischen Genbefund beim Indexfall einer Familie ergibt sich 1. eine vom klinischen Befund unabhängige Evidenz für die Richtigkeit der Diagnose, 2. die Erkenntnis einer Erbllichkeit und damit der Ätiologie der Erkrankung und 3. die Option einer aussagekräftigen, auch prädiktiven Gendiagnostik bei Angehörigen der Patientin/des Patienten. Diese drei Sachverhaltkomplexe sind Themen einer genetischen Beratung für Patienten und Angehörige. Die genetische Beratung ist eine fachärztliche Leistung und unterliegt berufsbezogenen (Qualifikationsvorbehalt), ethischen (Freiwilligkeit) und gesetzlichen (Gendiagnostikgesetz [GenDG], Gebührenordnungen) Rahmenbedingungen. Bei der genetischen Beratung wird unter Berücksichtigung sozialmedizinischer Aspekte der individuelle Stellenwert der drei genannten Sachverhaltkomplexe für Diagnose, Prognose und Therapie (1.), Ätiologie und Familie (2.), sowie ggf. das Konfliktpotential der prädiktiven Diagnostik (3.) ermittelt und dargestellt. Die bestehende Ausgangsfrage, wann und ob eine genetische Beratung angeboten werden soll, ergibt sich also aus dem Manifestationsalter, der Familienanamnese und den zu den Sachverhaltkomplexen 1–3 aufkommenden Fragen.

## Methodik

Mutationsbefunde bei seltenen monogen erblichen Erkrankungen werden oft an Einzelfällen, kleinen Stichproben oder ausgewählten Populationen entdeckt und erhoben. Die Literatursammlung erfolgte selektiv und schwerpunktmäßig hinsichtlich der nach Mutationshäufigkeit wichtigsten Gene und der größten Studien oder Metaanalysen.

## Evidenzangaben

Die kausale Pathogenität einer Genmutation wird angenommen, wenn deren Kopplung mit der Erkrankung belegt werden konnte. Bei hinreichender Evidenz für den kausalen Zusammenhang von Mutationen eines Gens mit der Erkrankung erlauben Analogieschlüsse, computerbasierte Modellanalysen, Segregationsanalysen und die Informationen aus Referenzsequenzdatenbanken oft auch eine diagnostische Bewertung sogenannter „privater“ Mutationen, welche in der Literatur oder in Datenbanken noch nicht veröffentlicht sind.

Für sieben Gene, vier davon mit dominanten, drei mit rezessiven Mutationen, liegt bislang hinreichend Evidenz als sogenannte Hauptgene des monogen erblichen IPS vor.

**Tab. 23** Mutationen und Aufkommen bei IPS (Puschmann 2013).

autosomal dominant	geschätzter max. Anteil der Mutationen am IPS Aufkommen	Besonderheiten
SNCA		weltweit wenige Familien
LRRK2	<b>0,58%</b>	altersabh. inkomplette Penetranz
EIFG1	0,11%	
VPS35	0,11%	
autosomal rezessiv		
PARKIN	<b>0,17%</b>	Anteil am frühmanifesten IPS 8,9%
PINK1	<b>0,13%</b>	
DJ1 (PARK7)	0,01%	
<b>Summe</b>	<b>1,11%</b>	

Am Gesamtaufkommen aller IPS machen die Mutationen dieser sieben Gene geschätzt maximal 1,11% aus. Die LRRK2 Mutation für Gly2019Ser (G2019S) alleine verursacht hiervon den überwiegenden Anteil der dominant erblichen IPS, allerdings mit inkompletter und deutlich altersabhängiger Penetranz. Homozygote oder compound heterozygote Mutationen für rezessiv erbliches IPS sind hochgradig mit frühmanifestem IPS (weitgehend vor dem 46. Lebensjahr) assoziiert. Ca. 3,6% aller IPS treten vor dem 46. Lebensjahr auf (Angabe aus [2]). Demzufolge dürften homozygote oder compound heterozygote Mutationen in PARKIN, PINK1 und DJ1 max. 8,9% (Puschmann 2013)–12,7% (Kilarski 2012) dieser IPS-Formen ausmachen. Das mittlere Manifestationsalter der autosomal rezessiv erblichen IPS mit diagnostischem Genbefund lag in einer britischen Kohorte bei 25,5 Jahren (Kilarski 2012). Alleinige heterozygote und als pathogen erachtete Mutationen in PARKIN werden immer wieder als Risikofaktor diskutiert, gelten aber nicht als diagnostisch und waren in einer sehr großen, populationsgenetischen Studie an überwiegend weißen US-Amerikanern (1686 Kontrollen, 2091 Patienten mit IPS) nicht mit IPS-Risiko assoziiert (Kay 2010). Eine statistisch signifikante Assoziation wurde zwischen Mutationen des Gens GBA und IPS festgestellt (OR für Mutationsträgerstatus bei IPS 5,43 [95%CI 3,89–7,57]) (Sidransky 2009). Jedoch gelten GBA Mutationen, welche compound heterozygot oder homozygot diagnostisch für M. Gaucher sind, nicht als diagnostisch ausreichend für IPS.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die publizierte Datenlage ergibt eine hinreichende Evidenz für kausal-pathogene Gen-Mutationen, bzw. Genotypen in der kleinen Gruppe monogen erblicher IPS. Hier ergeben Mutationsanalysen einen substantiellen Anteil diagnostischer Befunde mit klinischer Relevanz i.S. der o.g. (s. Fragestellung) drei Sachverhaltkomplexe. Gemäß GenDG §10 (1) soll bei einer *diagnostischen* genetischen Untersuchung die verantwortliche ärztliche Person *nach* Vorliegen des Untersuchungsergebnisses der betroffenen Person eine genetische Beratung durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt, anbieten. Gem. §10 (2) ist bei einer *prädiktiven* genetischen Untersuchung die betroffene Person *vor* der genetischen Untersuchung und *nach* Vorliegen des Untersuchungsergebnisses durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt, genetisch zu beraten. Auf der Grundlage formal-genetischer Aspekte, der wissenschaftlich-medizinischen Evidenz und gesetzlicher Vorgaben ergibt sich somit

„Eine genetische Beratung kann bei Patientenwunsch angeboten werden, wenn (i) mindestens zwei Verwandte 1. Grades ein Parkinson-Syndrom aufweisen, oder wenn (ii) bei einem isoliert erscheinenden Parkinson-Syndrom eine Krankheitsmanifestation vor dem 45. Lebensjahr nachweisbar ist.“

und

„Bei Verdacht auf monogene Ätiologie kann die Testung entsprechender Gene erwogen werden.“

Obschon eine evidente Assoziation bei IPS mit Trägerstatus von GBA-Mutationen besteht, so sind GBA-Mutationen nicht als diagnostisch für IPS zu betrachten. Hier fällt eine gewisse Analogie zur Bedeutung des APOE Genotyps für das M. Alzheimer (AD)-Risiko auf: Der APOE Genotyp gilt trotz seiner hochgradigen Assoziation mit AD nicht als diagnostisch für diese Erkrankung. Eine Evidenz hinsichtlich des medizinischen Nutzens der GBA-Genotypisierung im Rahmen der IPS-Diagnostik konnte bislang genau so wenig aufgezeigt werden, wie für APOE bei der AD-Diagnostik. Daher ergibt sich für die klinische Versorgung bei IPS keine Empfehlung zur GBA-Gendiagnostik.

#### **Empfehlung 12:**

Eine genetische Beratung kann bei Patientenwunsch angeboten werden, wenn (i) mindestens zwei Verwandte 1. Grades ein Parkinson-Syndrom aufweisen, oder wenn (ii) bei einem isoliert erscheinenden Parkinson-Syndrom eine Krankheitsmanifestation vor dem 45. Lebensjahr nachweisbar ist.

**Expertenkonsens**

#### **Empfehlung 13:**

Bei Verdacht auf monogene Ätiologie kann die Testung entsprechender Gene erwogen werden.

**Expertenkonsens**

### 2.3.14 Kann durch eine Liquoruntersuchung ein IPS diagnostiziert werden (DIAG11)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Markus Otto, Prof. Dr. Brit Mollenhauer

#### Fragestellung 1

Kann durch eine Liquoruntersuchung ein idiopathisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert werden?

#### Methodik

Gesucht wurde nach systematischen Übersichtsartikeln, welche die Schlagworte Liquor und Parkinson enthielten ab dem Jahr 2009. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die Literatur systematisch durch die Bearbeiter bereits zusammengefasst. Für die Beantwortung der Schlüsselfragen wurden weiterhin Artikel hinzugezogen, die Patienten mit Parkinson-Erkrankung auf den Routineliquorbefund hin untersucht haben (Bothe 2010, del Campo 2012, Jesse 2011, Jesse 2009, LeWitt 2012, Magdalinou 2014, Mollenhauer 2009, Mollenhauer 2012, Morgan 2010, Parnetti 2013, Schmid 2013, Stefani 2013, The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI) 2011, van Dijk 2010, Waragai 2013).

#### Evidenz-Angaben

Unter Routineliquorbefund versteht man den Befund der Zellzahl, des Gesamtproteins im Liquor und Serum, der Immunglobulin-Konzentration im Liquor und Serum und der oligoklonalen Banden. Zu dem Routinebefund gibt es nur wenige Studien. In der Regel wird der Routineliquorbefund nicht detailliert beschrieben, sondern nur als unauffällig angegeben. In den wenigen Studien mit genaueren Angaben dieser Daten, wurden keine Auffälligkeiten beschrieben. In der klinischen Forschung sind unterschiedliche neuronale, gliale Proteine und Peptide quantifiziert, sowie Metabolitenmessungen vorgenommen worden: u.a. (gesamt und phosphoryliertes) Tau-Protein, Abeta-Peptide, alpha-Synuklein, Katecholaminmetabolite, Ferritin, Orexin etc. Niedrige Werte von gesamt alpha-Synuklein bei PD, MSA und DLB sind in vielen Studien berichtet worden, allerdings mit hohem Überlappungsbereich zu Kontrollen und anderen neurologischen Erkrankungen.

#### Von der Evidenz zur Empfehlung

Bisher stützt kein Liquormarker zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms.

#### Fragestellung 2

Soll bei kognitiven Einschränkungen und nicht typischem Verlauf eines zunächst erwogenen idiopathischen Parkinson-Syndroms eine Liquoranalyse durchgeführt werden

#### Methodik

Gesucht wurde nach systematischen Übersichtsartikeln, welche die Schlagworte Liquor und Parkinson, atypischen Parkinson und/oder Demenz enthielten ab dem Jahr 2009. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die Literatur systematisch durch die Bearbeiter bereits zusammengefasst. Für die Beantwortung der Schlüsselfragen wurden weiterhin Artikel hinzugezogen, die Patienten mit Parkinson-Erkrankung auf den Liquorroutinebefund hin untersucht haben (Bothe 2010, del Campo 2012, Jesse 2011, Jesse 2009, LeWitt 2012, Magdalinou 2014, Mollenhauer 2009, Mollenhauer 2012, Morgan 2010, Parnetti 2013, Schmid 2013, Stefani 2013, The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI) 2011, van Dijk 2010, Waragai 2013).

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Bei den kognitiven Einschränkungen kann es sich um eine beginnende Demenz handeln. Niedrige Werte von Abeta<sub>1-42</sub> deuten auf ein höheres Risiko für eine spätere demenzielle Entwicklung bei Parkinson hin. Dies kann auf eine Parkinson-Demenz Erkrankung oder eine Demenz mit Überlappung zum Demenz vom Alzheimerstyp (z.B. Demenz vom Lewy-Körpertyp) sein.

Bei der Demenz vom Lewy-Körpertyp findet sich ein erhöhtes Tau-Protein und normale Abeta<sub>1-42</sub> Peptide im Liquor. Die differentialdiagnostische Abklärung erfolgt wie in den Leitlinien Demenz beschrieben in analoger Weise.

Bei untypischen Verläufen kommt das ganze Spektrum der Differentialdiagnosen in Frage: Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, Corticobasale Degeneration, der Normaldruckhydrozephalus, entzündliche ZNS Erkrankungen, sowie paraneoplastische Syndrome und die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung, bei denen eine Liquorpunktion empfohlen wird (siehe Leitlinien CJD). Beim Normaldruckhydrozephalus (NPH) sollte eine größere Menge Liquor (> 20 ml) abgenommen und der klinische Verlauf (z.B. Schrittlänge) untersucht werden (s. Leitlinie NPH).

Bei den atypischen Parkinson-Syndromen sind wiederholt erhöhte Neurofilament-Werte im Liquor gemessen worden. Diese Testverfahren werden bislang aber noch nicht in der Routine eingesetzt. Bei der CJD sind erhöhte Tau-Protein-Werte und ein positiver 14-3-3 Immunoblot mit in die diagnostischen Kriterien eingegangen. Hier wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen.

**Empfehlung 14:**

Der Routineliquorbefund und erweiterte Routinebefund ist bei Patienten mit IPS in der Regel unauffällig. Mit der Liquor-Analyse kann ein IPS zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bestätigt werden

**Expertenkonsens****Empfehlung 15:**

Bei kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit IPS kann eine Liquor-Analyse auf Routineparameter, sowie tau-Protein und  $\beta$ -Amyloid erwogen werden. Bei atypischen Verläufen kann je nach differentialdiagnostischen Überlegungen eine Routineliquor-Untersuchung erfolgen.

**Expertenkonsens****2.4 Medikamentöse Behandlung****2.4.1 Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des IPS im Frühstadium (TxMN1)?**

**Bearbeiter:** PD Dr. Candan Depboylu; Prof. Dr. Wolfgang Hermann Oertel

**Fragestellung**

Selektive Monoaminoxidase B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) blockieren den Abbau von Dopamin, so dass dessen Spiegel im Striatum erhöht wird. MAO-B-Hemmer führen in der zugelassenen Dosierung nicht zu einer unerwünschten Reaktion nach Konsum von Tyramin-reicher Nahrung (sogenannter „Tyramin-Effekt“ oder „Käse-Effekt“) und sind somit sicherer im Vergleich zu non-selektiven Hemmern. Initial wurden MAO-B-Hemmer für die symptomatische Behandlung des IPS im Spätstadium eingeführt. Später wurden sie zusätzlich für die Behandlung des IPS auch im Frühstadium eingesetzt unter der Vorstellung, dass sie neben ihrem symptomatischen Effekt auch neuroprotektive Eigenschaften

entfalten. Die Frage, die hier gestellt wird, ist, ob MAO-B-Hemmer effektiv in der symptomatischen Behandlung des IPS im Frühstadium sind.

### **Methodik**

In dieser Leitlinie wurden vier randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) (Biglan 2006, Hauser 2009, Olanow 2009, Palhagen 2006) neu eingeschlossen. Ein RCT (Tolosa 2012) wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da keine Patienten mit IPS im Frühstadium untersucht wurden.

Eine Meta-Analyse (Jost 2012) verglich die Wirksamkeit von Rasagilin (6 RCTs) gegenüber Selegilin (14 RCTs). Da diese Meta-Analyse aber nicht im Sinne der Überprüfung der Schlüsselfrage war, wurde diese Arbeit aus der Analyse ausgeschlossen.

Literatur aus einem systematischen Review (Macleod 2005) wurde bereits in den NICE-Empfehlungen berücksichtigt und deshalb aus der Analyse ausgeschlossen. Das andere systematische Review (Turnbull 2012) beinhaltet zusätzlich zu den untersuchten RCTs des ersten systematischen Reviews (Macleod 2005) die PARJUPAR 1996-Studie. Da in dieser Studie ein MAO-B-Hemmer im Vergleich mit einem Dopaminagonisten untersucht wurde, was nicht der obigen Prüfung der Schlüsselfrage entspricht, wurde auch dieses systematische Review aus der Analyse ausgeschlossen. Folgende RCTs, die seit 2005 publiziert wurden, wurden zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen:

### **Evidenzangaben**

Seit 2005 wurde keine Studie publiziert, die die Effektivität von MAO-B-Hemmern im Vergleich mit Levodopa in der Behandlung des IPS im Frühstadium untersuchte (siehe oben).

Folgende Endpunkte wurden definiert und analysiert:

- Effektivität der MAO-B-Hemmer vs. Placebo im Hinblick auf Progression der Erkrankung (UPDRS, Activities of Daily Living (ADL))
- Sicherheit, insbesondere das Auftreten von motorischen Fluktuationen
- Verträglichkeit – nicht-motorische, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

Es ist mittlerweile allgemeiner Konsens, dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression durch Einsatz von MAO-B-Hemmern nicht überzeugend dargelegt ist (siehe hierzu Schlüsselfrage TxNP1). Eine gleichartige Beurteilung ist für die PROUD-Studie (Schapira 2013) getroffen worden, in der nicht nachgewiesen werden konnte, dass der Dopaminagonist Pramipexol die Progression des IPS verzögerte.

**Tab. 24** Zusammenfassung von Studien zur Effektivität von MAO-B-Hemmern im Frühstadium.

Literatur	Anzahl der Patienten	Substanz vs. Placebo oder Levodopa	Dauer	Methodische Schwächen
(Biglan 2006)	Placebo: n=132 Rasagilin: n=124 (1 mg), n=124 (2 mg)	Placebo vs. Rasagilin, Rasagilin vs. Rasagilin	6 Monate Placebo vs Rasagilin, danach 12 Monate Rasagilin vs Rasagilin	Überschätzung, keine Informationen über Confounding und Randomisierung, Beschreibung des Verblindungsprozesses nicht ausreichend, hohe Drop-out-Rate
(Hauser 2009)	Placebo: n=138 Rasagilin (1 mg): n=128 (early start) und n=138 (late start)	Placebo vs. Rasagilin, Rasagilin vs. Rasagilin	6 Monate Placebo vs Rasagilin, danach 6 Monate Rasagilin vs Rasagilin	Überschätzung, schwierige Interpretation bei überlappenden Effekten in der Open-Label-Erweiterung, hohe Drop-out-Rate
(Palhagen 2006)	Placebo: n=76 Selegilin (10 mg): n=81 später in Kombination mit Levodopa (individuelle Dosis)	Placebo vs. Selegilin	Monotherapie mit Placebo bzw. Selegilin, später Kombinations-Therapie mit Levodopa, bis zu 7 Jahren	Methodik nicht adäquat für Nachweis eines Effektes auf den Krankheitsverlauf
(Olanow 2009)	Rasagilin 1 mg early start: n=300 Rasagilin 1 mg delayed start: n=288 Rasagilin 2 mg early start: n=295 Rasagilin 2 mg delayed start: n=293	Placebo vs. Rasagilin, Rasagilin vs. Rasagilin	36 Wochen Rasagilin vs Placebo, danach 72 Wochen Rasagilin early start vs delayed start	Effekt nur für Rasagilin 1 mg, nicht aber 2 mg Unterschied kann nicht erklärt werden. Delayed-Start-Design wird ebenfalls durch symptomatischen Effekt beeinflusst



**Tab. 25** Endpunkte von Studien mit Vergleich von MAO-B-Hemmern im Frühstadium.

<b>Studien</b>	<b>Wirksamkeit gegen Placebo</b>	<b>Sicherheit: Motorische Fluktuationen</b>	<b>Verträglichkeit Nicht-motorische UAWs</b>	<b>Evidenz- grad</b>
(Biglan 2006)	Rasagilin in beiden Konzentrationen besser in early start			1 +
(Hauser 2009)	Rasagilin besser in early start	kein Unterschied zwischen early und late start	kein Unterschied zwischen early und late start	1 +
(Palhagen 2006)	Selegilin besser	kein Unterschied zwischen beiden Kombinationstherapien		1++
(Olanow 2009)	Rasagilin besser in beiden Konzentrationen in early start		etwas mehr UAWs für Rasagilin 2 mg in der aktiven Phase	1++

**Empfehlung 16:**

MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten oder Levodopa sollen in der symptomatischen Therapie des frühen Stadiums des IPS verwendet werden.

**A (1++)**

**Empfehlung 17:**

Bei der Auswahl der verschiedenen Substanzklassen sollen die unterschiedlichen Effektstärken im Hinblick auf die Wirkung, die Nebenwirkungen, das Alter des Patienten, Komorbiditäten, psychosoziales Anforderungsprofil berücksichtigt werden.

**Expertenkonsens**

#### **2.4.2 Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Dopaminagonisten in der Behandlung eines IPS im Frühstadium (TxMN4)?**

**Bearbeiter:** PD Dr. Vincent Ries, Prof. Dr. Wolfgang Hermann Oertel

**Fragestellung**

Diese Schlüsselfrage behandelt die Effektivität von MAO-B-Hemmern im Vergleich zu Dopaminagonisten in der Behandlung des frühen IPS.

**Methodik**

Nach 2005 wurden keine entsprechenden Studien publiziert. Zuvor wurden zwei offene Studien (RCTs) (Caraceni 2001, Lees 2001) gefunden, welche die Effektivität von MAO-B-Hemmern mit der von Dopaminagonisten im Frühstadium des IPS verglichen.

Beide Studien schlossen einen dritten Therapiearm mit Levodopa ein. In der britischen Studie (Lees 2001) bezog sich die Analyse des Grades der Behinderung und der motorischen Funktion auf den Vergleich von Bromocriptin mit Levodopa. Auch die andere Studie (Caraceni 2001) benutzte die mit Levodopa behandelten Patienten als Referenzgruppe und machte keine statistischen Angaben zum Vergleich von Selegilin und Dopaminagonisten. Die britische Studie (Lees 2001) schloss 782 Patienten mit IPS ein und verglich die Wirksamkeit von Levodopa, Levodopa plus Selegilin und Bromocriptin. Die andere Studie (Caraceni 2001) verglich die Wirksamkeit von Selegilin, Levodopa und der Dopaminagonisten Bromocriptin und Lisurid bei insgesamt 473 Patienten. In der britischen Studie (Lees 2001) wurde Selegilin in Kombination mit Levodopa angewandt, in der anderen (Caraceni 2001) Selegilin als Monotherapie.

**Evidenzangaben**

In der britischen Studie (Lees 2001) (1+) zeigte sich ein nicht-signifikanter Unterschied in der Webster-Skala zwischen den Therapiearmen Bromocriptin und Levodopa plus Selegilin in einem 9-Jahres Follow-Up.

Bezüglich motorischer Komplikationen fand die andere Studie (Caraceni 2001) (1+) nach einem mittleren Follow-Up von 34 Monaten keinen signifikanten Unterschied in den folgenden Kategorien:

- Motorische Fluktuationen
- Zeitdauer bis zum Auftreten motorischer Fluktuationen
- Häufigkeit des Auftretens von Dyskinesien
- Unterschied in der Zeitdauer bis zum Auftreten von Dyskinesien zwischen Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer

In der britischen Studie (Lees 2001) (1+) zeigten sich nicht signifikante Unterschiede bezüglich Mortalität zwischen den Behandlungsarmen Levodopa plus Selegilin und Bromocriptin.

Auch in der anderen Studie (Caraceni 2001) (1+) ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität zwischen den mit Dopaminagonisten und den mit Selegilin behandelten Patienten.

Bezüglich Studienabbruch ergaben sich in einer (Caraceni 2001) (1+) der Studien folgende Aussagen:

- Die meisten Studienabbrüche im Dopaminagonisten-Arm erfolgten aufgrund von Übelkeit/Erbrechen oder posturaler Hypotension oder der Kombination aus beiden ab (43/53 Patienten).
- Die meisten Studienabbrüche in der Selegilin-Gruppe erfolgten in den ersten sechs Monaten aufgrund mangelnder Wirksamkeit.
- Eine Kombinationsbehandlung wurde bei 40,7% der Patienten unter Therapie mit Dopaminagonisten und bei 63,9% der Patienten unter Selegilin begonnen.
- Der Beginn der Behandlung mit Levodopa konnte im Mittel um 30 Monate in der Dopaminagonisten-Gruppe hinausgezögert werden und um 15 Monate in der Selegilin-Gruppe.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Während sich kein Unterschied bis zum Auftreten von motorischen Komplikationen zwischen MAO-B-Hemmer und Dopaminagonisten zeigte, scheinen die Agonisten die Dauer bis zum Beginn einer Therapie mit Levodopa zu verlängern. Gleichzeitig haben mehr Patienten die Therapie mit einem MAO-B-Hemmer aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen.

Es sei angemerkt, dass die Evidenz auf den Daten von lediglich zwei Studien basiert und sich alle Angaben auf den MAO-B-Hemmer Selegilin beziehen.

#### Empfehlung 16:

MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten oder Levodopa sollen in der symptomatischen Therapie des frühen IPS verwendet werden.

**A (1++)**

#### Empfehlung 17:

Bei der Auswahl der verschiedenen Substanzklassen sollen die unterschiedlichen Effektstärken im Hinblick auf die Wirkung, die Nebenwirkungen, das Alter des Patienten, Komorbiditäten, psychosoziales Anforderungsprofil berücksichtigt werden.

**Expertenkonsens**

### 2.4.3 Wie effektiv sind Dopaminagonisten im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN2)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Guy Arnold

#### Fragestellung

Was ist die Effektivität von Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo oder Levodopa in der symptomatischen Behandlung des frühen IPS? Die in der NICE-Schlüsselfrage formulierte Fragestellung ist äußerst komplex und beinhaltet mehrere Unterfragestellungen:

1. Sind Dopaminagonisten effektiver als Placebo?
2. Sind Dopaminagonisten effektiver als Levodopa?
3. Sind Dopaminagonisten sicherer als Levodopa?
4. Sind Dopaminagonisten verträglicher als Levodopa?

5. Unterscheiden sich Dopaminagonisten hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit?
6. Gibt es Anhaltspunkte, dass die Dopaminagonisten die Krankheitsprogression verzögern?
7. Gibt es zur Effektivität ökonomische Daten?

### **Methodik**

Durch die Fragestellungen ergaben sich für diese Schlüsselfrage unterschiedliche Zuordnungen der insgesamt 25 nach 2005 publizierten Studien zu Dopaminagonisten in der Behandlung des frühen IPS. Davon sind 6 Studien systematische Reviews oder Meta-Analysen. Von den verbleibenden 19 sogenannten RCTs schlossen wir 14 weitere für die Erstellung klinischer Empfehlungen aus und zwar aus folgenden Gründen:

- Es handelte sich nicht um Patienten im frühen Stadium der Erkrankung (Hersh 2010, Leentjens 2009, Mizuno 2012, Parkinson Study Group 2007, Rascol 2012, Watts 2010).
- Es handelte sich nicht um Substanzen, die zugelassen sind oder deren Zulassung in naher Zukunft zu erwarten ist: Sumanriol (Singer 2007), Pardoprunox (Bronzova 2010, Sampaio 2011).
- Es handelte sich nicht um RCTs (Elmer 2012, Noyes 2006, Rascol 2010b, Schapira 2010).
- Es handelte sich um eine Doppelpublikation (Jankovic 2007, Watts 2007). Nur die Arbeit von Watts wird herangezogen.

Zwar können Studien zu Substanzen, die nicht zugelassen sind, grundsätzlich zur Effektivität der Klasse beitragen, für eine klinische Handlungsempfehlung erscheinen sie uns aber wenig brauchbar. Angesichts der Zahl an RCTs kann unserer Meinung nach auf offene Studien verzichtet werden.

Folgende Studien wurden zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen:

### **Evidenzangaben**

Entsprechend den im ersten Absatz formulierten Unterfragestellungen haben wir die wichtigsten Endpunkte definiert und analysiert:

- Effektivität der Dopaminagonisten gegen Placebo
- Effektivität der Dopaminagonisten gegen Levodopa
- Sicherheit, insbesondere das Auftreten von motorischen Fluktuationen
- Verträglichkeit – Dyskinesien
- Verträglichkeit – nicht-motorische unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der sechste Punkt (Verzögerung der Krankheitsprogression) wurde bereits unter TxNP2 behandelt (s.o.). Ökonomische Endpunkte sind aus weiter unten ausgeführten Gründen nicht berücksichtigt worden.

**Tab. 26** Zusammenfassung von Metaanalysen und systematische Reviews Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Anzahl der Studien (n)	Dopaminagonist vs. Placebo oder Levodopa	Methodische Schwächen und Bemerkungen
(Kulisevsky 2010)	40	Dopaminagonist vs. Placebo und untereinander	Qualität der Studien nicht gut bewertet
(Stowe 2008)	21	Dopaminagonist vs. Placebo oder Levodopa	Sehr gute Cochrane-Meta-Analyse
(Fox 2011)	68, von denen nicht alle zur Fragestellung gehören	Dopaminagonist vs. Placebo oder Levodopa	Dieses systematische Review begründet die Handlungsempfehlungen der Movement Disorders Society
(Baker 2009)	25	Dopaminagonist vs. Placebo oder Levodopa	Die Meta-Analyse scheint den Effekt der Dopaminagonisten zu überschätzen

**Tab. 27** Zusammenfassung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) von Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Anzahl der Patienten (n)	Substanz vs. Placebo oder Levodopa	Follow-up-Dauer	Methodische Schwächen
(Rascol 2006)	Placebo: n=204 Piribedil: n=197	Placebo vs. Piribedil	24 Monate	Überraschend starker Effekt von Piripeditil, viele Zentren in Indien, Mexiko und Argentinien
(Rascol 2006)	Ropinirol: n=179 Levodopa: n=89	Ropinirol vs. Levodopa	5 Jahre	Follow-up Studie mit geringer „Completer“-Zahl
(Oertel 2006)	Pergolid n=148 Levodopa n=146	Pergolid vs. Levodopa	36 Monate	Sehr hohe drop-out-Rate, allerdings war kein Levodopa rescue im Dopaminagonisten-Arm erlaubt
(Watts 2007)	Rotigotin: n=181 Placebo: n=96	Rotigotin vs. Placebo	27 Wochen	(Last observation carried forward) LOCF statt ITT, nicht erklärte Geschlechtsunterschiede
(Jankovic 2007)	Rotigotin: n=181 Placebo: n=96	Rotigotin vs. Placebo	27 Wochen	Es handelt sich um eine Doppelpublikation
(Poewe 2011)	Placebo: n=103 Pramipexol retard: n=223 Pramipexol standard: n=213	Pramipexol retard vs. Pramipexol standard vs. Placebo	33 Wochen incl. Titrierung	
(Mizuno 2013)	Rotigotin: n=82 Placebo: n=90	Rotigotin vs. Placebo	12 Wochen incl. Titrierung	Relativ hohe drop-out-Rate
(Schapira 2013)	Placebo: n=261 Pramipexol: n=274	Pramipexol vs. Placebo	15 Monate, delayed start. Verum nach 9 (6) Monaten	Nur ein Teil der Patienten erhielt FP-CIT Bildgebung

**Tab. 28** Endpunkte von Meta-Analysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Wirksamkeit gegen Placebo	Wirksamkeit gegen Levodopa	Sicherheit: Motorische Fluktuationen	Verträglichkeit: Dyskinesien, Dystonien	Verträglichkeit: Nicht-motorische UAWs	Evidenzgrad
(Kulisevsky 2010)	Nicht getestet	Nicht getestet		Ropinirol besser als Levodopa	Unterschiede der Agonisten	1 +
(Stowe 2008)	Agonist besser	Levodopa besser	Agonist besser	Agonist besser	Levodopa besser	1++
(Fox 2011)	Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Cabergolin, Pergolid besser					1++*
(Baker 2009)	Agonist besser	Levodopa besser	Agonist besser	Agonist besser	Levodopa besser	1+

\* Das Review beinhaltet I.W. klinische Handlungsempfehlungen

**Tab. 29** Endpunkte von randomisierten, kontrollierte Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Wirksamkeit gegen Placebo (Primärer Endpunkt (EP))	Wirksamkeit gegen Levodopa (Primärer Endpunkt (EP))	Sicherheit: Motorische Komplikationen	Verträglichkeit (Primärer/ Sekundärer EP) Auftreten von Dyskinesien	Verträglichkeit Nicht-motorische UAW	Evidenz-Grad
(Rascol 2006)	Piripeditil besser		Nicht signifikant		Übelkeit, Hypotension, Somnolenz	1++
(Rascol 2006)			Nicht berichtet	Ropinirol besser	Nicht berichtet	1+
(Oertel 2006)		Levodopa besser	Pergolid besser	Pergolid besser	Levodopa besser	1++
(Watts 2007)	Rotigotin besser				Lokale Reaktion, Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerz	1+
(Poewe 2011)	Pramipexol extended release (ER) und Pramipexol immediate release (IR) besser				Somnolenz, Übelkeit, Verstopfung, Benommenheit, Mundtrockenheit	1++
(Mizuno 2013)	Rotigotin besser		2 Todesfälle unter Rotigotin, nach Einschätzung nicht therapieabhängig		Nicht in Originalpublikation berichtet	1+
(Schapira 2013)	Nicht signifikant				Übelkeit, Ödeme, Müdigkeit, Somnolenz, Halluzinationen	1++



### Von der Evidenz zur Empfehlung

Zusätzlich zu der von der Leitlinienkommission vorgeschlagenen Literatur, von der wir aus oben genannten Gründen einige nicht für die Empfehlungen herangezogen haben, schlagen wir vor, noch weitere Daten zu berücksichtigen. Wir haben in der PubMed-Datenbank weitere Recherchen hinsichtlich Sicherheitsberichten durchgeführt. Sicherheitsrelevante Aspekte von Substanzen werden nicht notwendigerweise in randomisierten Zulassungsstudien berichtet, sondern später in Fallberichten oder Serien. Hier berücksichtigten wir: Sprenger et al. (Sprenger 2012). Grundsätzlich impliziert die Fragestellung, dass es sich bei Dopaminagonisten um eine einheitliche Substanzklasse handelt. Dies ist jedoch hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit nicht der Fall. Seit 2005 fanden sich zwar nur zu neueren, non-ergolinen Dopaminagonisten neue randomisierte Studien, die Handlungsempfehlungen der Movement Disorder Society aus dem Jahr 2011 (Fox 2011) mit Anmerkungen zu allen verfügbaren Dopaminagonisten sollten jedoch einbezogen werden.

Studienqualität: Es fanden sich zwei sehr gute (1++) und zwei gute (1+) systematische Reviews und die oben erwähnte Handlungsempfehlung der Movement Disorder Society. Es fanden sich drei zentrale Studien zu Dopaminagonisten, eine Follow-up-Studie zu Langzeitwirkungen und eine negative Studie zur Krankheitsprogression unter Dopaminagonisten.

Die Studienergebnisse sind dennoch konsistent.

Bei der Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist festzuhalten, dass in der Literatur zu Dopaminagonisten Verträglichkeit und Sicherheit nicht scharf getrennt werden. Da sich ein erhöhtes Risiko auf eine verminderte Sicherheit gründet, schlagen wir vor, hier im Wesentlichen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu benennen, die irreversibel sind, auch wenn die Grenzen fließend sind: motorische Fluktuationen, kardiale Valvulopathien, ausgeprägte Tagesmüdigkeit („Fatigue“, „Dizziness“, „Somnolence“), Impuls-Kontroll-Störungen und Halluzinationen. Die beiden letztgenannten sind zwar in der Regel – wenn auch nicht immer – dosisabhängig und reversibel, führen aber zu erheblichen Fehlhandlungen. Dyskinesien sind zwar ein reversibles dosisabhängiges Phänomen, sie treten jedoch im Verlauf der Erkrankung unvermeidlich (d.h. unter oraler Levodopa-Gabe irreversibel) auf, wenn eine wirksame Levodopa-Dosis für die Erzielung eines antikinischen Effektes erforderlich ist und diese die Dyskinesie-Schwelle überschreitet. Aus Vereinfachungsgründen werden Dyskinesien als ein reversibles, dosisabhängiges Problem eingestuft und zusammen mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Ödeme, Verstopfung etc. unter Verträglichkeitsproblemen abgehandelt.

Haftungsrechtliche Probleme spielen bei der Bewertung der Dopaminagonisten insofern eine Rolle, als die Zulassungsbehörden seit 2005 den Gebrauch von ergolinen Dopaminagonisten erheblich eingeschränkt haben. Ökonomische Aspekte können nicht bewertet werden, da sich beispielsweise die Medikamentenpreise erheblich reduziert haben, seit der Patentschutz für die Dopaminagonisten mit Ausnahme von Rotigotin nicht mehr besteht.

Der Beginn einer symptomatischen Therapie des frühen IPS erfordert in jedem Fall einen erheblichen zeitlichen Aufwand.

#### **Empfehlung 16:**

MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten oder Levodopa sollen in der symptomatischen Therapie des frühen IPS verwendet werden.

**A (1++)**

**Empfehlung 17:**

Bei der Auswahl der verschiedenen Substanzklassen sollen die unterschiedlichen Effektstärken im Hinblick auf die Wirkung, die Nebenwirkungen, das Alter des Patienten, Komorbiditäten und das psychosoziale Anforderungsprofil berücksichtigt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 18:**

Ein non-ergoliner Dopaminagonist soll bis zu einer klinisch effektiven Dosis titriert werden.

**A (1++)**

Falls Nebenwirkungen dies verhindern, sollte ein anderer non-ergoliner Agonist oder eine andere Substanzklasse eingesetzt werden.

**B (1+)**

**Empfehlung 19:**

Ergoline Dopaminagonisten<sup>7</sup> (Bromocriptin, Cabergolin, Pergolid) dürfen nur eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit einem non-ergolinen Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, oder nicht vertragen wird.

Die oben genannten ergolinen Dopaminagonisten können zu fibrotischen Veränderungen (wie z.B. an Herz, Retroperitoneum und Lunge) führen. Daher soll bei Einleitung einer Therapie und in 12-monatigen Intervallen die Herzklappenfunktion mit Echokardiographie untersucht werden.

Weiterhin soll vor Therapiebeginn ein Nierenfunktionstest, eine Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)-Bestimmung und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt werden.

Zusätzlich sind die Fachinformationen zu berücksichtigen.

**Expertenkonsens**

#### **2.4.4 Wie effektiv ist Amantadin im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN3)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Werner Poewe

**Fragestellung**

Die Wirksamkeit von Amantadin auf die motorischen Symptome des IPS wurde in den 1960er Jahren zufällig bei seinem Einsatz als antivirale Medikation bei Grippekranken Parkinson-Patienten beschrieben (Schwab 1969). Der genaue Wirkmechanismus ist nicht lückenlos geklärt und möglicherweise multifaktoriell: Amantadin hat eine Wirkung auf die präsynaptische Dopaminfreisetzung, wirkt als Hemmer der Wiederaufnahme von Katecholaminen in die präsynaptische Nervenendigung, post-synaptisch moduliert Amantadin die Affinität von Dopaminrezeptoren und verfügt außerdem über anticholinerge Wirkungen sowie antagonistische Wirkungen an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Glutamat-Rezeptoren. Seit der Erstbeschreibung seiner symptomatischen Antiparkinson-Wirkung wird Amantadin als mögliche Alternative zu dopaminergen Pharmaka in der Behandlung früher Stadien des IPS klinisch eingesetzt. Wie effektiv ist Amantadin im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Behandlung des funktionell beeinträchtigten IPS im Frühstadium?

<sup>7</sup> Es mehren sich die Hinweise, daß die Induktion von fibrotischen Veränderungen nicht in der Struktur der Dopaminagonisten begründet, sondern in ihrer Affinität zum 5-HT<sub>2B</sub> Rezeptor (Roth 2007). Neben Lisurid und Piribedil hat auch Bromocriptin antagonistische Eigenschaften an diesem Rezeptor (Newman-Tancredi 2002). Die Studie von Schade et al. (Schade 2007) zeigte dementsprechend trotz einer hohen Anzahl mit Bromocriptin behandelter Patienten keinen mit Fibroseinduktion unter dieser Therapie.

**Methodik, Evidenzangaben**

Ein rezenter systematischer Review der Cochrane Collaboration (Crosby 2003a) hat alle vorhandenen RCTs einer Amantadin-Therapie im Vergleich zu Placebo sowohl in Monotherapie wie auch als adjuvante Behandlung zu Levodopa bei Patienten in frühen Phasen des IPS untersucht. Insgesamt existieren sechs derartige Studien (alle zwischen 1971 und 1975 publiziert) mit insgesamt 215 eingeschlossenen Patienten, fünf der Studien hatten ein cross-over-Design, eine der Studien ein Parallelgruppen-Design (Silver 1971). Amantadin oder Placebo wurden als Monotherapie oder in Ergänzung zu einer bestehenden Behandlung mit Anticholinergika oder Levodopa verabreicht, die Studiendauer variierte zwischen sechs und 64 Wochen. Die Amantadin-Dosen lagen zwischen 100 und 200 mg pro Tag. Die primäre Zielvariable war in keinem Fall eine der heute etablierten, validierten, klinischen Skalen zur Beurteilung der motorischen Symptome des IPS, sondern verschiedene, größtenteils von den Autoren selbst entwickelte, unvalidierte Instrumente zur Einstufung motorischer Symptome bzw. Funktionen. Alle Studien berichten über eine positive Amantadin-Wirkung auf die jeweiligen Ergebnisvariablen, eine statistische Signifikanz ließ sich im Cochrane-Review aufgrund der methodischen Mängel der Studien nicht erheben. Aufgrund zahlreicher methodischer Mängel lassen die vorhandenen RCTs zur Amantadintherapie keine definitive Schlussfolgerung zur Wirksamkeit dieser Substanz auf die motorischen Symptome des IPS zu.

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Eine qualitativ hochwertige, systematische Analyse (Crosby 2003a) (1++) zeigt, dass es keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit von Amantadin in der symptomatischen Behandlung früher Stadien der Parkinson-Krankheit gibt.

**Empfehlung 20:**

Amantadin kann als Therapie zweiter Wahl für Patienten in frühen Stadien des IPS erwogen werden.

**Expertenkonsens**

#### **2.4.5 Wie effektiv ist Standard-Release („immediate-release“)-Levodopa im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN5)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Per Odin

**Fragestellung**

Die Standard-Therapie für das IPS ist seit mehr als 30 Jahren Levodopa. Levodopa ist die Vorstufe von Dopamin, welches beim IPS fehlt. Levodopa wird durch Dopa-Decarboxylasen zu Dopamin umgewandelt. Um den peripheren Metabolismus von Dopamin zu reduzieren, wird Levodopa mit peripheren Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren (z.B. Benserazid oder Carbidopa) kombiniert. Dies erhöht den Übertritt von Levodopa durch die Blut-Hirn-Schranke.

Andererseits sind Levodopa-Präparate ursächlich an der Entwicklung von motorischen Komplikationen beteiligt. So treten in Abhängigkeit von Levodopa-Plasma-Spiegeln Wirkungsschwankungen (Fluktuationen) auf. Das Abklingen der Levodopa Wirkung wird als „wearing-off“ oder „end of dose“-Akinesie bezeichnet. Der Patient durchlebt während dieser Fluktuationen abwechselnd ON- und OFF-Phasen. Am Anfang sind die Fluktuationen in der Regel vorhersehbar, im weiteren Verlauf ist das Auftreten der Fluktuationen jedoch häufig unvorhersehbar.

Diesen motorischen Fluktuationen sind Dyskinesien überlagert. Letztere umfassen unwillkürliche, choreatiforme Bewegungen zum Zeitpunkt der maximalen Wirksamkeit von Levodopa (sogenannte „Peak dose“-Dyskinesien – diese sind in der Regel ohne begleitende Schmerzen) oder Dystonien während der Anflutungs- und/oder Abflutungsphase der Levodopa-Wirkung (sogenannte monophasische oder biphasische, oft schmerzhafte Dystonien). Um das Auftreten motorischer Komplikationen zu vermeiden bzw. hinauszuzögern, wird diskutiert, den Einsatz von Levodopa bei jüngeren Patienten mit IPS möglichst aufzuschieben. Viele, wenn nicht alle Patienten werden im Verlauf Levodopa für eine effektive Symptomkontrolle benötigen (ca. 50–90% innerhalb von 4–6 Jahren). Für diesen Ansatz, d.h. durch den Einsatz von Dopaminagonisten und/oder MAO-B-Hemmern, die die Gabe von Levodopa hinauszuzögern, wird auf die Schlüsselfragen TxMN1 und TxMN4 verwiesen. Zusammenfassend ist bisher keine effektive pharmakotherapeutische Alternative zu Levodopa gefunden worden, die langfristig (d.h. über mehr als fünf Jahre) der Mehrzahl der IPS-Patienten erlaubt, auf Levodopa zu verzichten.

### Methodik

Nur ein RCT (Fahn 2004) wurde gefunden, die die Effektivität von Levodopa (plus Decarboxylase-Inhibitor) mit Placebo vergleicht. Andere Studien umfassten den Vergleich einer Levodopa-Monotherapie mit Placebo; diese waren jedoch aus den Jahren 1969 bis 1971 und wurden nicht bewertet, da heutzutage Levodopa nur in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer verabreicht wird.

Die ELLDOPA-Studie (Fahn 2004) war randomisiert, doppelt-blind und placebokontrolliert und wurde in 33 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt (fünf der Zentren führten zusätzlich  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-SPECT durch). 361 IPS-Patienten wurden in vier Therapiegruppen randomisiert, die drei unterschiedliche Dosierungen von Levodopa/Carbidopa oder Placebo erhielten: 1) 150/37,5 mg täglich (insgesamt 92 Patienten, davon 38 mit  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-SPECT), 2) 300/75 mg täglich (insgesamt 88 Patienten, davon 37 mit  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-SPECT) oder 3) 600/150 mg täglich (insgesamt 91 Patienten, davon 38 mit  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-SPECT) oder 4) Placebo (insgesamt 90 Patienten, davon 29 mit  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-SPECT).

Die Patienten waren alle älter als 30 Jahre und die Diagnose IPS wurde innerhalb der letzten zwei Jahre gestellt. Die Patienten sollten sich in einem Hoehn & Yahr-Stadium < 3 befinden und es sollte unwahrscheinlich sein, dass die Patienten eine medikamentöse Therapie für die IPS-Symptome innerhalb der folgenden neun Monate benötigten. Ausschlusskriterien waren unter anderem: Bestehende Pharmakotherapie, frühere Exposition gegenüber Levodopa oder Dopaminagonisten über mehr als zwei Wochen, Tremor mit einem UPDRS-Score von  $\geq 3$ , „freezing of gait“, posturale Instabilität, ausgeprägte Depression und Demenz. Die Dauer der Studie betrug 40 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Auswaschphase am Ende der Studie.

Endpunkte: Die klinische Beurteilung mittels UPDRS und die Messung der Dopamintransporter-Ligandenbindung mit  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-SPECT. Zu den sekundären Endpunkten zählten das Auftreten (Schweregrad und Häufigkeit) von Nebenwirkungen sowie die Studienabbruchrate.

### Evidenzangaben

Bezüglich klinischer Bewertungsskalen (1++):

- Levodopa reduziert dosisabhängig die Verschlechterung der Symptome des IPS.
- Änderung der UPDRS-Punktwerte von Baseline zu Woche 42 (versus Placebo):
  - Gesamtwerte ( $p < 0,001$ ) [durchschnittlicher Unterschied Baseline-42 Wochen: 7,8 Punkte Verschlechterung in der Placebogruppe, 1,9 Punkte Verschlechterung in der Gruppe mit

150 mg Levodopa täglich, 1,9 Punkte Verschlechterung in der Gruppe mit 300 mg Levodopa täglich, 1,4 Punkte Verbesserung in der Gruppe mit 600 mg Levodopa täglich]

- ADL-Domäne ( $p < 0,001$ )
  - motorische Domäne ( $p < 0,001$ )
  - psychische Domäne ( $p < 0,01$ )
- Die UPDRS-Werte verschlechterten sich in den drei Levodopa-Gruppen während der zweiwöchigen Auswaschphase. Sie sank jedoch nicht auf den Wert der Placebo-Gruppe ab.
- Die Gruppe mit der höchsten Levodopa-Dosis zeigte die größte Verbesserung im UPDRS-Wert.

Bezüglich der Bildgebung mit  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT (1++):

- Die prozentuale Abnahme der striatalen  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT-Aufnahme über 40 Wochen war höher bei Patienten der Levodopa-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe, auch wenn dies nicht-signifikant war. 15% der Patienten zeigten ( $n=21$ ) eine  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT-Aufnahme im Putamen, welche mehr als 75% des alterskorrigierten Mittelwertes betrug.
- Die Analyse der Ergebnisse nach Ausschluss von 19 Patienten ohne nachweisbares dopaminerges Defizit in der Bildgebung zeigte eine signifikant höhere Reduktion der Tracer-Aufnahme bei Patienten, die Levodopa erhalten hatten im Vergleich zur Placebogabe ( $p=0,036$ ).

Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen (1++):

- Häufiger zeigten sich folgende Nebenwirkungen bei Patienten mit 600 mg Levodopa verglichen mit Placebo: Dyskinesien ( $p < 0,001$ ), Übelkeit ( $p=0,001$ ), Infektionen ( $p=0,01$ ), Hypertonie ( $p=0,03$ ) und Kopfschmerzen ( $p=0,03$ ).
- Andere Endpunkte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Levodopa- und Placebo-Gruppe.

Bezüglich Studienabbruch (1++):

- 317 (88%) von 361 Patienten nahmen die Medikation über die Gesamtdauer von 40 Wochen, 311 (86%) beendeten die zweiwöchige Auswaschphase.
- Der Prozentsatz von Drop-outs: Die Abbruchrate lag bei 22% (Placebogruppe), 15% (150 mg Levodopa/Tag), 6% (300 mg Levodopa/Tag) und 11% (600 mg Levodopa/Tag).
- Die Hauptgründe für einen Studienabbruch lagen in einer Verschlechterung der Symptome und unerwünschten Nebenwirkungen.

**Tab. 30** Studienabbrüche unter der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa.

Grund für Studienabbruch	Placebo	150 mg/Tag	300 mg/Tag	600 mg/Tag
Insgesamt	90	92	88	91
Studienabbruch	22% (20)	15% (14)	6% (6)	11% (10)
Klin. Verschlechterung	13	5	1	2
Nebenwirkungen	3	2	2	1
Einwilligung zurückgezogen	2	2	2	3
Lost to Follow-up	1	3	-	2
Andere	1	2	1	2

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Dass Levodopa die effektivste Behandlung des IPS darstellt, bestätigte sich in der ELLDOPA-Studie. Kurzzeitige dopaminerge Nebenwirkungen sind selten und klingen mit der Zeit von alleine ab. Dennoch verursacht die Langzeittherapie mit Levodopa motorische Komplikationen wie Dyskinesien und motorische Fluktuationen. Fraglich bleibt, ob Levodopa möglicherweise toxisch oder sogar protektiv für die verbleibenden nigrostriatalen dopaminergen Neurone ist.

**Empfehlung 16:**

MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten oder Levodopa sollen in der symptomatischen Therapie des frühen IPS verwendet werden.

**A (1++)****Empfehlung 17:**

Bei der Auswahl der verschiedenen Substanzklassen sollen die unterschiedlichen Effektstärken im Hinblick auf die Wirkung, die Nebenwirkungen, das Alter des Patienten, Komorbiditäten, psychosoziales Anforderungsprofil berücksichtigt werden.

**Expertenkonsens****Empfehlung 21:**

Von Levodopa soll eine möglichst niedrige, aber ausreichend wirksame Dosis eingesetzt werden, um das Auftreten motorischer Komplikationen zu verzögern.

**A (1++)**

#### **2.4.6 Wie effektiv sind retardierte Levodopa-Präparate oder Dopaminagonisten für die Behandlung von nächtlichen motorischen Symptomen (TxMN6)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Alfons Schnitzler

**Fragestellung**

Die Therapie mit Levodopa in Kombination mit dem peripheren Decarboxylasehemmer Carbidopa oder Benserazid stellt das wirksamste Behandlungsprinzip in der Parkinson-Therapie dar. Bei der Ersteinstellung ist mit einer Besserung von etwa 50% bis 70% der Ausgangssymptomatik zu rechnen, wobei in der Regel alle drei motorischen Kardinalsymptome günstig beeinflusst werden. Während in den Initialstadien der Erkrankung meist stabile therapeutische Effekte erzielt werden, kommt es in der Mehrzahl der Fälle im Langzeitverlauf zu motorischen Fluktuationen und Dyskinesien, für deren Pathogenese neben anderen Mechanismen auch peripher-pharmakokinetische Faktoren bedeutsam sind. So führt die kurze Halbwertszeit von Levodopa zu einer pulsatilen Stimulation postsynaptischer dopaminergere Rezeptoren mit entsprechend reduzierter Wirkdauer. Andererseits können Störungen der gastrointestinalen Resorption zu einem verzögerten Wirkeintritt führen. Zur Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa wurden daher sogenannte „modified-release“-Formulierungen entwickelt mit dem Ziel, einerseits gleichmäßigere Plasmaspiegel und andererseits eine schnellere Resorption zu erreichen. Levodopa/Carbidopa und Levodopa/Benserazid sind in retardierter Form sowie in rasch löslicher Form erhältlich.

Wie effektiv ist „modified-release“-Levodopa im Vergleich zu „standard-release“-Levodopa in der Behandlung des IPS im Frühstadium?

## Methodik

Es wurden sieben RCTs eingeschlossen, die die Wirksamkeit von „modified release“-Levodopa plus Decarboxylasehemmer mit „standard release“-Levodopa plus Decarboxylasehemmer in der Behandlung des IPS in frühen Stadien verglichen (Bergemann 1994, Block 1997, Dupont 1996, Hinson 2009, Hutton 1984, Kinnunen 1997, Ondo 2010).

Von diesen hatten vier Studien (Bergemann 1994, Hinson 2009, Hutton 1984, Kinnunen 1997) aufgrund methodischer Mängel eine zu geringe Evidenzstärke, um für die Empfehlung verwendet werden zu können.

Die Studie von Block et al. (Block 1997) verglich retardiertes Levodopa/Carbidopa mit „standard release“-Levodopa/Carbidopa an 618 Levodopa-naiven PD-Patienten über fünf Jahre in einem randomisierten, kontrollierten Studiendesign. Primärer Endpunkt war das Auftreten motorischer Fluktuationen oder Dyskinesien erhoben mit einem Patienten-Tagebuch und einem Untersucherfragebogen.

1996 verglichen Dupont et al. (Dupont 1996) die Wirksamkeit von „retardiertem“ Levodopa/Benserazid mit „standard release“-Levodopa/Benserazid an 134 *de novo* Parkinsonpatienten in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Multizenterstudie über fünf Jahre. Als Parameter wurden die Webster Skala, Northwestern University Disability Scale, die UPDRS und die Hoehn und Yahr-Skala benutzt.

Ondo et al. (Ondo 2010) verglichen an 20 Parkinsonpatienten mit motorischen Fluktuationen die Wirksamkeit einer morgendlichen Einzeldosis von oral löslichem Levodopa/Carbidopa mit der Gabe von „standard-release“-Levodopa/Carbidopa in einem doppelblinden, randomisierten, kontrollierten cross-over-Design. Als Endpunkte dienten die Fingertappingrate und die Schrittlänge sowie die subjektiv gefühlte Latenz bis zum Erreichen des ON-Zustandes und die Patientenpräferenz.

## Evidenzangaben

Bezüglich klinischer Skalen und Lebensqualität ergab die Studie von Block et al. (Block 1997) (1+):

- Der ADL-Punktwert (UPDRS) zeigte bessere Werte unter der „modified-release“-Präparation ( $p=0,006$  nach dem 1. Jahr;  $p=0,031$  nach dem 5. Jahr).
- Im Nottingham Health Profile zeigten sich in den Bereichen emotionale Reaktion und soziale Isolation günstigere Effekte für die retardierte Darreichungsform ( $p<0,05$ ).

Zwei Studien (Block 1997, Dupont 1996) (beide 1+) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der retardierten und der „standard release“-Darreichungsform bezüglich der folgenden motorischen Parameter:

- New York University Parkinson's Disease Scale (NYUPDS)
- Northwestern University Disability Scale
- UPDRS
- Hoehn und Yahr-Skala
- Schwab und England Score.

Eine Studie (Block 1997) (1+) berichtete für motorische Fluktuationen (primärer Endpunkt) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen weder in den Patiententagebüchern noch im Untersucher-Questionnaire. Bezüglich der Dosierung fand diese Studie im Mittel weniger Einnahmezeitpunkte und eine geringere Tablettenzahl pro Tag in der retardierten Darreichungsform ( $p<0,005$ ), während eine andere Studie (Dupont 1996) (1+) diesbezüglich keine Unterschiede fand.

Eine Studie (Ondo 2010) (1+) fand keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit oral löslicher und der mit „standard-release“-Darreichungsform bezüglich motorischer Parameter (Tapping, Schrittlänge). Die Zahl der Patienten war allerdings gering (n=20).

Hinsichtlich Nebenwirkungen berichteten zwei Studien (Dupont 1996, Ondo 2010) (beide 1+) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich Abbruchrate fand eine Studie (Block 1997) (1+) eine höhere Zahl von Abbrüchen in der Gruppe mit „standard-release“-Form (p=0,007).

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Es ergibt sich keine Evidenz dafür, dass „modified release“-Darreichungsformen von Levodopa mit Decarboxylasehemmer der „standard release“-Darreichungsform in der Behandlung früher Stadien des IPS überlegen sind.

#### Empfehlung 22:

Retardierte Darreichungsformen von Levodopa plus Decarboxylasehemmer sollen nicht als Therapie erster Wahl zur Behandlung von Patienten in frühen Stadien des IPS verwendet werden.

**A (1+)**

#### Empfehlung 23:

Retardierte Darreichungsformen von Levodopa plus Decarboxylasehemmer und Dopaminagonisten können als Therapie zur Behandlung von nächtlichen motorischen Symptomen eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

### 2.4.7 Wie effektiv sind Anticholinergika im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN9)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Horst Baas

#### Fragestellung

Die in der Behandlung des IPS gebräuchlichen Anticholinergika wirken über die selektive Blockade muscarinergischer striataler Rezeptoren und primär über den hierdurch modulierten Dopamin-Release in den Basalganglien. Beginnend mit dem Einsatz von Hyoscin/Scopolamin stellen Anticholinergika die am längsten, auch heute noch verwendete Substanzgruppe dar. Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden zum großen Teil vor der Einführung dopaminergischer Substanzen durchgeführt und entsprechen methodisch meist nicht aktuellen Anforderungen. Hieraus ergibt sich die Frage, welche Studienevidenz im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anticholinergika beim IPS besteht und welche Empfehlungsstärke für ihren Einsatz gegeben werden kann.

#### Methodik

In der NICE-Leitlinie (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) wurden zwei Studien (Cooper 1992, Parkes 1974) und ein Cochrane-Review (Katzenschlager 2003) mit jeweils unterschiedlichem Evidenzlevel berücksichtigt:

Die erste Studie (Parkes 1974) war als dreiarmlige, doppelblinde cross-over-Studie (Benzhexol vs. Amantadin vs. Benzhexol+Amantadin) und anschließende offene Weiterbehandlung aller drei Gruppen mit Levodopa bei nicht vorbehandelten, idiopathischen und postenzephalitischen, z.T. langjährig vorerkrankten Parkinson-Patienten angelegt. In der Studie bestand ein hohes Bias-Risiko



aufgrund erstens einer mit n=17 sehr kleinen Fallzahl, zweitens aufgrund des Fehlens definierter diagnostischer Kriterien, drittens aufgrund keiner Verwendung validierter Rating-Skalen, viertens aufgrund des Fehlens einer Placebo-Gruppe und fünftens aufgrund der fehlenden Verblindung des Levodopa-Armes.

Die zweite Studie (Cooper 1992) wurde vierarmig an 82 nicht vorbehandelten Patienten mit IPS im „single-blind“ Parallel-Design über vier Monate durchgeführt: Levodopa vs. Bromocriptin vs. Benzhexol/Orphenadrin vs. keine Therapie. Die Wertigkeit der Studie ist durch methodische Defizite ebenfalls limitiert: Keine Randomisierung, keine Fallzahlkalkulation, keine „Intention-to-treat“ (ITT)-Analyse sowie die Verwendung nicht validierter/wenig gebräuchlicher Skalen.

In dem Cochrane-Review (Katzenschlager 2003) wurden neun doppelblinde, randomisierte Studien berücksichtigt, in denen Anticholinergika mit Placebo oder einer Nichtbehandlung verglichen wurden. Die einzelnen Studien verwendeten unterschiedliche Anticholinergika, sind inhomogen und beinhalten jeweils kleine Fallzahlen meist ohne Angabe der Krankheitsdauer. Die verwendeten Skalen sind unterschiedlich, meist nicht validiert, die Ergebnisse sind deshalb nur eingeschränkt vergleichbar.

Insgesamt fanden sich in dem Cochrane-Review im Rahmen einer systematischen Recherche neun verwertbare Studien, durchweg mit unterschiedlichen z.T. erheblichen methodischen Schwächen und deshalb eingeschränkter Aussagekraft. Fallzahlkalkulationen wurden für keine Studie durchgeführt, die Beschreibung der Studiendesigns ist unzureichend, neben der Verwendung nicht validierter Skalen bestanden meist keine Verblindung, keine ITT-Analyse und keine präzisen Berichte über Abbruchraten.

### **Evidenzangaben**

In der NICE-Leitlinie wurde für die Studie von Parkes et al. (Parkes 1974) (1-) aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten ein hohes Bias-Risiko konstatiert und keine hinreichende Evidenz zugemessen.

In der Studie von Cooper et al. (Cooper 1992) (1+) zeigte sich ein signifikanter Benefit hinsichtlich der Motorik in der Levodopa- und der Anticholinergika-Gruppe. Gleichzeitig kam es in der Anticholinergika-Gruppe zu einer Verschlechterung kognitiver Leistungen. Für die Studie wurde trotz methodischer Mängel ein niedriges Bias-Risiko im Hinblick auf die Aussage vergleichbarer Therapieeffekte von Anticholinergika, Bromocriptin und Levodopa bei Patienten mit geringer Krankheitsschwere konstatiert. Den in der Studie nicht erfüllten methodischen Bedingungen wird ein niedriges Bias-Risiko im Hinblick auf den Nutzen einer Anticholinergika-Therapie zugemessen.

In dem Cochrane-Review (Katzenschlager 2003) (1++) fand sich in 8/9 Studien ein Therapievorteil zugunsten der Anticholinergika, in einer Studie fand sich kein Benefit und in keiner Studie fand sich ein Vorteil zugunsten von Placebo. In sechs Studien wurden neuropsychiatrische Nebenwirkungen, überwiegend Halluzinationen und Verwirrheitszustände berichtet, in einem Fall mit Studienabbruch. Der Vergleich zweier Anticholinergika in einer Studie ergab keine signifikanten Differenzen. Der Cochrane-Review wurde in der NICE-Leitlinie als methodisch korrekt mit sehr niedrigem Bias-Risiko bewertet. Der Aussage, dass Anticholinergika als Mono- oder Zusatztherapie in der Kurzzeitanwendung wirksamer als Placebo seien, wurde aber aufgrund methodischer Mängel der eingeschlossenen Studien kein Evidenzlevel zugeordnet.

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Es existieren nur unzureichende Daten aus randomisierten Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anticholinergika beim IPS. Ihre Wirksamkeit ist aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht hinreichend quantifizierbar, sie scheint aber insgesamt eher schwach ausgeprägt. Obwohl er häufig postuliert wird, ist ein bevorzugter Antitremor-Effekt nicht hinreichend belegt. Aus den vorliegenden Studiendaten ergeben sich Hinweise auf ein deutlich erhöhtes Risiko von Halluzinationen und Konfusionen unter Anticholinergika, eindeutige Risikofaktoren wurden nicht identifiziert. Die Indikation zum Einsatz von Anticholinergika sollte deshalb regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen sollten Anticholinergika vermieden werden.

**Tab. 31** Definition des geriatrischen Patienten (Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V.).

Geriatrische Patienten sind definiert durch:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geriatrietypische Multimorbidität und</li> <li>• höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre oder älter); die geriatrische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen.</li> </ul>
Oder durch:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter 80+ auf Grund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, z.B. wegen <ul style="list-style-type: none"> <li>- des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen,</li> <li>- der Gefahr der Chronifizierung sowie</li> <li>- des erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus.</li> </ul> </li> </ul>

**Empfehlung 24:**

Anticholinergika sollen aufgrund eines im Vergleich zu Therapiealternativen ungünstigen Nutzen/Schadenprofils nicht als Antiparkinson-Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Anticholinergika sollen bei geriatrischen Patienten nicht eingesetzt werden (siehe zur Definition des geriatrischen Patienten Tab. 31).

**Expertenkonsens****Empfehlung 25:**

Obwohl eine spezielle Antitremor-Wirkung nicht nachgewiesen ist, können Anticholinergika bei Parkinson-Syndrom mit anderweitig nicht behandelbarem Tremor unter Berücksichtigung anticholinergischer Nebenwirkungen eingesetzt werden.

**0 (1+)**

#### 2.4.8 Wie effektiv sind Beta-Blocker im Vergleich mit Placebo in der Behandlung eines funktionell beeinträchtigenden IPS im Frühstadium (TxMN10)?

**Bearbeiter:** Assoc.-Prof. PD Dr. Petra Schwingenschuh

##### Fragestellung

Tremor im Rahmen des IPS kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung führen. Klassische Antiparkinson-Therapien können in der Tremorbehandlung unzureichend sein. Betablocker wie z.B. Propranolol sind in der Behandlung des Essentiellen Tremors und des Tremors bei Thyreotoxikose etabliert. Wie ist die Wirksamkeit von Betablockern im Vergleich zu Placebo in der Behandlung des Tremors bei frühem IPS?

##### Methodik

Im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche fanden sich keine relevanten neuen Studien nach 2005, die der o.g. Fragestellung entsprachen. In der NICE-Leitlinie von 2006 wurde ein Cochrane-Review (Crosby 2003b) berücksichtigt.

Dieser schloss vier RCTs ein (Claveria 1975, Corbett 1977, Henderson 1994, Marsden 1974). Alle vier waren randomisierte, doppelblinde cross-over-Studien. Drei Studien (Corbett 1977, Henderson 1994, Marsden 1974) berichteten nicht die Ergebnisse des ersten Arms. Aufgrund des Risikos eines „Carry-over“-Effekts auf den zweiten Behandlungsarm wurden diese Ergebnisse nicht analysiert. Die vierte Studie (Claveria 1975) präsentierte zwar die Daten aus beiden Behandlungsarmen (mittlerer totaler Tremor-Score für beide Gruppen), allerdings erfolgte keine Angabe der Ausgangswerte, Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen und Standardabweichungen. Dadurch konnte das Ausmaß und die Signifikanz der Veränderungen des Tremors durch die Therapie nicht errechnet werden.

##### Evidenzangaben

Aufgrund fehlender neuer Studien ergibt sich keine Erweiterung der vorliegenden NICE-Leitlinien von 2006, basierend auf Crosby et al. (Crosby 2003b). Das systematische Review (Crosby 2003b) (1++) war methodologisch gut ausgeführt. Allerdings führten die methodischen Limitationen der individuellen Studien dazu, dass keine Evidenzangaben vorliegen. Die einzige Evidenz aus diesem Review stammt aus einer einzelnen Studie (Claveria 1975), die keinen signifikanten Unterschied zwischen Oxyprenolol und Placebo auf den mittleren Tremor-Score fand. Details zur Datenanalyse wurden nicht berichtet, somit war es nicht möglich zu evaluieren, ob die fehlende Signifikanz auf den Vergleich zwischen erstem und zweitem Behandlungsarm oder auf den Vergleich zwischen Therapie- und Placebo-Gruppe am Ende jedes Behandlungsarms zurückzuführen war.

##### Von der Evidenz zur Empfehlung

Aus den vorliegenden Studien liegt keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Betablockern in der Therapie des Tremors beim IPS vor. Allerdings empfiehlt die Guideline Developing Group (GDG) dass Betablocker bei ausgewählten IPS-Patienten mit posturalem Tremor nützlich und sicher sein könnten (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006).

##### Empfehlung 26:

Betablocker können für die symptomatische Therapie des posturalen Tremors von ausgewählten Patienten mit frühem IPS erwogen werden, sollten aber nicht Mittel erster Wahl sein.

**Expertenkonsens**

#### **2.4.9 Wie effektiv ist die Gabe von Primidon vs. Placebo für die Behandlung des Tremors im frühen Stadium des IPS (TxMN10a)?**

**Bearbeiter:** Assoc.-Prof. PD Dr. Dietrich Haubenberger

##### **Fragestellung**

Das Antikonvulsivum Primidon, welches zu Phenylethylmalonamid und Phenobarbital metabolisiert wird, stellt neben der Gabe des Beta-Blockers Propranolol die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Essentiellem Tremor dar und erhielt den Empfehlungsgrad A der American Academy of Neurology (Zesiewicz 2005). Hier soll die Evidenz zur Effektivität von Primidon vs. Placebo in der Behandlung des Tremors von Patienten mit IPS im frühen Stadium evaluiert werden.

##### **Methodik**

In der rezenten Literatur (publiziert 2005 oder später) konnte keine Studie identifiziert werden, welche die Effektivität von Primidon bei Patienten mit IPS untersuchte. Eine erweiterte Pubmed-Suche, welche ebenso Publikationen vor 2005 mit einschloss, ergab eine Studie aus dem Jahr 1987, welche Primidon als Zusatztherapie des Parkinson-Tremors untersuchte (Koller 1987).

##### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung bzgl. der Effektivität von Primidon im Vergleich zu Placebo in der Behandlung des Tremors von Patienten mit IPS im frühen Stadium gegeben werden.

#### **2.4.10 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von MAO-B-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM1)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Wolfgang Jost

##### **Fragestellung**

MAO-B-Hemmer sind etabliert in der Monotherapie des IPS. Üblicherweise wird die Gabe im Krankheitsverlauf fortgeführt, auch bei fortgeschrittenem IPS. Dies setzt voraus, dass MAO-B-Hemmer entweder eine relevante symptomatische Wirkung in dieser Phase der Erkrankung haben, oder dass MAO-B-Hemmer motorische Fluktuationen und/oder Dyskinesien reduzieren. Die Datenlage für Selegilin und Rasagilin ist different, so dass die Aussage meist nur die Substanz und nicht die Substanzgruppe betrifft.

##### **Methodik**

Aufgenommen wurden folgende RCT, systematische Übersichten und Metaanalysen:

Talati et al. (Talati 2009) (1++) Meta-Analyse: verglich die Wirksamkeit von MAO-B-Hemmern mit der von COMT-Hemmern bei fortgeschrittenem IPS (13 Studien, 3775 Patienten). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Substanzgruppen wirksam sind (gegenüber Placebo), mit einer leichten Überlegenheit der MAO-B-Hemmer.

Meta-Analyse (Jost 2012) (1++) wurden Wirkung und Nebenwirkungen von Selegilin und Rasagilin gegenübergestellt. Je nach Fragestellung wurden verschiedene Studien berücksichtigt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Substanzen wirksam sind (gegenüber Placebo), bei einer leichten Überlegenheit von Rasagilin, sowohl Wirkung als auch Nebenwirkungen betreffend. Die Daten für eine Kombinationstherapie sind in dieser Auswertung für Rasagilin besser.

### Systematische Übersicht

In der Übersicht von Fox et al. (Fox 2011) (1++) wurden alle verfügbaren medikamentösen Therapieformen verglichen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass für eine Wirksamkeit von Selegilin/Selegilin ODT sowohl in der Kombinationstherapie mit Levodopa, als auch zur Behandlung motorischer Fluktuationen keine ausreichende Evidenz besteht. Demgegenüber ergab sich für Rasagilin, dass die Substanz bei beiden Fragestellungen als wirksam und klinisch empfehlenswert eingestuft wurde.

### Randomisiert kontrollierte Studien

Ondo et al. (Ondo 2007) untersuchten in einem RCT Selegilin ODT in der Kombination mit Levodopa bei fortgeschrittenem IPS. Zielparameter waren "wearing off" und "ON-OFF"-Fluktuationen. 98 Patienten und 50 Kontrollen wurden über 12 Wochen untersucht. Selegilin war überlegen, aber nicht signifikant (11,6% vs. 9,8% Reduktion der OFF-Zeit).

In einem weiteren RCT (PSG, 2005) (1++) wurde die Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit von Rasagilin bei 472 Patienten mit Levodopa-Therapie und motorischen Fluktuationen (mindestens 2,5 Stunden OFF/Tag) über 26 Wochen untersucht. Die OFF-Zeit nahm um 1,85 Stunden (29%) vs. 0,91 Stunden (15%) unter Placebo ab. Auch die sekundären Zielparameter (z.B. Clinical global impression (CGI), UPDRS-ADL) besserten sich.

Auch die LARGO-Studie (Rascol 2005) (1++) untersuchte die Wirkung von Rasagilin bei Levodopa-behandelten Patienten mit motorischen Fluktuationen. In der dreiarmligen Studie wurden 687 Patienten behandelt, davon 231 mit Rasagilin, 227 mit Entacapone und 229 mit Placebo. Primäres Zielkriterium war die tägliche OFF-Zeit. Sowohl Entacapone (-1,2 h), als auch Rasagilin (-1,18 h) reduzierten die OFF-Zeit und erhöhten die ON-Zeit ohne behindernde Dyskinesien. Auch die sekundären Zielparameter besserten sich signifikant. Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen fanden sich nicht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Substanzen wirksam sind und sich keine signifikanten Differenzen ergeben.

In einer *post hoc*-Analyse (Tolosa 2012) (1+) wurden die Gruppen der über und unter 70 Jährigen der LARGO-Studie verglichen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht.

### Evidenzangaben

Alle berücksichtigten Studien (RCT) bis auf Tolosa et al. (Tolosa 2012) (1+), als auch die Meta-Analysen und die systematische Übersicht haben den Evidenzlevel 1++.

**Tab. 32** Endpunkt für RCTs zur MAO-B-Hemmern in späten Krankheitsstadien.

Studien	OFF-Zeit	CGI	UPDRS	ADL, Patient Global Impression (PGI), QoL
(Ondo 2007)	Reduktion OFF-Zeit (%); OFF-Zeit in Stunden	CGI	UPDRS	PGI
(Parkinson Study Group 2005)	OFF-Zeit in Stunden	CGI	UPDRS	ADL, Parkinson's Disease Quality of Life Scale
(Rascol 2005)	OFF-Zeit in Stunden	CGI	UPDRS	ADL

**Tab. 33** Zusammenfassung von Studien zu MAO-B-Inhibitoren im späten Krankheitsstadium.

<b>Publikation</b>	<b>(Ondo 2007)</b>
Studientyp	Doppelblind, Placebo-kontrolliert
Studienziel	Reduktion der OFF-Zeit
Anzahl der Patienten	98 Patienten, 50 Kontrollen
Patientenmerkmale	Über 30 Jahre, Dopa-responsives PS, motorische Fluktuationen mit mindestens drei Stunden OFF 68,4 (9,0) Jahre, 69,4 Jahre, 7.2 (5,5) Jahre PS, off-Zeit 6,7 (2,3) h
Therapie	1,25 mg Selegilin ODT
Vergleichssubstanz/en	Placebo
Länge der Beobachtungszeit	12 Wochen
Zielparameter	OFF-Zeit, CGI, PGI
Ergebnisse	OFF-Zeit Reduktion unter Selegilin 11,6 (17,5)%, vs. 9,8 (14,9)% unter Placebo
Sponsor	Keine Angaben

<b>Publikation</b>	<b>(Parkinson Study Group 2005)</b>
Studientyp	Multizenter, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, Parallelgruppe
Studienziel	Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit
Anzahl der Patienten	472 Parkinson-Patienten
Patientenmerkmale	mindestens 2,5 " OFF"-Zeit. (Placebo, 0,5 mg, 1 mg) Alter: 64,5 (9,9) 62,6 (9,5) 62,9 (8,9) Krankheitsdauer: 9,7 (4,9) 9,3 (5,6) 8,8 (5,4) Levodopa-Therapie Jahre: 8,5 (4,7) 8,3 (5,5) 7,9 (5,4) OFF-Zeit: 6,0 (2,2) 6,0 (2,0) 6,3 (2,6)
Therapie	Rasagilin, 1,0 oder 0,5 mg/d, oder Placebo.
Vergleichssubstanz/en	Rasagilin, 1,0 oder 0,5 mg/d, oder Placebo.
Länge der Beobachtungszeit	26 Wochen
Zielparameter	Verbesserung der OFF-Zeit (gesamt), Abbruchrate, Nebenwirkungen
Ergebnisse	Reduktion der OFF-Zeit um 1,85 Stunden (29%) mit 1,0 mg/d Rasagilin, 1,41 Stunden (23%) mit 0,5 mg/d Rasagilin und 0,91 Stunden (15%) mit Placebo. Verbesserung der sekundären Zielparameter CGI, ADL, UPDRS. Gute Verträglichkeit von Rasagilin
Sponsor	TEVA

Publikation	(Rascol 2005)
Studientyp	Multizenter, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind
Studienziel	tägliche OFF-Zeit, Vergleich Rasagilin vs. Entacapon
Anzahl der Patienten	687 ambulante Patienten, Rasagilin (231), Entacapon (227) oder Placebo (229).
Patientenmerkmale	Rasagilin: Entacapon : Placebo Alter (Jahre; SD) 63,9 (9,0) : 63,0 (9,4) : 64,8 (8,8) Männer: 67% : 61% : 58% Dauer der Erkrankung in Jahren (SD): 8,7 (4,9) : 9,2 (4,7) : 8,8 (4,8) Levodopa-Therapie in Jahren (SD): 7,5 (4,6) : 7,6 (4,5) : 7,6 (4,7) Levodopa-Dosis (mg; SD) 722 (334) : 706 (321) : 697 (295)
Therapie	Levodopa plus Rasagilin oder Entacapon oder Placebo
Vergleichssubstanz/en	Entacapon oder Placebo
Länge der Beobachtungszeit	18 Wochen
Zielparameter	Primär: tägliche OFF-Zeit, sekundär clinical global improvement (CGI) score und UPDRS.
Ergebnisse	Reduktion der OFF-Zeit um -1,18 h Rasagilin und -1,2 h Entacapon vs. Placebo -0,4 h; p=0,0001, bzw. p=0,0001. Zunahme der ON-Zeit ohne behindernde Dyskinesien (p = 0,0005 für Rasagilin und Entacapon). Signifikante Verbesserung des CGI-Scores (-0,86 Rasagilin und -0,72 Entacapon vs. -0,37 Placebo; p=0,0001, bzw. p=0,0002. UPDRS: ADL (-1,71 und -1,38 vs. Placebo; p=0,0001, bzw. p=0,0006) und motorische Funktion in der ON-Zeit (-2,94 und -2,73 vs. Placebo; jeweils p=0,0001). Vergleichbare Nebenwirkungen in allen drei Gruppen.
Sponsor	TEVA

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Nach den vorliegenden Studiendaten kann Selegilin zur Reduktion der OFF-Zeiten in Kombination mit Levodopa nicht empfohlen werden. Eine Evidenz für einen positiven Effekt auf Dyskinesien liegt nicht vor.

Demgegenüber liegen mittlerweile mehrere Studien vor, die eine klinisch relevante Wirkung von Rasagilin auf die OFF-Zeit bei Levodopa-behandelten Patienten mit motorischen Fluktuationen zeigen. Die Studien sind von hoher Qualität und die Studienergebnisse sind konsistent. Einschränkend ist anzumerken, dass alle kontrollierten Studien und eine der beiden Meta-Analysen (Jost 2012) durch den Hersteller finanziert bzw. wesentlich finanziell oder personell unterstützt wurden.

Die Evidenz für den Einsatz von Rasagilin bei Parkinson-Patienten zur Reduktion Levodopa-induzierter Dyskinesien ist nicht ausreichend. Grundsätzlich führt die Substanz bei zusätzlicher Gabe zu

Levodopa zur Zunahme der Dyskinesien. Die Daten für eine gleichzeitige Reduktion der Levodopa-Dosis unter Gabe von Rasagilin sind nicht ausreichend.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann keine Empfehlung für oder gegen Selegilin und Selegilin ODT in der Kombination mit Levodopa bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS und motorischen Komplikationen ausgesprochen werden. Direkte Vergleichsstudien zwischen Selegilin und Rasagilin wurden nicht gefunden.

**Empfehlung 27:**

Rasagilin soll in Kombination mit Levodopa bei motorischen Fluktuationen zur Verkürzung der OFF-Zeiten eingesetzt werden. Die Wirkung ist vergleichbar mit der des COMT-Hemmers Entacapon.

**A (1++)**

**Empfehlung 28:**

Rasagilin sollte zur Behandlung von Dyskinesien nicht eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 29:**

Eine Kombination von MAO-B-Hemmern und COMT-Hemmern kann erwogen werden.

**Expertenkonsens**

**2.4.11 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM2)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Guy Arnold

**Fragestellung**

Die in der NICE-Schlüsselfrage formulierte Fragestellung ist komplex und beinhaltet mehrere Unterfragestellungen:

1. Sind Dopaminagonisten effektiver als Placebo?
2. Unterscheiden sich Dopaminagonisten hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit?
3. Gibt es zur Effektivität ökonomische Daten?

**Methodik**

Entsprechend den oben genannten Unterfragestellungen ergaben sich für diese Schlüsselfrage unterschiedliche Zuordnungen der insgesamt 15 seit 2005 publizierten Studien zu Dopaminagonisten in der Behandlung des fortgeschrittenen IPS. Wir schlagen vor, zusätzlich die Studie von Fox et al. (Fox 2011) zu berücksichtigen, die ausdrücklich die Behandlung von motorischen Komplikationen bespricht. Davon sind vier Studien systematische Reviews oder Metaanalysen. Von den verbleibenden 11 sogenannten RCTs schlossen wir zwei weitere für die Erstellung klinischer Empfehlungen aus und zwar aus folgenden Gründen:

- Es handelte sich nicht um Substanzen, die zugelassen sind oder deren Zulassung in naher Zukunft zu erwarten ist: Sumanitrol (Barone 2007).
- Es handelte sich nicht um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte RCT (Rascol 2010a).

Zwar können Studien zu Substanzen, die nicht zugelassen sind, grundsätzlich etwas zur Beurteilung der Effektivität der Klasse beitragen, für eine klinische Handlungsempfehlung erscheinen sie uns aber



wenig brauchbar. Angesichts der Zahl an doppelblinden RCTs kann unserer Meinung nach auf offene Studien verzichtet werden.

Folgende Studien wurden zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen:

**Tab. 34** Zusammenfassung von Metaanalysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten in späten Krankheitsstadien.

Studien	Anzahl der Studien	Dopaminagonist vs. Placebo	Methodische Schwächen
(Kulisevsky 2010)	40	Dopaminagonist vs. Placebo und untereinander	Qualität der Studien nicht gut bewertet
(Stowe 2010)	44	Dopaminagonist vs. Placebo	Sehr gute Cochrane-Metaanalyse, allerdings keine Daten zur Pflasterapplikation
(Stowe 2011)	45 nicht alle von den Studien beziehen sich auf Dopaminagonisten	Dopaminagonist vs. Placebo, ferner MAO-B-Hemmern und COMT-Hemmer vs. Placebo	Destillat aus mehreren Cochrane Analysen, allerdings i.W. bestehend aus der Arbeit aus dem Jahre 2010, daher keine Zusatzevidenz; z.B. keine Suchstrategien.
(Fox 2011)	68 von denen nicht alle zur Fragestellung gehören	Piribedil, Pramipexol, Pramipexol extended release, Ropinirol, Rotigotin, Cabergolin, and Pergolid vs. Placebo	Dieses systematische Review begründet die Handlungsempfehlungen der Movement Disorder Society. Er beinhaltet wenige Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit.

**Tab. 35** Zusammenfassung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im späten Krankheitsstadium.

Literatur	Anzahl der Patienten	Substanz vs. Placebo oder Levodopa	Follow-up-Dauer	Methodische Schwächen
(Pfeiffer 2007)	Placebo: 27 Apomorphin: 35	Placebo vs. Apomorphin	3 Monate	Die Studie ist unterpoweret, möglicher Bias durch Zentrumseffekt
(Pahwa 2007)	Placebo: 51 Apomorphin: 51 Cross-over	Placebo vs. Apomorphin	Eine Behandlung	Nur eine Behandlung, nur eine Dosis, Bias durch die Reihenfolge möglich
(Pahwa 2007)	Ropinirol ER: 202 Placebo: 191	Ropinirol vs. Placebo	24 Wochen	EASE-PD trial
(Poewe 2007)	Rotigotin: 201 Pramipexol 200 Placebo: 100	Rotigotin vs. Pramipexol vs. Placebo	Titration plus 16 Wochen plus 4 Wochen Follow-up	
(Mizuno 2007a)	Ropinirol: 121 Placebo: 122	Ropinirol vs. Placebo	4 Wochen	
(LeWitt 2007)	Rotigotin 8 mg: 120 Rotigotin 12 mg: 111 Placebo: 120	Rotigotin vs. Placebo	25 Wochen	Hohe drop-out-Rate
(Hersh 2010)	Placebo: 190 Ropinirol: 201	Ropinirol retard vs. Placebo		Retrospektive Analyse des EASE-PD trials.

**Evidenzangaben**

Entsprechend den im ersten Absatz formulierten Unterfragestellungen haben wir die wichtigsten Endpunkte definiert und analysiert:

- Effektivität der Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo – OFF-Zeit
- Verträglichkeit – Dyskinesien.
- Verträglichkeit – nicht-motorische unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Im Unterschied zu Therapieempfehlungen in frühen Stadien des IPS ist in den späteren Stadien stets eine Levodopa-Therapie die Basis; im Sinne eines Levodopa-Langzeitsyndroms sind hier immer Studien zu Patienten mit motorischen Komplikationen einbezogen worden. Die prinzipielle Möglichkeit, dass Patienten mit Levodopa-Langzeitsyndrom eine hochdosierte Therapie mit einem Dopaminagonisten ohne Levodopa erhalten, ist für keinen der Dopaminagonisten einschließlich Apomorphin seit 2005 systematisch untersucht worden, so dass ein Vergleich mit Levodopa entfällt. Ökonomische Endpunkte sind aus weiter unten ausgeführten Gründen nicht berücksichtigt worden.

**Tab. 36** Endpunkte von Metaanalysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im späten Krankheitsstadium.

Studien	Wirksamkeit gegen Placebo OFF-Zeit	Verträglichkeit: Dyskinesien, Dystonien	Verträglichkeit Nicht-motorische UAW	Evidenz- grad
(Kulisevsky 2010)	Nicht getestet	-	Unterschiede der Agonisten	1 +
(Stowe 2010)	Agonist besser	Zunahme unter Agonist	Somnolenz, Übelkeit, Schlafstörung, Hypotonie, Halluzinationen, Mundtrockenheit, Benommenheit, Obstipation	1++
(Stowe 2011)	Agonist besser	Zunahme unter Agonist	Mehr UAW unter Agonisten, nicht spezifiziert	1+
(Fox 2011)	Pramipexol IR, Ropinirol IR und ER, Rotigotin, Apomorphin, Pergolid wirksam	-	Mehr UAW unter Agonisten, nicht spezifiziert	1++*

\* Das Review beinhaltet i. W. klinische Handlungsempfehlungen

**Tab. 37** Endpunkte von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) von Dopaminagonisten im späten Krankheitsstadium.

Studien	Wirksamkeit gegen Placebo: Reduziertes OFF (primärer Endpunkt)	Verträglichkeit Auftreten von Dyskine- sien	Verträglichkeit Nicht-motorische UAW	Evidenz- grad
(Pfeiffer 2007)	Apomorphin nach 10 und 20 min besser	Apomorphin nach 10 und 20 min schlechter	Gähnen, Somnolenz, Benommenheit, Rhinorrhoe, Übelkeit, Hypotension, Pulsabfall	1+
(Pahwa 2007)	Apomorphin nach 20, 40 und 90 min besser in Dosisabhängigkeit	Apomorphin schlechter	Gähnen, Somnolenz, Benommenheit, Rhinorrhoe, Übelkeit, Hypotension, Pulsabfall	1+
(Pahwa 2007)	Ropinirol besser	Ropinirol schlechter	Somnolenz, Benommenheit, Übelkeit, Halluzinationen, Hypotension	1++
(Poewe 2007)	Pramipexol und Rotigotin besser	Pramipexol und Rotigotin schlechter	Somnolenz, Benommenheit, Übelkeit, Halluzinationen. Rötung, Juckreiz a. d. Applikationsstelle (nur Rotigotin)	1++
(Mizuno 2007a)	Ropinirol besser	Ropinirol schlechter	Somnolenz, Benommenheit, Übelkeit, Halluzinationen, Rhinorrhoe	1++
(LeWitt 2007)	Rotigotin besser, keine Dosis- /Wirkungsbeziehung, Abnahme der Verbesserung im longitudinalen Verlauf	Rotigotin schlechter	Halluzinationen, Ödeme. Rötung, Juckreiz a. d. Applikationsstelle	1+
(Hersh 2010)	Ropinirol besser nach zwei Wochen		Übelkeit, Ödeme, Müdigkeit, Somnolenz, Halluzinationen	1++

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Wir schlagen vor, zusätzlich zu der von der Leitlinienkommission vorgeschlagenen Literatur, von der wir aus oben genannten Gründen einige nicht für die Empfehlungen heranzogen, weitere Daten zu berücksichtigen. Wir haben außerdem die PubMed-Datenbank noch weiter hinsichtlich Sicherheitsberichten abgefragt. Sicherheitsrelevante Aspekte von Substanzen werden nicht notwendigerweise in randomisierten Zulassungsstudien berichtet, sondern später in Fallberichten oder Serien. Hier berücksichtigten wir: Sprenger et al. (Sprenger 2012). Grundsätzlich impliziert die Fragestellung, dass es sich bei Dopaminagonisten um eine einheitliche Substanzklasse handelt. Dies ist jedoch hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit nicht der Fall. Seit 2005 fanden sich zwar nur zu neueren, non-ergolinen Dopaminagonisten neue randomisierte Studien, die Handlungsempfehlungen der Movement Disorder Society aus 2011 (Fox 2011) mit Anmerkungen zu allen verfügbaren Dopaminagonisten sollten jedoch einbezogen werden.

Studienqualität: Es fanden sich ein sehr guter und zwei gute systematische Reviews sowie die oben erwähnte Handlungsempfehlung der Movement Disorder Society. Es fanden sich sechs zentrale Studien zu Dopaminagonisten und eine nicht relevante *post-hoc* Follow-up-Studie zu Langzeitwirkungen. Die Studienergebnisse sind äußerst konsistent.

Bei der Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist festzuhalten, dass in der Literatur zu Dopaminagonisten Verträglichkeit und Sicherheit nicht scharf getrennt werden. Da sich ein erhöhtes Risiko auf eine verminderte Sicherheit gründet, schlagen wir vor, hier im Wesentlichen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu benennen, die irreversibel sind, auch wenn die Grenzen fließend sind: motorischen Fluktuationen, kardiale Valvulopathien, ausgeprägte Tagesmüdigkeit („Fatigue“, „Dizziness“, „Somnolence“), Impuls-Kontroll-Störungen und Halluzinationen. Die beiden letztgenannten sind zwar in der Regel – wenn auch nicht immer – dosisabhängig und reversibel, führen aber zu erheblichen Fehlhandlungen. Dyskinesien werden gesondert behandelt. Übelkeit, Ödeme, Verstopfung etc. werden als ein reversibles dosisabhängiges Problem eingestuft und werden unter Verträglichkeitsproblemen abgehandelt.

Rechtliche Probleme spielen bei der Bewertung der Dopaminagonisten insofern eine Rolle, als die Zulassungsbehörden seit 2005 den Gebrauch von ergolinen Dopaminagonisten erheblich eingeschränkt haben. Ökonomische Aspekte können nicht bewertet werden, da sich beispielsweise die Medikamentenpreise erheblich reduziert haben, seit der Patentschutz für die Dopaminagonisten mit Ausnahme von Rotigotin nicht mehr besteht.

Nicht eindeutig sind die Sicherheitsaspekte der Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo. Neue Aspekte zu fibrotischen Veränderungen unter den ergolinen Dopaminagonisten Pergolid, Cabergolin und Bromocriptin ergaben sich nicht, die Lage für Lisurid ist unklar. Halluzinationen traten vermehrt unter Pergolid, Ropinirol, Pramipexol und Rotigotin auf, gleiches gilt für Somnolenz und Benommenheit (Kulisevsky 2010). Impuls-Kontroll-Störungen wurden nicht detailliert untersucht, Unterschiede in den Dopaminagonisten wurden jedoch bisher nicht berichtet (Sprenger 2012). Allerdings entzieht sich die Betrachtung einem monokausalen Vorgehen, da sowohl die Dosis als auch die weitere IPS-Medikation eine Rolle spielen. Bei der Betrachtung der Verträglichkeit müssen die Besonderheit der Hautreaktionen unter Rotigotin und die der raschen Anflutung mit Hypotension unter Apomorphin beachtet werden.

**Empfehlung 30:**

Dopaminagonisten sollen eingesetzt werden, um motorische Fluktuationen bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS zu reduzieren.

**A (1++)**

**Empfehlung 31:**

Ergoline Dopaminagonisten<sup>8</sup> (Bromocriptin, Cabergolin, Pergolid) dürfen nur eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit einem non-ergolinen Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, oder nicht vertragen wird.

Die oben genannten ergolinen Dopaminagonisten können zu fibrotischen Veränderungen (wie z.B. an Herz, Retroperitoneum und Lunge) führen. Daher soll bei Einleitung einer Therapie und in 12-monatigen Intervallen die Herzklappenfunktion mit Echokardiographie (EKG) zu untersucht werden.

Weiterhin soll vor Therapiebeginn ein Nierenfunktionstest, eine BSG-Bestimmung und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchzuführen.

Zusätzlich sind die Fachinformationen zu berücksichtigen.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 32:**

Ein Dopaminagonist soll bis zu einer klinisch effektiven Dosis titriert werden. Sollten Nebenwirkungen dies verhindern, soll ein anderer Agonist oder eine andere Substanzklasse eingesetzt werden.

**A (1++)**

**Empfehlung 33:**

Bei IPS-Patienten mit kognitiver Leistungseinschränkung, Demenz und/oder psychotischem Erleben sollten Dopaminagonisten nicht eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

#### **2.4.12 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Amantadin im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM3)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Werner Poewe

**Fragestellung**

Die Mehrzahl der mit Levodopa behandelten Parkinson-Patienten entwickeln unter langjähriger Dauertherapie motorische Komplikationen in Form von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien. Während für die pharmakologische Behandlung von Wirkungsfluktuationen solide Evidenz für die Wirksamkeit von Dopaminagonisten, COMT-Hemmern und MAO-B-Hemmern vorliegt, ist die Datenlage zur Pharmakotherapie von Levodopa-induzierten Dyskinesien wesentlich begrenzter. Lediglich der NMDA-Antagonist Amantadin hat in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien in den letzten Jahren konsistente Effekte auf die Reduktion von Dyskinesien gezeigt. Daher stellt sich die Frage: Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Amantadin im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit mit Motorkomplikationen?

**Methodik und Evidenzangaben**

Insgesamt lagen sieben Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Amantadin auf Levodopa-induzierte Dyskinesien bei Parkinson-Patienten mit motorischen Komplikationen vor (da

<sup>8</sup> Es mehren sich die Hinweise, daß die Induktion von fibrotischen Veränderungen nicht in der Struktur der Dopaminagonisten begründet, sondern in ihrer Affinität zum 5-HT<sub>2B</sub> Rezeptor (Roth 2007). Neben Lisurid und Piribedil hat auch Bromocriptin antagonistische Eigenschaften an diesem Rezeptor (Newman-Tancredi 2002). Die Studie von Schade et al. (Schade 2007) zeigte dementsprechend trotz einer hohen Anzahl mit Bromocriptin behandelter Patienten keinen mit Fibroseinduktion unter dieser Therapie.



Silva-Junior 2005, Del Dotto 2001, Luginer 2000, Snow 2000, Thomas 2004, Verhagen Metman, 1998, Wolf 2010) (1+) (evaluiert in einem systematischen Review (Elahi 2012) (1++)). Es handelte sich durchwegs um kleine Studien mit Fallzahlen zwischen neun und 40 eingeschlossenen Patienten (insgesamt 152 Patienten) und die Studiendauern waren durchwegs kurz (zwei bis sechs Wochen, eine Studie wurde als akute intravenöse Studie im Einzeldosis-Design durchgeführt und die Zielparame-ter drei Stunden nach Infusion erhoben (Del Dotto 2001)). Als Zielparame-ter wurden verschiedene Dyskinesie-Skalen (AIMS, DRS, CDRS) sowie die Dyskinesie-Punktwerte der UPDRS Teil IVa ver-wendet. Die tägliche Amantadin-Dosis lag zwischen 100 und 300 mg.

In einer rezenten Meta-Analyse (Elahi 2012) (1++) aller Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien zur Amantadin-Wirkung auf Levodopa-induzierte Dyskinesien wurde die Effektivität an Hand von Dys-kinesie-Skalen sowie der UPDRS-Subskala für Dyskinesien (IVa) getrennt analysiert. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Dyskinesien unter Amantadin im Vergleich zu Placebo (SMD - 1,45; 95% CI; -2,28– -0,63), ebenso zeigte Amantadin auf der UPDRS-Dyskinesie-Subskala (Teil IVa) einen signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo (SMD -0,98; 95%CI; -1,66– -0,30).

Obwohl alle vorliegenden RCTs zur Amantadin-Wirkung auf Levodopa-induzierte Dyskinesien bei Pa-tienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit nur eine kurze Studiendauer hatten, liefert das De-sign der Studie von Wolf et al. (Wolf 2010) (1+) Hinweise für einen Langzeiteffekt dieser Therapie. Insgesamt wurden in diese randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie 32 Parkinson-Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 16,8 Jahren, einer mittleren Dauer der Levodopa-Therapie von 13,4 Jahren und seit im Mittel 6,5 Jahren bestehenden Levodopa-induzierten Dyskine-sien eingeschlossen. Alle Patienten standen seit mindestens einem Jahr (im Mittel 4,8 Jahre) unter Behandlung mit Amantadin zur Reduktion von Dyskinesien. Nach doppelblindem Austausch der laufenden Amantadin-Therapie mit identisch dosiertem Amantadin oder Placebo kam es bei den Pla-cebo-behandelten Patienten nach drei Wochen zu einer signifikanten Zunahme von Intensität und Dauer der Dyskinesien (UPDRS Items 32 und 33), im Vergleich zu doppelblind mit Amantadin weiter-behandelten Patienten, bei denen keine signifikanten Änderungen in den Dyskinesie-Punktwerten auftraten. Diese Studie liefert Evidenz (1+) für eine antidyskinetische Langzeitwirkung von Amantadin.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Es existiert eine konsistente Datenlage aus insgesamt sieben randomisierten, Placebo-kontrollierten Therapiestudien an kleineren Kollektiven Levodopa-behandelter Parkinson-Patienten mit motorischen Komplikationen, die für eine kurzfristige antidyskinetische Wirksamkeit von Amantadin sprechen (1++). Eine rezente Meta-Analyse aller Studien unterstützt die Robustheit dieses Effektes (1++). Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie spricht für die Persistenz der antidyskinetischen Wirkung von Amantadin im Langzeitverlauf (1+).

**Empfehlung 34:**

Amantadin sollte zur Reduktion von Dyskinesien bei IPS-Patienten mit Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen unter Berücksichtigung anticholinergischer und halluzinogener Nebenwirkungen eingesetzt werden.

**B (1++)****Empfehlung 35:**

Der Einsatz von Amantadin bedarf insbesondere beim geriatrischen Patienten eines umfassenden Monitorings (Nierenretentionsparameter, Restharn- und EKG-Kontrollen, siehe zur Definition des geriatrischen Patienten Tab. 31).

**Expertenkonsens**

### **2.4.13 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit MAO-B-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM4)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Wolfgang Jost

**Fragestellung**

Im fortgeschrittenen Stadium des IPS wird meist eine Kombinationstherapie eingesetzt. Dies betrifft die Kombination von Levodopa mit Dopaminagonisten, COMT-Hemmern, MAO-B-Hemmern und weiteren Substanzen. Dopaminagonisten werden eingesetzt, um das Auftreten von motorischen Komplikationen zu verzögern und die Dosis von Levodopa zu reduzieren. MAO-B-Hemmer werden eingesetzt, um Levodopa einzusparen und die Wirkung von Levodopa zu glätten. Die Frage ist, ob sich eine Überlegenheit einer Substanzgruppe zeigt.

**Methodik und Evidenzangaben**

Im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche fanden sich keine direkten Vergleichsstudien für Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer (Fox 2011) (1++).

In zwei systematischen Übersichtsarbeiten konnte gezeigt werden, dass Dopaminagonisten eine höhere Wirksamkeit, gleichzeitig aber auch eine höhere Dyskinesie-Rate haben (Stowe 2010, Stowe 2011) (1++ und 1+). In der Übersicht von Fox et al. (Fox 2011) (1++) wurde die Wirksamkeit beider Substanzgruppen gezeigt, nicht jedoch ein Vergleich im fortgeschrittenen Stadium bei motorischen Komplikationen.

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Es fand sich keine zur Beantwortung der Fragestellung geeignete Literatur. Dies galt sowohl für Selegilin als auch für Rasagilin. Im Rahmen eines Vergleiches müsste man auch die verschiedenen Dopaminagonisten differenzieren. Man könnte die Wirksamkeit beider Substanzgruppen vergleichen. Hier sind die Dopaminagonisten überlegen; bei der Rate an Dyskinesien ist es entsprechend umgekehrt.

Bei der Fragestellung und einem möglichen Vergleich ist zu berücksichtigen, dass der pharmakologische Ansatz von MAO-B-Hemmern und Dopaminagonisten grundsätzlich verschieden ist. MAO-B-Hemmer wirken indirekt über die Blockade des Dopamin-Abbaus, Dopaminagonisten direkt an den postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren. Im fortgeschrittenen Stadium, wenn die endogene Dopamin-Produktion sehr gering ist, ergibt sich eine Abhängigkeit der Wirkung der MAO-B-Hemmer von der Levodopa-Gabe.

MAO-B-Hemmer sind in der Frühphase wirksam. Bei fortgeschrittenem IPS liegen nur für Rasagilin Studien vor, die eine klinisch relevante Wirkung auf die OFF-Zeit bei Levodopa-behandelten Patienten mit motorischen Fluktuationen zeigen. Die Datenlage lässt keine Empfehlung für oder gegen Selegilin in der Kombination mit Levodopa bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS zu.

Dopaminagonisten sind in der Früh- und Spätphase wirksam.

Die Kombination von Dopaminagonisten und MAO-B-Inhibitoren ist in der Früh- und Spätphase wirksam.

Die vorliegende Literatur erlaubt keine Unterscheidung der Wirksamkeit von Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmern zur Behandlung motorischer Komplikationen beim IPS im fortgeschrittenen Stadium. Bezüglich der Wirksamkeit auf motorische Zielsymptome sind die Dopaminagonisten überlegen. Vergleicht man die Dyskinesie-Rate ist es entsprechend umgekehrt.

Direkte Vergleichsstudien zwischen Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmern liegen nicht vor.

#### **2.4.14 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit Amantadin in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM5)?**

**Bearbeiter:** PD Dr. Karla Eggert

##### **Fragestellung**

Das Auftreten von motorischen Komplikationen wie Fluktuationen und Dyskinesien erfordert meist die Anwendung einer auf einander abgestimmten Kombination verschiedener IPS-Medikamente. Die Therapiewahl hängt maßgeblich von der bereits vorbestehenden IPS-Medikation, dem individuellen Beschwerdebild des Patienten sowie Komorbiditäten ab. Zum Vergleich der Effektivität verschiedener IPS-Medikamente in der Behandlung von motorischen Komplikationen bei bestehender Levodopa-Therapie bedarf es entsprechender komparativer Studien. Wie effektiv ist die Kombinationstherapie aus Levodopa mit Dopaminagonisten im Vergleich zu Levodopa und Amantadin in der Behandlung von IPS-Patienten mit motorischen Komplikationen?

##### **Methodik**

Es wurden keine Studien gefunden, die die Effektivität der Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten versus Amantadin verglichen haben.

In folgender Literatur (Stowe 2010, Stowe 2011) erfolgte keine Beurteilung der Effektivität von Amantadin in der Behandlung von IPS-Patienten mit motorischen Komplikationen.

In folgender Literatur (Fox 2011, Pahwa 2006, Wolf 2010) erfolgte keine Beurteilung der Effektivität von Amantadin im Vergleich zu Dopaminagonisten in der Behandlung von IPS-Patienten mit motorischen Komplikationen.

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Aufgrund unzureichender Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen eine Kombinationstherapie von Levodopa mit Dopaminagonisten im Vergleich zu Amantadin in der Behandlung von IPS-Patienten mit motorischen Komplikationen gegeben werden.

**2.4.15 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM7)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Thomas Müller

**Fragestellung**

Das Grundprinzip der pharmakologischen Wirkung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmung ist die Kombination mit Levodopa, da COMT-Hemmer den Abbau von Levodopa peripher und zentral (nur für Tolcapon bewiesen) von Dopamin verlangsamen. So kann eine Kombination von oral gegebenem Levodopa mit einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDCH) und einem COMT-Hemmer das Ausmaß der Plasmaspiegelschwankungen von Levodopa im Vergleich zur Kombination aus Levodopa und einem DDCH verringern (Ingman 2012, Kuoppamaki 2009, Muller 2006). Dies führt zu einem kontinuierlicheren Levodopa-Transport über die Bluthirnschranke und bei auch zentral wirksamen COMT-Hemmern, wie z.B. Tolcapon, auch zu gleichmäßigeren Dopaminspiegeln, wenn Levodopa und der COMT-Hemmer im ausreichenden zeitlichen Abstand oral eingenommen werden (Ceravolo 2002, Kuoppamaki 2009, Russ 1999).

Klinisch kommt es dadurch zu einer geringeren Häufigkeit und Ausprägung von motorischen Komplikationen, insbesondere von OFF-Phasen. Auf der anderen Seite können Dyskinesien auftreten, wenn die Zeitintervalle zwischen den Einnahmezeitpunkten unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten nicht entsprechend weit auseinanderliegen. Dies war in der STRIDE-PD-Studie mit dem dabei durchgeführten fixen Einnahmeschema sowie auch anderen Studien, die die Effizienz von COMT-Hemmern mit Placebo verglichen, nicht entsprechend berücksichtigt worden (Muller 2010, Muller 2013, Nyholm 2011, Stocchi 2010); Muhlack et al. 2014).

Daher konnte zwar eine Verringerung von OFF-Phänomenen verifiziert werden, andererseits aber eine Zunahme von Dyskinesien beobachtet werden. Vor diesem Hintergrund muss man das Auftreten von Dyskinesien und OFF-Phasen getrennt berücksichtigen, wenn man Stellung bezieht zu der Frage:

Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern im Vergleich mit Placebo in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit Motorkomplikationen?

**Methodik und Evidenzangaben**

Die vorgegebene Literaturanalyse wurde erweitert, um der Komplexität der Frage gerecht zu werden. Zur Frage kann wie folgt Stellung bezogen werden:

Wearing OFF

Entacapon und Tolcapon sind Placebo überlegen, wenn nur berücksichtigt wird, ob COMT-Hemmer das Auftreten von OFF-Phasen reduzieren. Dementsprechend zeigte sich auch, dass sich alle Faktoren bei Parkinson-Patienten besserten, die durch OFF-Phasen eine verringerte Lebensqualität erfahren (Adler 1998, Baas 1997, Baas 1998, Brooks 2003, Fenelon 2003, Ferreira 2008, Ferreira

2010, Kieburtz 2000, Merello 1994, Mizuno 2007b, Nissinen 2009, Olanow 2004, Poewe 2002, Rajput, 1998, Reichmann 2005) (1++)

### Dyskinesien

Bezüglich Dyskinesien sind Entacapon und Tolcapon Placebo unterlegen, additive COMT-Hemmer können Dyskinesien verursachen. Dies hängt vom Studiendesign ab, bzw. in welchem zeitlichen Abstand und in welcher Dosis Levodopa appliziert wurde (Hauser 2009, Kieburtz 2000, Stocchi 2010).

Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von Dyskinesien nach additiver Gabe von COMT-Hemmern sind hohe Levodopa-Dosis, junges Alter und damit verbunden oft geringeres Körpergewicht (Warren Olanow 2013)

Geringes Körpergewicht prädisponiert zu der mit Auftreten von Dyskinesien eng assoziierten Erhöhung der maximalen Levodopa-Konzentration nach oraler Levodopa-Einnahme (Muller 2010, Muller 2013) (1++).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

COMT-Hemmer verringern OFF-Phasen bei mit oral appliziertem Levodopa behandelten Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen. Hier sind sie einer Placebogabe überlegen. Additiver Einsatz von COMT-Hemmern zu einer bestehenden oralen Levodopa-Gabe kann aber auch zum Auftreten von Dyskinesien führen. Da die periphere Pharmakokinetik von Levodopa eine bisher unterschätzte, aber erhebliche Rolle bei der Manifestation von motorischen Komplikationen spielt, sollte eine orale Levodopa-Gabe mit und ohne einem COMT-Hemmer immer individuell auf den Patienten zugeschnitten sein und bedarf einer regelmäßigen Anpassung. Individuelle pharmakokinetische Besonderheiten, Lebensumstände und Compliance müssen berücksichtigt werden.

#### **Empfehlung 36:**

Wenn unter einer Monotherapie mit Levodopa die motorischen Fluktuationen nicht ausreichend kontrollierbar sind, soll zusätzlich ein COMT-Hemmer oder ein Dopaminagonist eingesetzt werden.

**A (1++)**

### **2.4.16 Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit COMT-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Komplikationen (TxCM6)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Thomas Müller

#### **Fragestellung**

Motorische Komplikationen beeinträchtigen die Lebensqualität von Parkinson-Patienten. Das Auftreten von motorischen Komplikationen wird – überwiegend wegen dessen kurzer Halbwertszeit – auf die Wirkung von Levodopa zurückgeführt und somit auch auf Schwankungen der peripheren Levodopa-Plasmaspiegel, die zentral zu einer pulsatilen Stimulation postsynaptischer Rezeptoren in den Basalganglien führen. Spätestens seit den Studien mit einer jejunalen Levodopa-Gabe *per infusio* zeichnet sich ab, dass das periphere pharmakokinetische Verhalten von Levodopa eine der entscheidenden Komponenten für die Manifestation von motorischen Komplikationen ist (Palhagen 2012). Es ist bekannt, dass die additive Gabe von COMT-Hemmern zu Levodopa mit entsprechenden Dosierungsintervallen zu geringeren Schwankungen der Levodopa-Plasmaspiegel führen kann (Muller 2006). Die STRIDE-PD-Studie war wegen ihres Designfehlers mit der fehlenden Möglichkeit einer

individuellen Anpassung der Levodopa-Dosis zur Vermeidung von Dyskinesien nicht geeignet, die Frage hinsichtlich der präventiven Wirkung von Entacapon auf die Manifestation von Dyskinesien zu beantworten (Muller 2010, Muller 2013, Stocchi 2010). Wie effektiv ist die zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten im Vergleich mit COMT-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit mit Motor-Komplikationen?

### Methodik

Die Liste wurde um Studien mit dem COMT-Hemmer Tolcapon erweitert.

### Evidenzangaben

Studien mit Tolcapon zeigten eine gewisse Überlegenheit des Catechol-O-Methyl-Trans-ferase-Hemmer (COMT)-Hemmers gegenüber den Dopaminagonisten Bromocriptin und Pergolid (Agid 1997, Deane 2004, Koller 2001, Ries 2010). In diesen Studien waren die eingesetzten Dosen zu Ungunsten der Dopaminagonisten nicht äquivalent, da die zentrale Wirkung von Tolcapon unterschätzt wurde (Ceravolo 2002, Russ 1999). Damit fand nur die Studie von Deuschl et al. 2007 Berücksichtigung, welche die Substanzen Entacapon und Cabergolin verglich (Deuschl 2007). Die Studie dauerte 12 Wochen, sie war randomisiert, offen mit Verblindung der Rater. Hier wurde gezeigt, dass beide pharmakologischen Ansätze dazu beitragen können, motorische Komplikationen, insbesondere OFF-Zustände, zu verbessern. Eine Überlegenheit der Substanz Entacapon gegenüber Cabergolin konnte nicht gezeigt werden (1-). Verträglichkeit, Nebenwirkungen und eingesetzte Dosis stellten die entscheidenden Beurteilungskomponenten dar. Beide Substanzklassen unterschieden sich hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen: Dopaminagonisten waren allgemein - insbesondere initial - schlechter verträglich und hatten ein höheres Psychoserisiko insbesondere bei älteren Patienten. Vor diesem Hintergrund konnte mit Entacapon eine zeitlich schnellere Besserung der OFF-Phänomene gezeigt werden. Vorteilhaft ist die Möglichkeit der individuell möglichen Dosisanpassung bei den Dopaminagonisten (1++).

Der COMT-Hemmer Tolcapon ist trotz seiner zentralen Wirksamkeit dem nur peripher wirksamen COMT-Hemmer Entacapon auch auf Grund der Sicherheitsauflagen unterlegen und gilt als Mittel der zweiten Wahl.

#### **Empfehlung 37:**

Dopaminagonisten oder COMT-Hemmer können alternativ zur Behandlung von motorischen Komplikationen eingesetzt werden, sie unterscheiden sich durch ihr individuell unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Es gibt keine ausreichende Evidenz zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit der beiden Substanzklassen.

**0 (1++)**

### 2.4.17 Wie effektiv ist „retardiertes“-Levodopa im Vergleich mit Standard-Levodopa in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM8)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Karla Eggert

#### Fragestellung

Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium bedarf es in der Regel einer Kombinationstherapie mit Levodopa, die aufgrund des guten Verhältnisses von Wirksamkeit und Verträglichkeit breite Anwendung findet. Allerdings ist akzeptiert, dass unter einer langjährigen Therapie mit Levodopa motorische Therapiekomplicationen wie Fluktuationen und Dyskinesien auftreten. Das Auftreten von Fluktuationen wird auf die fortschreitende Degeneration dopaminerger Synapsen mit zunehmend geringerer Dopamin-Speicherkapazität zurückgeführt. Die pulsatile Rezeptorstimulation durch Levodopa (bei kurzer Plasma-Halbwertszeit) wirkt weiterhin als begünstigender Faktor für das Auftreten von Dyskinesien. Bei retardierten Levodopa-Präparationen werden die maximalen Plasma-Konzentrationen bei annähernd gleichen Plasma-Halbwertszeiten im Vergleich zu Levodopa-Standardpräparaten später erreicht und im Plasma für etwas längere Zeit wirksame Levodopa-Spiegel aufgebaut, so dass die Wirkdauer von Levodopa verlängert werden kann.

Wie effektiv ist retardiertes Levodopa im Vergleich zu nicht-retardiertem Levodopa in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS?

#### Methodik

Es liegen elf RCTs vor, die die Effektivität der Kombinationstherapie mit retardiertem Levodopa im Vergleich zu nicht-retardiertem Levodopa in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS vergleichen (Ahlskog 1988, Cedarbaum 1989, Feldman 1989, Hutton 1989, Hutton 1988, Juncos 1987, LeWitt 1989, Lieberman 1990, Sage 1988, Wolters 1992, Wolters 1996). Die Fallzahl (19–202 Patienten, im Mittel 57 Patienten) und das Alter (58–67 Jahre, im Mittel 62,8 Jahre) variierte innerhalb der Studien. Die Studiendauer erstreckte sich von 8–24 Wochen. In den meisten Studien wurde Levodopa/Carbidopa (100/25 mg oder 200/50 mg) in retardierter oder nicht-retardierter Form verwendet (Ahlskog 1988, Cedarbaum 1989, Feldman 1989, Hutton 1989, Hutton 1988, LeWitt 1989, Lieberman 1990, Sage 1988, Wolters 1992, Wolters 1996). In keiner der Studien kam Levodopa/Benserazid zum Einsatz. Alle Studien begannen mit einer „open label“-Titrationsphase zur Bestimmung der optimalen Dosierung und Zeitabstände zwischen den jeweilig verabreichten Dosen. Während dieser Phase fand sich eine hohe Studienabbruchrate aufgrund des nicht sicheren Therapieeffekts, verzögerten Wirkungsbeginns oder aufgrund von Nebenwirkungen. Bei meist kleiner Fallzahl (im Durchschnitt 60 Patienten), fehlender Fallzahlberechnung und einer „Intention-to-treat“-Analyse waren die Patientenpopulation vorselektiert und eingeschränkt repräsentativ.

Weiterhin ist zu betonen, dass die Aufnahme von retardiertem Levodopa stärker von der Nahrungsaufnahme abhängig ist als die Aufnahme der Standardformulierung, da letztere wegen seiner kürzeren Anwesenheit im Gastrointestinaltrakt erlaubt, den Abstand zwischen Levodopa-Gabe und Nahrungsmittelaufnahme abzustimmen. Aufgrund klinischer Erfahrung wird daher das Retardpräparat in der Regel nachts – bei leerem Magen – eingesetzt.

Folgende Literatur wurde ausgeschlossen, da keine Beurteilung der Effektivität von retardiertem im Vergleich zu nicht-retardiertem Levodopa in der Behandlung von IPS-Patienten mit fortgeschrittenem IPS erfolgte (Muller 2007, Stocchi 2007, Stocchi 2010).

Daher ergab die Literatursuche nach 2005 keine weiteren einzuschließenden Artikel, so dass die gegebene Empfehlung der NICE-Empfehlung 2006 entspricht.

### Evidenzangaben

Die Ergebnisse zeigt die nachfolgende Tab. 38.

**Tab. 38** Zusammenfassung von Studien von retardiertem Levodopa im fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

Kriterium	Ergebnis
Studien-Gesamtzahl	11
Patienten-Gesamtzahl	646
<i>Klinische Skalen</i>	<i>Überlegene Therapiestrategie wird genannt bei <math>p &lt; 0,05</math></i>
UPDRS III	retardiertes Levodopa (LeWitt 1989)
Hoehn und Yahr-Skala	retardiertes Levodopa (Lieberman 1990)
NYUPDS Score (nach 6 Monaten Behandlung)	retardiertes Levodopa (Wolters 1996)
SEALD-Score	retardiertes Levodopa (Hutton 1989)
Globale Verbesserung, bewertet durch die Patienten	retardiertes Levodopa (Lieberman 1990)
Globale Verbesserung, bewertet durch die Ärzte	retardiertes Levodopa (Lieberman 1990)
Motorische Komplikationen	Überlegene Therapiestrategie wird genannt bei $p < 0,05$
ON-Zeit	retardiertes Levodopa (Juncos 1987, LeWitt 1989, Lieberman 1990, Sage 1988) nicht-retardiertes Levodopa (LeWitt 1989)
OFF-Zeit	retardiertes Levodopa (Juncos 1987, LeWitt 1989, Wolters 1996)
Dyskinesien-Dauer	nicht-retardiertes Levodopa (Sage 1988)
<i>Levodopa-Dosis</i>	<i>Überlegene Therapiestrategie wird genannt bei <math>p &lt; 0,05</math></i>
Mittlere Anzahl der Einzeldosen	retardiertes Levodopa (Ahlskog 1988, Cedarbaum 1989, Hutton 1988, LeWitt 1989, Lieberman 1990) nicht signifikanter Unterschied zwischen retardiertem und nicht-retardiertem Levodopa (Wolters 1996)
Mittleres Dosisintervall	retardiertes Levodopa (Ahlskog 1988, Cedarbaum 1989, LeWitt 1989)
Mittlere Levodopa-Tagesdosis (mg/d)	nicht-retardiertes Levodopa (Ahlskog 1988, Cedarbaum 1989, Feldman 1989, Hutton 1989, Hutton 1988, Juncos 1987, LeWitt 1989, Sage 1988, Wolters 1992)



Weitere Ergebnisse bzgl. Nebenwirkungen und Fortsetzung der Therapie nach Studienende: Häufigste Nebenwirkungen waren Benommenheit, Dyskinesien, Dystonie, Kopfschmerz, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotension und Verwirrtheit (Hutton 1989, Wolters 1992) (1+), (Wolters 1996) (1++).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Inzidenz von Nebenwirkungen in den beiden Behandlungsgruppen (Ahlskog 1988, Feldman 1989, Hutton 1989) (1+).

In zwei Studien bevorzugten 52–54% der Patienten retardiertes Levodopa im Vergleich zu 27–33% von Patienten, die Levodopa in nicht-retardierter Form bevorzugten (Hutton 1989) (1++), (Hutton 1988) (1+).

Zwei Studien fanden hohe Patientenzahlen, die nach Studienende die Therapie mit retardiertem Levodopa fortsetzten: 100% (Juncos, 1987) und 87% (Ahlskog 1988) (beide 1+).

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Eine Empfehlung ist aufgrund methodischer Mängel vor allem bzgl. des Studiendesigns der bewerteten Studien nur eingeschränkt möglich. Die gegebene Evidenz lässt annehmen, dass retardiertes Levodopa motorische Fluktuationen zufriedenstellend reduzieren kann. In der klinischen Praxis findet sich allerdings teils auch eine Verlängerung der OFF-Zeit nach direktem Wechsel von nicht-retardiertem auf retardiertes Levodopa. Dieser Effekt ist möglicherweise auf die schlechtere intestinale Absorption von retardiertem Levodopa zurückzuführen. Aus diesem Grund wird retardiertes Levodopa im klinischen Alltag nur selten zur Optimierung motorischer Komplikationen tagsüber eingesetzt. Zusammenfassend mag eine Kombination aus retardiertem und nicht-retardiertem Levodopa nützlich zur Therapie von motorischen Komplikationen sein.

#### Empfehlung 38:

Retardierte Darreichungsformen von Levodopa mit Decarboxylasehemmer können als Therapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem IPS erwogen werden, aber nicht als Medikament der ersten Wahl.

**0 (1+)**

### 2.4.18 Wie effektiv ist Apomorphin im Vergleich mit der Standard-oralen Therapie in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM9)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Regina Katzenschlager

#### Fragestellung

Apomorphin ist ein Dopaminagonist, der aufgrund eines ausgeprägten „First pass“-Effekts bei oraler Gabe nur in sehr geringen Mengen bioverfügbar ist und deshalb parenteral verabreicht werden muss. Nach subkutaner Injektion tritt die Wirkung im Mittel nach 7–10 Minuten ein, somit handelt es sich um das am schnellsten wirkende IPS-Medikament. Zudem ist Apomorphin die einzige Substanz mit derselben Wirksamkeit auf die motorischen IPS-Symptome wie Levodopa (Kempster 1990). Aufgrund einer möglichen emetischen Wirkung, vor allem bei Patienten ohne vorhergehende Levodopa- oder Dopaminagonisten-Medikation, ist die Vorbehandlung mit dem Antiemetikum Domperidon sinnvoll. Domperidon kann dosisabhängig zu QT-Zeit-Verlängerungen führen und soll nach einer rezenten European Medicine Agency -Stellungnahme nur nach EKG-Kontrollen nur in einer Dosis bis zu 3 x 10 mg täglich und üblicherweise einer Dauer von einer Woche eingesetzt werden. Im Rahmen einer Neueinstellung auf Apomorphin liegt eine längere Anwendung, falls erforderlich, unter EKG-Kontrollen

im Ermessen des Behandlers, es sollte jedoch in jedem Fall Reduktions- und Absetzversuche unternommen werden.

Die in der Praxis derzeit angewandte Verabreichungsform von Apomorphin ist subkutan. Allerdings sind Einzelinjektionen und Dauerinfusion als grundsätzlich unterschiedliche Therapieformen zu sehen. Injektionstherapie: Diese kommt für Patienten in Frage, die trotz Umstellung der oralen Medikation mehrere störende OFF-Perioden täglich erfahren. Störend können diese z.B. sein, weil sie unvorhergesehen auftreten, mit unangenehmen Symptomen (wie Gehunfähigkeit, Dystonie oder nicht-motorischen Symptomen) einhergehen oder trotz oraler Notfallmedikation nicht beendet werden können. Zudem ist diese Therapieform aufgrund des raschen Wirkeintritts auch bei täglich morgens auftretenden OFF-Phasen sinnvoll, ebenso bei Nichtansprechen auf orale Medikamente nach Mahlzeiten. Die Verabreichung erfolgt mittels eines Pens, bei dem die individuell ermittelte Einzeldosis (meist 2–6 mg) voreingestellt wird.

Infusionstherapie: Die wesentliche Indikation sind motorische Komplikationen, die auf alle Adaptationen der oralen/transdermalen Medikamente refraktär sind (dazu gehören auch Patienten, die sehr häufige Injektionen benötigen; eine vorherige Injektionstherapie ist aber keine Voraussetzung zur Indikationsstellung für die Pumpe). Grundsätzlich ist die Indikation dieselbe wie für die intrajeunale Gabe von Levodopa und die tiefe Hirnstimulation. Apomorphin kommt z.B. bei Kontraindikationen gegen diese Therapieformen oder aufgrund der Patientenpräferenz in Frage. Verabreicht wird es kontinuierlich subkutan über eine dünne Nadel in der Bauchhaut oder der Oberschenkel über eine kleine, außerhalb des Körpers getragene Pumpe, in einer Dosierung von ca. 50–120 mg/Tag, meist über 12–18 h/Tag. Eine Behandlung rund um die Uhr ist bei ausgeprägten nächtlichen OFF-Phasen möglich. Eine Reduktion der oralen Medikation ist bei Dyskinesien ein Therapieziel und auch meist möglich; in manchen Fällen kann auch die gesamte orale Medikation (außer morgens und abends) abgesetzt werden. Anpassungen der Flussrate und der oralen Medikation sind meist in den Wochen nach dem stationären Therapiebeginn erforderlich.

Welche Evidenz besteht, dass Apomorphin-Injektions- und Infusionstherapie wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeiten im Vergleich zur oralen Therapie bei fortgeschrittenem IPS darstellen?

### **Methodik**

Apomorphin-Injektionstherapie: Die Wirksamkeit subkutaner Apomorphin-Injektionen im Vergleich zu Placebo wurde in vier randomisierten Studien untersucht (Dewey 2001, Ostergaard 1995, Pahwa 2007, van Laar 1993). Die eingeschlossenen Patienten hatten eine mittlere Krankheitsdauer von 9–12 Jahren. Eine Studie hatte ein cross-over-Design (vier Tage je Arm) mit achtwöchiger offener Erhaltungsphase (Ostergaard 1995), eine weitere war eine vierwöchige Parallelgruppenstudie (Dewey 2001), die dritte bestand aus fünf Verlaufsuntersuchungen über jeweils zehn konsekutive OFF-Perioden, wobei jeder Patient als seine eigene Kontrolle fungierte (van Laar 1993). Die größte Studie mit 56 Patienten untersuchte den Effekt verschiedener Dosen als Einmalgabe (Pahwa 2007). Neben der kurzen Studiendauer war die Patientenzahl in drei Studien klein ( $n=29$ ,  $n=22$  und  $n=5$ ). Daher wurden für die Bewertung auch Langzeit- und Sicherheitsdaten aus unkontrollierten Studien herangezogen.

Die einzige randomisierte Studie, die Apomorphin-Injektionen mit oraler Medikation verglich, war eine kleine ( $n=12$ ) Einzeldosisstudie, die zeigte, dass die Wirkung mit Apomorphin signifikant rascher eintrat (nach 8,1 versus 26,8 Minuten) und dasselbe Ausmaß erreichte (Merello 1997). Randomisierte Langzeitstudien im Vergleich zu Standardmedikation wurden nicht identifiziert.

Apomorphin-Infusionstherapie: Es wurden keine Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien zur kontinuierlichen subkutanen Apomorphin-Infusionstherapie identifiziert. Zwei kleine randomisierte Studien wurden nicht zur Bewertung herangezogen: Eine beinhaltete vier Patienten, die Apomorphin zusätzlich zu hohen Dosen Levodopa erhielten (Nyholm 2009), die andere berichtete über 20 Patienten, die auf Lisurid- versus Apomorphinpumpe randomisiert wurden, die Publikation enthielt jedoch keine numerischen Resultate (Stocchi 1993).

Es wurden 17 unkontrollierte Studien identifiziert, die die Wirkung von Apomorphin als Infusion mit den Ausgangsparametern verglichen, unabhängige Patientenpopulationen beschrieben und eine statistische Datenauswertung enthielten. Ältere Studien waren zum Großteil retrospektiv, hatten sehr kleine Patientenzahlen und schlossen zum Teil Patienten über 65 Jahre aus. In den letzten Jahren kamen größere, multizentrische, zum Teil prospektive Studien dazu. Auch diese hatten jedoch die grundlegende methodologische Einschränkung fehlender echter Kontrollgruppen, fehlender „Intention-to-treat“-Analysen und fehlender Verblindung; verblindete Rater wurden nur selten angegeben (Di Rosa 2003, Katzenschlager 2005). Die Patienten wurden bis zu fünf Jahre nachverfolgt (Stocchi 2001), in den größeren Studien 20 bzw. 24 Monate (Garcia Ruiz 2008, Sixel-Döring 2011). Die Patientenzahlen lagen zwischen 7 und 82 (Gancher 1995, Garcia Ruiz 2008).

## **Evidenzangaben**

### Apomorphin-Injektionstherapie

#### Wirksamkeit im Hinblick auf Beendigung von OFF-Phasen (1+):

- Apomorphin-Injektionen beendeten 95% (SD = 2,4) aller OFF-Phasen, Placebo 23% (SD=13) ( $p < 0,001$ ) (Dewey 2001).

#### Wirksamkeit im Hinblick auf den Punktwert des UPDRS-Motorik-Teils (UPDRS III) (1+):

- Apomorphin führte dosisabhängig zu einer signifikanten Besserung des Punktwertes des UPDRS III. Ein signifikantes Ansprechen war nach 20, 40 und 90 Minuten nachweisbar (Pahwa 2007).
- Die Reduktion des Punktwertes des UPDRS III betrug mit Apomorphin 23,9 Punkte, mit Placebo 0,1 Punkte (Dewey 2001).

#### Wirksamkeit im Hinblick auf die tägliche OFF-Dauer:

- In einer mittleren Dosierung von 5,4 mg führte Apomorphin zu einer Reduktion der täglichen OFF-Dauer um 2,0 Stunden; unter Placebo kam es zu keiner Änderung ( $p = 0,02$ ) (Dewey 2001) (1+).
- In einer mittleren Dosierung von 3,4 mg trat eine Reduktion der täglichen OFF-Dauer um 51% ein ( $p = 0,002$ ) (Ostergaard 1995) (1+).
- Ein Review über acht offene Studien fand eine durchschnittliche Reduktion der täglichen OFF-Dauer um 45% (Deleu 2004) (4).

#### Wirksamkeit im Hinblick auf den globalen klinischen Eindruck (1+):

- 86% der Patienten, die eine achtwöchige Erhaltungsphase beendeten, fanden sich 'deutlich' oder 'sehr deutlich' verbessert, kein Patient gab eine Verschlechterung an. (Ostergaard 1995).

Unerwünschte Wirkungen:

- Häufig traten auf: Irritationen an der Einstichstelle, Benommenheit, Gähnen, (Zunahme von) Dyskinesien, Übelkeit oder Erbrechen (Dewey 2001, Ostergaard 1995, van Laar 1993) (1+).
- Andere Sicherheitsparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede (Blutwerte, EKG, klinische Untersuchung) (Dewey 2001, Ostergaard 1995) (1+).
- Eine offene 12-monatige Beobachtungsstudie an 546 Patienten zeigte Therapie-Abbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen bei 187 Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen (allerdings ohne begleitende Medikation von Domperidon), Dyskinesien, Schwindel, Schläfrigkeit, Halluzinationen, Gähnen und Hämatome an der Einstichstelle (LeWitt 2009) (3).

**Aussagen zur Apomorphin-Infusionstherapie**Wirksamkeit im Hinblick auf die tägliche OFF-Dauer (3):

- Die Reduktion der täglichen OFF-Dauer im Vergleich zum Ausgangswert wurde – ebenso wie alle anderen Zielparame-ter – in den vorhandenen, unkontrollierten Studien ausschließlich bei denjenigen Patienten erhoben, die über einen bestimmten Beobachtungszeitraum bei der Apomorphin-Infusionstherapie geblieben waren. Vor dem Hintergrund dieser methodologischen Einschränkung ist zu sehen, dass wiederholt eine Reduktion der täglichen OFF-Dauer von bis zu 80% berichtet wurde. Dieser Wert fand sich in den zwei größten multizentrischen Verlaufsbeobachtungen: einer spanischen retrospektiven Studie mit 82 (von initial 166) Patienten über durchschnittlich 20 Monate (Garcia Ruiz 2008) und einer deutschen Studie mit 33 (von initial 62) Patienten über zwei Jahre (Sixel-Döring 2011). In offenen Verlaufsbeobachtungen wurden folgende Änderungen angegeben: -55% (Frankel 1990), -50% (Pietz 1998), -59% (Hughes 1993), -72% (Colzi 1998), -58% (Gancher 1995, Poewe 1993, Stocchi 1993), -80% (Kanovsky 2002), -49% (Antonini 2011, Manson 2002), -77% (Kreczy-Kleedorfer 1993), -60% (Di Rosa 2003), -38% (Katzenschlager 2005), -36% (Drapier 2012).

Wirksamkeit im Hinblick auf nicht-motorische Probleme (2+):

- Eine nicht-randomisierte, multizentrische Studie verglich 17 Patienten mit Apomorphin-Pumpentherapie mit 17, bei denen keine Erstattung erfolgte; sie erhielten "best medical treatment". Nur die Apomorphin-Pumpentherapie führte nach einem Jahr im Vergleich zu den Ausgangswerten zu einer signifikanten Besserung in der „Non-motor Symptoms Scale“. Einschränkung ist zu erwähnen, dass sich die Patientengruppen (in einigen Cha-rakteristika) voneinander un-terschieden (Martinez-Martin 2011).

Wirksamkeit im Hinblick auf Dyskinesien (3):

- Dyskinesien wurden nur in einem Teil der Studien erfasst.
- Die unter der Apomorphin-Infusionstherapie zumeist mögliche Reduktion der oralen Medikation und insbesondere das Konzept einer Monotherapie mittels Apomorphin-Infusionsbehandlung tagsüber wurde mit einer Besserung der Dyskinesien in Zusammenhang gebracht. In der ersten Studie, die über Patienten unter einer Monotherapie beri-chtete, wurde eine Abnahme des Schweregrades von 65% gefunden (Colzi 1998). In einer zum Teil retrospektiven Studie er-reichten 45 von 64 Patienten eine Monotherapie. Bei diesen wurde im Vergleich zu Patienten, die Apomorphin zusätzlich zur oralen Medikation verwendeten, eine signifikant deutlichere Reduktion der Dyskinesien (-57%) beobachtet (Manson 2002).
- Die mittlere Dauer bis zur maximalen Besserung der Dyskinesien lag in einer Studie, die eine Monotherapie als Ziel hatte, bei ca. 12 Monaten (Manson 2002).

- Eine größere multizentrische, nicht-kontrollierte Studie berichtete über einen um 32% verminderten Schweregrad der Dyskinesien (Garcia Ruiz 2008). Weitere angegebene Veränderungen in der Intensität von Dyskinesien waren: -14% (Pietz 1998), -48% (Di Rosa 2003), -31% (Katzenschlager 2005).
- Einige Studien fanden keinen signifikanten Effekt auf Dyskinesien (Antonini 2011, Drapier 2012).
- In sog. Einzeldosen-Challenge-Tests vor und sechs Monate nach Beginn einer Infusionstherapie induzierte dieselbe Dosis Levodopa um  $\leq 40\%$  geringere Dyskinesien (gemessen mit der AIMS und Goetz-Skala), dieselbe Einzeldosis Apomorphin um  $\leq 36\%$  geringere Dyskinesien ( $p$  jeweils  $< 0,01$ ) (Katzenschlager 2005).

#### Selbstständige Handhabung der Therapie (3):

- 25% der Patienten konnten die Pumpe selbstständig bedienen, 50% mit Familienunterstützung, 25% benötigten Hilfe durch eine Pflegeperson.
- Die Erfolgsrate war höher ( $p < 0,05$ , 81%) bei Patienten, die keine Hilfestellung durch eine Pflegeperson benötigten (Manson 2002).

#### Unerwünschte Wirkungen (3):

- Hautveränderungen: Diese wurden in 41–100% (Drapier 2012, Garcia Ruiz 2008, Hughes 1993, Pietz 1998) der Patienten beschrieben. Das Ausmaß reichte von milden, kaum kosmetisch störenden subkutanen Knotenbildungen über vorübergehende, auch schmerzhafte Rötungen (histologisch nichtseptische Pannikulitis) bis hin zu seltenen Komplikationen wie Nekrosen (0–4% (Drapier 2012, Pietz 1998)) und Abszessen (1,6–4% (Manson 2002, Pietz 1998)).
- Dopaminerge Effekte:
  - Übelkeit in 4,0–18,2% (Hughes 1993, Pietz 1998), 6% (Garcia Ruiz 2008) unter Domperidon.
  - Orthostatische Dysregulation in 6% (Garcia Ruiz, 2008) bis 16% (Pietz 1998).
  - Schläfrigkeit in 29% (Garcia Ruiz 2008) bis 31% (Manson 2002).
  - Impulskontrollstörungen, dopaminerges Dysregulationssyndrom: Die Häufigkeit kann aus den bisherigen Studien nicht ausreichend abgeschätzt werden; eine ältere Studie beschrieb Impulskontrollprobleme bei 4 von 14 Patienten (Poewe 1993); Hypersexualität wurde in 8% beschrieben (Garcia Ruiz 2008).
  - Verwirrtheit, Halluzinationen: Die Häufigkeit wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, mit Werten in der älteren Literatur bis zu 36,4–44% (Hughes 1993), (Pietz 1998) und geringerer Häufigkeit in rezenten Studien: Verwirrtheit in 17%, Halluzinationen in 18% (Garcia Ruiz 2008), in 0 von 23 Patienten (Drapier 2012). Neuropsychiatric Inventory und Mini-Mental State Examination (MMSE) sowie weitere neuropsychologische Tests (Di Rosa 2003, Drapier 2012) blieben über ein Jahr unverändert (Antonini 2009). Dahingegen zeigen zwei offene Studien mit 17 (Martinez-Martin 2011) bzw. 43 (Martinez-Martin 2015) Apomorphin-Pumpenpatienten anhand der Non Motor Symptoms Scale Besserung gegenüber den Ausgangswerten in den Kategorien Stimmung/Apathie, Wahrnehmung/Halluzinationen, Aufmerksamkeit/Gedächtnis, was zumindest nicht für einen generell negative kognitiven Effekt spricht.
    - Zunahme der Dyskinesien.
    - Knöchel-/Beinödeme.
- Hämolytische Anämie: 0,6% (bis 9,1% in der älteren Literatur) (Garcia Ruiz 2008, Hughes 1993, Manson 2002). Ein positiver Coombs-Test ohne hämatologische Auswirkungen wurde bei 12,5% der Patienten beschrieben (Manson 2002), dieser kann auch wieder negativ werden.

Therapie-Abbrüche (3):

- Abbrüche erfolgten aufgrund von unerwünschten Wirkungen (in 27,8% (Sixel-Döring 2011)), aufgrund mangelnder Wirksamkeit, aus logistischen Gründen und weil Patienten auf einer Warteliste für tiefe Hirnstimulation gestanden hatten (Garcia Ruiz 2008, Sixel-Döring 2011).

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Apomorphin ist sowohl in Pen- als auch in Infusionsform in der EU für Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit motorischen Fluktuationen zugelassen, die auf Adaptationen der oralen Medikation nicht ausreichend ansprechen.

Im Fall der Injektionstherapie beruht die Zulassung auf dem Nachweis der Wirksamkeit in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien (neben einer Vielzahl unkontrollierter Studien).

Die Pumpentherapie hat derzeit keine derartig hochrangige Evidenzlage. Die Gesamtheit der offenen Studien spricht jedoch sehr für einen klinisch relevanten Effekt, zumindest was eine Reduktion der täglichen OFF-Dauer betrifft. Darüber hinaus wurde in fast allen unkontrollierten Studien über eine Reduktion der oralen Medikation berichtet, in einem Großteil (aber nicht in allen) auch über eine Besserung der Dyskinesien.

Unerwünschte Wirkungen der Injektionstherapie sind Übelkeit (allerdings wurden die Zulassungsstudien in den USA durchgeführt, wo statt Domperidon Trimethobenzamid verwendet wurde), Zunahme der Dyskinesien, Schläfrigkeit und Schwindel.

Unter der Pumpentherapie können Übelkeit, Schläfrigkeit, orthostatische Dysregulation, Impulskontrollstörungen, dopaminerges Dysregulationssyndrom, Verwirrtheit und Halluzinose auftreten. Ebenso wie zur Wirksamkeit fehlen auch zu Sicherheit und Verträglichkeit Daten aus kontrollierten Studien, aus den unkontrollierten Studien ließ sich jedoch nicht ableiten, dass die Häufigkeit neuropsychiatrischer Nebenwirkungen höher ist als unter oralen Dopaminagonisten in vergleichbaren Patientengruppen. Eine hämolytische Anämie trat in < 1% auf und macht Blutbildkontrollen erforderlich. Hautveränderungen sind häufig, aber meist mild bis mittelgradig ausgeprägt.

Die Ersteinstellung auf die Apomorphin-Pumpentherapie sollte in erfahrenen Zentren erfolgen, idealerweise unter Beteiligung einer spezialisierten Pflegeperson (z.B. PDN). Letztere Berufsgruppe hat auch eine wesentliche Rolle in der Betreuung zu Hause nach der Ersteinstellung, vor allem bei Patienten, die die Pumpenhandhabung nicht selbstständig erlernen. Das weitere Monitoring kann gemeinsam mit primärversorgenden Fachärzten für Neurologie erfolgen, wobei das Zentrum im Fall von Komplikationen jederzeit zur Verfügung stehen muss.

Dahingegen können die Ersteinstellung auf eine Apomorphin-Pen-Therapie und die Weiterbetreuung dieser Patienten im niedergelassenen fachärztlichen Bereich erfolgen, wobei im Krankheitsverlauf weitere Kontrollen an einem spezialisierten Zentrum bei allen Patienten mit fortgeschrittenem IPS und motorischen Komplikationen sinnvoll und meist erforderlich sind.

**Empfehlung 39:**

Intermittierende subkutane Apomorphin-Injektionen können zusätzlich zur oralen Therapie eingesetzt werden, um die tägliche OFF-Dauer bei Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen zu verkürzen.

**0 (1+)****Empfehlung 40:**

Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion kann eingesetzt werden, um OFF-Dauer und Dyskinesien bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu bessern.

**0 (3)****Empfehlung 41:**

Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen initiiert werden und bedarf eines entsprechenden Monitorings.

**0 (3)**

### **2.4.19 Wie effektiv ist Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, LCIG (Duodopa), im Vergleich mit der Standard-oralen/transdermalen Therapie in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS (TxCM10)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Per Odin

**Fragestellung**

Die intrajeunale Levodopa/Carbidopa-Infusion gehört neben der subkutanen Apomorphin-Infusion und der Tiefen Hirnstimulation zu den intensivierten Therapien für Patienten mit fortgeschrittenem IPS, die unter einer optimierten konventionellen Pharmakotherapie motorische Komplikationen wie OFF-Phasen, ON-OFF-Fluktuationen und/oder Dyskinesien aufweisen. Ziel der intrajeunalen Levodopa/Carbidopa-Infusion ist es, durch eine kontinuierliche Gabe von L-Dopa Plasmaspiegelschwankungen zu vermeiden. Dadurch soll eine kontinuierliche Stimulation der Dopaminrezeptoren im Striatum gewährleistet werden. Hierfür wird ein konzentriertes Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG; 20 mg/ml Levodopa und 5 mg/ml Carbidopa) gleichmäßig am Resorptionsort, im Duodenum oder oberen Jejunum, infundiert. Das System setzt sich aus einer Medikamentenkassette, einer Pumpe und einer Dauersonde, die meist mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie gelegt wird und aus einer äußeren Transabdominal- sowie einer inneren Intestinalsonde besteht, zusammen. Die äußere Sonde reicht durch die Bauchdecke bis in den Magen und ist durch eine innere sowie eine äußere Halteplatte fixiert.

Oft erhalten die Patienten zunächst eine temporäre Nasojejunalsonde. Bei eindeutiger Indikation und entsprechendem Wunsch des Patienten kann hierauf verzichtet werden. Die Levodopa-Pumpe läuft meist 12–16 Stunden pro Tag. Langwirkende perorale/transdermale Levodopa- und/oder Dopaminagonisten werden dann spät abends gegeben, um die Nacht abzudecken. Eine Behandlung mit der Pumpe rund um die Uhr ist bei nächtlichen OFF-Phasen möglich. An der Pumpe lassen sich drei Dosierungen programmieren, die sich aus der Dosis der oralen Therapie errechnen: Morgen-bolus, kontinuierliche Tagesdosis, Extrabolus. Der Morgenbolus entspricht in der Regel der Dosis, die der Patient morgens unter oraler Therapie benötigt. Die kontinuierliche Tagesdosis berechnet sich aus der Levodopa-Äquivalenztagesdosis der oralen Therapie, abzüglich der Morgendosis. Der Extrabolus beträgt üblicherweise 0,5 bis 2 ml (10 bis 40 mg Levodopa) und wird zur Unterbrechung einer OFF-Phase unter kontinuierlicher Flussrate verabreicht.

LCIG wird meistens als Monotherapie gegeben. Bei einzelnen Patienten ist eine Kombination mit peroralen/transdermalen Dopaminagonisten vorteilhaft. Eine zusätzliche Gabe von peroralen COMT-Hemmern reduziert den Bedarf an LCIG. Amantadin kann zusätzlich gegeben werden, um Dyskinesien zu reduzieren.

Welche Evidenz besteht dafür, dass LCIG eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit im Vergleich zur oralen Therapie bei fortgeschrittenem IPS darstellt?

### **Methodik**

Es wurden 12 klinische Studien (Antonini 2015, Catalan 2013, Fernandez 2015, Foltynie 2013, Honig 2009, Martinez-Martin 2015, Nyholm 2003, Nyholm 2005, Olanow 2014, Palhagen 2012, Timpka 2015, Zibetti 2013) und ein systematischer Review (Nyholm 2012) herangezogen. Der Review enthielt drei randomisierte Studien, von denen zwei adäquate Kontrollgruppen hatten und deswegen hier berücksichtigt wurden (Nyholm 2003, Nyholm 2005). Diese beiden Studien wurden randomisiert; aber nicht Placebo-kontrolliert und nur teilweise (nicht bezüglich Prüfern und Teilnehmern) verblindet. Eine weitere prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Double-Dummy-Studie beobachtete 71 Patienten über eine 12-wöchige Doppel-Titrations-Phase (Olanow 2014).

Zusätzlich wurden mehrere Beobachtungsstudien berücksichtigt, in denen in erster Linie die Effekte auf nicht-motorische Symptome und unerwünschte Effekte berichtet wurden. Die Betrachtung motorischer Symptome erfolgte durch die Ergebnisse zweier größerer Beobachtungsstudien: eine prospektive, offene, Phase-III-Studie zur Levodopa/Carbidopa-Infusion mit 354 Teilnehmern, die über 54 Wochen lief (Fernandez 2015) und eine Interim-Analyse einer nicht-interventionellen Studie mit 375 Teilnehmern, von denen die 12-Monats-Ergebnisse von 172 Patienten veröffentlicht wurden (Antonini 2015).

### **Evidenzangaben**

#### **Wirksamkeit im Hinblick auf die tägliche OFF-Dauer**

Unter Placebo-kontrollierten Bedingungen war die durchschnittliche absolute Reduktion der Zeit im OFF gegenüber Studienbeginn unter der Levodopa/Carbidopa-Infusion ( $-4,04 \pm 0,65$  h/Tag) signifikant größer als unter der oralen Therapie ( $-2,14 \pm 0,66$  h/Tag;  $p = 0,0015$ ) (Olanow, 2014). Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion um 39% vs. Placebo und 64% vs. Baseline. Parallel konnte die durchschnittliche Zeit im ON ohne beeinträchtigende Dyskinesien gegenüber Studienbeginn unter der Levodopa/Carbidopa-Infusion ( $+4,11 \pm 0,75$  h/Tag) gegenüber einer Behandlung mit der oralen Therapie ( $+2,24 \pm 0,76$  h/Tag;  $p=0,0059$ ) signifikant verbessert werden. Unter randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Bedingungen war die relative Risikoreduktion bezüglich der Zeit in OFF 52–90% (Nyholm 2003, Nyholm 2005).

In der Beobachtungsstudie von Fernandez et al. (Fernandez 2015), fand sich bei den letzten Studienuntersuchungen verglichen mit Studienbeginn eine signifikante Abnahme der mittleren OFF-Zeit um durchschnittlich  $4,4 \pm 2,9$  h/Tag. Zugleich nahm die mittlere ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien signifikant um durchschnittlich  $4,8 \pm 3,4$  h/Tag zu ( $p < 0,001$ ). Die signifikante Besserung gegenüber Studienbeginn trat in beiden Fällen ab der vierten Woche ein und blieb bis Woche 54 bestehen ( $p < 0,001$ ). Die relative Risikoreduktion bezüglich der Zeit in OFF war 66%. In der Beobachtungsstudie von Antonini et al. (Antonini 2015), war die Abnahme der mittleren OFF-Zeit  $4,7 \pm 3,4$  Std./Tag ( $p < 0,001$ ). Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion um 66%.



**Wirksamkeit im Hinblick auf Dyskinesien**

Unter Placebo-kontrollierten Bedingungen zeigte sich in einer randomisiert kontrollierten Studie eine durchschnittliche absolute Reduktion der Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien von 0,11 h/Tag unter der Levodopa/Carbidopa-Infusion und 0,03 h/Tag unter der oralen Therapie, wobei der Unterschied nicht signifikant war ( $p=0,8574$ ) (Olanow, 2014). Die relative Risikoreduktion betrug 7%. Die Anzahl der Stunden mit beeinträchtigenden Dyskinesien zu Studienbeginn lag bei 1,0 bzw. 1,2 h/Tag. Aufgrund dieser geringen Werte war diese Studie nicht geeignet, um einen Effekt auf Dyskinesien zu evaluieren.

Unter randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Bedingungen konnte eine relative Risikoreduktion von 43% gezeigt werden; in einer zweiten Studie gab es eine relative Risikosteigerung um 19% (Nyholm 2003, Nyholm 2005).

Desweiteren berichteten zwei Beobachtungsstudien Auswirkungen der LCIG-Therapie auf Dyskinesien. Fernandez et al. (Fernandez 2015) fand eine signifikante Abnahme der mittleren Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien um 0,4 h/Tag gegenüber Studienbeginn. Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion um 22%. Antonini et al. (Antonini 2015) beobachtete eine Abnahme der mittleren Zeit der Dyskinesien um 1,7 h/Tag ( $p=0,0228$ ).

Zudem berichtete eine kleine, nicht-kontrollierte Studie mit neun Patienten, die zu Studienbeginn mindestens drei Stunden pro Tag Dyskinesien zeigten, eine Reduktion um 47% nach sechs Monaten LCIG-Therapie (laut Patiententagebuch) (Timpka 2015). Die mittlere Dyskinesie-Intensität verringerte sich um 90% (entsprechend einer Patienten-berichteten VAS Skala) und die Dyskinesie-Intensität nach einer standardisierten Dosis Levodopa um 70%.

**Wirksamkeit im Hinblick auf ADL-Funktion (UPDRS II)**

Unter Placebo-kontrollierten Bedingungen zeigte sich eine durchschnittliche absolute Reduktion des UPDRS II Scores um 3,0 Punkte (1,8 Punkte Reduktion mit LCIG vs. 1,3 Punkte Verschlechterung mit peroraler Therapie;  $p=0,0086$ ). Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion um 24% (Olanow 2014). Unter randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Bedingungen konnte eine absolute Reduktion des UPDRS II Scores um 3,0 Punkte ( $p<0,01$ ) und damit eine relative Risikoreduktion um 21% nachgewiesen werden (Nyholm 2005).

Zudem zeigten Beobachtungsstudien eine Abnahme des UPDRS II Scores um 4,4 Punkte ( $p<0,001$ ) (Fernandez 2015) bzw. 3,1 Punkte ( $p=0,0107$ ) (Antonini 2015) im Vergleich zu Studienbeginn.

**Wirksamkeit im Hinblick auf die motorische Symptomatologie (UPDRS III) im ON**

Unter Placebo-kontrollierten Bedingungen verschlechterte sich der UPDRS III-Wert im ON (1,4 Punkte, 7% relative Steigerung; nicht signifikant) (Olanow 2014).

Unter randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Bedingungen zeigte sich eine Reduktion des UPDRS III-Wertes um acht Punkte ( $p=0,06$ ; 36% relative Risikoreduktion) (Nyholm 2005).

Beobachtungsstudien wiesen eine signifikante Abnahme des UPDRS III-Wertes ( $p<0,001$  (Fernandez 2015)) um 3,3 Punkte auf ( $p=0,0128$ ) (Antonini 2015)).

**Wirksamkeit im Hinblick auf motorische Komplikationen (UPDRS IV)**

Unter randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Bedingungen wurde eine signifikante Verbesserung des UPDRS IV von 1,5 bis 3 Punkten festgestellt (Nyholm 2003, Nyholm 2005). Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion von 18 bis 40%. In der Beobachtungsstudie von Fernandez et al. (Fernandez

2015) fand sich bei den letzten Studienuntersuchungen gegenüber Studienbeginn eine signifikante Abnahme des UPDRS IV um 2,8 Punkte ( $p < 0,001$ ).

### **Wirksamkeit im Hinblick auf nicht-motorische Symptome**

Mehrere offene Beobachtungsstudien zeigten signifikante Verbesserungen bezüglich mehrerer nicht-motorischer Symptombereiche unter LCIG-Therapie. Der Non-Motor Symptom Scale Total Score verbesserte sich um 22 bis 56 Punkte, so dass eine relative Risikoreduktion von 29 bis 62% beobachtet wurde ( $p = 0,0001$  (Honig 2009),  $p = 0,0014$  (Antonini 2015),  $p < 0,0001$  (Martinez-Martin 2015)).

### **Wirksamkeit im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Unter Placebo-kontrollierten Bedingungen betrug die durchschnittliche absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline des PDQ-39 Summary Index 7,0 Punkte unter Levodopa/Carbidopa-Infusion (10,9 Punkte) im Vergleich zur oralen Therapie (3,9 Punkte;  $p = 0,0155$ ) (Olanow 2014). Unter randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Bedingungen wurde eine signifikante Verbesserung um 10 Punkte im PDQ-39 berichtet ( $p < 0,01$ ; 29% relative Risikoreduktion) (Nyholm 2005).

In den Beobachtungsstudien von Fernandez et al. (Fernandez 2015) und Antonini et al. (Antonini, 2015) zeigte sich eine signifikante Abnahme des PDQ-39 SI um 6,9 Punkte ( $p < 0,001$ ) bzw. des PDQ-8 SI um 8,6 Punkte ( $p = 0,01$ ).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Unerwünschte Ereignisse bei LCIG-Infusion (mit Gastroskopie und PEG) sind häufig. Die größte Beobachtungsstudie (Fernandez 2015) mit 354 Patienten und einem Follow-up von 12 Monaten, berichtet über Nebenwirkungen bei 46,9% der Patienten unter Nasoduodenalsonde und 92,0% unter LCIG-Infusion mit PEG. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 32,4% auf, von denen die häufigsten Komplikationen der PEG Insertion, Bauchschmerzen, Bauchfellentzündung und Polyneuropathie waren. Insgesamt wurden unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Procedere oder der Pumpe bei 68,5% der Patienten beobachtet. Die häufigsten waren Komplikationen bei der Einführung der Sonde oder PEG (33,6%), Bauchschmerzen (26,5%), Schmerzen während des Eingriffs (20,4%), Granulationsgewebe (15,5%), postoperative Wundinfektion (15,1%), Rötung um den Einschnitt (12,7%) und Hautreaktion um die Inzisionsstelle (9,3%). Darüber hinaus wurden aspirationsbezogene unerwünschte Ereignisse bei 14,8% der Patienten und Polyneuropathie bei 6,8% der Patienten berichtet. Insgesamt hatten 7,6% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die dazu führten, dass die Studie bei den Patienten beendet wurde (bei 2,2% Nebenwirkungen durch das Verfahren oder die Pumpe). Komplikationen im Zusammenhang mit der PEG oder der Pumpe (nicht notwendigerweise mit Nebeneffekten verbunden) wurden bei 87% berichtet. Todesfälle, die mit der LCIG-Infusion in Zusammenhang standen, gab es keine. Mehrere andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die LCIG-Therapie ist in der EU für Patienten mit fortgeschrittenem IPS und motorischen Fluktuationen zugelassen, die auf Adaptationen der oralen/transdermalen Medikation nicht ausreichend ansprechen.

Die Kenntnisse über die LCIG-Therapie basieren auf einer randomisierten Placebo-kontrollierten doppelt-verblindeten Studie (Olanow 2014), zwei randomisierten, aber nicht komplett verblindeten Studien (Nyholm 2003, Nyholm 2005) und einer großen Anzahl offener Beobachtungsstudien, unter anderem einer prospektiven, offenen, Phase-III-Studie, die über 54 Wochen lief ( $n = 354$ ). Außerdem ist

eine Interim-Analyse einer nicht-interventionellen Studie mit 375 Teilnehmern, von der die 12-Monats-ergebnisse von 172 Patienten vorliegen, veröffentlicht worden.

Durch sowohl randomisierte, kontrollierte als auch durch offene Studien konnte eine Reduktion der OFF-Zeiten durch die LCIG-Therapie belegt werden. Die OFF-Zeit-Reduktion lag einheitlich bei ca. 65% verglichen mit Baseline und 39% verglichen mit der Placebo-Kontrolle. Mehrere offene Beobachtungsstudien zeigten zusätzlich eine Reduktion von Dyskinesien; diesbezüglich gab es keine eindeutigen Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien. Randomisierte kontrollierte, randomisierte nicht-kontrollierte und offene Studien zeigten, dass die LCIG-Therapie die Zeit im ON ohne beeinträchtigende Dyskinesien im Vergleich zur peroralen/transdermalen Therapie verlängerten. Sowohl randomisierte, kontrollierte wie offene Studien zeigten eine Verbesserung der ADL-Funktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mehrere offene Studien deuteten gute Effekte auf nicht-motorische Symptome an. Dies wurde jedoch bisher nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien bestätigt. Bezüglich der Effektdauer wies eine randomisierte, kontrollierte Studie positive Effekte bis 12 Wochen nach. Offene Studien belegten positive Effekte über mehr als ein Jahr.

Aufgrund der Studienergebnisse kann die LCIG-Therapie bei Patienten, die trotz optimierter peroraler/transdermalen Therapie an motorischen Fluktuationen und/oder Dyskinesien leiden, eingesetzt werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt fehlen randomisierte, klinische Vergleichsstudien mit Apomorphin-Infusionstherapie und Tiefen Hirnstimulation. Daher sollte die Auswahl der Therapie aufgrund von Indikationen/Kontraindikationen zwischen diesen drei Therapieformen stattfinden. Zusätzlich sollten auch andere Faktoren, wie die Möglichkeit der Durchführung und Hilfe bei der Therapie zu Hause und die Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden.

Unerwünschte Nebenwirkungen der LCIG-Therapie zeigten sich am häufigsten bei der Anlage der PEG und der Infusionsausstattung. Dazu gehörten auch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z.B. Bauchfellentzündungen. Die meisten unerwünschten Ereignisse dieser Art fanden in den ersten Tagen/Wochen nach PEG-Anlage statt. Es ist wahrscheinlich, dass durch eine ausreichende Erfahrung im gastroenterologischen Fachgebiet, viele von diesen Ereignissen vermieden werden können.

Außerdem traten bei manchen Patienten unter LCIG-Therapie Polyneuropathien auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nur zum Teil bekannt. Es scheint daher ratsam, Vitamin B6/B12, Folsäure und Homocystein zu kontrollieren und bei Bedarf Vitamin B12 und Folsäure zu substituieren. Eine andere Möglichkeit ist die prophylaktische Vitamin-B12- und Folsäure-Gabe.

**Empfehlung**

Die kontinuierliche LCIG-Infusion kann eingesetzt werden, um OFF-Dauer und Dyskinesien bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu verbessern.

Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen unter Einbeziehung neurologischer und gastroenterologischer Kompetenzen initiiert werden.

**Expertenkonsens**

## 2.4.20 Wie effektiv sind MAO-B-Hemmer im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Progressionsrate eines IPS im Frühstadium (TxNP1)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Johannes Schwarz, Prof. Dr. Alexander Storch

### Fragestellung

Selektive Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) blockieren den Abbau von Dopamin, so dass dessen Spiegel erhöht wird. Die Evidenz für die symptomatische Effektivität der MAO-B-Hemmer bezüglich Reduktion der IPS-Symptome wird in Abschnitt TxMN1 beantwortet. Hier soll zu der Frage: „Gibt es Anhaltspunkte, dass MAO-B-Hemmern im Vergleich zu Placebo oder Levodopa die Krankheitsprogression verlangsamen?“ Stellung genommen werden.

### Methodik

In dieser Leitlinie wurden drei RCTs (Hauser 2009, Olanow 2009, Palhagen 2006) eingeschlossen. Die Studie von Biglan et al. (Biglan 2006) untersuchte lediglich einen symptomatischen Effekt und wurde daher nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden drei systematische Übersichtsarbeiten (Hart 2009) bzw. Reviews (Hoy 2012, Schapira 2011) herangezogen. Alle Studien untersuchten lediglich Vergleiche mit Placebo. Vergleiche mit Levodopa waren nicht verfügbar.

Eine Meta-Analyse (Jost 2012) verglich die Wirksamkeit von Rasagilin (6 RCTs) gegenüber Selegilin (14 RCTs). Da dies aber nicht im Sinne der Überprüfung der Schlüsselfrage war, wurde die Meta-Analyse aus der Analyse ausgeschlossen.

Literatur aus einem systematischen Review (Macleod 2005) (1++) wurde bereits in den NICE-Empfehlungen berücksichtigt und wurde deshalb aus der Analyse ausgeschlossen. Der andere systematische Review (Turnbull 2012) (1++) beinhaltet zusätzlich zu den untersuchten RCTs des ersten systematischen Reviews (Macleod 2005) zusätzlich die PARJUPAR 1996-Studie. Da in dieser Studie ein MAO-B-Hemmer im Vergleich mit einem Dopaminagonisten untersucht wurde, was nicht der obigen Prüfung der Schlüsselfrage entspricht, wurde auch dieses systematische Review aus der Analyse ausgeschlossen.

Folgende Übersichtsarbeiten wurden zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen:

**Tab. 39** Zusammenfassung von Metaanalysen, systematische Reviews und Übersichtsarbeiten zu MAO-B-Hemmern im Frühstadium.

Studien	Anzahl der Studien	Studienbeschreibung
(Schapira 2011)	3	Interpretation von TEMPO, ADAGIO und DATATOP
(Hoy 2012)	2	Interpretation von TEMPO, ADAGIO und DATATOP
(Hart 2009)	7 (nur MAO-B-Hemmern)	Analyse aller Neuroprotektionsstudien

**Tab. 40** Zusammenfassung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zu MAO-B-Hemmern im Frühstadium.

Studien	Anzahl der Patienten	Substanz vs. Placebo oder Levodopa	Dauer	Methodische Schwächen
(Hauser 2009)	Placebo: 138 Rasagilin (1mg): 128 (early start) und 138 (late start)	Placebo vs. Rasagilin Rasagilin vs. Rasagilin	6 Monate Placebo vs. Rasagilin, danach 6 Monate Rasagilin vs. Rasagilin	Überschätzung, schwierige Interpretation bei überlappenden Effekten in der Open-Label-Erweiterung, hohe Drop-out-Rate
(Palhagen 2006)	Placebo: 76 Selegilin (10 mg): 81 später in Kombination mit Levodopa (individuelle Dosis)	Placebo vs. Selegilin	Monotherapie mit Placebo bzw. Selegilin, später Kombinations-Therapie mit Levodopa, bis zu 7 Jahren	Methodik nicht adäquat für Nachweis eines Effektes auf den Krankheitsverlauf.
(Olanow 2009)	Rasagilin 1 mg early start: n=300 Rasagilin 1 mg delayed start: n=288 Rasagilin 2 mg early start: n=295 Rasagilin 2 mg delayed start: n=293	Placebo vs. Rasagilin Rasagilin vs. Rasagilin	36 Wochen Rasagilin vs. Placebo, danach 72 Wochen Rasagilin early start vs. delayed start	Effekt nur für Rasagilin 1 mg, nicht aber 2 mg. Unterschied kann nicht erklärt werden. Delayed-Start-Design wird ebenfalls durch symptomatischen Effekt beeinflusst.

**Evidenzangaben**

Seit 2005 wurde keine Studie publiziert, die die Effektivität von MAO-B-Hemmern im Vergleich mit Levodopa in der Behandlung des IPS im Frühstadium untersuchte (siehe oben).

Folgende Endpunkte wurden definiert und analysiert:

- Effektivität der MAO-B-Hemmer vs. Placebo in Hinsicht auf Progression der Erkrankung (UPDRS, ADL)
- Sicherheit, insbesondere das Auftreten von motorischen Fluktuationen
- Verträglichkeit – nicht-motorische, UAWs

**Tab. 41** Endpunkte von Studien zu MAO-B-Hemmern im Frühstadium.

<b>Studien</b>	<b>Wirksamkeit gegen Placebo</b>	<b>Sicherheit: motorische Fluktuationen</b>	<b>Verträglichkeit nicht-motorische UAWs</b>	<b>Evidenz- grad</b>
(Hauser 2009)	Unterschied zwischen 2 mg Rasagilin und Placebo	kein Unterschied zwischen early und late start	kein Unterschied zwischen early und late start	1+
(Palhagen 2006)	nicht untersucht	kein Unterschied zwischen beiden Kombinationstherapien	nicht untersucht	1++
(Olanow 2009)	Unterschied zwischen 1 mg (nicht aber 2 mg) Rasagilin und Placebo	nicht untersucht	etwas mehr UAWs für Rasagilin 2 mg in der aktiven Phase	1++

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Studienqualität: Es finden sich mehrere systematische Reviews und die oben genannten RCTs. Es bleibt nach wie vor unklar, ob ein Effekt auf die Krankheitsprogression in den vorliegenden Studien ausreichend beurteilt werden kann. Insbesondere muss diskutiert werden, ob geringe Effekte in Anbetracht der kurzen Studiendauer erfasst werden können. Auch die klinische Relevanz der üblichen Endpunkte (UPDRS) kann bezweifelt werden, ist aber allgemein akzeptiert.

Bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist festzuhalten, dass die Nebenwirkungen der MAO-B-Hemmer insgesamt als mild und reversibel eingestuft werden können.

Bisher liegen keine konklusiven Daten vor, die einen Effekt von MAO-B-Hemmern auf die Krankheitsprogression nachweisen können.

**Empfehlung 42:**

Der Stellenwert von MAO-B-Hemmern mit dem Ziel der Modulation des Krankheitsverlaufes ist unklar. Für die Indikation mit dem Ziel der Modulation des Krankheitsverlaufes sind MAO-B-Hemmer nicht zugelassen.

**B (1+)****2.4.21 Wie effektiv sind Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Progressionsrate eines IPS im Frühstadium (TxNP2)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Johannes Schwarz; Prof. Dr. Alexander Storch

**Fragestellung**

Die Evidenz bezüglich der Effektivität von Dopaminagonisten hinsichtlich Reduktion der IPS-Symptome und Dyskinesien wurde in Abschnitt TxMN2 beantwortet. Hier soll zu der Frage: „Gibt es Anhaltspunkte, dass Dopaminagonisten die Krankheitsprogression verzögern?“ Stellung genommen werden.

**Methodik**

Entsprechend der oben genannten Fragestellung ergaben sich für diese Schlüsselfrage unterschiedliche Zuordnungen der insgesamt 23 neuen Studien zu Dopaminagonisten in der Behandlung des frühen IPS. Relevant für die oben genannte Fragestellung waren vor allem die Studie von Schapira et al. (Schapira 2013), die so genannte PROUD-Studie, und die Studie von Oertel et al. (Oertel 2006). Zusätzlich wurden drei systematische Reviews oder Metaanalysen herangezogen.

Folgende Studien wurden zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen:

**Tab. 42** Zusammenfassung von Metaanalysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Anzahl der Studien	Dopaminagonist vs. Placebo oder Levodopa	Methodische Schwächen und Bemerkungen
(Stowe 2008)	21	beides	sehr gute Cochrane-Meta-Analyse
(Fox 2011)	68, von denen nicht alle zur Fragestellung gehören	alles	Dieser systematische Review begründet die Handlungsempfehlungen der Movement Disorder Society.
(Baker 2009)	25	beides	Die Meta-Analyse scheint den Effekt der Dopaminagonisten zu überschätzen.

**Tab. 43** Zusammenfassung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Anzahl der Patienten	Substanz vs. Placebo oder Levodopa	Follow-up-Dauer	Methodische Schwächen und Bemerkungen
(Oertel 2006)	Pergolid 148 Levodopa 146	Pergolid vs. Levodopa	36 Monate	sehr hohe drop-out-Rate, allerdings war kein Levodopa rescue erlaubt
(Schapira 2013)	Placebo 261 Pramipexol 274	Pramipexol vs. Placebo	15 Monate, delayed start. Verum nach 9 (6) Monaten	Nur ein Teil der Patienten erhielt FP-CIT Bildgebung.



**Evidenzangaben**

Folgende Endpunkte wurden definiert und analysiert:

- Effektivität der Dopaminagonisten gegen Placebo.
- Effektivität der Dopaminagonisten gegen Levodopa.

**Tab. 44** Endpunkte von Meta-Analysen und systematische Reviews zu Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Wirksamkeit gegen Placebo	Wirksamkeit gegen Levodopa	Evidenzgrad
(Stowe 2008)	Nicht getestet	Nicht getestet	1++
(Fox 2011)	Nicht getestet		1++*
(Baker 2009)	Nicht getestet	Nicht getestet	1+

\* Der Review beinhaltet in Wirklichkeit klinische Handlungsempfehlungen

**Tab. 45** Endpunkte von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu Dopaminagonisten im Frühstadium.

Studien	Wirksamkeit gegen Placebo (Primärer Endpunkt)	Wirksamkeit gegen Levodopa (Primärer Endpunkt)	Evidenzgrad
(Oertel 2006)		Nicht signifikant	1+
(Schapira 2013)	Nicht signifikant am Ende des Delayed-Start-Designs (beide Arme erhielten im zweiten Teil der Studie Pramipexol)		1++

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Beide relevanten Publikationen konnten keine Effekte von Dopaminagonisten auf die Krankheitsprogression nachweisen und bestätigten damit frühere Studien. In der PELMOPET-Studie (Oertel 2006) wurde zwar ein positiver Effekt bezüglich des Auftretens von Dyskinesien im Vergleich zu Levodopa gesehen (siehe TxMN2). Eine Verzögerung der Progression konnte nicht berichtet werden. Die PROUD-Studie (Schapira 2013) mit verzögertem Start der Therapie mit dem Dopaminagonisten Pramipexol im Placebo-Arm zeigte eine vergleichbare Effektivität beider Gruppen am Ende der Studie. Die Evidenz bezüglich der Messung von Effekten auf die Krankheitsprogression muss in Anbetracht des symptomatischen Effektes kritisch gesehen werden. Somit bleiben die früheren Empfehlungen unverändert bestehen.

Studienqualität: Es fanden sich mehrere systematische Reviews, die Handlungsempfehlung der Movement Disorder Society und die beiden oben genannten RCTs. Ein Effekt der Dopaminagonisten auf die Krankheitsprogression wurde aber in den meisten dieser Publikationen nicht ausreichend beurteilt. Die klinische Relevanz des üblichen kombinierten Endpunkts aus UPDRS II und/oder UPDRS III allein als Wirksamkeitsnachweis eines Medikaments kann bezweifelt werden, ist aber allgemein akzeptiert. Die Studienergebnisse sind dennoch konsistent.

Bei der Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist festzuhalten, dass in der Literatur zu Dopaminagonisten Verträglichkeit und Sicherheit nicht scharf getrennt werden. Da sich ein erhöhtes Risiko auf eine verminderte Sicherheit gründet, schlagen wir vor, hier im Wesentlichen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu benennen, die irreversibel sind, auch wenn die Grenzen fließend sind: motorische Fluktuationen, kardiale Valvulopathien, ausgeprägte Tagesmüdigkeit („Fatigue“, „Dizziness“, „Somnolence“), Impuls-Kontroll-Störungen und Halluzinationen. Die beiden letztgenannten sind zwar in der Regel – wenn auch nicht immer – dosisabhängig und reversibel, führen aber zu erheblichen Fehlhandlungen. Dyskinesien sind zwar ein reversibles, dosisabhängiges Phänomen, sie treten jedoch im Verlauf der Erkrankung unvermeidlich (d.h. unter oraler Levodopa-Gabe irreversibel) auf, wenn eine wirksame Levodopa-Dosis für die Erzielung eines antikinetieschen Effektes erforderlich ist und diese die Dyskinesie-Schwelle überschreitet. Dyskinesien werden im Zusammenhang der Fragestellung als ein reversibles dosisabhängiges Problem eingestuft und wie Übelkeit, Ödeme, Verstopfung etc. unter Verträglichkeitsproblemen abgehandelt.

Haftungsrechtliche Probleme spielen bei der Bewertung der Dopaminagonisten insofern eine Rolle, als die Zulassungsbehörden seit 2005 den Gebrauch von ergolinischen Dopaminagonisten erheblich eingeschränkt haben.

Der Beginn einer symptomatischen Therapie des frühen Stadiums des IPS erfordert in jedem Fall einen erheblichen zeitlichen Aufwand.

Für die Empfehlung ergibt sich keine Änderung zur NICE-Empfehlung. Es gibt unverändert keine Anhaltspunkte, dass Dopaminagonisten den Krankheitsprozess modulieren.

#### **Empfehlung 43:**

Dopaminagonisten sollen nicht als Krankheits-modifizierende bzw. neuroprotektive Behandlung bei Patienten mit IPS eingesetzt werden.

Dopaminagonisten haben keine neuroprotektive Wirkung.

**A (1+)**

**Empfehlung 44:**

Levodopa soll nicht als Krankheits-modifizierende bzw. neuroprotektive Behandlung bei Patienten mit IPS eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

#### **2.4.22 Wie effektiv ist Coenzym Q10 im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Krankheitsprogression eines IPS im Frühstadium (TxNP3)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Günter Höglinger

**Fragestellung**

Die Aktivität des Komplex I der mitochondrialen Atmungskette wird in der Substantia nigra von Patienten mit IPS als reduziert berichtet (Schapira 1989).

Komplex I-Inhibition durch 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>) oder Rotenon führt im Tierexperiment zu einer Degeneration der dopaminergen Zellen der Substantia nigra (Betarbet, 2000, Przedborski, 1998). Coenzym Q10 ist ein Elektronen-Empfänger von Komplex I und II der Atmungskette. Supplementation mit Coenzym Q10 konnte im Zellkulturmodell und in Nagetieren gegen IPS-assoziierte Neurotoxine (Rotenon MPP<sup>+</sup>) schützen (Beal 1998, Menke 2003). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob Coenzym Q10 vs. Placebo oder Levodopa effektiv ist in der Reduktion der Progressionsrate des frühen IPS?

**Methodik**

Seit 2005 wurden zwei relevante Studien zum Thema publiziert:

Die Studie der Ninds Net-Pd Investigators (Ninds Net-Pd Investigators 2007) untersuchte eine repräsentative kaukasische *de novo* IPS-Population ohne symptomatische Therapie bei Studieneinschluss, randomisiert zu 600 mg Coenzym Q10 pro Tag (n=71) oder Placebo (n=71) für eine Beobachtungsdauer von 12 Monaten. Weiterhin wurden Daten von historischen Kontrollen analysiert. Eine zu kleine Fallzahl für definitive Schlussfolgerungen und die Verwendung veralteter historischer Placebo-Kontrollen aus der DATATOP-Studie im Futility Design limitieren die Aussagekraft dieser Studie.

Die Studie von Snow et al. (Snow 2010) untersuchte ebenfalls eine repräsentative kaukasische *de novo* IPS-Population ohne symptomatische Therapie bei Studieneinschluss, randomisiert zu Coenzym Q10 (40 mg MitoQ: n=43; 80 mg MitoQ: n=46) oder Placebo (n=41) für eine Beobachtungsdauer von 12 Monaten. Die Studie weist keine nennenswerten methodischen Defizite auf.

**Evidenzangaben**

Beide Studien zeigten hinsichtlich des primären Endpunktes, der Veränderung des totalen UPDRS über 12 Monate Behandlung keinen Effekt von Coenzym Q10 auf den Krankheitsverlauf im Vergleich zu Placebo.

**Tab. 46** Endpunkte von Studien zum Einsatz von Coenzym Q10.

Studien	Veränderung des totalen UPDRS	Evidenzgrad
(Investigators 2007)	Change from baseline to Month12/LOCF in UPDRS (mean, SD) Placebo 6,31 (SD 8,47) CI(4,31, 8,31) CQ10: 7,52 (SD 8,87) CI(5,42, 9,62) p=0,48	1++
(Snow 2010)	Change from baseline to Month12/LOCF in UPDRS (mean, SD): Placebo: 4,94, 7,25; MitoQ 40 mg: 8,32, 6,96; MitoQ 80 mg: 7,88, 8,68	1+

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die eingeschlossene Literatur zeigt aktuell keinen Hinweis auf einen Effekt von Coenzym Q10 auf den Krankheitsverlauf des frühen IPS. Es zeigt sich auch keine Tendenz, die einen Effekt bei höherer Fallzahl vermuten lassen würde.

**Empfehlung 45:**

Coenzym Q10 soll nicht als neuroprotektive Therapie für Patienten mit IPS empfohlen werden.

**A (1++)****2.4.23 Wie effektiv sind spezifische Vitamine im Vergleich mit Placebo oder Levodopa in der Reduktion der Krankheitsprogression eines IPS im Frühstadium (TxNP4)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Günter Höglinger

**Fragestellung**

Der Angriff von freien Radikalen scheint ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus bei IPS zu sein. Daher stellt sich die Frage, ob die antioxidativen Vitamine E und C neuroprotektiv sind. Vitamin C wurde nicht systematisch beim IPS untersucht.

**Methodik**

Drei Studien (Kiebertz 1994, Parkinson Study Group 1993, Shults 1993) wurden identifiziert, welche Daten von derselben Studienkohorte analysierten, die in der DATATOP-Studie rekrutiert wurde (Shoulson 1989). Die DATATOP-Studie (n=800) war eine RCT, die untersuchte, ob Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol 2000 IU pro Tag) effektiv die Progression des IPS verzögern kann.

**Evidenzangaben**

Alle drei Studien (Kiebertz 1994, Parkinson Study Group 1993, Shults 1993) konnten keinen signifikanten Vorteil von Vitamin E hinsichtlich einer Verzögerung der Progression des IPS nachweisen.

Die erste Studie (Shults 1993) (1++) berichtete folgende Ergebnisse im Rahmen einer Nachuntersuchung nach 24 Monaten:

- Die Wahrscheinlichkeit, den Studienendpunkt zu erreichen, war bei IPS-Patienten unter  $\alpha$ -Tocopherol-Behandlung nicht reduziert (Auftreten einer Behinderung, die eine Therapie mit Levodopa erfordert).
- Die UPDRS-Teilbereiche waren nicht signifikant unterschiedlich unter  $\alpha$ -Tocopherol-Behandlung.

- Es gab keinen Hinweis eines Vorteils von  $\alpha$ -Tocopherol bzgl. einer Verzögerung der funktionellen Verschlechterung oder einer Verbesserung der klinischen Symptome beim IPS.

Eine weitere Studie (Parkinson Study Group 1993) (1++) berichtete folgende Ergebnisse im Rahmen einer Nachuntersuchung nach 24 Monaten:

- Kein signifikanter Vorteil von  $\alpha$ -Tocopherol hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit den Studienendpunkt zu erreichen (Notwendigkeit einer Levodopa-Therapie).
- Kein signifikanter Vorteil hinsichtlich einer der sekundären Zielparameter (UPDRS, Hoehn & Yahr, Schwab und England Activities of Daily Living (ADL), neuropsychologische Testung, Hamilton Depression Scale).

Die dritte Studie (Kiebertz 1994) (1+) analysierte die Daten einer Nachuntersuchung nach 14 Monaten und zeigte keinen signifikanten Effekt von  $\alpha$ -Tocopherol auf die jährliche Rate der Veränderung in den kognitiven Parametern.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die DATATOP-Studie zeigte, dass Vitamin E (2000 IU  $\alpha$ -Tocopherol täglich) beim IPS nicht neuroprotektiv ist.

#### Empfehlung 46:

Vitamin E soll nicht als neuroprotektive Therapie für Patienten mit IPS empfohlen werden.

**A (1++)**

## 2.5 Weitere Schlüsselfragen

### 2.5.1 Ist die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN-DBS) im Vergleich zu medikamentöser Behandlung bei der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen des IPS wirksam und sicher (SURG1)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Günther Deuschl, Prof. Dr. Jens Volkmann

#### Fragestellung

Die tiefe Hirnstimulation ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des IPS. Die tiefe Hirnstimulation wird heute bei der überwiegenden Zahl der Patienten im Nucleus subthalamicus vorgenommen. In den letzten Jahren sind zahlreiche große kontrollierte Studien erschienen, die die Empfehlungsstärken für den Einsatz dieser Behandlungsform verbessert haben. Daher geht die Empfehlung der vorliegenden Leitlinie weit über die der NICE-Empfehlung von 2005 hinaus. Hier soll beantwortet werden, ob die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN-DBS) im Vergleich zur medikamentösen Behandlung bei der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen des IPS wirksam und sicher ist.

#### Methodik

Große kontrollierte Studien im Vergleich zur besten medikamentösen Behandlung liegen nur für die elektrische Stimulation des STN vor (Tab. 47). Es wurden nur solche randomisierten Studien einbezogen, in denen mehr als 100 Patienten untersucht wurden und die mindestens von guter Qualität waren (+). Danach gibt es fünf randomisierte Studien (Deuschl 2006, Okun 2012, Schuepbach 2013, Weaver 2009, Williams 2010) zum Vergleich der Wirkung der STN-DBS mit bester medikamentöser Behandlung (BMT) gegen BMT alleine zur Behandlung des IPS mit Fluktuationen der Beweglichkeit

oder Dyskinesien. Eine dieser Studien (Schuepbach 2013) hatte einen Video-verblindeten Zielparameter, die motorische Skala der UPDRS, eine andere Studie hat eine Untersucher-verblindete motorische Untersuchung durchführen lassen (Weaver 2009). Die anderen Studien haben die Zielparameter offen erhoben. Eine Studie verglich eine gemeinsame Gruppe von Patienten mit STN-DBS oder tiefer Hirnstimulation des Globus pallidus internus (GPI-DBS) gegen BMT (Weaver 2009). Die Studiendauer lag bei drei Monaten (Okun 2012), sechs Monaten (Deuschl 2006), einem Jahr (Williams 2010) oder zwei Jahren (Schuepbach 2013). Auf die Besonderheit, dass bei Studien mit chirurgischer Intervention die Patienten nicht verblindet werden können und viele der Studien einen subjektiven Hauptzielparameter, die krankheitsbezogene Lebensqualität, verwendeten, sei hier verwiesen.

Zahlreiche Fallserien von Patienten mit STN-DBS existieren, die z. T. mit deutlich kleinerer Patientenzahl entweder gegen beste medikamentöse Therapie oder ohne Kontrollgruppen dargestellt wurden. Sie sind in verschiedenen älteren Meta-Analysen zusammengefasst (Clarke 2009b, Deuschl 2006, Hamani 2005, Kleiner-Fisman 2006, Takeshita 2005, Temel 2006, Weaver 2005).

Diese wurden hier nicht einbezogen, weil die kontrollierten Studien eine höhere Wertigkeit haben. Der Tenor dieser Meta-Analysen widerspricht den kontrollierten Studien aber nicht und zeigt meist noch bessere Ergebnisse als die kontrollierten Studien. Eine Meta-Analyse ist seit 2005 publiziert worden. Sie verglich aber STN-DBS mit alternativen invasiven Therapieverfahren, Apomorphin-Infusion und duodenaler-Levodopa Applikation (Clarke 2009b).

Es gibt fünf Langzeitstudien über fünf Jahre (Gervais-Bernard 2009, Krack 2003, Moro 2010, Piboolnurak 2007, Romito 2010, Schüpbach 2007, Wider 2008) und drei Langzeitstudien über acht bis zehn Jahre (Castrìo 2011, Fasano 2010, Zibetti 2011). Dabei handelt es sich durchweg um unkontrollierte Fallserien. Sie wurden einbezogen.

Es gibt zwei Studien, die die STN-DBS mit der Stimulation des GPI (GPI-DBS) verglichen (Follett 2010, Odekerken 2013). Diese werden unter der Schlüsselfrage SURG2 besprochen.

**Tab. 47** Methodik-Übersicht der kontrollierten, randomisierten Studien (RCTs) zur STN-DBS versus BMT.

	(Deuschl 2006)	(Williams 2010)	(Okun 2012)*	(Schuepbach 2013)	(Weaver 2009)
Einschlusskriterium Levodopa-Sensitivität	ja > 33%	nein	ja > 33%	ja > 50%	ja, aber ohne Limit
Zahl der Patienten im Tiefe Hirnstimulation (DBS)-Arm	78	183**	101	124	121
Zahl der Patienten im BMT-Arm	78	183	35	127	134
Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn (Jahre)	13,4	11,3	11,9	7,5	12,4
Alter der Patienten	60,6	59	60,1	52,5	60,1
Männer (%)	64	71	61	70,4	81,5
Schweregrad (UPDRS III, OFF, bei Studienbeginn)	47,4	48,1	42,4	33,1	43,1
Follow-up Dauer der Nachbeobachtung	6 Monate	1 Jahr	3 Monate (1 Jahr)*	2 Jahre	6 Monate
Hauptzielparameter (Kriterium)	Lebensqualität (Parkinson' Disease Questionnaire 39, PDQ-39)	Lebensqualität (PDQ-39)	Zeit im ON ohne Dyskinesien	Lebensqualität (PDQ-39)	Zeit im ON ohne Dyskinesien
Qualitätsbeurteilung hinsichtlich Bias (++, +, -)	+	+	+	++	++

\* In dieser Studie wurden alle Patienten operiert, aber bei einer Subgruppe von 35 Patienten wurde der Stimulator erst 3 Monate nach dem Eingriff eingeschaltet. Hier werden die 3 Monats-Ergebnisse dargestellt.

\*\* In dieser Studie wurden 174 Patienten im STN operiert und 4 Patienten im GPI, da den Zentren überlassen blieb, in welchem Kern die Elektrode platziert wurde. Dennoch wurde diese Studie hier als STN-DBS-Studie gewertet.

### Evidenzangaben

Zur Effektabschätzung der tiefen Hirnstimulation haben sich die in Tab. 48 angeführten Parameter etabliert, die praktisch in allen Tiefe Hirnstimulation (DBS)-Therapiestudien verwendet wurden. Daher lassen sich die Ergebnisse gut vergleichen. Der Beweglichkeitszustand des Patienten wird durch den Punktwert des Motorik-Teils der UPDRS (UPDRS III) und seine Kompetenz bei Alltagsverrichtungen durch den Punktwert für die Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II) beschrieben, die Fluktuationen und Dyskinesien durch den Teil IV der UPDRS und die Tagesstruktur durch die Messung der

täglichen ON-Zeit mit einem patientengeführten Tagebuch. Als integraler Parameter, der von allen europäischen Studien als Hauptzielparameter verwendet wurde, hat sich der krankheitsspezifische Lebensqualitätsbogen Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ-39) etabliert. Die beiden amerikanischen Studien verwendeten die ON-Zeit ohne Dyskinesien als Hauptzielparameter. Ein Maß für die Wirksamkeit der Stimulation ist auch das Ausmaß der Reduktion der dopaminergen Behandlung (Levodopa-Äquivalent). Fast alle diese Parameter waren bei allen Studien hochsignifikant positiv.

Fünf Studien (Deuschl 2006, Okun 2012, Schüpbach 2007, Weaver 2009, Williams 2010) (1++ und 1+) wurden bei einer sehr homogenen Patientenpopulation durchgeführt, die durchschnittlich mehr als 12 Jahre erkrankt war, 60 Jahre alt und einen ähnlichen Schweregrad der Erkrankung hinsichtlich Einschränkung der Lebensqualität, motorischer Untersuchung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Therapiekomplikationen und anderen Parametern aufwies. Dagegen war eine Studie (Schüpbach 2013) (1++) an einer deutlich kürzer erkrankten Population durchgeführt worden, die dadurch gekennzeichnet war, dass die Patienten seit maximal drei Jahren unter Fluktuationen oder Dyskinesien litten und eine sehr gute Levodopa-Sensitivität hatten (> 50%). Die Studie von Weaver et al. (Weaver 2009) (1++) schloss im Stimulationsarm Patienten sowohl mit STN- als auch GPI-DBS ein. Die Ergebnisse dieser Studie sind stark kritisiert worden, da sie deutlich unter denen der anderen kontrollierten Studien liegen (Krack 2010). Die Gründe dafür werden derzeit analysiert.

Die Studien zeigten übereinstimmend, dass die STN-DBS gegen die Kernsymptome der Erkrankung besser wirksam ist als die beste medikamentöse Behandlung. Das gilt für Patienten,

- die eine der folgenden Krankheitsausprägungen aufweisen:
- medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien haben oder
- einen medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor haben oder
- die früher im Krankheitsverlauf beginnende Fluktuationen oder Dyskinesien haben und  $\leq 60$  Jahren alt sind

und

- deren Symptome auf Levodopa ansprechen (> 33% oder > 50% bei Patienten mit Fluktuationen oder Dyskinesien früher im Krankheitsverlauf)
- keine Frühsymptome einer Demenz haben (Mattis Score > 130)
- keine instabilen psychiatrischen Erkrankungen haben
- keine signifikante Komorbidität haben
- keine neurochirurgischen Kontraindikationen haben.



**Tab. 48** Hauptzielparameter der verschiedenen Studien.

<b>Verbesserung* des Parameters</b>	<b>(Deuschl 2006)</b>	<b>(Williams 2010)</b>	<b>(Okun 2012)*</b>	<b>(Schuepbach 2013)</b>	<b>(Weaver 2009)</b>
PDQ-39 Summenindex	40,7; 9,7 (23,8%) (p<0,002)	38,2; 4,7 (12,3%) (p<0,001)	n. a.	30,2; 8,0 (26,5%) (p<0,002)	44,5; 8,1 (18,2%) (p<0,001)
Motor-Schweregrad im OFF (UPDRS III)	47,4; 19,2 (40,5%) (p<0,001)	48,1; 16,8 (34,9%) (p<0,0001)	42,3; 14,0 (33,0%) (p<0,0001)	33,1; 16,4 (49,5%) (p<0,001)	43,1; 10,6 (24,6%) (p<0,001)
Zeit im ON ohne Dyskinesien (Std.)	6,2; 4,2 Std (32%) (p<0,001)	n. a.	7,05; 2,51 (33,5%) (p<0,003)	10,3; 1,9 (18,4%) (p<0,01)	7,0; 4,5 (64,2%) (p<0,001)
Aktivitäten des täglichen Lebens im OFF (UPDRS II)	22,2; 9,6 (43,2%) (p<0,001)	24,2; 6,4 (26,4%) (p<0,0001)	n. a.	14,9; 6,2 (41,6%) (p<0,001)	19,7; 4,6 (24,0%) (p<0,001)
Motor-Schweregrad im ON (UPDRS III)	18,1; 4,4 (24,3%) (p<0,01)	19,5; 4,0 (20,5%) (p<0,0006)	18,5; 7,38 (39,8%) (p<0,0001)	12,3; 4,5 (36,6%) (p<0,001)	23,3; 2,0 (8,6%) (n. s.)
Therapiekomplikationen im ON (UPDRS IV)	7,6; 3,8 (50%) (p<0,001)	9,0; 4,2 (46,7%) (p<0,0001)	9,2; 3,41 (37,0%) (p<0,0001)	5,5; 4,1 (74,5%) (p<0,001)	9,1; 2,9 (31,9%) (p<0,001)
Levodopa-Äquivalent	1175; 498 (42,4%) (p<0,001)	1347; 453 (34%) (p<0,0001)	1385; 361 (26%) (p<0,0001)	942; 609 (64,6%) (p<0,001)	1285; 310 (24,1%) (p<0,001)

Alle Parameter zeigten eine Verbesserung für die STN-DBS-Gruppe im Vergleich zur BMT-Gruppe. Alle Zielparameter werden wie folgt berichtet: Ausgangswerte (Mittel beider Gruppen), die Differenz zwischen STN-DBS und Kontrollgruppe als Absolutwert und in% der Ausgangswerte (Klammer) sowie das Signifikanzniveau (Klammer).

\*\* 3 Monats-Untersuchung. Fett: Hauptzielparameter der jeweiligen Studie. N.a. (Krack 2003) Keine ausreichenden Angaben; n.s. nicht signifikant. Je nach Arbeit war die höchste Signifikanzstufe mit p<0,001 oder p<0,0001 festgelegt worden.

Über den Langzeitverlauf gibt es nur wenige Studien, die notwendigerweise alle unkontrolliert sind, aber dennoch einen Eindruck über den Langzeitverlauf der Erkrankung unter STN-DBS gestatten. Diese sind in Tab. 49 zusammengefasst. Hier wird nach Studien getrennt, die den Verlauf über fünf Jahre (Gervais-Bernard 2009, Krack 2003, Moro 2010, Piboolnurak 2007, Romito 2010, Schuepbach 2007, Simonin 2009, Wider 2008) (1+) bzw. acht bis zehn Jahre (Castrìoto 2011, Fasano 2010, Zibetti 2011) beschreiben. Die verschiedenen Parameter werden auf die jeweiligen Ausgangswerte der Kohorte im OFF-Zustand (präoperativer Levodopa-Test) bezogen und als % dieser Ausgangswerte angezeigt. Die Tab. 49 zeigt, dass die meisten Zielparameter des IPS im Zustand ohne Medikation und Stimulation noch bessere Werte ergaben als der präoperative OFF-Zustand.

**Tab. 49** Outcome Zielparameter der unkontrollierten Langzeitstudien.

	Verlauf über 5 Jahre									Verlauf über 8–10 Jahre			
	(Krack 2003)	(Schupbach 2007)	(Piboolnurak 2007)	(Wider 2008)	(Gervais-Bernard 2009)	(Romito 2010)	(Simonin 2009)	(Moro 2010)	mean 5 years	(Fasano 2010)	(Zibetti 2011)	(Castrìoto 2011)	mean 8 – 10 years
UPRS III im OFF	53,7	50,5	65,4	70,3	45,3	45,8	59,7	55,0	55,7	61,0	57,5	77,3	65,3
UPDRS II im OFF	51,3	63,2	77,5		61,9			62,3	63,2		97,4	76,2	86,8
UPDRS IV im ON		40,2			39,3			32,8	37,4		40,6	44,4	42,5
Ruhetremor	25,0		25,4	32,7	26,5	4,8		15,9	21,7	8,3	28,6	12,1	16,3
Rigor	29,1		45,7	55,2	33,9	43,8		50,5	43,0	54,2	56,6	58,6	56,5
LED	36,8	45,4	63,0	43,0	42,8	36,9	64,2	46,1	47,3	61,0	60,6	63,7	61,8
Extremitäten-Akinese	51,4		72,7	77,8	40,9	59,2		64,5	61,1	74,9	58,4	92,1	75,1
Sprache	100,0		111,8		126,9	87,0		111,8	107,5	104,5	110,5	117,6	110,9
Posturale Stabilität	56,0		94,4		82,5	55,6		57,1	69,1	123,5	100,0	110,0	111,2
Gang	48,4		84,2		63,0	50,0		63,3	61,8	59,1	64,0	100,0	74,4

### Unerwünschte Wirkungen der Behandlung

Die DBS ist eine invasive Methode und die Vorzüge der Behandlung müssen gegen die Risiken abgewogen werden. Man unterscheidet die operativen und technisch bedingten von den stimulations- bzw. medikationsbedingten unerwünschten Wirkungen.

Die Mortalität der Intervention wurde mit 0,4% in einer multizentrischen Übersicht aus Deutschland (Voges 2007) und mit 0,12% in einer Meta-Analyse angegeben (Kimmelman, 2011). Permanente Folgeschäden lagen bei 1,0% (Kimmelman 2011, Voges 2007) bis 1,1% (Zrinzo 2012). Symptomatische Blutungen kamen bei 1,6% (Zrinzo 2012) bis 5% (Kimmelman 2011) vor. Infektionen des Stimulatorsystems wurden in 4,5% bis 15% über 5 Jahre (Lyons 2011, Vergani 2010) gefunden, wobei intrazerebrale Infektionen selten waren (Muniz 2010).

Unter den stimulationsbedingten bzw. durch die Medikamentenreduktion bedingten Nebenwirkungen waren Apathie und Depression (in Abhängigkeit vom Ausmaß der Medikamentenreduktion) bei 3–50% zu finden (Thobois 2010, Thobois 2013). Durchgehend wurden in allen Studien Einschränkungen der Wortflüssigkeit und des Arbeitsgedächtnisses berichtet (Witt 2008). Es gibt Hinweise, dass diese Nebenwirkung auf eine Läsion des Nucleus caudatus zurückgeht, so dass eine geänderte Operationsstrategie zu besseren Ergebnissen führen kann (Witt 2013). Suizide waren häufiger als bei altersgleichen Parkinson-Patienten (Voon 2008), der Effekt war aber in der stimulierten Gruppe gleich häufig zu beobachten wie in der Kontrollgruppe (Schuepbach 2013, Weintraub 2013). Eine Gewichtszunahme kam vor, war aber nach zwei Jahren reversibel (Bannier 2009). Die Therapie ist sehr wirksam und eingreifend. Sie verbesserte die Krankheitsschwere erheblich. Wie bei anderen lebensverändernden Eingriffen (z.B. Epilepsiechirurgie) kam es gelegentlich zu sozialer Maladaptation (Schuepbach 2008). Die optimale Einstellung der Patienten hing von der Verfügbarkeit lokaler neurologischer Versorgung und einem multiprofessionellen Implantationszentrum im Hintergrund bei besonderen Schwierigkeiten ab.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Mittlerweile liegen gute und aussagekräftige klinische Studien vor, um die Wirksamkeit und die unerwünschten Wirkungen der Therapie beurteilen zu können. Die hier verwendeten Studien waren alle randomisiert. Die meisten Studien hatten den Mangel, dass sie keine verblindeten oder doppelt verblindeten Zielparameter haben. In einer Studie wurde der Punktwert der UPDRS III sowohl durch die unverblindeten Untersucher als auch durch zwei Videorater erhoben (Schuepbach 2013). Dabei zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse, was die Relevanz eines Bias durch die fehlende Verblindung relativiert. Grundsätzlich bleibt die Verblindung bei Therapiestudien mit chirurgischer Intervention aber problematisch.

Die Behandlung ist für Patienten mit IPS geeignet nach der Definition der British Brain Bank (Hughes 1992), die die in der Leitlinie genannten Zusatzkriterien erfüllen. Dazu zählen auch Patienten mit genetisch bedingten Parkinson-Erkrankungen.

Die gewählten Endpunkte sind bei DBS-Studien mittlerweile gut etabliert und reflektieren die für den Patienten relevanten Parameter der krankheitsbedingten Einschränkungen (Deuschl 2013). Die Ergebnisse der kontrollierten Studien zeigten ein konsistentes und an keiner Stelle widersprüchliches Profil, wenngleich Unterschiede in der Ausprägung der Verbesserung bestehen (Tab. 48). Zwei der fünf Studien wurden mit 1++ bewertet.

Die DBS erfordert ein operatives Verfahren und ist mit Risiken verbunden, die sich durch die Implantation eines technischen Gerätes ergeben. Dies verändert das Risikoprofil gegenüber einer rein medikamentösen Therapie. Man muss allerdings auch gravierende Medikamenten-induzierte Risiken, wie Impulskontrollstörungen berücksichtigen, die zum Absetzen der Medikamente und dann fehlender Therapierbarkeit der Erkrankung führen können. Nicht jeder Patient ist für die DBS-Behandlung geeignet.

Die Einschlusskriterien müssen unbedingt berücksichtigt werden. Dazu gehört der Ausschluss von Patienten mit Demenz. Alle Studien verwendeten hier den Mattis Score (Mattis 1976). Die Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (Isella 2013) und des Montreal cognitive Assessment (Dalrymple-Alford 2010) sind zwar ähnlich strukturiert, wurden aber bislang noch nicht mit der Mattis Score verglichen. Daher wird empfohlen, hier den etablierten Test zu verwenden. Patienten mit signifikanter psychiatrischer oder somatischer Komorbidität sollten ausgeschlossen werden. Damit sind Patienten mit Depression gemeint, die trotz Medikation instabil bleiben oder Patienten mit nicht medikamentös induzierten Halluzinationen oder Psychose. Unter den somatischen Erkrankungen sind solche gemeint, die eine Operation nicht zulassen oder wegen zu kurzer Lebenserwartung ärztlich nicht indiziert sind. Die Behandlung ist kosteneffektiv.

Wenngleich die Datenlage für den Einsatz der STN-Stimulation im Vergleich zur BMT spricht, bleibt die operative Behandlung immer eine individuelle Entscheidung, solange noch medikamentöse Therapiealternativen bestehen. Dies gilt, obwohl die Behandlungsqualität der medikamentösen Behandlung nachgewiesenermaßen schlechter ist als die der STN-DBS. Da die STN-DBS aber besser wirksam ist als die medikamentöse Behandlung sollte diese Möglichkeit mit dem Patienten diskutiert werden und aufgrund der Datenlage kann diese Empfehlung mit höchster Stärke gegeben werden (A, 1++).

Besondere Beachtung verdient die Patientengruppe unter 60 Jahren, die erst seit kurzem Dyskinesien und Fluktuationen entwickelt hat. Hier hat die EARLYSTIM-Studie eine ebenso große Überlegenheit der STN-DBS gegenüber der medikamentösen Behandlung gezeigt wie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Die Studie wurde mit 1++ bewertet.

#### **Empfehlung 47:**

Die bilaterale elektrische Stimulation des Nucleus subthalamicus soll Patienten mit nachgewiesener idiopathischem IPS angeboten werden,

- die eine der folgenden Krankheitsausprägungen aufweisen:
  - medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien oder
  - einen medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor haben
- und
- deren Symptome auf Levodopa ansprechen (> 33% des UPDRS III, Tremor muss nicht ansprechen)
- keine Frühsymptome einer Demenz haben (Mattis Score > 130)
- keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität haben
- keine neurochirurgischen Kontraindikationen haben.

Die Therapie ist mit einem operativen Eingriff und damit besonderen Risiken verbunden, die gegen den Gewinn durch die Therapie individuell abgewogen werden müssen.

**A (1++)**

**Empfehlung 48:**

Die bilaterale elektrische Stimulation des Nucleus subthalamicus kann Patienten  $\leq 60$  Jahren mit nachgewiesenem IPS, schon in den ersten drei Jahren nach Beginn von Fluktuationen oder Dyskinesien angeboten werden, wenn

- deren Symptome auf Levodopa ansprechen ( $> 50\%$  des UPDRS III, Tremor muss nicht ansprechen)
- sie keine Frühsymptome einer Demenz haben (Mattis Score  $> 130$ )
- sie keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität haben
- sie keine neurochirurgischen Kontraindikationen haben.

Die Therapie ist mit einem operativen Eingriff und damit besonderen Risiken verbunden, die gegen den Gewinn durch die Therapie individuell abgewogen werden müssen.

**0 (1++)**

### 2.5.2 Welches ist die effektivste Form der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Komplikationen bei Patienten mit IPS (SURG2)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Jens Volkmann, Prof. Dr. Günther Deuschl

#### Fragestellung

Bis heute wurden vier verschiedene Zielpunkte im Gehirn zur Behandlung des IPS mittels tiefer Hirnstimulation vorgeschlagen. Es handelt sich um den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM), den Nucleus subthalamicus (STN), den Globus pallidus internus (GPI) und den Pedunculo-pontinen Kern (PPN). Während VIM und PPN jeweils sehr spezifische Symptome, nämlich den Tremor und die Gangstörung, adressieren, überlappen die Indikationsgebiete der STN- und Pallidum-Stimulation. Die beiden letzteren Verfahren dienen in erster Linie der Linderung von motorischen Komplikationen der Levodopa-Therapie. Hier soll beantwortet werden, welcher der beiden Zielpunkte, STN oder GPI, effektiver in der Behandlung von Wirkfluktuationen oder Dyskinesien ist. Außerdem soll die Rolle der Stimulation des VIM (VIM-DBS) untersucht werden.

#### Methodik

Es liegen zwei große RCTs vor, in denen die Effektivität der bilateralen tiefen Hirnstimulation des STN und GPI direkt verglichen wird (Follett 2010, Odekerken 2013). Hierbei wurden nur solche randomisierte Studien einbezogen, die mehr als 100 Patienten untersuchten und die mindestens von guter Qualität waren (+). Zur Studie von Follett und Kollegen wurden mittlerweile prospektive Drei-Jahres-Ergebnisse veröffentlicht (Weaver 2012).

Die erste Studie (Follett 2010) hatte einen Video-verblindeten Zielparameter, die motorische Skala der UPDRS nach 12-stündigem Absetzen der Medikation, während die zweite Studie (Odekerken 2013) als primäre Endpunkte das Ausmaß der Behinderung und die Anzahl von Patienten mit einem negativen Behandlungsergebnis in den Bereichen Kognition, Stimmung oder Verhalten in beiden Gruppen verglich. Die Behinderung wurde in der zweiten Studie anhand einer selbst entwickelten Skala erhoben (Amsterdam Medical Center Linear Disability Scale (ALDS)), die mittels Tagebucheintragen der Patienten nach der Dauer von ON- und OFF-Phasen gewichtet wurde. Dieses Zielkriterium ist neuartig und wurde bislang in keiner anderen Studie angewandt. Die sekundären Zielparameter waren aber vergleichbar. Die Studiendauer lag bei 24 (Follett 2010) oder 12 Monaten (Odekerken 2013).

**Tab. 50** Methodik-Übersicht der kontrollierten, randomisierten Studien (RCTs) zur STN-DBS versus GPI-DBS.

	<b>(Follett 2010)</b>	<b>(Odekerken 2013)</b>
Einschlusskriterium Levodopa-Sensitivität	Ja, aber ohne Limit	Ja, aber ohne Limit
Zahl der Patienten im STN-DBS Arm	152	63
Zahl der Patienten im GPI-DBS Arm	147	65
Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn (Jahre)	11,3	11,4
Alter der Patienten	61,8	60,0
Männer (%)	83,3	69
Schweregrad (UPDRS III, OFF, bei Studienbeginn)	42,4	44,1
Dauer der Nachbeobachtung	24 Monate	12 Monate
Hauptzielparameter	UPDRS III im Med OFF mit Stimulation	Gewichtete ALDS und Anzahl Patienten mit neuropsychiatrischen Komplikationen
Qualitätsbeurteilung hinsichtlich Bias (++, +, -)	++	++

Obwohl die Behandlung des IPS mit DBS im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) begann (Benabid 1991), hat sich schon bald gezeigt, dass an diesem Stimulationsort nur der Tremor behandelt werden kann. Daher wurden in den kontrollierten Studien später nur die Kerne STN und GPI untersucht. Einige große Fallserien konnten die gute Wirksamkeit auf den Tremor bei IPS im Kurz- und Langzeitverlauf bestätigen (Koller 2000, Pahwa 2006, Rehncrona 2003).

### Evidenzangaben

Zur Abschätzung der Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation in beiden Zielpunkten wurden die unter der Schlüsselfrage SURG1 etablierten Zielkriterien verwendet, die in Tabelle 51 zusammengefasst sind. Übereinstimmend führte die STN-Stimulation zu einer größeren Reduktion der Levodopa-Äquivalenzdosis als die GPI-Stimulation. Die Zunahme der Zeit guter Beweglichkeit (Zeit im ON ohne Dyskinesien) war in den Studienarmen beider Studien gleichwertig. Hinsichtlich der Reduktion von motorischen Symptomen im OFF (UPDRS III) ergab sich in Studie 2 ein Trend für eine Überlegenheit der STN-Stimulation, nicht aber in Studie 1. Auch hinsichtlich der Parameter für Lebensqualität und Alltagsaktivitäten ergab sich in Studie 2 ein Trend für eine Überlegenheit der STN-Stimulation, während beide Therapieformen in Studie 1 gleichwertig waren.

**Tab. 51** Hauptzielparameter der beiden Studien jeweils für STN- und GPI-DBS-Gruppe.

Alle Zielparameter werden wie folgt berichtet: Ausgangswerte, die Veränderung am Studienende als Absolutwert und in % der Ausgangswerte (Klammer) sowie das Signifikanzniveau ( $p$ ).

Verbesserung* des Parameters	(Follett 2010)			(Odekerken 2013)		
	GPI	STN	$p$ -Wert	GPI	STN	$p$ -Wert
Quality of life	*42,8; 4,8 (-11,2%)	46,9;4,2 (8,9%)	0,69	**86,3; 10,6 (12,3%)	85,4; 16,5 (19,3%)	0.10
Motorik-Score Schweregrad im OFF (UPDRS III)	41,8; 11,8 (28,2%)	43,0; 10,7 (24,8%)	0,50	43,8; 11,4 (26,3%)	44,4; 20,3 (45,7%)	0.03
Zeit im ON ohne Dyskinesien (Std.)	6,5; 4,9 (75%)	7,0; 4,0 (57%)	0,09	6,5; 3,0 (46,1%)	6,3; 3,1 (49,2%)	0,92
Aktivitäten des täglichen Lebens im OFF (UPDRS II)	19,1; 3,3 (17,3%)	19,0; 2,2 (11,6%)	0,15	17,9; 3,9 (21,8%)	18,2; 5,8 (31,9%)	0.09
Motorik-Score Schweregrad im ON (UPDRS III)	22,6; 2,3 (10,1%)	21,4; 1,0 (4,5%)	0,09	16,0; 0,0 (0%)	19,0; 3,4 (17,9%)	0,17
Therapiekomplicationen im ON (UPDRS IV)	8,8; 3,4 (38%)	9,0; 3,9 (43%)	0,26	-	-	-
Levodopa-Äquivalent	1361;-243 (-17,8%)	1295; -408 (31,5%)	0.02	1331; -208 (-15,6%)	1254; -546 (43,5%)	0,01

\* PDQ-39 Summenindex; \*\* Quality of life questionnaire

### Unerwünschte Wirkungen der Behandlung

In keine der beiden Studien gab es einen Unterschied in der globalen Häufigkeit von therapieassoziierten Komplikationen zwischen den beiden Therapiearmen. Die Studie von Follett et al. (Follett 2010) berichtete eine signifikant stärkere Verschlechterung in einem kognitiven Parameter (visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit) und in der Ausprägung der Depressivität nach STN-Stimulation.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Mittlerweile liegen zwei gute und aussagekräftige klinische Studien vor, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der tiefen Hirnstimulation des Globus pallidus internus und des Nucleus subthalamicus verglichen wurden. Die gewählten Endpunkte entsprechen den bei DBS-Studien etablierten Parametern und reflektieren die für den Patienten relevanten Parameter der krankheitsbedingten Einschränkungen. Die Studie von Follett et al. (Follett 2010) wurde kritisiert, weil das Ausmaß der symptomatischen Besserung im STN-DBS Arm deutlich unterhalb der aus offenen und auch kontrollierten Studien erwarteten Werte lag, während die Behandlungsergebnisse der GPI-Gruppe sich im üblichen Rahmen bewegten. Entgegen der ursprünglichen Annahme war aber auch in der Studie von Odekerken et al. (Odekerken 2013) trotz einer signifikant besseren Symptomlinderung in der STN-Gruppe in den patientenrelevanten Zielkriterien Lebensqualität, Zeitdauer guter Beweglichkeit und Alltagsaktivitäten keine Überlegenheit der STN-Stimulation nachweisbar. Ein konsistenter Unterschied beider Therapie-

optionen war die stärkere Reduktion der dopaminergen Medikation nach STN-Stimulation als nach GPI-Stimulation.

Nach der aktuellen Studienlage sind die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus und des Nucleus subthalamicus als gleichwertige Behandlungsoptionen bei motorischen Wirkfluktuationen oder Dyskinesien zu betrachten. Für spezielle Symptomkonstellationen, wie etwa einen schweren Tremor liegen keine ausreichenden Daten hinsichtlich der Wertigkeit beider Verfahren vor. Gehört eine deutliche Reduktion der dopaminergen Medikation zum Behandlungsziel, ist die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus der GPI-Stimulation überlegen. Die Wahl des Zielpunktes sollte mit Kandidaten für eine tiefe Hirnstimulation aufgrund der individuellen Behandlungsziele und Risiken diskutiert werden.

Wenn der Tremor das dominierende Krankheitssymptom ist und der Patient eine schwere Akinese altersbedingt nicht erleben wird oder wenn sich die anderen Zielpunkte aus chirurgischen Gründen verbieten, kann der Einsatz der VIM-DBS ein- oder beidseitig erwogen werden.

**Empfehlung 49:**

Die bilaterale elektrische Stimulation des Globus pallidus internus kann als Alternative zur STN-Stimulation bei Therapie-refraktären motorischen Komplikationen des IPS angeboten werden.

**0 (1++)**

**Empfehlung 50:**

Die uni- oder bilaterale Stimulation des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) kann bei IPS mit vorwiegendem Tremor und Kontraindikationen gegen die STN-Stimulation als Behandlungsoption erwogen werden.

**0 (2++)**

**2.5.3 Wie effektiv ist eine Physiotherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung des IPS (AHP1)?**

**Bearbeiter:** PD Dr. Georg Ebersbach

**Fragestellung**

Unter Physiotherapie werden Behandlungsmethoden zusammengefasst, bei denen durch aktive und passive Bewegung, Muskelanspannung und -entspannung sowie bewusste Wahrnehmung Einfluss auf den Gesundheitszustand ausgeübt wird. Physiotherapie kann durch natürliche physikalische Reize ergänzt werden und orientiert sich bei der Behandlung an den Beschwerden und den Funktions-, Bewegungs- bzw. Aktivitätseinschränkungen des Patienten. Das Ziel ist die Wiederherstellung, Erhaltung oder Förderung der Beweglichkeit, dabei aber auch häufig Schmerzfreiheit, Wohlbefinden, Partizipation und Selbstständigkeit.

Physiotherapie beinhaltet sehr unterschiedliche Behandlungsansätze, so dass die hier verwendete Definition von Physiotherapie ein breites Spektrum von Techniken umfasst und neben konventioneller Gymnastik auch sportliches Training, „Cueing“ (Verwendung von Hinweisreizen), Tanzen, Musiktherapie, Tai-Chi, QiGong sowie Laufbandtraining und andere gerätegestützte Techniken beinhaltet.

Physiotherapie kann auf Förderung und Erhalt allgemeiner körperlicher Fitness und Alltagskompetenz oder auf spezielle Symptome wie Gangblockaden oder Stürze ausgerichtet sein. Als Ergänzung zur



medizinischen Therapie hat Physiotherapie das Potential, dem Betroffenen die Erfahrung zu vermitteln, selbst wirksam gegen die Konsequenzen der Erkrankung aktiv werden zu können.

Im chronischen Verlauf des IPS erfordert Physiotherapie eine flexible und langfristig ausgelegte Behandlungsstrategie, die fortlaufend an die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst werden muss.

Zu den Grundprinzipien der Physiotherapie bei IPS gehört

- Frühzeitige Implementierung von Trainingsprogrammen zur Vorbeugung von Konditionsverlust, Bewegungsverarmung und anderen Komplikationen
- Verwendung aussagekräftiger und einfach zu handhabender Assessment-Instrumente zum Monitoring und zur Identifikation von Behandlungs-Prioritäten
- Frühzeitige Erkennung von spezifischen Defiziten und deren Behandlung
- Motivation des Betroffenen zu regelmäßiger angepasster körperlicher Aktivität
- Einbeziehung des Partners/der Pflegeperson in die Behandlungsstrategien

### **Methodik**

Ein systematischer Cochrane-Review (Tomlinson Claire 2012) von 39 Studien (1827 Teilnehmer) mit einer Meta-Analyse von 29 Studien, ein systematischer Review (de Dreu 2012) von sechs Studien zu musikbasierten Interventionen (insges. 168 Teilnehmer) und fünf RCTs wurden gefunden, die den Vergleich Physiotherapie vs. keine Intervention zum Inhalt hatten (Tab. 52). In weiteren 16 RCTs wurden verschiedene physiotherapeutische Interventionen ohne inaktiven bzw. Placebo-Arm miteinander verglichen (Tab. 53).

Das Cochrane-Review beinhaltete sieben Studien zu klassischer Physiotherapie, 14 zu sportlichem Training ("exercise"), acht zu Laufbandtraining, neun zu „Cueing“, zwei zu Tanz (Tango, Walzer, Foxtrott) und vier zu Tai-Chi und QiGong. Grundsätzlich ist die zusammenfassende Bewertung der Studien zur Effektivität von Physiotherapie durch Therapie-inhärente und methodische Probleme erschwert.

Zu den Therapie-inhärenten Problemen zählen:

- Mangelnde Möglichkeit zur Verblindung der Intervention
- Individuelle Interaktion zwischen Therapeut und Patient
- Motivation und Partizipation individuell unterschiedlich
- Bias durch Einschluss von aktiveren / anstrengungsbereiten Patienten
- (Wirklich) inaktive Kontrollgruppe oder Placebo-Intervention oft nicht möglich

Zu den methodischen Problemen gehören:

- Heterogenität der Behandlungsansätze
- Oft kleine Gruppengröße
- Unterschiede in der Interventionsdauer
- Unterschiedliche oder fehlende Nachuntersuchung
- In RCTs meist Einschluss von Patienten in früheren Krankheitsstadien ohne Multimorbidität und/oder Demenz

**Evidenzangaben**

Signifikante Verbesserungen wurden für Gehen (Gehgeschwindigkeit, Gangblockaden), „timed-up and go“ (TUG) und Gleichgewicht (Berg Balance Scale, BBS) sowie den UPDRS III identifiziert. Das Ausmaß der Verbesserung war für Gleichgewicht (BBS) und UPDRS III innerhalb des Bereichs für klinisch bedeutsame Effekte, für TUG darunter. Für die Gangmessungen fehlten Referenzwerte für klinisch bedeutsame Effekte. Für Sturzhäufigkeit und den PDQ-39 wurden keine signifikanten Besserungen festgestellt. In einer Studie von Li et al. (Li 2012) war Tai-Chi allerdings mit einer gegenüber anderen Interventionen (Krafttraining, „low-intensity-Übungsprogramm“) geringeren Inzidenz von Stürzen verbunden. Tickle-Degnen et al. (Tickle-Degnen 2010) beschrieben eine signifikant häufigere klinisch relevante Besserung des PDQ-39-Summenwertes nach einem multidisziplinären Rehabilitationsprogramm im Vergleich zur inaktiven Kontrollgruppe.

**Tab. 52** Zusammenfassung von Studien zu Physiotherapie vs. keine Intervention.

Studien	Interventionen	Teilnehmerzahl	UPDRS III (Verbesserung)	Gehgeschwindigkeit (m/s)	Berg Balance Scale	Freezing of Gait Quest	TUG (s)	Stürze	PDQ-39 total	Evidenzgrad	Bemerkung
<b>Physiotherapie vs. keine Intervention</b>											
(de Dreu 2012)	Musikbasierte Bewegungstherapie	168	5,1 (-3,19/13,61) p=0,22	0,13 (-0,027/0,088) p=0,02 <sup>1</sup> - 0,007 (-0,074/0,061) p=0,85 <sup>2</sup>	4,1 (2,12/6,14) p<0,01		2,22 (1,16/3,29) p<0,01			1++	<sup>1</sup> Gangbasierte Intervention <sup>2</sup> Tanztherapie
(Tomlinson Claire 2012)	Physiotherapie vs. keine Intervention/ Placebo	1827	5,01 (3,72/6,30) p<0,001	0,04 (0,02/0,06) p<0,001	3,71 (2,30/5,11) p<0,001	-1,41 (-2,63/-0,19) p=0,02	0,63 (0,21/1,05) p=0,003	-1,91 (-4,76/0,94) p=0,19 <sup>3</sup>	-0,38 (-2,58/1,81) p=0,89	1++	<sup>3</sup> Falls efficacy scale
(Foster 2013)	Tango	62								1+	Partizipation (Activity Card Sort): Mehr neue Aktivitäten nach Tango
(Hackney 2008)	Tai-Chi	31	5,8 p=0,025	-0,09 p=0,838	3,8 p=0,001					1+	
(Lim 2010)	Cueing	77 (cross-over)								1+	Mehr alltägliche Gangaktivität nach Cueing
(Elston 2010)	Gangtraining mit Metronom	42							-1,46 (-4,59/1,67) p=0,251	1++	
(Rochester 2010)	Gang-Cueing	77 (cross-over)		single-task 0,3 p=0,25 dual-task 0,6 p=0,04						1-	



### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die Zahl an RCTs zur Wirksamkeit von Physiotherapie ist in den letzten Jahren rasant gestiegen. Trotz der im Vergleich zu älteren Studien oft besseren methodischen Qualität ist die Beurteilung auch weiterhin durch heterogene Behandlungsansätze und Erfolgskriterien erschwert. Klinisch bedeutsame Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Behandlungsverfahren lassen sich aus dem indirekten Vergleich der Studien zu *Physiotherapie vs. keine Intervention* nicht ableiten. In den Studien in denen verschiedene Physiotherapie-Verfahren einander gegenübergestellt wurden, wurden Vorteile für Tai-Chi, LSVT-BIG, Aerobes Training, Exzentrisches Ergometertraining, Laufbandtraining, Robotic Stepper Device und Video-basierte Instruktion gegenüber den jeweiligen Vergleichs-Interventionen beschrieben (Tab. 53). Eine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe messbare Retention von Therapie-Effekten 3–6 Monate nach Beendigung der Intervention konnte für multidisziplinäre Interventionen (Frazzitta 2012, Tickle-Degnen 2010), LSVT-BIG (Ebersbach 2010), QiGong (Schmitz-Hubsch 2006), Tai-Chi (Li 2012), Training von Bewegungsstrategien (Morris 2009) sowie für Laufband- bzw. geräteassistiertes Gehtraining (Carda 2012) gezeigt werden.

Auf eine Auflistung der einzelnen Methoden bezüglich ihrer Evidenzen wird daher verzichtet, da die Studien mit heterogenen Populationen, Zielparametern und Nachbeobachtungs-zeiträumen durchgeführt und die Ergebnisse meist nicht von mehreren unabhängigen Studiengruppen reproduziert wurden.

Die methodische Problematik eines sehr breiten und weiterwachsenden Spektrums an Behandlungsansätzen beinhaltet allerdings auch einen Vorteil für den klinischen Alltag: Anstelle eines „eine-Größe-für-alle“-Ansatzes, kann der Therapeut auf ein „Menü“ klinisch geprüfter Techniken zugreifen und ein den Bedürfnissen, Interessen und Präferenzen des Betroffenen angepasstes Programm auswählen.

Für kommende Studien besteht die Herausforderung, die positiven Effekte von Physiotherapie auf quantitative Messungen und klinische Skalen durch Patienten-relevante Parameter (insbesondere Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität wie PDQ-39) zu untermauern. Außerdem ist anhand der aktuellen Studienlage für viele Behandlungsverfahren keine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (untersucht wurden meist Patienten in Hoehn & Yahr - Stadien I-III) und bei Multimorbidität (einschließlich kognitiver Defizite/Demenz) möglich.

**Tab. 53** Zielparameter von Studien zu Physiotherapie vs. keine Intervention.

Studien	Teilnehmerzahl	Dauer der Nachbeobachtung	Vergleich	Primärer Zielparameter	Sekundäre Zielparameter	Ergebnis	Evidenzgrad
(Carda 2012)	30	24	Roboter (Lokomat) assistiertes Gangtraining vs. Laufband-Therapie	6-minute walk test	10 min walking test (WT),TUG,UPDRS-III, SF-12-Fragebogen	Verbesserung in beiden Gruppen	1+
(Dibble 2006)	19	0	"Standard"-Physiotherapie vs. exzentrisches Ergometertraining		Muskelvolumen, Kraft, Mobilität	Exzentrisches Ergometertraining wirksamer	1+
(Burini 2006)	13 (cross-over)	8	Aerobes Training vs. QiGong		UPDRS III, UPDRS II, Brown disability scale, 6MWT, PDQ-39, Beck Depression Inventory (BDI), Aerobe Kapazität	6MWT und aerobe Kapazität besser in AT	1+
(Craig 2006)	36	1	Neuromuskuläre Therapie (Massage) vs. Entspannung mit Musik	UPDRS III,CGI	UPDRS I,Purdue Pegbord Test, PDQ-39, BDI, Beck Anxiety Inventory	Stärkere Verbesserung bei Neuromuskulärer-Therapie	1+
(Ebersbach 2008)	27	4	Konventionelles Gleichgewichtstraining vs. Vibrationsplattform (Galileo)	Tinetti Balance Score	10 meter walking test (MWT), Slow wave sleep, UPDRS III, Posturografie	Verbesserung in beiden Gruppen	1+
(Ebersbach 2010)	60	12	LSVT BIG vs. Nordic Walking vs. Hausübungsprogramm	UPDRS III	TUG, 10MWT,PDQ-39	LSVT-BIG wirksam, keine Veränderungen in den Vergleichsgruppen	1+
(Frazzitta 2009)	40	1	Training mit sensorischen Cues ohne vs. mit Laufbandtraining		UPDRS III, FOG-Q, 6MWT, Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge	Verbesserung ohne Gruppenunterschied für UPDRS III, stärkere Verbesserung in der Laufbandgruppe für die anderen Parameter	1+

(Hackney 2007)	19	1	Tango-Gruppe vs. Physiotherapie		UPDRS III, Berg Balance, Gehgeschwindigkeit, TUG, FOG	Verbesserung im UPDRS in beiden Gruppen, Berg Balance Scale nur bei Tango verbessert. FOG und TUG nicht signifikant gebessert	1+
(Hackney 2010)	39	4	Partner- vs. Solotanz		Berg Balance Scale, TUG, 6MWT, Gehgeschwindigkeit	Verbesserungen in beiden Gruppen	1+
(Li 2012)	195	12	Tai-Chi vs. Krafttraining vs. "low-intensity" Übungsprogramm	Dynamische Posturografie	TUG, UPDRS III, Sturzhäufigkeit, Functional reach test, Ganganalyse	Tai-Chi überlegen	1+
(Morris 2009)	28	14	"Movement Strategy Training" vs. Kraft- und Dehnungsübungen	UPDRS II + III	10MWT, TUG, 2MWT, PDQ-39	Movement Strategy Training überlegen	1+
(Pelosin 2010)	18	4	Physiotherapie ohne vs. mit Video-Instruktion		Freezing of Gait Questionnaire, Freezing of Gait-diary, TUG, 10MWT, Berg Balance Scale, Tinetti Scale, PDQ-39	Vorteile der Video-Instruktion für FOG-Messungen, Verbesserungen in beiden Gruppen in den anderen Messungen	1+
(Picelli 2012)	41	4	Robotic Stepper Training Device vs. Physiotherapie	10MWT, 6MinWT	Ganganalyse, UPDRS, Parkinson Fatigue-Scale	Stärkere Verbesserung bei RST	1+
(Schenkman 2012)	121	1	Dehnungs/Balance/Funktions-Training vs. Aerobes Training vs. Hausübungsprogramm	Continuous Scale-Physical Functional Performance (CS-PFP), Functional Reach-Test (FRT), Sauerstoffverbrauch beim Gehen	UPDRS III, UPDRS II, Functional Reach Test, O <sub>2</sub> -Verbrauch beim Gehen	Nach 4 Monaten DBF-Gruppe überlegen bei CS-PFP, keine Unterschiede bei FRT, Sauerstoffverbrauch in AT gebessert	1+

(Shulman 2013)	80	2	Dehnung/Kraft-Training vs. low-intensity Laufband vs. high-intensity-Laufband	6 min WT, Sauerstoffverbrauch beim Gehen, Muskelkraft	10MWT, Schwab & England ADL Scale, UPDRS III, BDI, PDQ-39, Falls efficacy scale, Step Activity Monitor	Größte Verbesserung von Gehgeschwindigkeit und O <sub>2</sub> -Verbrauch in der low-intensity Laufband-Gruppe	1+
(Smania 2010)	64	4	Gleichgewichtstraining vs. allgemeine Physiotherapie	Berg Balance Scale, Activities-Specific Balance Confidence Scale, timed postural transfers, Stürze	UPDRS, Geriatric Depression Scale	Verbesserungen in allen primären Endpunkten nur nach Gleichgewichtstraining	1+
(Yang 2010)	33	4	"Downhill-Walking" vs. konventionelle Physiotherapie	Gangparameter, Kraft im Kniegelenk		Verbesserung bei "Downhill-Walking"	1+
(Toole 2005)	23	4	Laufband (LB) vs. LB mit Gewichtszuladung vs. LB mit Gewichtsentlastung		Berg Balance Scale, Posturografie, UPDRS II & III, ROM	Verbesserung der Posturografie, Sturzhäufigkeit, Berg Balance Skala, UPDRS III und Gehgeschwindigkeit in allen Gruppen	1-



**Empfehlung 51:**

Patienten mit IPS sollen Zugang zu physiotherapeutischer Behandlung haben. Besondere Schwerpunkte der Behandlung sind:

- Gangtraining
- Verbesserung/Erhalt des Gleichgewichts
- Kraft- und Dehnungsübungen
- Verbesserung/Erhalt der aeroben Kapazität
- Verbesserung/Erhalt der Bewegungsamplituden
- Verbesserung/Erhalt der Bewegungsinitiierung
- Verbesserung/Erhalt der Mobilität und Selbstständigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- Training der Bewegungsstrategien
- Sturzprävention

**A (1++)**

#### 2.5.4 Wie effektiv sind Sprech- und Sprachtherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung von Sprechstörungen bei IPS (AHP2)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Tobias Warnecke

**Fragestellung**

Sprechstörungen sind ein häufiges Symptom von IPS-Patienten und nehmen mit Fortschreiten des IPS an Intensität zu (Herd Clare 2012b). Die Prävalenz von IPS-bedingten Sprech- und Stimmstörungen liegt bei etwa 70–80% (Kalf 2011). Nach einer kleinen retrospektiven Studie mit *post-mortem* histopathologisch bestätigter Diagnose tritt eine Dysarthrie beim IPS durchschnittlich nach sieben Krankheitsjahren auf (Muller 2001). Die hypokinetisch-rigide Dysarthrie von IPS-Patienten ist vor allem gekennzeichnet durch eine monotone Stimmlage mit reduzierter Lautstärke und vermindertem Tonumfang, Schwierigkeiten bei der Sprechinitiierung bis hin zu Sprechblockaden, verminderter Sprechatmung, wechselndem Sprechtempo, unpräziser Konsonantenbildung und einem behauchten oder rauen Stimmklang (Logemann 1978, Stewart 1995).

Medikamentöse Therapie und tiefe Hirnstimulation spielen in der Therapie IPS-bedingter Sprechstörungen eine untergeordnete Rolle. Die logopädische Therapie wird allgemein als das effektivste Verfahren zur Behandlung der Unverständlichkeit des Sprechens bei IPS-Patienten angesehen. Verschiedene logopädische Behandlungsprogramme, die in Einzel- oder Gruppentherapie angewendet werden können, konzentrieren sich auf spezielle Komponenten der Dysarthrie wie Atemübungen oder Stimmtraining (Herd Clare 2012b).

Das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT<sup>®</sup> LOUD) ist ein Behandlungsprogramm, das spezifisch für IPS-Patienten entwickelt wurde. Es fokussiert sich auf die amplitudenbasierte Steigerung der Sprechlautstärke mit unmittelbarer Übertragung in die tägliche Kommunikation. Die hohe Intensität des Programms (vier mal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen je eine Stunde) führt bei IPS-Patienten dazu, dass sie ihre zu leise Stimme besser wahrnehmen, bestärkt sie darin, dass ein lauterer Sprechen normal ist und gewöhnt sie daran, die neue lautere Stimme im Alltag einzusetzen (Ramig 2004).

In der Literatur kommen außerdem technischen Kommunikationshilfen, wie Pacing Board, Stimmverstärker, verzögertes auditives Feedback oder rechnergestützte, tragbare visuelle und akustische

Feedbackgeräte sowie nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zur Anwendung (Dias 2006, Herd Clare 2012a).

Daher stellt sich insgesamt die Frage der Wirksamkeit von logopädischer Therapie vs. medikamentöser Therapie oder Placebo in der Behandlung von Sprechstörungen bei IPS-Patienten.

### **Methodik**

Es wurden zwei systematische Reviews (Herd Clare, 2012a, Herd Clare, 2012b) und eine RCT (Dias, 2006) eingeschlossen.

Einer der systematischen Reviews evaluierte den Vergleich der Effektivität verschiedener Verfahren logopädischer Schlucktherapie bei IPS-Patienten (Herd Clare 2012a) (1++). Es wurden sechs RCTs mit insgesamt 159 Patienten eingeschlossen, die bis zum 1. Mai 2013 publiziert worden waren (Constantinescu 2011, Halpern 2007, Healy 2002, Lowit 2010, Ramig 1995, Scott 1983).

Der andere systematische Review evaluierte die Wirksamkeit von logopädischer Sprechtherapie im Vergleich mit medikamentöser Therapie oder Placebo (Herd Clare 2012b) (1++). Hierbei handelte es sich um ein Update eines früheren systematischen Reviews (Deane 2001), der Publikationen bis Februar 2001 berücksichtigte. Es wurden drei RCTs mit insgesamt 63 Patienten inkludiert, die bis zum 1. Mai 2013 publiziert worden waren (Johnson 1990, Ramig 2001, Robertson 1984) und die Wirksamkeit von logopädischer Sprechtherapie im Vergleich mit Placebo evaluiert hatten. Alle drei Studien waren auch schon in den früheren systematischen Reviews eingeschlossen worden.

In dem RCT mit insgesamt 30 Patienten wurde der Effekt der rTMS auf die Stimmfunktion bei IPS-Patienten untersucht (Dias 2006) (1+).

Ein weiterer systematischer Review (Russell 2010) (1-) sowie eine weitere RCT (Sapir 2007) (1-) wurden aufgrund von methodischen Mängeln ausgeschlossen.

### **Evidenzangaben**

Das systematische Review (Herd Clare 2012a) (1++) zum Vergleich verschiedener logopädischer Therapiemethoden untereinander kam zu dem Ergebnis, dass aufgrund der geringen Patientenzahlen in den jeweiligen Studien keine ausreichende Evidenz besteht, um eine Aussage über die Effektivität eines logopädischen Verfahrens im Vergleich zu einem anderen logopädischen Verfahren zur Behandlung IPS-bedingter Sprechstörungen zu treffen. In allen eingeschlossenen Studien wurden zwar Verständlichkeitsmaße als Zielparameter verwendet, ein statistisch signifikanter Effekt wurde aber nur für den diagnostischen Reimtest in der Studie gefunden, die LSVT<sup>®</sup> LOUD mit einer modifizierten Version dieses Behandlungsprogramms (LSVT<sup>®</sup> ARTIC) verglichen hat (Halpern 2007). Es zeigte sich ein Unterschied von 12,5 Punkten (95%CI, -22,2 bis -2,8; p=0,01) in der durchschnittlichen Veränderung zugunsten von LSVT<sup>®</sup> LOUD für eine mit „babble noise“ überlagerte Sprechprobe. Diese Differenz konnte für zwei andere Geräuschbedingungen, unter denen die Sprechproben untersucht wurden, nicht reproduziert werden. LSVT<sup>®</sup> LOUD war außerdem LSVT<sup>®</sup> ARTIC sowie einer Atemtherapie in der Verbesserung der Lautstärke beim Lesen einer Textprobe mit einer Differenz von 5,0 dB (CI95%, -8,3 bis -1,7; p=0,003) (Halpern 2007) bzw. von 5,5 dB (CI95%, 3,4 bis 7,7; p<0,00001) (Ramig 1995) überlegen. Außerdem zeigte sich im Monolog sprechen eine Differenz von 2,9 dB (CI 95%, 0,6 bis 5,2; p=0,01) zugunsten von LSVT<sup>®</sup> LOUD gegenüber einer Atemtherapie (Ramig 1995). Das systematische Review (Herd Clare 2012b) (1++) zum Vergleich von logopädischer Therapie mit medikamentöser Therapie oder Placebo kam zu dem Ergebnis, dass zwar in allen eingeschlossenen

Studien eine Verbesserung der Sprechstörungen beobachtet worden ist, es sich aber aufgrund der geringen Patientenzahlen, methodischen Mängeln und der Möglichkeit eines Publikationsbias keine ausreichende Evidenz ergibt, um die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von logopädischer Sprechtherapie überzeugend zu belegen. Von den 63 Patienten, die in die drei Studien zur Wirksamkeit von logopädischer Sprechtherapie im Vergleich mit Placebo eingeschlossen worden waren, waren Daten von 41 Patienten aus zwei Studien zur Auswertung verfügbar (Johnson 1990, Ramig 2001). Die Stimmlautstärke während des Lesens einer Textpassage nahm in einer Studie, in der LSVT® LOUD eingesetzt wurde, um 6,3 dB (CI95%, 3,5 bis 9,1;  $p=0,0007$ ) (Ramig, 2001) und in einer anderen Studie, die den Effekt einer allgemeinen logopädischen Sprechtherapie untersuchte, um 11,0 dB (CI95%, 5,2 bis 16,9;  $p=0,0002$ ) (Johnson, 1990) zu. In beiden Studien wurde außerdem eine Verbesserung im Monolog sprechen um 5,4 dB (CI95%, 2,6 bis 8,2;  $p=0,0002$ ) (Ramig 2001) bzw. um 11,0 dB (CI95%, 3,98 bis 18,02;  $p=0,002$ ) unmittelbar nach der Behandlung nachgewiesen. Diese Effekte wurden von den Autoren des Reviews als „wahrscheinlich klinisch relevant“ eingestuft. Nach sechs Monaten zeigten die Patienten der ersten Studie immer noch eine signifikante Zunahme der Lautstärke beim Lesen um 4,5 dB (CI95%, 1,9 bis 7,1;  $p=0,0007$ ) und beim Monolog sprechen um 3,5 dB (CI95%, 0,9 bis 6,1;  $p=0,009$ ) (Ramig 2001). In den eingeschlossenen Studien wurden außerdem verschiedene Parameter der Sprechmonotonie und Artikulation gemessen. Jedoch konnte bei keinem dieser Parameter ein signifikanter Effekt gezeigt werden.

In den RCT (Dias, 2006) (1+) zur Effektivität der rTMS auf die Stimmfunktion von IPS-Patienten wurden 30 Patienten mit IPS ( $65\pm 7,8$  Jahre, 43% weiblich) eingeschlossen. 22 Patienten wurden randomisiert entweder mit einer 15 Hz rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex oder einer Scheinstimulation behandelt. Außerdem erhielten acht Patienten in einer offenen Studie ohne Kontrollgruppe eine 5 Hz rTMS des M1-Mund-Areals des primärmotorischen Kortex. Die wesentlichen Ergebnisse waren, dass die 15 Hz rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex im Vergleich zur Scheinbehandlung zwar die Stimmung und die subjektive Einschätzung der Sprechfunktion, nicht aber objektive Parameter wie Grundfrequenz und Stimmintensität verbesserte. In der offenen Studie fand sich dagegen unter 5 Hz rTMS des M1-Mund-Areals eine Verbesserung von Grundfrequenz und Sprechintensität. Die Aussagekraft dieser Teilstudie wird jedoch durch die fehlende Kontrollgruppe limitiert.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Obwohl es eine erste gute Evidenz für die Wirksamkeit einer logopädischen Therapie bei IPS-bedingten Sprechstörungen gibt, stützt sich diese weiterhin auf Daten von lediglich 41 Patienten über einen Zeitraum von maximal 12 Wochen. Ein größerer Teil dieser positiven Daten betrifft die LSVT® LOUD-Therapie. Eine große randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mit gutem Design und Nachbeobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten wäre wünschenswert, um die Wirksamkeit von logopädischer Sprechtherapie bei des IPS zu belegen.

Es gibt nur unzureichende Evidenz für den Vergleich von logopädischer Therapie mit medikamentöser Therapie oder einem Kontrollverfahren. Lediglich für LSVT® LOUD gibt es erste Hinweise für eine Überlegenheit gegenüber bestimmten anderen logopädischen Verfahren. Die Erfahrung der Expertengruppe unterstützt zudem allgemein den Einsatz von logopädischer Sprechtherapie bei IPS-Patienten. Eine positive Evidenz für die Wirksamkeit der rTMS liegt bislang nicht vor.

**Empfehlung 52:**

IPS-Patienten mit Sprechstörungen sollten eine logopädische Sprechtherapie erhalten.

**B (1++)**

Hierbei sollten insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

**Empfehlung 53:**

Die logopädische Therapie sollte eine Verbesserung von Stimmlautstärke und Tonumfang zum Ziel haben, hierzu sollten Therapieprogramme wie LSVT® LOUD zur Anwendung kommen.

**B (1++)**

**Empfehlung 54:**

Behandlungsstrategien zur Optimierung der Verständlichkeit des Sprechens können eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 55:**

Logopädische Therapie kann die Aufrechterhaltung eines adäquaten Maßes an Kommunikationsfähigkeit während des gesamten Krankheitsverlaufes sicherstellen, hierzu können auch technische Hilfsmittel eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

### 2.5.5 Wie effektiv ist eine Ergotherapie im Vergleich mit der medizinischen Standard-Therapie oder Placebo in der Behandlung des IPS (AHP3)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Georg Ebersbach

**Fragestellung**

Ergotherapie wird zur Behandlung von Menschen eingesetzt, die in ihrer Handlungsfähigkeit eingeschränkt oder von Einschränkung bedroht sind. Ziel ist, sie bei der Durchführung für sie bedeutungsvoller Betätigungen in den Bereichen Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit in ihrer persönlichen Umwelt zu stärken. Spezifische Aktivitäten, Umwelanpassung und Beratung dienen dabei dazu, dem Menschen Handlungsfähigkeit im Alltag, gesellschaftliche Teilhabe und eine Verbesserung seiner Lebensqualität zu ermöglichen.

Grundsätzlich beinhaltet Ergotherapie eine klientenzentrierte und handlungsorientierte, individualisierte Herangehensweise mit entsprechend ausgerichteten Assessments. Therapieziele und die Auswahl zu ihrer Erreichung angewendeten Interventionen werden jeweils individuell in Zusammenarbeit mit dem Patienten auf seine Bedürfnisse, Fähigkeiten und Präferenzen abgestimmt und während des Behandlungsprozesses regelmäßig überprüft. Bei der Festlegung von Zielen und Behandlungsinhalten werden auch Umgebungsfaktoren wie (pflegende) Angehörige und soziale Rahmenbedingungen berücksichtigt.

In der Ergotherapie kommen zum Erhalt der Handlungsfähigkeit und Teilhabe verschiedene Therapieansätze zum Einsatz:

- Veränderung von Umweltfaktoren (z.B. Wohnraumanpassung, Hilfsmittelversorgung, Angehörigenberatung)
- Erarbeitung von Alternativ- bzw. Kompensationsstrategien (z.B. Zeit-, Energie- und Fatigue-Management und Techniken, Sturzprävention, Hilfsmitteltraining, Beratung und Unterstützung bei psychosozialen Anpassungsprozessen (coping) und der Krankheitsverarbeitung)

- ADL-Training, berufsbezogenes Training und Training anderer wichtiger Tätigkeiten (z.B. Basis ADL-Training, Training instrumenteller ADL, Arbeitsplatz- und berufsbezogenes Training, Schreibtraining)
- Veränderung von Körperfunktionen, -strukturen und basalen Aktivitäten (z.B. Feinmotorik-, Sensibilitäts-, Mimik- und Krafttraining)

Ein in der Behandlung von Patienten mit IPS noch am Beginn der klinischen Erprobung stehendes Feld ist das Training von kognitiven Leistungen.

Als Ergänzung zur medizinischen Therapie hat Ergotherapie das Potential, dem Betroffenen die Erfahrung zu vermitteln, selbst wirksam gegen die Konsequenzen der Erkrankung aktiv werden zu können. Im chronischen Verlauf des IPS erfordert Ergotherapie eine flexible und langfristig ausgelegte Behandlungsstrategie, die fortlaufend an die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst werden muss.

### **Methodik**

Ein Cochrane-Review (Dixon 2007) (1+) zur Wirksamkeit von Ergotherapie bei IPS beinhaltet zwei Studien mit 64 Patienten. In beiden Studien wurden positive Effekte von Ergotherapie berichtet, wobei die Interventionen unterschiedlich und die Zielparameter nicht vergleichbar waren. Wegen methodischer Mängel wurde die Aussagekraft beider Studien als potentiell gering eingeschätzt (1+).

Der Cochrane-Review und ein systematischer Review (Rao 2010) (1-) identifizierte weitere Studien mit ergotherapeutischen Aspekten, die allerdings in früheren Cochrane-Reviews zur Wirksamkeit von Physiotherapie berücksichtigt wurden.

In einer rezenten Pilotstudie (Clarke 2009a) (1++) zur Wirksamkeit von Ergotherapie bei IPS wurden Skalen zu ADL und Lebensqualität verwendet, allerdings ohne statistische Analyse der Behandlungsergebnisse.

Im Cochrane-Review wird das methodische Dilemma dargestellt, das sich durch ein klientenzentrierte und holistisch ausgelegtes Therapiekonzept einerseits und die mit RCTs einhergehende Notwendigkeit der Standardisierung andererseits ergibt. Zu den damit verbundenen Problemen zählen:

- Mangelnde Möglichkeit zur Verblindung der Intervention
- Individuelle Interaktion zwischen Therapeut und Patient
- Motivation und Partizipation individuell unterschiedlich
- Bias durch Einschluss von aktiveren/anstrengungsbereiten Patienten
- (Wirklich) inaktive Kontrollgruppe oder Placebo-Intervention oft nicht möglich

Die zuvor beschriebenen zwei systematischen Reviews basieren auf Studien, die bereits in der NICE-Leitlinie berücksichtigt wurden.

Zusätzlich ergab die Literatursuche eine weitere Studie (Clarke 2009a), die jedoch als Pilot-Studie angelegt war und somit keine statistische Auswertung enthielt.

Aus diesen Gründen basiert die hier gegebene Empfehlung auf einem systematischen Review (Deane 2001) (1++), der bereits in der NICE-Leitlinie verwendet wurde.

### **Evidenzangaben**

Das Cochrane Review von Deane et al. (Deane 2001) (1++) umfasst zwei Parallel-Gruppen, Open label-Studien:

- In einer Studie an 64 Patienten (Gauthier 1987) blieb der Barthel-Index über ein Jahr bei Patienten stabil, die Ergotherapie erhalten hatten (20 Stunden innerhalb von 5 Wochen) während Kontrollen ohne ergotherapeutische Intervention durchschnittlich 4,6 (von 100) Punkten einbüßten (p-Werte nicht angegeben).
- In der anderen Studie (Fiorani 1997) mit 20 Patienten wurden kleine Unterschiede für alle Zielparameter (motorische Skalen, ADL, Lebensqualität) zwischen Patienten, die nur Physiotherapie oder Physiotherapie plus Ergotherapie erhielten, berichtet (p-Werte nicht angegeben).

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Trotz des Mangels an studienbasierter Evidenz sprechen klinische Erfahrungen für den Einsatz von Ergotherapie. Das Dilemma, das sich durch hochgradig individualisierte und auf zwischenmenschlicher Interaktion basierende Interventionen einerseits und die Notwendigkeit weitgehender Standardisierung in RCTs ergibt, bedeutet eine Herausforderung für das Design künftiger Studien (Dixon 2007) (1+).

Nachtrag: Nach Abschluss der Konsensfindung wurde ein RCT publiziert, der die Wirksamkeit von ambulanter Ergotherapie untersucht (Sturkenboom 2014).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit "usual care" berichteten Patienten, die Ergotherapie über 10 Wochen erhalten hatten, eine Verbesserung bei der Verrichtung von Aktivitäten des täglichen Lebens.

#### Empfehlung 56:

Patienten mit IPS sollten Zugang zu ergotherapeutischer Behandlung haben. Besondere Schwerpunkte der Behandlung sind:

- Erhalt der beruflichen und familiären Rollen, des Arbeitsplatzes häuslicher Versorgung und Freizeitaktivitäten
- Verbesserung und Erhalt von Transfers und Mobilität
- Verbesserung und Erhalt der Autonomie bei Basis-ADL (wie Essen, Trinken, Waschen und Ankleiden) und Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton/Brody (IADL) (wie Küchen-, Haushalts- und Einkaufsaktivitäten)
- Umgebungsaspekte zur Verbesserung von Sicherheit und motorischer Aktivität
- Kognitive Ansätze zur Verbesserung spezifischer Alltagsfunktionen

**B (1++)**

### 2.5.6 Wie effektiv ist die Pflege durch eine spezialisierte Parkinson-Nurse im Vergleich mit der Standard-Pflege oder Placebo in der Behandlung des IPS (AHP4)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Per Odin

#### Fragestellung

Spezialisierte Krankenschwestern und Krankenpfleger für Patienten mit IPS, sogenannte Parkinson's Disease Nurses (PDN), gibt es bereits seit etwa 25 Jahren in mehreren Ländern, u.a. England, USA und den skandinavischen Ländern.

Es gibt bisher keinen internationalen Ausbildungsstandard für PDN. Manche, die sich als PDN bezeichnen, haben eine spezifische Ausbildung, andere haben sich klinisch auf dieses Krankheitsbild spezialisiert. Auch die Arbeitsverhältnisse sind sehr unterschiedlich. In England arbeiten PDN manchmal mit Neurologen oder Geriatern zusammen, oft aber mit Hausärzten oder selbständig, manchmal

im Krankenhaus, oft aber in Praxen. In Deutschland arbeiten die meisten PDN im Krankenhaus und meistens unter Supervision eines Neurologen oder Neurochirurgen. Die Arbeitsaufgaben der PDN variieren zwischen den verschiedenen Arbeitsplätzen, und können z.B. „Case Management-Aufgaben“, Betreuung von Patienten mit aufwendigen Therapieformen wie Pen-/Pumpentherapien und tiefer Hirnstimulation, oder auch klinische Forschungsaufgaben beinhalten. In Skandinavien und den Niederlanden ist eine PDN oft Teil eines „Parkinsonteam“, dem auch auf Parkinson spezialisierte Ärzte, Krankengymnasten, Ergotherapeuten und Logopäden angehören. In Deutschland ist diese Art von Behandlungsteam noch relativ selten. Diese sehr unterschiedlichen Voraussetzungen müssen berücksichtigt werden, wenn Studienergebnisse zu diesem Thema interpretiert werden sollen.

In Deutschland haben die Deutsche Parkinson Gesellschaft, die Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. und das Kompetenznetz Parkinson ein Fortbildungs-Curriculum entwickelt, das den Ausbildungsstandard für PDN in Deutschland darstellt. Die erste Fortbildung wurde im Juni 2007 durchgeführt. Jedes Jahr werden 15 Krankenschwestern und Krankenpfleger zu PDN weitergebildet.

Wie effektiv ist die Pflege durch eine Parkinson-Nurse im Vergleich mit der Standard-Pflege oder Placebo in der Behandlung von IPS-Patienten?

### Methodik

Drei Studien ((Hurwitz, 2005) gleiche Ergebnisse wie in Jarman et al. (Jarman 2002), (Jahanshahi 1994, Reynolds 2000)) wurden gefunden, die sich mit der Intervention einer PDN im Vergleich zu sonstiger, nicht-ärztlicher Krankenversorgung beschäftigten. Typ der PDN-Intervention, Kontroll-Gruppe und Zahl der Patienten variierte zwischen den Studien.

- Um den Effekt der Betreuung durch PDN und Hausarzt versus Hausarzt allein bei 1.869 Patienten mit IPS zu überprüfen (Hurwitz 2005, Jarman 2002) wurden 1041 Patienten zur experimentellen Gruppe und 818 zur Kontrollgruppe randomisiert. Die PDN unterstützten den Hausarzt in der Versorgung der IPS-Patienten, dabei hatten die Patienten durchschnittlich 8 PDN-Kontakte pro Jahr. Die Patienten wurden über eine Dauer von 2 Jahren betreut; dabei wurden folgende Parameter erhoben: Klinische Variablen (inklusive Überleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität (PDQ-39 und EuroQoL- 5 Dimensionen (EQ-5D)) und Gesundheitsökonomie. Ziel der Untersuchung welchen Mehrwert der zusätzliche Einsatz einer PDN in der hausärztlichen Versorgung bezüglich Gesundheitszustand und gesundheits-ökonomischen Faktoren bedeutet.
- PDN im Vergleich zu Betreuung durch einen Neurologen mit ambulanter Anbindung an eine Klinik wurde bei 185 IPS-Patienten untersucht (Reynolds 2000): 85 Patienten wurden nur von einem Neurologen betreut, 35 Patienten nur von einer PDN und 65 Patienten hauptsächlich von einer PDN. Die Patienten wurden über 12 Monate betreut, folgende Skalen wurden angewandt: PDQ-39, Short Form (SF)-36, „Hospital Anxiety and depression scale“ (HADS) mit zusätzlicher Kostenanalyse. Eine Schwäche der Studie war, dass nur 58% der Patienten die komplette Studie durchliefen.
- Um den Effekt der Betreuung durch eine PDN im Vergleich zur Standard-Betreuung bei 40 Patienten mit IPS zu untersuchen, die in einer spezialisierten neurologischen Klinik rekrutiert wurden (Jahanshahi 1994), hat man 20 Patienten zur experimentellen Gruppe und 20 zur Kontrollgruppe randomisiert. Die PDN führte innerhalb von sechs Monaten zwei Hausbesuche und fünf Telefonate mit den Patienten durch. Nach sechs Monaten wurden Fragebögen bezüglich psychosozialer Parameter erhoben. Eine Schwäche der Studie war, dass die Patienten nur aus

einem hochspezialisierten Zentrum rekrutiert wurden, und die kurze Studiendauer von sechs Monaten.

Nur eine Studie lieferte statistische Signifikanzen (Hurwitz 2005, Jarman 2002). Eine zweite Studie (Reynolds 2000) beschrieb nur 58% der insgesamt 185 Patienten, die die Studie zu Ende führten. In der dritten Studie war die Zahl der Teilnehmer (n=40) niedrig (Jahanshahi 1994).

Das Einzugsgebiet der Patienten war sehr unterschiedlich. Eine Studie (Hurwitz 2005, Jarman 2002) involvierte 438 Hausarztpraxen, in neun zufällig ausgewählten Regionen in Großbritannien. Die rekrutierten Patienten waren repräsentativ für die Patienten mit IPS in der Bevölkerung von England und Wales.

In der zweiten Studie wurden Kliniken in London und Hull mit einer etablierten Parkinson-Ambulanz ausgewählt. Diese Studie hatte viele Cross-Over-Patienten (d.h. Patienten, die eine Betreuung sowohl von einer PDN als auch von einem Neurologen erhielten), was die Interpretation der Ergebnisse schwierig macht.

Die dritte Studie berücksichtigte nur Patienten, die aus dem National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London kamen. Dies bedeutete eine selektierte Patientenpopulation mit wenig Raum für allgemeine Schlussfolgerungen.

Eine vierte Studie (Dorsey 2010) benutzte einen telemedizinischen Ansatz. In dieser randomisierten, kontrollierten Pilot-Studie erhielten sechs ambulante Patienten und vier Patienten aus Pflegeheimen in einem Zeitraum von sechs Monaten dreimalig eine telemedizinische Beratung durch ein Zentrum für Bewegungsstörungen. Eine geschulte Krankenschwester unterstützte die Patienten bei der telemedizinischen Kommunikation. Vier Kontrollpatienten erhielten keine zusätzliche telemedizinische Beratung.

#### **Methodik: Gesundheitsökonomie**

Drei ökonomische Studien wurden beurteilt (Hobson 2003, Jarman 2002, Reynolds 2000) – davon erfüllte eine die Qualitätskriterien für eine gesundheitsökonomische Analyse (Hurwitz 2005, Jarman 2002). Eine andere Studie (Reynolds 2000) erfüllte nicht die Qualitätskriterien, wurde aber in der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit berücksichtigt. Ausschlussgrund war der Wegfall von 42% der Patienten während der Nachbeobachtung – dieser könnte zu einem Bias der ökonomischen Daten führen. Die dritte Studie (Hobson 2003) wurde ausgeschlossen, weil nicht alle Kosten für die Bereitstellung einer Betreuung durch eine PDN berücksichtigt wurden. Die einzige Studie (Hurwitz 2005, Jarman 2002), die die Qualitätskriterien erfüllte, untersuchte die Versorgung durch eine PDN in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt im Vergleich zur regulären Behandlung durch den Hausarzt in Großbritannien. Kosten für Hilfsmittel, Service und Anpassung der Wohnung/des Haus wurden in die Berechnung einbezogen, die Betreuungskosten nicht.

#### **Evidenzangaben**

Die Autoren der Studie, die die Versorgung durch eine PDN in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt im Vergleich zur regulären Behandlung durch den Hausarzt verglich (Hurwitz 2005, Jarman 2002) (1+), werteten u. a. die Ergebnisse am Ende des zweiten Jahres aus und fanden einen signifikanten Unterschied nur für einen Zielparameter (von insgesamt etwa 20 Parametern): die zusätzliche Betreuung durch eine PDN zeigte einen signifikanten Vorteil bezüglich des globalen Gesundheitszustandes (sub-



jektive Einschätzung des Patienten bezüglich der Veränderung seines Wohlbefindens) (Tab. 54) (Therapie-Unterschied: -0,23, 95%CI -0,4 bis -0,06,  $p=0,008$ ).

Die Studie zeigte keine signifikanten Ergebnisse bezüglich (Tab. 54): Zwei- und Vier-Jahres Mortalität, "stand-up" Test, Frakturen, durchschnittliche "best hand score", EQ-5D, "dot-in-square"-Score, PDQ-39, „physical functioning“ (SF-36) und allgemeine Gesundheit (SF-36).

**Tab. 54:** Ergebnisse der Studie zusätzliche Betreuung durch PDN im Vergleich zur "Standard"-Betreuung.

<b>Klinischer Effekt % (SD)</b>	<b>PDN-Gruppe (n=696)</b>	<b>Kontrolle (n=558)</b>	<b>Hazard ratio (95%CI) (PDN vs Kontrolle)</b>	<b>p-Wert</b>
"Stand-up" Test:				
1. Keine Probleme	248 (35,6)	221 (39,6)		
2. Ohne Halten, ON	114 (16,4)	82 (14,7)	1,15 (0,93–1,42)	0,19
3. Nicht möglich oder mit Halten, ON	329 (47,3)	247 (44,3)		
Knochenfraktur Fraktur während der Studie	92 (13,2)	62 (11,1)	1,20 (0,85–1,69)	0,31
Durchschnittliche „best hand score“	45,3 (21,2)	46,0 (21,1)	-0,70 (-3,25–1,84)	0,59
Mortalität (nach 2 Jahren)	169 (16,6)	146 (18,2)	0,91 (0,73–1,13)	0,38
Mortalität (nach 4 Jahren)	353 (34,7)	307 (38,2)	0,89 (0,76–1,03)	0,12
<b>Lebensqualität</b>	<b>PDN-Gruppe</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Unterschied (95%CI) (PDN vs. Kontrolle)</b>	<b>p-Wert</b>
Globale Gesundheit	4,79 (1,50)	5,02 (1,38)	-0,23 (-0,40– -0,06)	0,008
EQ-5D	0,37 (0,35)	0,39 (0,35)	-0,02 (-0,06–0,02)	0,30
PDQ				
Mobilität	61,1 (31,9)	59,8 (32,9)	1,38 (-2,57–5,34)	0,49
ADL	52,4 (28,6)	51,7 (29,9)	0,71 (-2,73–4,14)	0,69
Emotionales Wohlbefinden	34,7 (24,7)	34,5 (25,8)	0,21 (-2,79–3,20)	0,89

Stigma	30,6 (27,5)	30,8 (28,7)	-0,14 (-3,44–3,16)	0,93
Soziale Unterstützung	51,9 (22,1)	13,7 (20,8)	2,21 (-0,66–5,08)	0,13
Kognition	39,3 (23,2)	38,0 (24,4)	1,30 (-1,52–4,11)	0,37
Kommunikation	28,6 (24,4)	28,7 (25,1)	-0,10 (-3,02–2,82)	0,95
Körperliche Beschwerden	45,4 (24,8)	43,7 (25,3)	1,68 (-1,26–4,62)	0,26
PDQ-39 „summary index“	39,7 (21,2)	39,2 (22,1)	0,47 (-2,72–3,66)	0,77
<b>Kosten NHS und lokale Gesundheitsbehörde (in 1000 £, Durchschnittswerte (max))</b>	<b>PDN-Gruppe (n=1.028)</b>	<b>Kontrolle (n=808)</b>	<b>Unterschied (95%CI) (PDN vs. Kontrolle)</b>	<b>p-Wert</b>
Jahr vor der Studie	4,05 (55,4)	3,48 (35,0)		
Jahr 2 (Patienten am Studien-Ende)	5,86 (39,1)	5,63 (33,1)		
Individuelle mittlere Steigerung	2,54 (34,6)	2,80 (31,6)	-0,26 (-0,98–0,45)	0,47

Die PDN beurteilten durchschnittlich 13,7 Patienten pro Woche; davon 75% zu Hause, 14% in Allgemeinärztlpraxen, 11% in Krankenhausabteilungen. Die Studie zeigte auch, dass eine PDN eine raschere Umsetzung der aktuellen Verschreibungsrichtlinien zur Folge hatte:

- Der Anteil der Personen, die Retard-Levodopa bekamen, stieg in der PDN-Gruppe ( $p=0,016$ ) signifikant schneller an.
- Die Patienten in der PDN-Gruppe zeigten eine größere Tendenz nach zwei Jahren Selegilin abzusetzen ( $p<0,001$ ) (Hurwitz 2005, Jarman 2002).

Die Reynhold et al. Studie (Reynolds 2000) (1+) zeigte nach einem Jahr folgenden Effekt für den Vergleich PDN versus neurologische Betreuung (bei insgesamt 22 Parametern):

- Es gab einen signifikanten Unterschied zugunsten der Betreuung durch eine PDN: Kommunikations-Scores in PDQ-39 ( $p=0,05$ )
- Zwei signifikante Unterschiede gab es zugunsten der Betreuung durch den Neurologen: physische Funktion laut SF-36 ( $p=0,02$ ) und allgemeine Gesundheit laut SF-36 ( $p=0,02$ ).

Die RCT im Vergleich zur Betreuung durch eine PDN versus „Standard“-Betreuung (Jahanshahi 1994) (1+) beurteilte Personen mit IPS und Dystonie über sechs Monate. Bezüglich psychosozialer Parameter gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Zusätzlich zeigte eine unabhängige Analyse (Jahanshahi 1994) (1+) der Patientenzufriedenheit (nur Interventionsgruppe):

- Die häufigste Information der Intervention durch die PDN betraf praktische Probleme, wie finanzielle Unterstützung bezüglich Einkommen und Mobilität.
- Die durchschnittliche Bewertung der Intervention wurde mit 8,5 auf einer Skala von eins bis zehn angegeben (50% der Patienten bewerteten den Kontakt mit zehn, das heißt als „sehr wertvoll“).
- Als besonders wertvoll bewertet wurde der Aspekt: „Die Gelegenheit zu haben, mit jemandem über die Erkrankung und die Probleme, die durch die Erkrankung verursacht werden, zu sprechen“.
- 89% der Patienten beurteilten die Hausbesuche als wertvollsten Aspekt der Betreuung.
- 81% meinten, dass die Dauer des Kontaktes mit der PDN verlängert werden sollte.
- 58% fanden, dass die Betreuung durch eine PDN für andere Personen mit IPS wertvoll wäre (Durchschnitt 9,0 auf Skala von eins bis zehn).
- 96% der Patienten meinten, dass der PDN eine hohe Priorität im Gesundheitswesen zukommen sollte.

Die telemedizinische Studie (Dorsey 2010) (1+) zeigte, dass die Patienten, die eine regelmäßige telemedizinische Versorgung erhielten, bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität und motorischer Funktion signifikant besser waren als die Kontrollgruppe. Die Studie deutete an, dass Telemedizin durchführbar ist und medizinische Vorteile mit sich bringen kann für Patienten, die nicht so leicht einen Spezialisten erreichen können.

Die Ergebnisse unterstützten auch die Tatsache, dass klinische Überwachung und Anpassung der Medikation wertvoll ist. Die Studie sagte nichts aus über die Bedeutung der PDN.

### **Evidenzangaben: Gesundheitsökonomie**

Hurwitz et al. (Hurwitz 2005) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich durchschnittlicher Erhöhung der jährlichen Kosten im zweiten Studienjahr im Vergleich zum Jahr vor Studienanfang. Die direkten Kosten stiegen mit 2 658 britische Pfund/Patient und Jahr

während der Studie. Die Kostensteigerung war 266 Pfund geringer bei den durch die PDN behandelten Patienten.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Es gibt noch relativ wenig Evidenz für ein besseres klinisches Ergebnis bei Patienten mit IPS durch die Betreuung mit einer PDN. Die bisherigen Ergebnisse spiegeln nur begrenzt Vorteile bezüglich der klinischen Symptomatologie wider, wenn eine Betreuung durch eine PDN zusätzlich zum behandelnden Hausarzt oder Neurologen angeboten wird. Die Resultate bislang zeigen, dass ausreichende Kompetenz und Kapazität zur Überwachung, Anpassung der Medikation, Information und Unterstützung wesentlich sind und von unterschiedlichen Berufsgruppen angeboten werden können. Gleichzeitig muss betont werden, dass die klinische Erfahrung und die subjektive Patienten-Beurteilung bezüglich Betreuung durch eine PDN oft sehr positiv ist. Die Evidenz bezüglich Kosteneffektivität durch eine PDN ist bisher nicht konklusiv. Es gibt keine Studien über das deutsche System, das sich erst im Aufbau befindet. Auch die ökonomischen Berechnungen beziehen sich auf andere Länder und deren Managementwege.

#### Empfehlung 57:

Personen mit IPS sollten regelmäßigen Zugang zu Folgendem haben:

- Klinische Überwachung und Anpassung der Medikation nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt;
- Regelmäßiger Kontakt zu betreuenden Personen, auch mit Hausbesuch wenn angemessen;
- Eine zuverlässige Informationsquelle über klinische und soziale Angelegenheiten, die Patienten mit IPS und ihre Pflegeperson/Familien betreffen. Diese Funktionen könnten durch eine PDN (Parkinson's Disease Nurse) sichergestellt werden.

**B (1+)**

### 2.5.7 Welche klinischen Manifestationen der Dysphagie treten bei Patienten mit IPS auf und wie werden sie am besten behandelt und diagnostiziert (AHP5)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Tobias Warnecke

#### Fragestellung

Schluckstörungen sind ein häufiges Symptom von Patienten mit IPS. Die in der Literatur angegebene Prävalenz der Dysphagie liegt je nach Patientenkollektiv und Untersuchungsmethode zwischen 35% bis über 80% aller IPS-Patienten. IPS-Patienten haben gegenüber gesunden Kontrollprobanden ein dreifach erhöhtes Dysphagierisiko (Kalf 2012). Die erkrankungsbedingte Dysphagie ist mit zahlreichen und z.T. schwerwiegenden klinischen Komplikationen assoziiert, insbesondere Beeinträchtigung der Lebensqualität, unzureichender Medikamentenwirkung, Malnutrition und Aspirationspneumonien (Wirth 2013). Schluckstörungen können alle Phasen des Schluckaktes, also orale, pharyngeale und ösophageale Phase betreffen und durch sehr unterschiedliche Störungsmuster charakterisiert sein (Pfeiffer 2011). Davon abzugrenzen sind gastrointestinale Funktionsstörungen wie Gastroparese und Obstipation. Von den Patienten selbst werden Schluckstörungen oft nicht adäquat wahrgenommen und nur selten spontan berichtet. Klinisch sind insbesondere die pharyngeale und ösophageale Phase des Schluckaktes nicht ausreichend beurteilbar. Mehr als 50% der subjektiv und klinisch asymptomatischen Patienten weisen in der apparativen Diagnostik bereits Störungen des Schluckaktes auf. Besonders gefährlich sind sog. stille Aspirationen, bei denen kein Schutzreflex ausgelöst wird (Bird 1994). Zur Diagnostik der Schluckstörungen kommen deshalb neben spezifischen Fragebögen, Screening-Verfahren und klinischer Schluckuntersuchung auch apparative Verfahren, wie die flexible

endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES), ggf. mit endoskopischem Levodopa-Test oder die videofluoroskopische Evaluation des Schluckaktes (VFSS) zum Einsatz (Kalf 2011, Warnecke 2010). Neben einer Optimierung der dopaminergen Medikation wird die logopädische Schlucktherapie als effektives Verfahren zur Behandlung der Schluckstörungen angesehen. Hierzu steht potentiell eine Vielzahl verschiedener Methoden mit unterschiedlichen Effekten auf die Schluckfunktion zur Verfügung (Baijens 2009).

Insgesamt stellt sich daher die Frage, in welcher Form sich Schluckstörungen bei Patienten mit IPS klinisch manifestieren und wie sie am besten diagnostiziert und behandelt werden können.

### **Methodik**

Es wurden drei systematische Reviews (Baijens 2009, Deane 2001, Troche 2013) (alle 1++) und zwei RCTs (Manor 2013, Troche 2010) eingeschlossen.

Einer der systematischen Reviews (Deane 2001) evaluierte nicht-pharmakologische Therapieansätze zur Behandlung der Dysphagie bei IPS-Patienten. In diesem Review, der Publikationen bis zum Jahr 2000 berücksichtigte, wurde kein RCT zu diesem Thema gefunden.

Der zweite systematische Review (Baijens 2009) evaluierte nicht-pharmakologische, medikamentöse und chirurgische Therapien erkrankungsbedingter oropharyngealer Dysphagien. Der Effekt der tiefen Hirnstimulation auf die Schluckfunktion von IPS-Patienten wurde nicht untersucht. Berücksichtigt wurden Publikationen bis Mai 2008. Auch hier wurde kein RCT gefunden. Für die nicht-pharmakologische sowie die medikamentöse Therapie konnten aber methodisch gute, nicht-randomisierte, klinische Studien ausgewertet werden.

Der dritte systematische Review (Troche 2013) evaluierte den Effekt der tiefen Hirnstimulation auf die Schluckfunktion von IPS-Patienten. Berücksichtigt wurden Studien, die bis einschließlich 2012 publiziert worden waren. RCTs wurden nicht gefunden.

In dem einen RCT (Troche 2010) wurde der Effekt eines vierwöchigen Ausatemtrainings mit einem speziellen Gerät (expiratory muscle strength training (EMST<sub>150</sub>)) auf die Schluckfunktion von insgesamt 60 dysphagischen IPS-Patienten untersucht.

In dem anderen RCT (Manor 2013) wurde der Effekt einer video-assistierten logopädischen Schlucktherapie (VAST) mit einer konventionellen Schlucktherapie bei insgesamt 42 IPS-Patienten untersucht.

Zwei systematische Reviews (Menezes, 2009, Russell, 2010) und zwei RCT (Heijnen 2012, Robbins 2008) wurden aufgrund von methodischen Mängeln ausgeschlossen.

### **Evidenzangaben**

Der systematische Review (Deane 2001) (1++) zur nicht-pharmakologischen Behandlung der Dysphagie bei Patienten mit IPS kam zu dem Ergebnis, dass keine ausreichende Evidenz besteht, die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit nicht-pharmakologischer Therapien von Schluckstörungen beim IPS zu belegen.

Der zweite systematische Review (Baijens 2009) (1++) zu nicht-pharmakologischen, medikamentösen und chirurgischen Therapien oropharyngealer Dysphagien bei IPS-Patienten erbrachte das Ergebnis, dass zu diesem Thema nur sehr begrenzt Literatur zur Verfügung steht, die Resultate der gefundenen

methodisch guten, nicht-randomisierten, klinischen Studien (n=13) sowie Fallstudien (n=3) aufgrund heterogener Behandlungsmethoden und Zielparameter nicht miteinander verglichen werden können und deshalb nur eine unzureichende Evidenzlage besteht. Dennoch wird geschlussfolgert, dass aus den vorliegenden Studienergebnissen zu mindestens einige positive Tendenzen hinsichtlich der Wirksamkeit der Schlucktherapie beim IPS ableitbar sind. Im Bereich der logopädischen Schlucktherapie ergaben sich erste Hinweise für positive Effekte des Lee Silverman Voice Treatments (LSVT<sup>®</sup> LOUD) insbesondere auf die Zungen- und Zungenbasisfunktion in oraler bzw. pharyngealer Phase des Schluckaktes (El Sharkawi 2002) und den Einsatz von nektar- und honigartigen Flüssigkeiten sowie des Chin-tuck-Manövers in der Reduktion von Flüssigkeitsaspirationen (Logemann 2008). Uneinheitlich waren die Resultate der Wirkung von Levodopa und Apomorphin auf die Schluckfunktion von IPS-Patienten. Hier zeigten sich Hinweise für einen zu mindestens partiellen positiven Effekt bei einem Teil der untersuchten Patienten (Bushman 1989, Fuh 1997, Hunter 1997).

Der dritte systematische Review (Troche 2013) (1++) zum Effekt der tiefen Hirnstimulation auf die Schluckfunktion von Patienten mit IPS kam zu dem Ergebnis, dass keine der gefundenen neun experimentellen Studien eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung des Schluckens unter beidseitiger tiefer Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) nachweisen konnte. Subklinische positive Effekte fanden sich aber insbesondere für die pharyngeale Phase des Schluckaktes (Ciucci 2008, Lengerer 2012). Experimentelle Studien zum Vergleich der Auswirkung einer Stimulation des STN mit einer Stimulation des Globus pallidus internus (GPI) auf die Schluckfunktion von IPS-Patienten wurden nicht gefunden.

In der einen randomisierten, kontrollierten Studie (Troche 2010) (1++) absolvierten 60 dysphagische Patienten mit IPS (Durchschnittsalter ~ 68 Jahre, Hoehn & Yahr Stadien II-IV, weiblich = 13) über vier Wochen randomisiert entweder ein Krafttraining der expiratorischen Muskulatur mit einem speziellen Ausatemtrainer (EMST<sub>150</sub>) oder ein Scheintraining mit dem gleichen Gerät. Eingeschlossen wurden Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Dysphagie. Der Therapieerfolg wurde mit der VFSS untersucht. In der Verumgruppe zeigte sich unmittelbar nach Trainingsende im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Penetrations-/Aspirationsgrades (primärer Zielparameter) sowie eine verbesserte Larynxelavation (sekundärer Zielparameter).

In dem anderen RCT (Manor 2013) (1+) wurden je 21 IPS-Patienten ohne kognitive Störungen (Durchschnittsalter 68,8±8,1 Jahre, durchschnittliches Hoehn & Yahr-Stadium ~ 2,2, weiblich = 18) randomisiert entweder mit einer VAST oder einer konventionellen logopädischen Schlucktherapie behandelt. Beide Gruppen erhielten innerhalb von zwei Wochen fünf halbstündige Therapiesitzungen. Vier Wochen später wurde noch eine sechste halbstündige Therapiesitzung durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Hausaufgabenprogramm absolviert. Die Therapie bestand in beiden Gruppen aus Schluckübungen und kompensatorischen Verfahren, die sich bei dem jeweiligen Patienten in einer initialen, FEES als besonders effektiv erwiesen hatten. Der einzige Unterschied war, dass in der Gruppe mit VAST den Patienten zu Lehrzwecken in einer bestimmten Abfolge zusätzlich endoskopische Videos mit einem normalem Schluckakt, dem eigenen gestörten Schluckakt sowie dem eigenen Schluckakt unter Anwendung eines kompensatorischen Verfahrens gezeigt wurden. In beiden Gruppen fand sich unmittelbar nach Therapieende eine Reduktion von Nahrungsresiduen im Pharynx, diese fiel in der VAST-Gruppe signifikant größer aus. Die am häufigsten hierzu eingesetzte Technik war wiederholtes kräftiges Schlucken. Außerdem zeigten sich in der VAST-Gruppe sechs Monate nach Therapieende signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe in fünf Bereichen der Dysphagie-

assozierten Lebensqualität (gemessen mit dem Fragebogen zur „Lebensqualität von Personen mit Schluckbeschwerden“, SWAL-Qol).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung<sup>9</sup>**

Obwohl es erste Hinweise für eine Wirksamkeit der Schlucktherapie in der Behandlung von Dysphagien bei Patienten mit IPS gibt, besteht derzeit eine unzureichende Evidenzlage. Deshalb wären große randomisierte und kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit der dopaminergen Medikation, logopädischer Schlucktherapien oder chirurgischer Maßnahmen in der Behandlung von Schluckstörungen bei IPS-Patienten evaluieren und multidimensionale Zielparameter (Lebensqualität, ernährungsmedizinische Untersuchung, Pneumonie-Rate, orale motorische Funktion, FEES- oder VFSS-Parameter) verwenden, zukünftig wünschenswert (Baijens 2009). Die signifikanten Verbesserungen einzelner videofluoroskopischer Parameter der Schluckfunktion von IPS-Patienten nach dem vierwöchigen Ausatemtraining mit dem Ausatemtrainer EMST<sub>150</sub> in dem RCT (Troche 2010) dürfte einem klinisch eher leichtgradigen Effekt entsprechen. Hier wäre für den klinischen Alltag bedeutsam, ob sich durch dieses Training z.B. auch die Lebensqualität der Patienten bessert oder die Pneumonie-Rate reduziert wird. Außerdem wurden nur Patienten mit leicht- bis mittelgradig gestörter Schluckfunktion eingeschlossen, so dass sich die Ergebnisse nicht generell auf alle IPS-Patienten übertragen lassen. Dies trifft ebenso auf den RCT (Manor 2013) zur video-assistierten Schlucktherapie bei dysphagischen Patienten zu. Außerdem gab es in dieser Studie keine Placebo-Kontrollgruppe.

Positive Hinweise für die Wirksamkeit bestimmter logopädischer Maßnahmen oder von Levodopa sowie Apomorphin in der Behandlung von Schluckstörungen stammen aus einigen methodisch guten, aber nicht-randomisierten klinischen Studien (Baijens 2009). Die Erfahrung der Expertengruppe sowie anderer Autoren unterstützt aber zusätzlich den Einsatz von logopädischer Schlucktherapie sowie die Optimierung der dopaminergen Medikation bzw. im Falle einer tiefen Hirnstimulation eine Optimierung der Stimulationsparameter als wesentliche Maßnahmen in der Behandlung von Dysphagien bei IPS (Monte 2005, Sutton 2013, Suttrup 2011). Die in der logopädischen Therapie einzusetzenden Methoden sind dabei vom individuellen Störungsmuster des jeweiligen Patienten abhängig. Die Wirksamkeit der dopaminergen Medikation muss im Einzelfall geprüft werden.

Insgesamt kommt deshalb der Diagnostik der verschiedenen klinischen Manifestationen der Dysphagie große Bedeutung zu. Als Screening-Verfahren stehen Fragebögen, wie insbesondere der Fragebogen zur Beurteilung von Dysphagien bei IPS-Patienten (Swallowing Disturbance Questionnaire) oder der Fragebogen zur Lebensqualität von Personen mit Schluckbeschwerden, zur Verfügung (Evatt 2009). Als klinisches Screening-Instrument kann ein modifizierter Wassertest eingesetzt werden, der das maximale Schluckvolumen und/oder die Schluckgeschwindigkeit misst (Kalf 2011). Neben der ausführlichen klinischen Schluckuntersuchung, die üblicherweise von Logopäden durchgeführt wird, können zur Schweregradbestimmung und detaillierten Störungsmuster-Analyse außerdem apparative Verfahren, wie insbesondere FEES und VFSS, eingesetzt werden (Kalf 2011, Wirth 2013). Häufige Therapierelevante Befunde sind hierbei in der oralen Phase repetitive Pumpbewegungen der Zunge, orale Residuen, Leaking (= vorschneller und unkontrollierter Bolusübertritt in den Pharynx) sowie fragmentiertes Abschlucken des Bolus (Nagaya 1998), in der pharyngealen Phase Aspirationen (z.T. ohne Auslösung eines Hustenreflexes), pharyngeale Residuen sowie eine

---

<sup>9</sup>Zur Indikationsstellung und Aufklärung für eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) bei Dysphagie sei auf die Leitlinie „Klinische Ernährung in der Neurologie“ verwiesen ([www.awmf.de](http://www.awmf.de))



verringerte Schluckfrequenz (Pfeiffer 2003) und in der ösophagealen Phase eine hypo- bis amotile Ösophaguspassage sowie diffuse Ösophagus-Spasmen (Sung 2010). FEES und VFSS können außerdem zur Therapiekontrolle eingesetzt werden (Manor 2013, Troche 2010).

**Empfehlung 58:**

IPS-Patienten mit Schluckstörungen sollten eine logopädische Schlucktherapie erhalten.

**B (1+)**

Hierbei sollten insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

**Empfehlung 59:**

Zur frühzeitigen Diagnostik IPS-bedingter Dysphagien können standardisierte Fragebögen und regelmäßige klinische Schluckuntersuchungen eingesetzt werden, welche die Effektivität des Schluckens sowie das Aspirationsrisiko beurteilen.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 60:**

Zur Schweregradbestimmung inklusive dem zuverlässigen Nachweis stiller Aspirationen sowie zur detaillierten Störungsmusteranalyse der IPS-bedingten Dysphagie können apparative Verfahren, wie die flexible endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES) oder die Videofluoroskopie des Schluckens (VFSS) eingesetzt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 61:**

Bei der logopädischen Schlucktherapie ist auf eine Störungsmuster-spezifische Auswahl der Therapieverfahren zu achten. Die Effektivität der jeweiligen Verfahren kann durch spezielle Diagnostik zu Therapiebeginn und im Verlauf mittels FEES oder VFSS beurteilt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 62:**

Bei IPS-Patienten mit hypokinetischer Dysphagie kann auch eine Optimierung der dopaminergen Medikation eine Verbesserung des Schluckens bewirken.

**Expertenkonsens**

**2.5.8 Wie effektiv sind künstlerische Therapien vs. Standard-Therapie bei der Behandlung des IPS (AHP6)?**

**Bearbeiter:** Stefan Mainka, Prof. Dr. Sabine Koch, Cornelia Schumacher und Dr. Marianne Eberhard-Kaechele

**Fragestellung**

Künstlerische Therapien (Musiktherapie, Tanztherapie, Kunsttherapie und Theatertherapie) operieren in einem bio-psycho-sozialen Wirkgefüge. Sie setzen bei den körperlichen Gegebenheiten und Funktionen und der psychischen Realität der Patienten an und bauen auf diesen auf. Sie finden oft – so zeigen auch die Studien mit IPS-Patienten – in sozialen Zusammenhängen, d.h. in Gruppen statt. Insoweit basieren die künstlerischen Therapien (KT) auf psycho- und körpertherapeutischen Wirkweisen und -mechanismen.

Der therapeutische Einsatz von Medien und Materialien bietet die Möglichkeit sensomotorische Funktionen unmittelbar zu fasilitieren und/oder durch Feedbacktechniken zu verbessern.

Ein wichtiger Therapieansatz der KT ist das ressourcenorientierte Arbeiten, welches soziale, kognitive, funktionale und körperliche Faktoren umfasst. Es werden unter bewusster Zurückstellung beziehungs-

weise Umgehung der klinischen Symptomatik die Ressourcen des Patienten zum Ausgangs- und Ansatzpunkt des therapeutischen Handelns. Künstlerische Medien und Prozesse werden gestaltungsorientiert angewandt. Fachspezifische Diagnostik und therapeutische Veränderungsprozesse basieren auf der Interaktion zwischen Patient, schöpferischem Prozess/Werk und Therapeut. Bezeichnend für den Verlauf ist die Übertragung der Werk- und Beziehungsprozesse auf die Befindlichkeit des Patienten.

KT für IPS-Patienten werden in Fachkliniken, Rehabilitationskliniken, ambulanten Praxen und Pflegeeinrichtungen, insbesondere durch Musiktherapeuten, Kunsttherapeuten, Tanztherapeuten und Theatertherapeuten in Abhängigkeit von der therapeutischen Konzeption jeweils mit eigenen Schwerpunkten geleistet.

Indikationskriterien sind folgende:

- sensomotorische Störungen, insbesondere Bradykinese und gestörte Koordination
- Stimm- und Sprechstörungen
- eingeschränkte emotionale und körperliche Äußerungsfähigkeit
- gestörter Zugang zur eigenen Körperlichkeit
- gestörter Zugang zur eigenen Emotionalität
- soziale Rückzugstendenzen
- Interessenverlust

Die Ziele heißen:

- Verbesserung von sensomotorischen Funktionen (Bewegungsgeschwindigkeit, Koordination, Gleichgewicht, Sturzprophylaxe)
- Verbesserung des Kommunikationsverhaltens
- Verdeutlichung eigener Möglichkeiten und Fähigkeiten (Stärkung der Ressourcen)
- sozio-kommunikative Aktivierung
- körperliche und motivationale Aktivierung
- Verbesserung des emotional-affektiven Ausdrucksgeschehens

Im Folgenden wird zur Frage der Effektivität künstlerischer Therapien im Vergleich zur Standard-Therapie bei der Behandlung des IPS Stellung genommen.

### **Wirksamkeit von Musiktherapie**

Der Rhythmisch-Akustischen Stimulation (RAS) - dem rhythmusgestützten Gangtraining - wurde in Meta-Analysen eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Verbesserung von Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Gangblockaden zugeschrieben (Kacsir 2014, Spaulding 2013).

Es gibt dabei nur zwei RCTs, die RAS mit Musik (anstelle von gepulster auditiver Stimulation) verwendeten, sodass eine Bewertung der Wirksamkeit der Musikstimulation im Vergleich mit anderen Cueing-Techniken nicht möglich ist (de Dreu 2012, Kacsir 2014).

In der klinischen Praxis zeigt sich für musikgestützte RAS jedoch eine hohe Patientenzufriedenheit. Zudem wird so eine effiziente Durchführung als Heimeigentherapie ermöglicht.

Auch experimentelle Arbeiten zeigten Spontaneffekte der Bewegungsverbesserung bei spezifisch angepasster Musik (Bernatzky 2004, Nombela 2013, Satoh 2008).

Für kommende Studien besteht die Herausforderung, dies in längeren Therapieverläufen und in Bezug auf die Alltagsbewältigung der Patienten zu überprüfen. Ferner gilt es zu klären, welche indikati-

onsspezifischen therapeutischen Potenzen die Musikstimulation und die gepulste auditive Stimulation aufweisen.

Zur aktiven Gruppenmusiktherapie gibt es einen RCT (n = 32), so dass hier eine Bewertung der Effektivität bislang nur vorsichtig vorgenommen werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Musikaktivitäten kombiniert angewandt (aktives Musizieren, Bewegung nach Musik, Singen, Entspannung) (Pacchetti 1998). Klinisch relevante Verbesserungen konnten im Bereich Motorik, bei Aktivitäten des täglichen Lebens und beim emotionalen Wohlbefinden beobachtet werden (Pacchetti 2000).

Das therapeutische Singen wurde in Pilotstudien in erster Linie als Gruppenbehandlung evaluiert. Insofern sind Vergleiche mit anderen Interventionen des Stimm- und Atemtrainings derzeit nicht möglich. Es ergaben sich Verbesserungen von Atem- und Stimmparametern für Interventionszyklen von mindestens 20 Einheiten (Di Benedetto 2009, Elefant 2012, Shih 2012). Dass eine hochfrequente Einzelbehandlung effektiver sein könnte, zeigte die Arbeit von Haneishi - allerdings wurden hier nur vier Patienten untersucht (Haneishi 2001).

Zukünftige Studien sollten auf den Vergleich mit wirksamen Therapieansätzen wie LSVT und auf Evaluierung des Einzelsettings zielen.

Für das Rhythmic Speech Cueing als Sprechtraining bei festinierenden Dysarthrien liegen nur experimentelle Studien vor (Hammen 1994, Thaut 2001). In der klinischen Praxis gibt es jedoch vereinzelt Patienten, die überzeugend in ihrer Sprechverständlichkeit profitieren.

### **Wirksamkeit von Tanztherapie**

In der Tanz- und Bewegungstherapie kann die Tangotherapie mit IPS-Patienten als evidenzbasiert angenommen werden. Die Tangotherapie wurde insbesondere in der Forschungsgruppe um Earhart und Hackney in den USA untersucht. Die Forscher konnten in RCTs zeigen, dass Tango Ganggeschwindigkeit, Balance und Lebensqualität steigert und eine Rückkehr zu früheren Aktivitäten und Hobbies der Betroffenen unterstützt (Duncan 2012, Foster 2013, Hackney 2009, Hackney 2007).

Zusammenfassend liegt zu den Effekten eine Meta-Analyse (Koch 2014) und zwei systematische Reviews vor (de Dreu 2012, Hackney 2014), welche die gesteigerte Lebensqualität und eine verbesserte Gehgeschwindigkeit und Gleichgewicht bestätigten.

Irischer Formationstanz (Irish Set Dancing) erwies sich ebenfalls als hilfreich für IPS-Patienten (Volpe 2013). Expertenmeinungen zufolge (z.B. (Young-Mason 2009)) sind Tanz und Musik allgemein sehr gut geeignet, um die Motivation zur krankheitsstabilisierenden Dosis an täglicher Bewegung zu erhöhen und deshalb die Adhärenz zu steigern.

Zukünftige Forschungsarbeiten sollten hier klären, ob Tanztherapie neben Befindlichkeit und Lebensqualität weitere psychologische Zielparameter wie z.B. Selbstwirksamkeit, Adhärenz, Kohärenzsinn, aber auch Depression und andere psychopathologische Komorbiditäten zu beeinflussen vermag.

### **Wirksamkeit von Kunsttherapie**

Zur Kunsttherapie liegen drei Pilotstudien vor. Eine Aussage zur Wirksamkeit insbesondere im Vergleich zu anderen Verfahren ist daher nicht möglich.

Kunsttherapie wird bei IPS-Patienten im Einzel- und Gruppensetting eingesetzt. Es werden sowohl bildnerische als auch plastische Methoden angewandt.

Elkis-Abuhoff und Kollegen untersuchten die Effekte plastischen Gestaltens mit Ton in der Gruppe auf somatische Dysfunktionen und emotionalen Stress bei IPS-Patienten (n=22). Quantitative und qualitative Ergebnisse zeigten einen positiven Effekt mit einer signifikanten Abnahme somatischer und körperlicher Symptome (Elkis-Abuhoff 2008).

Plastisches Gestalten mit Ton wurde auch in zwei weiteren Pilotstudien bei IPS-Patienten mit Zwangsgedanken, Phobie, Depression und Stress (n<sub>gesamt</sub>=29) untersucht. Es verbesserte sich die Fähigkeit, eigene Gefühle auszudrücken. Zudem nahmen Symptome von Zwangsgedanken, Phobie, Depression und Stress ab. Zudem legten die Ergebnisse eine Verbesserung der Lebensqualität nahe (Elkis-Abuhoff 2013, Goldblatt 2009).

Größere RCTs sind erforderlich, um die Wirksamkeit auch im Vergleich mit anderen Verfahren besser einschätzen zu können. Dabei ist insbesondere darauf zu achten, dass sowohl weibliche als auch männliche Patienten eingeschlossen werden. Zudem sollten unterschiedliche geografische Standorte und kulturelle Hintergründe mitberücksichtigt werden.

### **Wirksamkeit von Theatertherapie**

Eine Beurteilung der Wirksamkeit insbesondere hinsichtlich des Vergleichs mit anderen Therapieverfahren ist derzeit nicht möglich.

Ein RCT (n=16) konnte zeigen, dass wöchentliche Theatertherapie über einen Zeitraum von drei Jahren sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome (Gefühl der sozialen Unterstützung, Stimmung, Schlafqualität, emotionales Wohlbefinden) verbesserte (Modugno 2010).

#### **Empfehlung 63:**

Künstlerische Therapie (Musiktherapie, Tanztherapie, Kunsttherapie oder Theatertherapie) kann bei IPS-Patienten erwogen werden.

Die Therapie kann sich – je nach Inhalt und Zielstellung – auf die Verbesserung der Motorik, der Stimme, oder auch auf die Aktivierung von Ressourcen, auf die soziale Teilhabe und auf die Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens richten.

**Expertenkonsens**

## 2.5.9 Welche Zeitdauer und Intensität der Physiotherapie ist für Patienten mit IPS hilfreich (AHP7)?

**Bearbeiter:** Marita Antony

### Fragestellung

Die physiotherapeutische Behandlungszeit ist wie folgt definiert: „Eine ausreichende Dauer der Behandlungseinheit entsprechend der Leistungsbeschreibung Anlage 1a zu den Rahmenempfehlungen nach § 125 Abs. 1 SGB V Krankengymnastik als Einzelbehandlung in Form einer Doppelbehandlung ist notwendig, um den Patienten physiotherapeutisch optimal zu beurteilen, behandeln und zu beraten.“

Welche Zeitdauer und Intensität der Physiotherapie ist für Patienten mit IPS effektiv?

### Begründung:

Eine intensive physiotherapeutische Behandlung fördert den zielorientierten Therapieprozess, mit dem die Bedürfnisse des Patienten besser abgedeckt werden und die Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens erhalten bleiben sollen, beispielsweise auch die Erhaltung der Berufsfähigkeit bei jungen IPS-Patienten.

Selbst in der Anfangsphase der Erkrankung liegen oft schon Probleme des Patienten vor allem auf der Partizipationsebene und bei der Teilhabe am normalen Leben vor. Deshalb ist es sehr wichtig, ausreichend Zeit in den einzelnen Behandlungssequenzen zu haben. Die aktivierende physiotherapeutische Therapie kann schließlich die Verminderung der Mobilität hinauszögern.

Trotz intensiver Forschung können bestimmte Probleme, wie zum Beispiel Gang- und Gleichgewichtsstörungen, die bei der Erkrankung auftreten, oft nur unzureichend von einer medikamentösen Therapie beeinflusst werden. An diese Stelle treten aktivierende, evidenzbasierte Therapien der Physiotherapie in den Fokus der Behandlung, zum Beispiel bei posturaler Instabilität und ihrer damit verbundenen Sturzgefährdung. Dass hier ein Gleichgewichtstraining durchgeführt werden kann, ist meist bekannt. Weniger bekannt ist hingegen das „Push & Pull-Training“. Bei diesem Training sollen die Patienten täglich zweimal 20 Minuten mit hohen Wiederholungszahlen trainieren. Physiotherapeuten müssen hierbei mit einer hohen Frequenz arbeiten. Damit diese Therapie als Kassenleistung honoriert werden könnte, müsste sie vom Arzt verordnet werden. Der gültige Heilmittelkatalog gibt als Regelfall vor, was der Arzt je nach Diagnosegruppe und Leitsymptomatik verordnen kann. Damit wird die Anzahl der Behandlungen z.B. Krankengymnastik (Regelbehandlungszeit 15–25 Minuten) oder Krankengymnastik auf neurophysiologischen Grundlagen (KG-ZNS) (Regelbehandlungszeit 25–35 Minuten) und die wöchentliche Frequenz – in der Regel zwei Behandlungseinheiten pro Woche – festgeschrieben. Außerdem unterliegen die verordnenden Ärzte dem Heilmittelbudget. Das heißt, der Arzt hat für seine Praxis eine Obergrenze für Heilmittelausgaben und kann bei Überschreitung dieser Obergrenze in Regress genommen werden.

Obwohl das „Push & Pull-Training“ eine gute Evidenz aufweist, kann es durch diese nicht ausreichende zeitliche Verordnungsmöglichkeit in den Heilmittelrichtlinien de facto nicht in der Praxis umgesetzt werden.

Elemente der Behandlung unter anderem:

- Hochfrequente Übungsmöglichkeit
- Zeitaufwendiges Erlernen von kognitiven Strategien

- Abrufen von internen Bewegungsmustern über mit den Patienten abgestimmtes externes Cueing
- Erlernen von Eigenübungsprogrammen

**Empfehlung 64:**

IPS-Betroffene sollten in allen Phasen der Erkrankung Zugang zu einer zeitlich ausreichenden physiotherapeutischen Behandlung in Form einer Doppelbehandlung<sup>10</sup> erhalten.

**Expertenkonsens**

### 2.5.10 Welche Vorgehensweise bei der Patienten-Aufklärung hilft dem Patienten am meisten bei dem Verständnis der Diagnose eines IPS (COMM1)?

**Bearbeiter:** Dr. Friederike Sixel-Döring

#### Fragestellung

Die Kommunikation zwischen IPS-Patienten, ihren Pflegepersonen/Angehörigen sowie medizinischem Fachpersonal hat folgende Ziele:

- Kollaborierende Fürsorge: Während das medizinische Fachpersonal die Rolle des Experten bezüglich der medizinischen Fragen innehat, sind die Betroffenen als Experten in Bezug auf ihre individuellen Lebensumstände anzusehen und sollten ermutigt werden, ihre individuellen Probleme zu identifizieren und Ziele zu formulieren.
- Schulung zur Selbsthilfe für Betroffene und Angehörige, die Strategien zur Problembewältigung und eigenständigen Umgang mit der Erkrankung vermittelt.

Welche Vorgehensweise unterstützt bei der Aufklärung des Patienten mit IPS das Diagnose-Verständnis am besten?

#### Methodik

Berücksichtigt wurden hier vier seit 2005 publizierte Studien, die sich mit der Frage der adäquaten Kommunikation mit IPS-Patienten beschäftigten.

Der RCT von Grosset und Grosset (Grosset 2007) untersuchte den Effekt einer Patienteninformation auf die Einhaltung des Medikamentenplans, die Motorik, gemessen mit dem UPDRS III, und die Lebensqualität, gemessen mit dem PDQ-39. Insgesamt 83 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten einen Tabletten-Dispenser mit elektronischer Kontrollmöglichkeit der Einnahmezeit und des Datums, womit zunächst die Pünktlichkeit der Medikamenteneinnahme über einen Zeitraum von drei Monaten erhoben wurde. Anschließend erhielten die zuvor in die Interventionsgruppe randomisierten Patienten (n=43) eine Schulung zur Hypothese der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation. Nach einer weiteren drei-monatigen Verwendung der speziellen Medikamenten-Dispenser wurde die Einnahmepünktlichkeit, Motorik und Lebensqualität in den beiden Gruppen verglichen, wobei die Veränderung der Einnahmepünktlichkeit den primären Endpunkt darstellte. Es sind keine methodischen Einschränkungen erkennbar.

Der RCT von A'Campo et al. (A'Campo 2010) untersuchte den Einfluss einer standardisierten psychosozialen Intervention: Hierzu wurden 64 Patienten und 46 Angehörige randomisiert einem speziellen acht-wöchigen Schulungsprogramm für IPS-Patienten bzw. der Standard-Versorgung zugeteilt. Psychosoziale Probleme, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Depression wurden vor Beginn und

<sup>10</sup> Bei einer Doppelbehandlung werden jeweils zwei Behandlungseinheiten pro Behandlungstermin erbracht.

eine Woche nach Ende des Schulungsprogramms mittels Fragebögen erhoben und verglichen. Verwendete Erhebungsinstrumente waren Belastungsfragebogen Parkinson-Kurzversion für Betroffene und Angehörige (BELA-P-k und BELA-A-k), der PDQ-39 sowie der EQ-5D und die Self-rating depression scale (SDS). Des Weiteren wurden Patienten und Teilnehmer gebeten, ihre Stimmung vor und nach einer Sitzung sowie am Ende des Programms auf einer validierten visuellen Analogskala zu bewerten. Zudem wurde eine Gesamtevaluation des Programms mittels Fragebogen durchgeführt.

Als methodische Einschränkungen sind zu nennen:

- Signifikanter Unterschied bzgl. der Mini Mental Status-Test-Werte der Patienten in den beiden Vergleichsgruppen
- Patienten mussten sich aktiv für die Teilnahme an der Studie bewerben
- Keine Angaben zur Verblindung

Der RCT von Guo et al. (Guo 2009) untersuchte den Effekt eines Gruppenschulungs-programms zusammen mit individualisierter Rehabilitation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Effekt des Programms auf die Stimmungslage der unterstützenden Bezugspersonen. Hier wurden 44 Patienten eingeschlossen und insgesamt 23 in die Interventionsgruppe randomisiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, UPDRS II & III; Schwab & England ADL, Zung SDS, Global patient's mood status (PMS) und Caregiver's mood status wurden zu Beginn und am Ende des 8-wöchigen Programms erhoben und verglichen.

Als gravierende methodische Einschränkungen sind zu nennen:

- Es wurden zwei Interventionsarten (Information und Behandlung) gemischt
- Die Themenschwerpunkte des Schulungsangebotes waren in der Interventionsgruppe offenbar unterschiedlich, sodass die Standardisierung fehlt
- Die Vergleichsgruppen sind zu klein

Eine vierte, zwar randomisierte, aber nicht kontrollierte Studie von Fincher et al. (Fincher, 2009) evaluierte die Anwendbarkeit und Nützlichkeit telemedizinischer Methoden in der Beratung bezüglich der Medikation durch spezialisierte IPS-Pflegekräfte, nachdem in einem Ambulanzbesuch Schulungsmaterial zum Thema IPS-Medikation ausgegeben worden war. Jeweils 25 Patienten erhielten innerhalb von 14 Tagen nach Studienbeginn/Ambulanzbesuch eine 20-minütige unterstützende Medikations-Schulung via Telefon oder Videoschaltung. Anschließend wurde mittels eines speziellen, anonymisierten Fragebogens (Patient Post-Telehealth Questionnaire) sowie drei offenen Fragen erhoben, wie nützlich und praktikabel die Intervention empfunden wurde. Gleichzeitig wurde die Anwendbarkeit und Nützlichkeit aus Sicht der Pflegekräfte mittels des Nurse Post-Telehealth Questionnaire erhoben.

Als methodische Einschränkungen sind zu nennen:

- Die Gruppen wurden nicht näher charakterisiert
- Der Randomisierungsprozess wurde nicht beschrieben
- Es wurden offenbar nicht validierte Fragebögen benutzt
- Fehlende Kontrollgruppe

### **Evidenzangaben**

Es handelt sich bei den ersten drei Publikationen um RCTs, die letzte Studie bezieht sich zwar auf Patientenkohorten, die zwei verschiedenen Interventionsarmen randomisiert zugeteilt wurden, eine

Kontrollgruppe ohne Intervention wurde jedoch nicht zum Vergleich dargestellt. Insofern ist diese Studie aus Sicht der Verfasserin als Kohortenstudie einzustufen.

Die Studie von Grosset und Grosset (Grosset 2007) (1++) wies nach, dass:

- die Vermittlung detaillierter Informationen über das Konzept der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation geeignet ist, die Pünktlichkeit der Medikamenteneinnahme, bzw. die Adhärenz zu einem verordneten Therapieschema zu verbessern. Der Effekt der Intervention lag bei 13,4% (CI 5,1 bis 21,7);  $p=0,002$ .
- Die Motorik, gemessen mit dem UPDRS III, sowie die Lebensqualität, gemessen mit dem PDQ-39, veränderten sich nicht signifikant.

Die Studie von A'Campo et al. (A'Campo 2010) (1+) wies nach, dass durch das Schulungsprogramms „Patient Education Program Parkinson“ (PEPP):

- bei den Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem PDQ-39, eine Tendenz zur Verbesserung zeigte ( $p=0,015$ )
- sich signifikante Verbesserungen ergaben für die mittels Visuell analoger Skala erfasste Stimmung sowohl bei Patienten als auch bei den Bezugspersonen ( $p<0,006$ )
- bei den Bezugspersonen zudem signifikante Verbesserungen BELA-A-k Scores festgestellt wurden ( $p=0,001$ )
- in der Gesamtevaluation 90% der Teilnehmer den Austausch in der Gruppe als positiv bewerteten. Mehr als 75% gaben an, ihre Erwartungen seien erfüllt worden. 50% gaben ein verbessertes Krankheitsverständnis an und 50% werteten die Sitzung zum „Stress-Management“ als die wertvollste.

Die Einstufung des Evidenzgrades mit jeweils 1+ erfolgte aufgrund der genannten, wenngleich geringen methodischen Einschränkungen.

Die Studie von Guo et al. (Guo 2009) (1+) zeigte, dass durch das kombinierte Schulungs- und Rehabilitationsprogramm:

- eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (PDQ 39) erzielt wurde ( $p=0,001$ )
- der UPDRS II sich verbesserte ( $p=0,001$ )
- der UPDRS III sich verbesserte ( $p=0,001$ )
- der PMS sich besserte ( $p=0,001$ )
- Keine Veränderungen wurden bei der Schwab & England ADL sowie bei der Depressions-Selbsteinschätzung mittels Zung SDS erzielt

Die Einstufung des Evidenzgrades mit jeweils 1+ erfolgte aufgrund der methodischen Einschränkungen: Insbesondere die Vermischung zweier Interventionsarten (Information und Behandlung) stellt nach Ansicht der Verfasserin einen derart schweren methodischen Fehler dar, dass eine Aussage im Sinne der Fragestellung nicht getroffen werden kann.

Die Studie von Fincher et al. (Fincher 2009) (1-) kam zu folgenden Schlüssen:

- Die Patienten bewerteten die Intervention generell als nützlich.
- Unterschiede in der Bewertung der beiden angebotenen Interventionen ergaben sich zu Gunsten der Videoschaltung für folgende Punkte: Veränderungen in Stimmung und Gefühl; Veränderungen im physischen Funktionsstatus; Selbsthilfe Obstipation; Selbsthilfe Mahlzeiten und Schlaf.
- Die Anwendbarkeit wurde als sehr gut bis exzellent bewertet.



- Unterschiede in den telemedizinischen Bedingungen ergaben sich zu Gunsten des Telefons für den Punkt „Zufriedenheit mit der telemedizinischen Bedingung“ und „Anweisungen der Fachpflegekraft“.
- Die Fachpflegekräfte werteten die Intervention generell als begrenzt nützlich bis sehr nützlich.
- Die Videoschaltung wurde von den Fachpflegekräften für folgende Punkte als nützlicher im Vergleich zum Telefon gewertet: Richtige Menge und Zeitpunkt der Medikation; Medikamenten-Nebenwirkungen; neue oder verschlechterte IPS-Symptome; Veränderungen im physischen Funktionsstatus.
- Für den Punkt „Medikamenten-Einnahme wie verordnet“ wurde die Telefon-Bedingung als nützlicher bewertet.
- Die qualitative Auswertung ergab drei Schwerpunkte: 1. Telemedizin-Interventionen wurden als schnell und einfach angesehen, kein zusätzlicher Ambulanzbesuch war erforderlich. 2. Die Beziehung zwischen Fachpflegekraft und Patient wurde gestärkt, die Pflegekräfte als Experten und Unterstützung wahrgenommen. 3. Die visuelle Darstellung über die Videoschaltung wurde als positiv angesehen, auch wenn es technische Schwierigkeiten gab.

Die Einstufung des Evidenzgrades als 1- erfolgte insbesondere aufgrund der methodischen Einschränkungen durch die fehlende Kontrollgruppe (i.e. Patienten, die eine persönliche Beratung erhielten). Daher wird diese Studie nicht zur Bildung der Empfehlung herangezogen.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die hier beurteilte Literatur kann die Frage, mit welcher Methode am ehesten das Patientenverständnis für die Diagnose IPS gefördert werden kann, nicht beantworten, erlaubt aber die Ableitung einiger praktischer Hinweise, die für den Umgang mit IPS-Patienten nützlich sein können.

Die methodisch am besten durchgeführte RCT von Grosset und Grosset (Grosset 2007) wies eindeutig einen signifikanten Einfluss medizinischer Aufklärung auf Patientenverhalten, hier in Form der Medikamenteneinnahmepünktlichkeit, nach. Dieses Ergebnis ist mit dem Evidenzgrad 1++ bedeutsam. Ein Effekt auf Lebensqualität und Motorik konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine kritische Bewertung der Kommunikationsstrategie „Aufklärung“ durch die Betroffenen im Gesamtbehandlungskonzept erfolgte im Rahmen der Studie nicht. Die hohe Abbruchrate vor allem in der Interventionsgruppe schränkt die Gesamtaussage ein.

Der RCT von A'Campo et al. (A'Campo 2010) verfehlte den Nachweis, dass ein speziell entwickeltes Patientenschulungsprogramm für Parkinson-Betroffene (PEPP) im Vergleich zur medizinischen Standardversorgung die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten verbessert. Allerdings wurden signifikante Verbesserungen des psychosozialen Belastungsmaßes bei den pflegenden Bezugspersonen verzeichnet sowie signifikante Verbesserungen der Stimmung bei Patienten sowie Bezugspersonen insgesamt sowie nach jeder Schulungssitzung. Das Programm insgesamt wurde von der Mehrheit der Teilnehmer als hilfreich erlebt. Aufgrund der Notwendigkeit der aktiven Bewerbung für die Teilnahme an der Studie sowie der signifikanten Unterschiede bzgl. des kognitiven Leistungsstandes der beiden Vergleichsgruppen kann der Evidenzgrad jedoch nur mit 1+ bewertet werden. Diese Ergebnisse können als Hinweis auf die grundsätzliche Nützlichkeit eines strukturierten Schulungsprogramms für Patienten und Angehörige gewertet werden. Angaben zur Nachhaltigkeit dieses Effekts liegen nicht vor. Auch hier fehlt die Bestätigung/Reproduktion der Ergebnisse durch weitere Studien.

Der RCT von Guo et al. (Guo 2009) hingegen wies eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, der Motorik sowie der Selbsthilfefähigkeit in den Verrichtungen des täglichen Lebens von IPS-

Patienten durch ein Gruppen-Schulungsprogramm in Kombination mit individualisierter Rehabilitationsbehandlung nach. Allerdings kann die Studie aufgrund der kleinen Gruppengrößen sowie des erheblichen methodischen Fehlers in Form der Vermischung verschiedener Interventionsarten lediglich mit dem Evidenzgrad 1+ bewertet werden und erlaubt somit nicht die Ableitung einer Empfehlung. Eine klare Aussage, welche Intervention zu welchem Ergebnis führt, ist nicht möglich.

Die randomisierte, aber nicht kontrollierte Studie von Fincher et al. (Fincher 2009) zeigte die Anwendbarkeit und Nützlichkeit telemedizinischer Techniken in der Beratung/Schulung von Patienten bzgl. ihres Medikationsplans durch Fachpflegekräfte als Ergänzung zur persönlichen Konsultation in der Sprechstunde. Insbesondere Video-gestützte Kontakte wurden als hilfreich empfunden. Aufgrund des unklaren Randomisierungsprozesses, der Auswertung mittels nicht validierter bzw. kaum bekannter Fragebögen, der fehlenden klinisch-demographischen Charakterisierung der beiden Interventionsgruppen im Vergleich sowie der fehlenden Kontrollgruppe wird der Evidenzgrad mit 1- bewertet und erlaubt somit nicht die Ableitung einer Empfehlung. Eine ergänzende qualitative Analyse ergibt Hinweise, dass Patienten diese telemedizinischen Kommunikationsmöglichkeiten grundsätzlich akzeptieren und den Kontakt zu Fachpflegekräften als unterstützend empfinden können.

**Empfehlung 65:**

Aufklärung und Information über pathophysiologische Zusammenhänge zur Förderung des Krankheitsverständnisses sollten zur Verfügung stehen. Zu diesem Zweck sollten Patienten und Bezugspersonen ein strukturiertes Schulungsprogramm durchlaufen.

**B (1++)**

**Empfehlung 66:**

Die Kommunikation mit IPS-Patienten sollte sie in die Lage versetzen, an Entscheidungen und Beurteilungen ihrer Behandlung mitzuwirken. Menschen mit einem IPS müssen Informationen über die Erkrankung, ihr Recht auf einen Behandlungsplan sowie zur Verfügung stehende Unterstützungsmöglichkeiten erhalten.

**B (1+)**

**Empfehlung 67:**

Da Menschen mit IPS kognitive Störungen, ein kommunikatives Defizit und/oder eine Depression entwickeln können, kann ihnen folgendes zur Verfügung gestellt werden:

- Mündliche und schriftliche, individuell angepasste und bedarfsgerecht verstärkte Kommunikation während des gesamten Krankheitsverlaufs.
- Konsistente Kommunikation der beteiligten Berufsgruppen.
- Einen umfassenden Therapieplan, der im Konsens zwischen dem Betroffenen, seiner Familie und/oder Pflegepersonen, dem Facharzt sowie sekundären Gesundheitsdiensten erstellt wird.
- Zugang zu krankheitsspezifischen Diensten. Dies kann auch durch einen Parkinson's Disease Nurse (PDN) gewährleistet werden.

**Expertenkonsens**

### 2.5.11 Welche Effekte hat psychosoziale Beratung auf Patienten mit IPS und deren Angehörige in Hinblick auf die Bewältigung persönlicher, sozialer, beruflicher und wirtschaftlicher Belastungen eines IPS (COUN1)?

**Bearbeiter:** Regina Menzel

#### Fragestellung

Das IPS hat für Betroffene und deren Angehörige einschneidende Auswirkungen auf die Lebenssituation. Damit verbunden sind Fragestellungen, die über die medizinische, pflegerische und therapeutische Behandlung hinausgehen. Kleiner-Fisman (Kleiner-Fisman 2013) hat in einer Studie mit IPS-Patienten eine Kategorisierung von Informations- und Beratungsbedarf erstellt. Es konnte gezeigt werden, dass aus Sicht der Betroffenen insbesondere Informationen über den Umgang mit der Erkrankung, Veränderungen in Beziehungen und soziale Auswirkungen (Rang 1), sowie Informationen über gesetzliche, finanzielle und bürokratische Auswirkungen des Lebens mit IPS (Rang 2) fehlen (Kleiner-Fisman 2013).

Belastungen im Zusammenhang mit einem IPS können bei den Betroffenen, aber z. T. auch bei deren Angehörigen in folgenden Bereichen auftreten (Ansen 2010, Kleiner-Fisman 2013, Menzel 2010):

- Die Diagnose IPS ist ein kritisches Lebensereignis und erfordert eine Anpassung an die veränderte Lebenssituation. Es kann zu Problemen bei der Krankheitsverarbeitung, Zukunftsängsten, Problemen durch veränderte Rollen, Problemen bei der Entwicklung von Perspektiven und Lösungsstrategien und zu Suchtverhalten kommen.
- **Soziale Netzwerke:** Soziale Unterstützung durch Angehörige und Bezugspersonen hat positive Auswirkungen auf das Wohlbefinden und eine gesundheitsfördernde Wirkung. Es kann aber auch zu negativen Wirkungen sozialer Unterstützung kommen, die krankheitsfördernd und belastend wirken (Nestmann 2005, Schreurs 2000)). Die Erkrankung kann zu Partnerschaftskonflikten, Konflikten im Umgang mit gegenseitigen Erwartungen, familiären Belastungen und zu einer Überlastung der Angehörigen führen. Leben Angehörige im Haushalt, die versorgt werden müssen, ist die Versorgung u. U. nicht mehr gesichert (z.B. Kinder, pflegebedürftige Angehörige).
- **Finanzielle Belastungen und Zugang zu sozialstaatlichen Leistungen:** Ein IPS hat erhebliche finanzielle Auswirkungen durch Zuzahlung zu medikamentöser und therapeutischer Behandlung sowie Fahrtkosten zu Behandlungen und andere krankheitsbezogene, erhöhte Ausgaben. Auf der Einnahmenseite von Haushalten mit IPS-Patienten kommt es zu finanziellen Einbußen, die durch Lohnersatzleistungen oder den Bezug von Erwerbsminderungsrenten nur unzureichend abgedeckt werden (für die USA siehe Johnson et al. (Johnson 2011)). Verschärfend können Pflegebedürftigkeit und ungenügender oder fehlender Versicherungsschutz bei den Patienten hinzukommen. Häufig besteht ein Unterstützungsbedarf bei der Erschließung sozialstaatlicher Leistungen.
- **Funktions- und Leistungseinschränkungen:** Durch die Erkrankung kommt es zu körperlichen und psychischen Einschränkungen, die die psychische Belastbarkeit, das Verhalten und die körperliche Leistungsfähigkeit, Entscheidungs-, Handlungs- und Kommunikationsfähigkeit und die Mobilität betreffen und u.U. zu Pflegebedürftigkeit führen. Daraus folgt ein Bedarf an medizinischen Rehabilitationsmaßnahmen.
- **Alltagsbewältigung und Wohnumfeld:** Durch das IPS kann es zu Problemen bei der Bewältigung des Alltags und der Fähigkeit zur Selbstversorgung kommen. Kann die medizinische, pflegerische oder psychotherapeutische Versorgung nicht ausreichend sichergestellt werden, ist die Weiterführung des Haushaltes gefährdet. Auch die Wohnsituation kann problematisch sein oder werden (z.B. durch Barrieren innerhalb und außerhalb der Wohnung sowie fehlende Infrastruktur im Wohnumfeld).

- **Teilhabe am Arbeitsleben:** Ein IPS hat Auswirkungen auf die berufliche Situation und auf die Teilhabe am Arbeitsleben. Die Erkrankung kann zu Problemen am Arbeitsplatz, zu eingeschränkter und unzureichender beruflicher Leistungsfähigkeit bis zum Verlust der Erwerbsfähigkeit und des Arbeitsplatzes führen. Bei Arbeitslosigkeit kann es zu Schwierigkeiten bei der Suche nach einem Arbeitsplatz kommen.

**Professionelle psychosoziale Beratung für IPS-Patienten** wird in Akutkrankenhäusern, Rehabilitationskliniken, ambulanten Beratungsstellen, Pflegeeinrichtungen, Behörden und anderen Institutionen insbesondere durch Sozialarbeiter/Sozialpädagogen und Psychologen jeweils mit eigenen Schwerpunkten geleistet.

#### **Ziele der sozialen Unterstützung:**

- Bearbeiten von Ressourcen und Problemen sowie Problemlösungen
- Stärkung der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Förderung einer "positiven" Krankheitsbewältigung
- Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität
- Bewältigung von Problemen, die durch die Erkrankung entstehen
- Stärkung und Entlastung von Angehörigen und Bezugspersonen
- Verhinderung von negativen Wirkungen sozialer Unterstützung
- Sicherung der materiellen und wirtschaftlichen Existenz
- Ermöglichen eines Zugangs zu sozialstaatlichen Leistungen
- Sicherung der Teilhabe am Arbeitsleben
- Vermeidung von sozialer Isolation

Soziale Arbeit ist ein fester Bestandteil des Behandlungsteams. Sie ergänzt mit ihrem psychosozialen und sozialrechtlichen Beratungsangebot die medizinische, pflegerische und therapeutische Versorgung. IPS-Patienten und Angehörige werden bei persönlichen, sozialen, beruflichen und wirtschaftlichen Belastungen im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung beraten, begleitet und unterstützt, damit sie Probleme und Folgen der Erkrankung verarbeiten, annehmen und ihr Leben selbstbestimmt organisieren können.

#### **Selbsthilfe**

Gegenseitige Unterstützungs- und Beratungsleistungen werden auch durch Selbsthilfeverbände erbracht. Die Kommunikation über gemeinsame Problemlagen und gegenseitiger Austausch in der Selbsthilfe verbessert die Lebensqualität vieler chronisch kranker und behinderter Menschen. Dabei sind Betroffene und deren Angehörige Experten für die Erkrankung, unterstützen sich gegenseitig im Umgang mit dieser und vermitteln Wissen über Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten. Selbsthilfe ist für das gesamte Gesundheitssystem von großer Bedeutung (vgl. Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe).

#### **Inhalte der professionellen psychosozialen und sozialrechtlichen Beratung von Patienten und Angehörigen**

Inhalte der Beratung sind krankheits- und behandlungsbedingte soziale, persönliche, lebenspraktische und finanzielle Schwierigkeiten (Ansen 2010, Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen e.V. 2007))

- Anamnese und psychosoziale Diagnostik, Benennen von Ressourcen und Belastungen
- Beratung bei der Bewältigung der Krise, die durch die Erkrankung entstanden ist

- Umfassende Information zum Sozialrecht (Kranken-, Renten-, Pflegeversicherung, Schwerbehindertenausweis)
- Einleitung von medizinischen Rehabilitationsmaßnahmen (bei stationärer und ambulanter Behandlung, auch bei bereits eingetretener Pflegebedürftigkeit)
- Organisation der häuslichen Versorgung (Sozialstation, Pflegedienst, Hilfsmittel)
- Unterstützung bei der Suche nach einer geeigneten stationären Einrichtung (Pflegeheim, Kurzzeitpflege, Hospiz) oder nach einer geeigneten Wohnform
- Hilfestellung beim Ausfüllen von Anträgen (z.B. Leistungen bei Pflegebedürftigkeit, Schwerbehindertenausweis)
- Information über Beratungsstellen (Integrationsfachdienst, Pflegestützpunkt, Sucht- und Schuldnerberatungsstellen)
- Information über und Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen
- Information über Vorsorgevollmacht, Patientenverfügung, gesetzliche Betreuung
- Unterstützung bei der Organisation der Versorgung hilfsbedürftiger Angehöriger
- Unterstützung bei der Aufrechterhaltung eines stützenden sozialen Netzes
- Beratung über Möglichkeiten zum Erhalt des Arbeitsplatzes und Einleitung von beruflichen Rehabilitationsmaßnahmen

Neben der psychosozialen und sozialrechtlichen Beratung und Begleitung übernimmt der Sozialdienst im Sozialleistungssystem Koordinierungs- und Vernetzungsaufgaben, damit Brüche in der Versorgung vermieden werden.

## **Methodik**

### **Wirksamkeit psychosozialer und sozialrechtlicher Beratung**

Im Rahmen der systematischen Recherche zu den Begriffen „counseling“, „social work“, „social support“, „social welfare“ und „self-help groups“ wurden keine Studien zur Wirksamkeit spezifischer psychosozialer Beratungsangebote bei Patienten mit IPS gefunden. Die Wirksamkeit psychosozialer Beratung wurde aber in anderen Leitlinien für Patientengruppen mit ähnlichen sozialen und psychischem Belastungsspektrum festgestellt (siehe z.B. S3-Leitlinie „Psychoonkologie“).

## **Empfehlung**

Patienten und Angehörige erleben die Unterstützung durch den Sozialdienst bei der Bewältigung der mit der Erkrankung zusammenhängenden Probleme als hilfreich, zu diesem Ergebnis kommen Layer und Mühlum in einer Evaluationsstudie über Krankenhaussozialarbeit aus Sicht der Patienten. „Leistungen, die ausdrücklich als hilfreich eingeschätzt werden, sind Beratung in leistungsrechtlichen und rehabilitativen Fragen, Unterstützung bei Antragsverfahren und der Organisation der Rückkehr nach Hause oder Übersiedlung ins Heim, Vermittlung von (internen und externen) Kontakten mit besonderer Bedeutung der Verbindung zu externen Diensten“ (Layer 2003).

Kleiner-Fisman et al. kommen nach Ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die Behandlung von IPS-Patienten in multidisziplinären Teams mit Psychologen und Sozialarbeitern erfolgen soll (Kleiner-Fisman 2013). Dies wird auch in der Europäischen Konsenserklärung über Behandlungsstandards bei IPS gefordert (European Parkinson Disease Association EPDA 2001).

Aus Sicht der Expertengruppe benötigen IPS-Patienten und deren Angehörige psychosoziale und sozialrechtliche Beratung, damit persönliche, soziale, berufliche und wirtschaftliche Belastungen, die durch die Erkrankung entstehen, vermieden, ausgeglichen oder vermindert werden.

Eine Zuweisung zur psychosozialen und sozialrechtlichen Beratung soll auf Initiative der Patienten mit IPS und der Angehörigen und Bezugspersonen, und durch Ärzte, Therapeuten, Pflegende oder sonstige Personen oder Institutionen erfolgen, die einen Bedarf erkennen.

**Empfehlung 68:**

Patienten mit IPS und deren Angehörige sollten in allen Phasen der Erkrankung Zugang zu psychosozialer und sozialrechtlicher Beratung erhalten.

**Expertenkonsens**

**2.5.12 Wie effektiv ist eine antidepressive Therapie im Vergleich mit Placebo oder einem aktiven Komparator in der Behandlung der Depression bei IPS (PSYC1)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Klaus Seppi

**Fragestellung**

Die in der Literatur vorliegenden Prävalenzschätzungen der Depression bei IPS variieren – je nach Patientenpopulation und diagnostischen Kriterien – zwischen 7% und 76%, wobei die Prävalenz bei durchschnittlich 40% liegen dürfte. Interessensverlust und Anhedonie sind zentrale Symptome des depressiven Syndroms des IPS, ebenso wie Ängstlichkeit und Panikattacken, Schlafstörungen und Erschöpfbarkeit, während andere klassische Symptome der Depression bei Nicht-Parkinson-Patienten, wie Selbstanklagen, Schuldgefühle und Suizidalität bei IPS-Patienten mit depressiver Symptomatik seltener sind. Nicht nur klinisch, sondern auch pathophysiologisch ist das depressive Syndrom bei IPS-Patienten von der primären Depression abzugrenzen; die depressive Symptomatik ist vielmehr als eine Störung im Rahmen der Grunderkrankung zu verstehen. Da depressive Episoden häufig den Verlauf der Erkrankung erschweren und deutlich die Lebensqualität der Patienten reduzieren, ist eine adäquate Therapie des depressiven Syndroms wichtig. Die Therapie der depressiven Symptome bei IPS ist vielfältig. Es gibt verschiedene Ansatzpunkte in der Behandlung der Depression, die sich auch miteinander kombinieren lassen: Dazu zählen psychosoziale Unterstützung, Beratung und diverse Formen der Psychotherapie, insbesondere bei Auftreten zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung oder danach im Sinne einer reaktiven depressiven Episode. Der Hauptansatzpunkt der Behandlung der IPS-Depression liegt jedoch in der pharmakologischen Therapie. In der Literatur kommen auch andere somatische Verfahren wie die repetitive Magnetstimulation (rTMS) und die Lichttherapie zur Anwendung. Daraus ergibt sich die Frage der Wirksamkeit antidepressiver Therapieansätze zur Behandlung der Depression bei IPS-Patienten.

**Methodik**

In diese Leitlinie wurden 12 RCTs (Antonini 2006, Barone 2010, Barone 2006, da Silva 2008, Devos 2008, Dobkin 2011b, Menza 2009a, Menza 2009b, Pal 2010, Paus 2007, Richard 2012, Sproesser 2010, Werneck 2009) zur Behandlung der Depression bei IPS-Patienten eingeschlossen, wobei sich zwei Literaturstellen (Menza 2009a, Menza 2009b) auf dieselbe Patientenpopulation beziehen. Daneben liegen eine Metaanalyse (Skapinakis, 2010) und zwei systematische Reviews (Leentjens 2011, Seppi 2011) vor, welche sich mit der Frage der Wirksamkeit antidepressiver Therapieansätze zur Behandlung der Depression bei IPS-Patienten beschäftigen.

Die Metaanalyse (Skapinakis 2010) (1+) schloss insgesamt zehn RCTs ein, welche bis Dezember 2008 publiziert wurden. In der Metaanalyse wurde die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) gegenüber Placebo untersucht (für diese Analyse inkludierte RCTs: (Antonini 2006, Devos 2008, Fregni 2004, Leentjens 2003, Menza 2009a, Wermuth 1998) und

trizyklischen Antidepressiva (TCA) (für diese Analyse inkludierte RCTs: (Devos 2008, Menza 2009a, Rabey 1996). Als Effektgröße wurde das Risiko-Verhältnis des Ansprechens (risk ratio for response, RRR) zwischen zwei Therapiearmen angegeben.

Eines der systematischen Reviews (Seppi 2011) (1++) inkludierte 12 RCTs, welche zwischen Januar 2002 und Dezember 2010 publiziert wurden (Antonini 2006, Avila 2003, Barone 2010, Barone 2006, da Silva 2008, Devos 2008, Fregni 2004, Leentjens 2003, Menza 2009a, Pal 2010, Rektorova 2003, Wermuth 1998), und stellt ein Update eines früheren systematischen Reviews (Goetz 2002) dar, welcher Literaturzitate einschloss, die bis Dezember 2001 veröffentlicht worden waren. Das zweite systematische Review behandelte die Rolle von Dopaminagonisten zur Behandlung des depressiven Syndroms bei IPS (Leentjens 2011) (1-). Da bei einem Großteil der in diesem zweiten systematischen Review eingeschlossenen Studien methodologische Einwände bestehen (i. e. Depression nicht als primärer Endpunkt, offene Studie ohne Kontrollarm, nicht depressive Studienpopulationen), wurde auf diesen systematischen Review bei der Verfassung dieser Leitlinie nicht weiter eingegangen.

Auf eine Studie (Weintraub 2010) wurde dabei nicht eingegangen, da in dieser ein Wirkstoff (i.e. Atomoxetin) überprüft wurde, der zur Behandlung der Depression nicht zugelassen ist.

### **Evidenzangaben**

Die wesentlichen Ergebnisse aus der 2010 publizierten Metaanalyse (Skapinakis 2010) (1+) zeigten zwischen SSRI und sowohl Placebo (RRR zwischen SSRI und Placebo: 1,08, 95%CI 0,75 bis 1,55,  $p=0,67$ ) als auch TCA (RRR zwischen SSRI und TCA: 0,75, 95%CI 0,39 bis 1,42,  $p=0,37$ ) keinen Unterschied in der Behandlung der Depression bei IPS .

Die systematische Übersichtsarbeit (Seppi 2011) (1++) kam zu dem Ergebnis, dass für die Behandlung depressiver Symptome bei IPS-Patienten der Dopaminagonist Pramipexol (drei RCTs vorliegend: (Barone, 2010), 1++; (Barone 2006), 1-; (Rektorova 2003)) wirksam und die TCA Nortriptylin (zwei RCTs vorliegend: (Andersen 1980); (Menza 2009a), 1+) und Desipramin (1 RCT vorliegend: (Devos 2008), 1++) wahrscheinlich wirksam sind.

In der Folge werden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den antidepressiven Therapieansätzen nach Therapieansätzen abgehandelt, wobei die Ergebnisse der einzelnen Studien, welche für diese Leitlinie beurteilt wurden, in Tab. 55 zusammengefasst sind:

*Dopaminagonisten:* Eine RCT zeigte, dass der nicht-ergoline Dopaminagonist Pramipexol dem SSRI Sertralin in der antidepressiven Wirksamkeit überlegen war, wobei diese Studie allerdings keinen Placebo-Arm aufwies. (Barone 2006) (1-) Tatsächlich konnte in einer rezenten Placebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie bei 287 analysierten Patienten (randomisierte Patienten:  $n=296$ ) ein antidepressiver Effekt von Pramipexol gegenüber Placebo anhand des Beck Depression Inventars (BDI) gezeigt werden (Barone 2010) (1++).

*TCA:* Nortriptylin wies in einer 8-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Vergleichsstudie gegenüber Paroxetin einen signifikant besseren antidepressiven Effekt gegenüber Placebo und Paroxetin auf (Menza 2009a) (1+), wobei in der 16-wöchigen, verblindeten Extensionsphase das Auftreten eines Rezidivs signifikant häufiger unter Placebo als unter Nortriptylin und Paroxetin war. (Menza 2009b) (1-) In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Vergleichsstudie des TCA Desipramin und des SSRI Citalopram wiesen sowohl Desipramin als auch

Citalopram gegenüber Placebo einen signifikant besseren antidepressiven Effekt auf, (Devos 2008) (1++) wobei unter Desipramin eine doppelt so hohe Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zu verzeichnen war (insbesondere Mundtrockenheit und Obstipation). Zudem konnte in einer weiteren RCTs ohne Placebo-Arm gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Amitriptylin und Sertralin einen ähnlichen guten antidepressiven Effekt aufweisen. (Antonini 2006) (1-)

*Antidepressiva neuerer Generation (SSRI, Venlafaxin):* Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie des TCA Desipramin und des SSRI Citalopram zeigte, dass sowohl Desipramin als auch Citalopram gegenüber Placebo einen signifikant besseren antidepressiven Effekt aufweisen, (Devos 2008) (1++) wobei Citalopram besser verträglich war. In einer weiteren 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Vergleichsstudie des SSRI Paroxetin und des Serotonin-Norepinephrin Reuptake Inhibitors (SNRI) Venlafaxin (weist ähnliche Effekte wie SSRI auf) wiesen beide aktiven Behandlungsarme gegenüber Placebo einen signifikant besseren antidepressiven Effekt auf (Richard 2012) (1++). Interessanterweise war Paroxetin in einer anderen RCT Placebo in der antidepressiven Wirkung nach acht Wochen nicht überlegen (Menza, 2009a) (1+), wobei in der 16-wöchigen verblindeten Extensionsphase das Auftreten eines Rezidivs signifikant häufiger unter Placebo als unter Paroxetin war. (Menza 2009b) (1-) Letztere Studie beinhaltete zudem noch das TCA Nortriptylin als aktiven Komparator. Zudem konnte in einer weiteren RCT ohne Placebo-Arm gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Amitriptylin und der SSRI Sertralin einen ähnlich guten antidepressiven Effekt aufweisen. (Antonini 2006) (1-)

*Alternative Therapien:* Eine signifikante Reduktion der Depressionswerte konnte mit Omega 3 Fettsäuren gegenüber Placebo in einer 12-wöchigen RCT nachgewiesen werden (da Silva 2008) (1+).

*Andere somatische Verfahren:* Eine Sham-kontrollierte doppelblinde Studie zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) hat signifikante Verbesserungen in den Depressionsskalen an Tag 1 und 30 nach rTMS-Therapie in der Verum-Gruppe nicht aber in der Sham-rTMS-Behandlung gezeigt, (Pal 2010) (1+) wobei diese Studie zahlreiche methodologische Schwächen (fehlender Gruppenvergleich; kein primärer Endpunkt; keine Korrekturen für multiples Testen bei zahlreichen Endpunkten zur Depression) aufwies. Eine weitere kontrollierte, doppelblinde Studie, eingeschlossen in dem oben genannten systematischen Review (Seppi 2011) (1++), zeigte einen ähnlichen antidepressiven Effekt von rTMS und Fluoxetin, wobei diese Studie keinen wahren Placebo-Arm beinhaltete (Fregni 2004) (1+). Zudem wurde Lichttherapie in einer kleinen RCT bei IPS-Patienten angewendet, wobei eine signifikante Verbesserung der Depression in der Lichttherapie-Gruppe, aber nicht in der Placebo-Gruppe beobachtet wurde. Allerdings war eine Depression kein Einschlusskriterium dieser Studie, es blieb zudem unklar wie viele der 36 eingeschlossenen Patienten eine Depression aufwiesen (Paus 2007) (1-).

*Psychotherapie:* In einer RCT über 10 Wochen, konnte in einer kontrollierten Studie ein signifikant besserer antidepressiver Effekt unter kognitiver Verhaltenstherapie gegenüber regelmäßigen klinischen Kontrollvisiten gezeigt werden, wobei die pharmakologische Therapie während der Studie nicht verändert wurde (Dobkin 2011a) (1+). Ebenso konnte in einer weiteren kontrollierten Studie (Sproesser 2010) (1-) eine Besserung sowohl depressiver Symptome als auch von Angstsymptomen unter Psychotherapie dokumentiert werden, wobei bei dieser Studie nicht alle Patienten zum Einschlusszeitpunkt eine Depression aufwiesen und die Endpunkte nicht-verblindet erfasst wurden.



### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die wesentlichen Schlussfolgerungen aus den für diese Leitlinie eingeschlossenen Literaturstellen sind, dass Dopaminagonisten (1++), TCA (1++), Antidepressiva neuerer Generation wie SSRI und Venlafaxin (1++), Omega-3-Fettsäuren (1+), rTMS (1+) und Psychotherapie (1+) zur Behandlung der Depression (inkl. depressiver Symptome) bei Patienten mit IPS wirksam sind, für Lichttherapie (1-) liegt eine unzureichende Evidenz vor.

### Empfehlungen

In der medikamentösen Therapie ist insbesondere auf einen suffizienten Dopaminersatz zu achten. Erst bei optimaler Dopaminersatztherapie, welche auch die Behandlung von motorischen Wirkungsfrequenzen betrifft und trotzdem weiterbestehenden depressiven Symptomen, soll eine weiterführende pharmakologische Therapie durch zusätzliche Gabe von Dopaminagonisten oder Antidepressiva angestrebt werden.

Eine antidepressive Wirksamkeit ist sowohl für Dopaminagonisten (B), TCA (A) als auch für Antidepressiva neuerer Generation (B) wie SSRI und Venlafaxin belegt, wobei TCA das größte Nebenwirkungsrisiko (anticholinerge Nebenwirkungen mit Psychoserisiko) aufweisen und bei Addition von Dopaminagonisten in weiterer Folge das Auftreten von Impulskontrollstörungen als etwaige Nebenwirkung der additiven Dopaminagonisten-Therapie beachtet werden muss.

Auch Omega-3-Fettsäuren (B), rTMS (B) und Psychotherapie (Verhaltenstherapie) (B) scheinen zur Behandlung der Depression (inkl. depressiver Symptome) bei IPS wirksam zu sein.

Zur Behandlung der Depression bei IPS-Patienten durch Lichttherapie kann aufgrund der vorliegenden Studienlage keine Empfehlung abgegeben werden, allerdings kann deren Anwendung als individueller Heilversuch betrachtet werden.

#### Empfehlung 69:

Trizyklische Antidepressiva sollen zur Behandlung der Depression bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**A (1++)**

#### Empfehlung 70:

Antidepressiva neuerer Generation wie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) und Venlafaxin sollten zur Behandlung der Depression bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**B (1++)**

#### Empfehlung 71:

Alternative Therapien wie Omega-3 Fettsäuren können zur Behandlung der Depression bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**0 (1+)**

#### Empfehlung 72:

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation kann zur Behandlung der Depression bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**0 (1+)**

#### Empfehlung 73:

Psychotherapie sollte zur Behandlung der Depression bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**B (1++)**

**Tab. 55** Einzelne Studien zur Behandlung von Depressionen bei IPS.

Studie	Evidenz-level	Intervention	Tagesdosis	Design	Dauer	Patientenzahl (n)	Ergebnisse
(Antonini 2006) <sup>b</sup>	1-	Sertralin vs. Ami-triptylin	Sertralin: 50 mg Amitriptylin: 25 mg	Randomisiert, einfach verblindet (Rater verblindet)	12 Wochen	31	Signifikante Abnahme der HAMD-17 Werte in beiden Gruppen. Signifikante Verbesserung der Lebensqualität (PDQ-39) unter Sertralin, aber nicht unter Amitriptylin. In beiden Gruppen keine Veränderung in der UPDRS III und MMSE. CAVEAT: kein wahrer Placebo-Arm
(Barone 2006) <sup>b</sup>	1-	Prami-pexol vs. Sertralin	Pramipexol: 3 mg Sertralin: 48 mg	Randomisiert, Parallel-Gruppe, Open-Label, einfach verblindet (Rater verblindet)	12 Wochen	67	Signifikante Abnahme der HAM-D Werte innerhalb beider Behandlungs-Gruppen nach 12 Wochen, kein Unterschied zwischen den Gruppen. 61% der Patienten unter Pramipexol und 27% der Patienten unter Sertralin zeigten HAM-D Punktezahlen $\leq 7$ nach 12 Wochen. CAVEAT: kein wahrer Placebo-Arm
(Paus 2007)	1-	Lichttherapie (7.500 lux) vs. Placebo (950 lux)	Täglich 30 min Lichttherapie nach dem Aufstehen für 14 Tage	Randomisiert, kontrolliert	15 Tage	36	Signifikante Verbesserung von Depression (BDI), Tremor, UPDRS I, II, und IV in der Lichttherapie-Gruppe, aber nicht in der Placebo-Gruppe. CAVEAT: Depression war kein Einschlusskriterium.
(da Silva 2008) <sup>b</sup>	1+	Omega 3 Fettsäuren Vs. Placebo	180 mg Eicosapentaen Säure 120 mg Docosahexaen Säure	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert	12 Wochen	31	Signifikante Reduktion der Depressionswerte in der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und CGI mit Omega 3 Fettsäuren. Kein signifikanter Unterschied der BDI Wertung. Ansprechrate von 42% unter Omega 3 Fettsäuren im Vergleich zu 6% unter Placebo.
(Devos 2008)	1++	Despiramin vs. Citalopram vs. Placebo	Despiramin: 75 mg Citalopram: 20 mg	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert	30 Tage	48	Signifikante Verbesserung der MADRS Punktzahl unter Despiramin und Citalopram im Vergleich zu Placebo (primärer Endpunkt). Keine signifikante Verschlechterung der kognitiven und motorischen Symptome, jedoch doppelt so hohe Nebenwirkungsrate unter Despiramin gegenüber den anderen beiden Gruppen.
(Werneck 2009)	1-	Trazodon vs. keine Therapie	Trazodon: 50 mg 2 x tgl.	Randomisiert, Open-label, einfach verblindet (Rater verblindet)	5 Monate	22	Signifikante Verbesserung von Depression (HAM-D) im Trazodon-Arm gegenüber dem Arm ohne Therapie. Signifikante motorische Verbesserung (UPDRS) im Trazodon-Arm gegenüber dem Arm ohne Therapie nur bei den depressiven Patienten. CAVEAT: Depression war kein Einschlusskriterium, kein wahrer Placebo-Arm.

(Menza 2009a) <sup>b</sup> /(Menza 2009b)	1+/ 1-	Nortriptylin vs. Paroxetin CR vs. Placebo	Nortriptylin: 48,5 mg Paroxetin controlled release (CR): 28,4 mg	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert	8 Wochen + 16 Wochen für verblindete Extension (zur Detektion eines Rezidivs d. Depression)	52/ 20	Besserer Effekt von Nortriptylin auf HAMD-17 Werte im Vergleich zu Placebo. Kein signifikanter Unterschied zwischen Paroxetin und Placebo. Höhere Ansprechraten unter Nortriptylin gegenüber Paroxetin und Placebo. Vorteil von Nortriptylin gegenüber Paroxetin und Placebo in der Beeinflussung von Schlaf, Ängstlichkeit und sozialen Funktionen. In der Beobachtungsphase der verblindeten Extension der Studie signifikant häufiger Rezidiv unter Placebo (3 von 5) als unter Paroxetin (0 von 8) und Nortriptylin (1 von 7)
(Barone 2010) <sup>b</sup>	1++	Pramipexol vs. Placebo	0,357–3 mg (2,18 mg)	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert	12 Wochen	287	Signifikante Abnahme der BDI-Punktzahl unter Pramipexol im Vergleich zu Placebo (primärer Endpunkt). Path-Analyse mit diversen Regressionsmodellen zeigt, dass ein direkter anti-depressiver Effekt von Pramipexol für 80%, eine Besserung der motorischen Symptome durch Pramipexol für 20% des Effekts von Pramipexol auf den Hauptzielparameter (Änderung des BDI) in der Studie verantwortlich sind. Signifikanter Vorteil von Pramipexol gegenüber Placebo in den folgenden sekundären Endpunkten: CGI-I; GDS-15; EuroQuol und UPDRS II und III.
(Pal 2010) <sup>b</sup>	1+	rTMS vs. Schein-rTMS	5 Hz über 10 Tage	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert	40 Tage (inklusive der rTMS-Therapie über 10 Tage)	22	Signifikante Verbesserungen in den Depressions-Rating-Skalen an Tag 1 und 30 nach der rTMS-Therapie in der Gruppe der rTMS im Vergleich zur Schein-rTMS (BDI und MADRS).
(Sproesser 2010)	1-	Psychodrama vs. Kein Psychodrama	Alle 15 Tage psychotherapeutische Sitzung à 90 min mit insgesamt 12 Gruppensitzungen	Randomisiert, kontrolliert, einfach verblindet (Rater verblindet)	6 Monate	16	Signifikante Verbesserung von Depression (BDI), Ängstlichkeit (State-Trait-Angst Inventar) und Lebensqualität (Parkinson's Disease and Quality of Life Questionnaire (PDQL)) in der Psychotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. CAVEAT: Depression war kein Einschlusskriterium, kein wahrer Placebo-Arm
(Dobkin 2011a)	1+	Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) vs. Keine CBT	Sitzung alle 7 Tage à 60–75 min über 10 Wochen	Randomisiert, kontrolliert, einfach verblindet (Rater verblindet)	10 Wochen Behandlung mit 4 Wochen Nachbeobachtung	80	Signifikante Abnahme der HAM-D-17 Werte zwischen CBT-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe nach Woche 10. Gleichbleibende Ergebnisse nach Woche 14. CAVEAT: kein wahrer Placebo-Arm

(Richard 2012)	1++	Paroxetin vs. Ven- lafaxin XR vs. Placebo	Paroxetin: 10–40 mg; Venlafaxin XR: 37,5–225 mg	Randomisiert, doppelblind, Pla- cebo-kontrolliert	12 Wochen	115	Signifikante Abnahme der HAM-D Punktzahl unter Paroxetin und Venlafaxin im Vergleich zu Placebo. Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden aktiven Behandlungsgruppen.
----------------	-----	---	--	---	-----------	-----	---

<sup>a</sup> Studien wurden in der Metaanalyse Frieling et al. (Frieling 2007) eingeschlossen

<sup>b</sup> Studien wurden im systematischen Review Seppi et al. (Seppi 2011) eingeschlossen

**Abkürzungen:** BDI: Beck Depression Inventory; HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; GDS-15: geriatric depression scale, MMSE: Mini Mental State Examination, CGI: Clinical Global Impression, UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale, IDS-C: Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician, PDQL: Parkinson's disease and Quality of Life; CBT: Cognitive Behavioral Therapy.

### 2.5.13 Wie effektiv sind atypische antipsychotische Therapien im Vergleich mit Placebo oder einem aktiven Komparator in der Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS (PSYC2)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Klaus Seppi

#### Fragestellung

Psychotische Symptome gehören zu den häufigen neuropsychiatrischen Symptomen des IPS, wobei die Psychose bei IPS einen Oberbegriff für ein klinisches Spektrum von verschiedenen kognitiven und Wahrnehmungsstörungen bezeichnet, insbesondere illusionäre Verkennungen, Halluzinationen meist visueller Natur, Wahnvorstellungen, Verwirrtheit und paranoide Wahrnehmungsverarbeitung. Die Behandlung der Psychose bei IPS basiert auf der sorgfältigen Erfassung von auslösenden Faktoren wie Infekte, Dehydratation sowie einer akribischen Vereinfachung der Polypharmazie inklusive der bestehenden IPS-Medikation. Häufig ist die Gabe atypischer Antipsychotika unerlässlich, wobei die Behandlungsindikation abhängig vom Schweregrad der Psychose ist. Engmaschige klinische Kontrollen (evtl. mit Demenzabklärung) können bei nicht belastenden milden psychotischen Symptomen oder milden, intermittierend auftretenden, visuellen Halluzinationen (meist mit erhaltener Einsicht) angezeigt sein. Bei bestehender Behandlungsindikation, welche sich bei belastenden psychotischen Symptomen, Halluzinose mit gestörter Realitätsprüfung, paranoiden Gedankeninhalten sowie akuten Verwirrheitszuständen ergibt, ist die Gabe atypischer Antipsychotika meist unerlässlich. Daraus ergibt sich die Frage der Wirksamkeit atypischer Antipsychotika zur Therapie bei IPS-Patienten mit Psychose.

#### Methodik

Neben sieben RCTs (Cummings 2014, Fernandez 2009, Meltzer 2010, Merims 2006, Ondo 2005, Rabey 2007, Shotbolt 2009), liegen eine Metaanalyse (Frieling 2007) und ein systematisches Review (Seppi 2011) vor, welche sich mit der Fragestellung der Wirksamkeit von atypischen Antipsychotika zur Therapie bei IPS-Patienten mit Psychose beschäftigen.

Die Metaanalyse (Frieling 2007) 1++ schloss insgesamt sieben RCTs ein, welche bis Februar 2006 publiziert wurden. In der Metaanalyse wurde die Wirksamkeit von Clozapin (für diese Analyse inkludierte RCTs: (Parkinson Study Group 1999, The French Clozapine Parkinson Study Group 1999)), Quetiapin (für diese Analyse inkludierte RCTs: (Ondo 2005b, Rabey 2007) und Olanzapin gegenüber Placebo (für diese Analyse inkludierte RCTs: zwei in einer Publikation zusammengefasste RCTs (Breier 2002) sowie von Clozapin gegenüber Quetiapin (für diese Analyse inkludierte RCTs: (Merims 2006, Morgante 2004) analysiert. Als Effektgröße wurde die gewichtete mittlere Differenz (WMD, weighted mean difference) zwischen zwei Therapiearmen angegeben.

Das systematische Review (Seppi 2011) (1++) schloss neun RCTs ein, welche zwischen Januar 2002 und Dezember 2010 in acht Literaturstellen (Breier 2002, Fernandez 2009, Merims 2006, Morgante 2004, Ondo 2002, Ondo 2005b, Rabey 2007, Shotbolt 2009) publiziert wurden, und stellte ein Update eines früheren systematischen Reviews (Goetz 2002) dar, welcher Literaturzitate einschloss, welche bis Dezember 2001 veröffentlicht worden waren.

Einzelne Studien, welche für diese Leitlinie beurteilt wurden, sind in Tab. 56 zusammengefasst. Auf zwei Studien (Cummings 2014, Meltzer 2010) wurde dabei nicht eingegangen, da in diesen ein neuer Wirkstoff (i.e. Pimavanserin) überprüft wurde, der noch nicht zugelassen ist.

### Evidenzangaben

Die wesentlichen Ergebnisse aus der 2007 publizierten Metaanalyse (Frieling 2007) (1++) zeigten, dass Clozapin gegenüber Placebo zur Behandlung der Psychose bei IPS wirksam ist (WMD des CGI zwischen Clozapin und Placebo: -1,20, 95%CI -1,24 bis -0,97) ohne eine Verschlechterung der motorischen Funktionen (WMD der totalen UPDRS zwischen Clozapin und Placebo: -2,39, 95%CI -3,58 bis -1,20). Eine antipsychotische Wirksamkeit von Olanzapin gegenüber Placebo konnte in dieser Metaanalyse nicht nachgewiesen werden (WMD des CGI zwischen Olanzapin und Placebo 0,13, 95%CI: -0,27 bis 0,53), wobei Olanzapin in der Metaanalyse mit signifikanten motorischen Verschlechterungen (WMD der totalen UPDRS zwischen Olanzapin und Placebo 0,59, 95%CI: 0,40 bis 0,78) assoziiert war. Die antipsychotische Wirksamkeit von Quetiapin war in dieser Metaanalyse der von Clozapin nicht unterlegen (WMD des CGI zwischen Clozapin und Quetiapin: -0,20, 95%CI: -0,57 bis 0,17), wobei kein Unterschied in der motorischen Funktion zwischen Clozapin und Quetiapin gefunden wurde (WMD der motorischen UPDRS zwischen Clozapin und Quetiapin 2,70, 95%CI: -3,58 bis 8,98). Hierbei ist einschränkend zu vermerken, dass bei beiden in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Merims 2006, Morgante 2004) zum Vergleich der antipsychotischen Wirksamkeit von Quetiapin und Clozapin, die Medikation unverblindet verabreicht wurde und nur der Prüfer verblindet war. Eine Auswertung zum Vergleich der antipsychotischen Wirksamkeit von Quetiapin und Placebo wurde in der Metaanalyse nicht angegeben, da die Daten in beiden in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Ondo 2005b, Rabey 2007) zum Vergleich der antipsychotischen Wirksamkeit von Quetiapin gegenüber Placebo nicht vorlagen. Allerdings wurde vermerkt, dass beide Studien eine Überlegenheit von Quetiapin gegenüber Placebo nicht belegen konnten.

Das systematische Review (Seppi 2011) (1++) kam zu einem ähnlichen Ergebnis, dass nur Clozapin zur Behandlung der Psychose bei IPS wirksam ist. Für Quetiapin liegt eine unzureichende Evidenz vor, während Olanzapin wahrscheinlich unwirksam ist und ein inakzeptables Risiko der motorischen Verschlechterung aufweist. Daneben haben offene Studien zur antipsychotischen Wirksamkeit bei der Parkinson-Psychose mit den atypischen Antipsychotica Risperidon, Ziprasidon und Aripiprazol regelmäßig motorische Verschlechterungen bei Patienten mit IPS beschrieben (Poewe 2008).

Zur Wirksamkeit von Clozapin gegenüber Placebo wurden keine neuen Studien veröffentlicht. Auch wenn eine RCT zeigte, dass die antipsychotische Wirksamkeit von Quetiapin der von Clozapin nicht unterlegen war (Merims 2006) (1+) konnte in drei randomisierten, placebo-kontrollierten Studien (Ondo 2005b, Rabey 2007, Shotbolt 2009) (alle 1+) eine Überlegenheit von Quetiapin gegenüber Placebo nicht belegt werden. In einer kleineren doppelblinden RCT (Fernandez 2009) (1-), bei welcher die Wirkung von Quetiapin auf die REM-Schlaf-Architektur bei Patienten mit IPS und Psychose gegenüber Placebo untersucht wurde, fand sich eine signifikante antipsychotische Wirkung von Quetiapin gegenüber Placebo in einigen Endpunkten. Die Ergebnisse der einzelnen Studien, welche für diese Leitlinie beurteilt wurden, sind in Tab. 56 zusammengefasst.

Daneben haben mehrere offene Studien eine antipsychotische Wirksamkeit von Rivastigmin, Donepezil oder Galantamin sowohl bei dementen als auch nicht dementen Patienten mit IPS gezeigt (Poewe 2008). Außerdem fand eine post-hoc-Analyse einer großen Placebo-kontrollierten Studie von

Rivastigmin bei Patienten mit IPS und Demenz eine Verbesserung von Halluzinationen unter Rivastigmin bei dieser Patientenpopulation (Burn 2006).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Die wesentliche Schlussfolgerung aus den für diese Leitlinie eingeschlossenen Literaturstellen ist, dass nur Clozapin zur Behandlung der Psychose bei IPS wirksam ist (1++). Für Quetiapin liegt eine unzureichende Evidenz vor, während Olanzapin unwirksam ist (1++) und ein inakzeptables Risiko der motorischen Verschlechterung aufweist.

Auslösende Faktoren wie Infekte und Dehydratation, vor allem bei älteren Patienten, sind zu korrigieren.

Eine Polypharmazie aus mehreren zentral wirksamen Medikamenten, wie sie in der IPS-Therapie häufig besteht, ist hinsichtlich des Auftretens psychotischer Symptome als wesentlicher Risikofaktor anzusehen. Hierbei ist darauf zu achten, dass im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung der IPS-Symptome die am schwächsten wirksamen Medikamente mit gleichzeitig psychotoxischer Potenz als erstes ausgeschlichen werden.

Engmaschige klinische Kontrollen können bei nicht belastenden milden psychotischen Symptomen oder milden, intermittierend auftretenden, visuellen Halluzinationen (meist mit erhaltener Einsicht) angezeigt sein, ohne dass es zum Einsatz von Antipsychotika kommen muss.

Um eine untragbare Verschlechterung der IPS-Symptome durch Dosisreduktion der IPS-Medikation zu vermeiden, kann der Einsatz von atypischen Antipsychotika gerechtfertigt sein.

Clozapin ist die einzige Substanz deren Effektivität ohne Verschlechterung der motorischen Symptomatik in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien belegt wurde, (A) wobei einschränkend auf die regelmäßige obligatorische Kontrolle von Blutbild und Differenzialblutbild wegen des lebensbedrohlichen Agranulozytose-Risikos unter Clozapin hingewiesen werden muss.

Wegen der Restriktionen beim Einsatz von Clozapin (vor allem Agranulozytoserisiko) kann Quetiapin als Alternative eingesetzt werden, wobei zur Wirksamkeit von Quetiapin bei der IPS-Psychose divergente Daten aus Placebo-kontrollierten und Clozapin-kontrollierten Studien existieren.

Klassische Neuroleptika und beinahe alle atypischen Neuroleptika (bis auf Quetiapin und Clozapin) sollten in der Behandlung der IPS-Psychose wegen des Risikos der motorischen Verschlechterung nicht zum Einsatz kommen.

Bei Patienten mit IPS-Psychose und einer begleitenden Demenz stellen Cholinesterasehemmer eine Alternative dar.

**Empfehlung 74:**

Clozapin soll zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**A (1++)**

**Empfehlung 75:**

Quetiapin kann zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS genutzt werden.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 76:**

Olanzapin soll zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS nicht genutzt werden.

**A (1++)**

**Empfehlung 77:**

Bei Patienten mit IPS-Psychose und einer begleitenden Demenz stellen Cholinesterasehemmer eine Alternative dar.

**Expertenkonsens**



**Tab. 56** Einzelne Studien zu antipsychotischen Behandlung bei IPS.

Studie	Evi- denz- level	Inter- vention	Dosierung (Mittelwert oder Spann- breite)	Design	Dauer	Patienten- zahl (n)	Ergebnisse
(Ondo 2005b) <sup>a,b</sup>	1+	Quetiapin vs. Placebo	169,1 mg (75–200 mg)	Randomisiert, doppel-blind, Parallel- Gruppe	12 Wochen	31	Kein signifikanter Unterschied in den Psychose Bewertungs- Skalen (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und Baylor PD Hallucination Questionnaire) zwischen Quetiapin und Placebo nach 12 Wochen. Keine Evidenz einer motorischen Verschlechterung in der UPDRS.
(Merims 2006) <sup>b</sup>	1+	Quetiapin vs. Clozapin	Quetiapin: 91 mg (25–150 mg)  Clozapin: 13 mg (6,25–50 mg)	Randomisiert, Prüfer- verblindet, Parallel- Gruppe	22 Wochen	27	Kein signifikanter Unterschied zwischen Clozapin und Quetiapin in den Psychose-beurteilenden Messungen (CGI, Häufigkeit und Schweregrad der Halluzinationen, sowie Schweregrad der Verkennungen laut Neuropsychiatric Inventory (NPI)). Signifikante Reduktion der Häufigkeit von illusionären Verkennungen zugunsten von Clozapin gemessen durch den NPI. Signifikante Verbesserung in den meisten Psychose-Skalen in beiden Behandlungs-Gruppen. Keine Verschlechterung der motorischen Symptome in beiden Gruppen.
(Rabey 2007) <sup>a,b</sup>	1+	Quetiapin vs. Placebo	123,3 mg	Randomisiert, doppel-blind, Parallel- Gruppe	12 Wochen	58	Kein signifikanter Unterschied in den Psychose Bewertungs- Skalen (BPRS und CGI) innerhalb und zwischen den Gruppen. Keine Evidenz einer motorischen Verschlechterung in der UPDRS. Abbruch-Rate von 45% aufgrund der Dosierungs-Richtlinien des Protokolls.

(Fernandez 2009) <sup>b</sup>	1-	Quetiapin vs. Placebo	58,3 mg (25–100 mg)	Randomisiert, doppel-blind, Parallel-Gruppe	4 Wochen	16	Kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (Veränderung der REM-Schlaf-Architektur in der Polysomnographie). Signifikante Verbesserung einiger Psychoseendpunkte (CGI; Halluzinationen-item des BPRS) unter Quetiapin vs. Placebo; kein Effekt auf BPRS.
(Shotbolt 2009) <sup>b</sup>	1-	Quetiapin vs. Placebo	72,7±26,1 mg	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert	12 Wochen	24	Die Zeit bis zum Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit (primärer Endpunkt) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Quetiapin und Placebo. Keine signifikanten Unterschiede in den sekundäre Endpunkten (Baylor PD hallucination scale, UPDRS, NPI, und BPRS) in Woche 6.

<sup>a</sup> Studien wurden in der Metaanalyse Frieling et al. (Frieling 2007) eingeschlossen

<sup>b</sup> Studien wurden im systematischen Review Seppi et al. (Seppi 2011) eingeschlossen

**Abkürzungen:** CGI: Clinical Global Impression Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; NPI: Neuro-Psychiatric Inventory; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

#### **2.5.14 Wie effektiv ist die „kognitive Enhancement-Therapie“ bei der Demenz bei IPS und bei der Demenz vom Lewy-Körpertyp (PSYC3)?**

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Jörg B. Schulz

##### **Fragestellung**

Das IPS ist häufig assoziiert mit abnehmender kognitiver Funktion. Die Defizite betreffen besonders visuell-räumliche Funktionen, die Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen. Zu diesen zählen das Arbeitsgedächtnis, mentale Flexibilität und die Fähigkeit Antworten und Reaktionen zu initiieren oder zu unterdrücken. Im Krankheitsverlauf erreichen 48% bis 80% der IPS-Patienten das Stadium einer Demenz (Parkinson's Disease Dementia, PDD). Zusätzlich zur Abnahme kognitiver Funktionen sind die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt und es treten eine Reihe neuropsychiatrischer Symptome auf. Die Demenz hat Auswirkungen auf die Lebensqualität der IPS-Patienten und auf die ihrer Angehörigen. Typischerweise entwickelt sich die Demenz mehr als ein Jahr nach dem Auftreten erster motorischer Symptome (IPS mit Demenz). Eine Demenz, die bereits vor den motorischen Symptomen oder innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der motorischen Symptome beginnt, wird als Demenz mit Lewy Körpern (DLB) bezeichnet. Vermutlich handelt es sich bei beiden Erkrankungen um ein Kontinuum und nicht um spezifische Erkrankungsentitäten.

Eine Demenz bei IPS kann auch aus anderen, z.T. behandelbaren Gründen auftreten. Zu diesen Ursachen zählen eine vaskuläre Enzephalopathie, eine zusätzlich auftretende Alzheimer-Krankheit, eine urämische oder hepatische Enzephalopathie und eine Depression.

Es soll zur Frage Stellung genommen werden, ob die medikamentöse Therapie zur Verbesserung kognitiver Symptome bei IPS mit Demenz (PDD) effektiv ist.

##### **Methodik**

Es wurden acht Studien identifiziert (Aarsland 2009, Aarsland 2002, Dubois 2012, Emre 2004, Emre 2010, Leroi 2004, Leroi 2009, Ravina 2005), die mit einem RCT-Design das Ansprechen kognitiver Symptome unter einer Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer oder Memantine untersuchten. Ferner wurden ein Cochrane-Review (Rolinski 2012) und eine Metaanalyse (Seppi 2011) berücksichtigt. Studien ohne Placebo behandelte Kontrollgruppe, ohne Randomisierung oder Verblindung wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wenig fanden Studien Berücksichtigung, die andere neuropsychiatrische Symptome, z.B. Halluzinationen zum Gegenstand hatten, oder in der Indikation DLB (McKeith 2000, Mori 2012) durchgeführt wurden.

##### **Evidenzangaben**

Eine RCT untersuchte den Effekt von Rivastigmin auf die Demenz bei IPS (Emre 2004). Die Studie erfüllt aufgrund ihres Designs, der Zahl eingeschlossener Patienten und ihres Berichtes höchste Evidenzkriterien (1++). Rivastigmin wurde dreimal am Tag in Tablettenform verabreicht und in Abhängigkeit von der Verträglichkeit in 1,5 mg Schritten auf 3 bis 12 mg Tagesdosis eskaliert. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Rivastigmin- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Die mittlere, erreichte Dosis betrug 8,6 mg Rivastigmin pro Tag am Ende der Eskalationsphase und blieb während der Erhaltungsphase stabil. Am Ende der Studie erhielten 55% der Patienten 9 bis 12 mg Rivastigmin pro Tag, 23% der Patienten erhielten mindestens 3 mg aber weniger als 6 mg Rivastigmin am Tag. Nach 24 Wochen zeigten sich unter Rivastigmin-Behandlung signifikant positive Effekte auf die beiden

primären Endpunkte, den kognitiven Untertest des *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) und den *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change* (ADCS-CGIC). Ferner wurden signifikant positive Effekte auf alle sekundären Studienendpunkte erhoben. Dazu zählten die Scores für *ADCS-Activity of Daily Living* (ADL), *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)-10, *Mini MMSE*, *Cognitive Drug Research (CDR) Power of Attention Test*, die verbale Wortflüssigkeit und den *Ten Point Clock-Drawing Test*. Signifikant häufiger auftretende Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Tremor.

Insgesamt vier RCTs untersuchten die Effekte von Donepezil. Dabei handelt es sich um zwei cross-over-RCTs (Aarsland 2002, Ravina 2005) und zwei Parallelgruppen, Placebo-kontrollierte RCTs (Dubois 2012, Leroi 2004). Nur die Studie von Dubois und Kollegen (Dubois 2012) erreicht höchste Evidenzstärke (1++), während die anderen drei Studien aufgrund des Studiendesigns, der Zahl eingeschlossener Patienten und des Studienberichts dieses Niveau nicht erreichen.

Dubois und Kollegen (Dubois 2012) randomisierten 550 IPS-Patienten mit Demenz im Verhältnis 1:1:1 in einen Behandlungsarm mit 5 mg Donepezil pro Tag, 10 mg Donepezil pro Tag oder Placebo. Nach 24-wöchiger Behandlung waren die ADAS-cog und der *Clinician's Interview-Based Impression of Change plus* (CIBIC+) primäre Endpunkte. Als sekundäre Endpunkte wurden Tests bzw. Erhebungen für exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens, Sicherheit und Tolerabilität durchgeführt. Nach 24 Wochen waren die Unterschiede in der ITT Population für ADAS-cog nicht signifikant unterschiedlich, während der CIBIC+ in der Gruppe mit 10 mg (aber nicht 5 mg) Donepezil pro Tag signifikant positive Effekte zeigte. Dabei zeigten sich ausschließlich für die ADAS-cog Analyse signifikante Ländereffekte der Rekrutierungszentren, so dass diese, wie vorselektiert, als Co-Faktor für die ADAS-cog Analyse, aber nicht für die statistische Auswertung der anderen Endpunkte berücksichtigt wurden. Dabei wurde für die sehr unterschiedliche Rekrutierungszahl in den 13 teilnehmenden Ländern adjustiert. Wurden die Ländereffekte von der statistischen ADAS-cog Analyse ausgeschlossen, zeigten sich sowohl für die Gabe von 5 mg und 10 mg Donepezil pro Tag signifikante positive Effekte. Im MMSE zeigten sich signifikante, dosisabhängige Effekte der Donepezil Medikation, ebenso im *Brief Test of Attention* und der *Delis-Kaplan Executive Functions System* Wortflüssigkeit, allerdings nicht im NPI.

Für die Behandlung der Demenz bei IPS mit Galantamin wurden keine Studien mit hinreichender Studienqualität identifiziert.

Eine Meta-Analyse der Movement Disorder Society (Seppi 2011) (1++) kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung kognitiver Symptome bei IPS mit Rivastigmin aufgrund der Studie von Emre und Kollegen (Emre 2004) als effizient einzustufen ist und empfohlen werden kann, während die Datenlage für die anderen Acetylcholinesterase-Inhibitoren unzureichend sei. Allerdings stand die Arbeit von Dubois und Kollegen (Dubois 2012) (1++) zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung. Die Datenlage für Memantine sei widersprüchlich und daher die Evidenz für eine Wirksamkeit von Memantine für die Behandlung kognitiver Symptome bei IPS nicht hinreichend.

Ein Cochrane-Review (Rolinski 2012) (1++) befasste sich mit den Effekten der Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei IPS mit Demenz in einer gepoolten Analyse von vier RCTs (Aarsland 2002, Dubois 2012, Emre 2004, Ravina 2005). Substanz-spezifisch wurden nur die jeweiligen Nebenwirkungsspektren der einzelnen Acetylcholinesterase-Inhibitoren aufgeführt. Ferner wurde eine Studie zur

kognitiven Beeinträchtigung bei IPS (mit und ohne Demenz) (Leroi 2004) und eine Studie zur DLB (McKeith 2000) eingeschlossen. Zur Analyse der globalen Beeinträchtigung (ADCS-CGIC) wurden drei Studien mit 360 Acetylcholinesterase-Inhibitor-behandelten vs. 196 Placebo-behandelten Patienten analysiert (Aarsland 2002, Emre 2004, Ravina 2005) und signifikante positive Effekte der Acetylcholinesterase-Inhibitoren bestätigt, wenn auch mit hoher Heterogenität. In einer gepoolten Analyse von MMSE und ADAS-cog Daten von 809 Acetylcholinesterase-Inhibitor-behandelten und 440 Placebo-behandelten PDD- und DLB-Patienten zeigten sich signifikante positive Effekte, die auch bei getrennter Analyse für Rivastigmin und Donepezil fortbestanden. Der Einfluss der Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf neuropsychiatrische Symptome wurde in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Skalen gemessen, war insgesamt weniger robust als die kognitiven Effekte und nur für Rivastigmin und nicht Donepezil signifikant.

Die Cochrane-Metaanalyse (Rolinski 2012) fasste auch die Nebenwirkungen der Acetylcholinesterase-Inhibitoren zusammen. Sowohl die Gesamtzahl der Studienabbrüche als auch die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen waren unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren deutlich erhöht (odds ratio (OR) 1,94 bzw. 2,12). In der Placebo-Gruppe wurden signifikant weniger Nebenwirkungen registriert (OR 1,64). Unerwünschte Nebenwirkungen waren häufiger unter Rivastigmin-Therapie (OR 2,28 gegenüber Placebo) verglichen mit einer Donepezil-Medikation (OR 1,24 gegenüber Placebo).

Zwar wurden mehr IPS-Symptome während der Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern als bei Placebo-behandelten Patienten dokumentiert (OR 1,88), dieses hatte aber keinen Einfluss auf die motorischen oder gesamten UPDRS-Werte. Besonders Tremor wurde in den Behandlungsgruppen vermehrt dokumentiert (OR 2,71), aber nicht Stürze (OR 1,29). In der Behandlungsgruppe traten Todesfälle signifikant seltener (OR 0,28) als in der Placebo-Gruppe auf.

Die Effekte von Memantine auf die Demenzsymptome bei IPS wurden in drei RCTs untersucht. Zwei der RCTs (Aarsland 2009, Emre 2010) (1++) erfüllen höchste Evidenzkriterien, während eine weitere Studie aufgrund niedriger Fallzahlen dieses Evidenzniveau nicht erreichte, sondern im Wesentlichen der Untersuchung von Sicherheit und Tolerabilität diente (Leroi 2009) (1+). In der Studie von Aarsland und Kollegen (Aarsland 2009) wurden 72 Patienten mit IPS und Demenz oder Demenz mit Lewy Körpern für 24 Wochen mit Memantine (n=34) oder Placebo (n=38) behandelt. Der primäre Endpunkt war der *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C). Zu den sekundären Endpunkten zählten der MMSE, *A Quick Test of Cognitive Speed* (AQT), NPI, *Disability Assessment for Dementia* und der modifizierte motorische Untertest des UPDRS. Nach 24 Wochen zeigten die Memantine-behandelten Patienten signifikant bessere CGI-C Werte als die Placebo-behandelten Patienten. In einer deskriptiven Subgruppen Analyse waren die Unterschiede für die PDD Patienten deutlicher als für DLB Patienten, ohne dass eine statistische Absicherung dieser Aussage erfolgte. Abgesehen von einer erhöhten Geschwindigkeit im AQT Aufmerksamkeitstest in der mit Memantine behandelten Gruppe zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In der Studie von Emre und Kollegen (Emre 2010) (1++) wurden insgesamt 199 Patienten mit PDD (n=121) und DLB (n=78) randomisiert und mit Placebo oder 20 mg Memantine pro Tag behandelt. Die Studie hatte keine prädefinierten primären Endpunkte und korrigierte nicht für multiple Testungen. Zu den Analyseparametern zählten der ADCS-CGIC, die ADCS Alltagsaktivitäten, das *Zarit Burden Interview* zur Erfassung der Belastung der Pflegenden und ein NPI bestehend aus 12 Parametern. Ferner

wurden 16 unterschiedliche kognitive Tests zur Erfassung von fünf kognitiven Domänen durchgeführt. Im ADCS-CGIC zeigte die Gruppe aller mit Memantine behandelten Patienten nach 12 Wochen eine signifikante Verbesserung gegenüber der mit Placebo behandelten Gruppe. In der Subgruppenanalyse waren die Unterschiede für die PDD Patienten aber nicht für die DLB-Patienten signifikant. Nach 24 Wochen fanden sich die signifikanten Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe der behandelten Patienten und der Placebo-behandelten Kontrollgruppe nicht mehr. In der Subgruppenanalyse zeigten sich im Vergleich zu Placebo jetzt signifikante positive Effekte von Memantine bei DLB-Patienten, aber nicht mehr bei PDD-Patienten. In ähnlicher Weise waren die Unterschiede im NPI für die Gesamtgruppe der Memantine-behandelten Patienten zwar nach 12 Wochen, aber nicht mehr nach 24 Wochen signifikant unterschiedlich. Die Aktivitäten des täglichen Lebens waren zwischen der Memantine- und Placebo-behandelten Patientengruppe zu keinem Zeitpunkt unterschiedlich.

**Tab. 57** Zusammenfassung der Studien mit höchster (1++) Evidenz zur Behandlung von Demenz bei IPS.

Studie	Dauer	N	ADAS-cog Score	MMSE	ADCS-CGIC score	CIBIC+	ADCS-ADL score	NPI-score	Evidenzgrad
(Emre 2004)	24 Wochen	Rivastigmin=362 Placebo=179	-2,90* d=0,37	1,0* d=0,27	-0,5* d=0,24		2,5* d=0,22	-2,15* d=0,21	1++
(Dubois 2012)	24 Wochen	5 mg Donepezil=195 10 mg Donepezil=182 Placebo=173	-1,45 n.s. d=0,36 -1,45, n.s. d=0,49	1,44*+ 1,66*+		-0,2 d=0,16 -0,3* d=0,24		n.s. n.s.	1++
(Emre 2010)	24 Wochen	Memantine=98 (DLB=34, PDD=62) Placebo=101 (DLB=41, PDD=58)			Gesamt: n.s. PDD: n.s. DLB: -0,6*		n.s.	Gesamt: n.s. PDD: n.s. DLB: -4,3*	1++
(Aarsland 2009)	24 Wochen	PDD und DLB Memantine=34 Placebo=38		1,9 d=0,36	-0,7* d=0,52			-0,1	1++

ADCS, Alzheimer's Disease Cooperative Study; CIBIC, Clinician's Interview-Based Impression of Change; CGIC, Clinical Global Impression of Change; NPI, neuropsychiatric inventory; \*p<0,05; d = Effektstärke.

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Nur insgesamt vier RCTs adressierten die Frage einer medikamentösen Therapie zur Behandlung der kognitiven Symptome bei IPS-Patienten mit Demenz mit höchsten Evidenzkriterien (1++). Zwei RCTs untersuchten Acetylcholinesterase-Inhibitoren und zwei RCTs die Wirkung von Memantine. Nur in die beiden RCTs zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren wurden ausschließlich Patienten mit PDD eingeschlossen, während sowohl in den Cochrane Analysen zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren also auch in beiden RCTs mit Memantine zusätzlich Patienten mit einer DLB Berücksichtigung fanden. Zwar ist es die gängige Meinung, dass die zugrundeliegende Neuropathologie beider Erkrankungen sich sehr ähnelt oder gar identisch ist, das klinische Bild der Erkrankungen, die kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome und der Verlauf der Erkrankung unterscheiden sich jedoch und haben daher zur Beschreibung von zwei klinischen Krankungsentitäten geführt, die es nicht zulassen, ohne Studienevidenz die Erkenntnisse der einen auf die andere Erkrankung zu übertragen. In dieser Leitlinie wird ausschließlich über die Evidenz zur Behandlung der PDD nicht aber der DLB Stellung genommen.

Die Datenlage für Rivastigmin zur Behandlung der kognitiven Symptome bei PDD erscheint ausreichend. Zwar liegt nur eine RCT mit hohen Evidenzkriterien vor, diese zeigte jedoch positive Effekte auf die beiden primären Endpunkte, bestehend aus einer globalen Einschätzung und einer anerkannten Studienskala zur Einschätzung der Kognition. Ferner waren alle sekundären Endpunkte ebenfalls positiv, einschließlich Skalen zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens und neuropsychiatrischer Symptome. Die Rekrutierungszahl (n=541) ist die höchste aller untersuchten Studien. Die Effektstärken lagen zwischen 0,21 und 0,37 und sind damit gering bis mäßig ausgeprägt. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass die Studie mit oralem Rivastigmin durchgeführt wurde, das – wie auch in der Studie dokumentiert – häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und Tremor führt. Dies führt wiederum dazu, dass viele Patienten im Alltag mit dem Rivastigmin-Pflasterpräparat behandelt werden, das – vermutlich aufgrund der kontinuierlichen Abgabe und der damit verbundenen Vermeidung von Konzentrationsspitzen – deutlich besser als die orale Applikationsform vertragen wird. Studien wurden mit dem Rivastigmin-Pflaster allerdings nur für die Indikation leichte bis mittelschwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit durchgeführt, so dass die Behandlung der PDD mit dem Rivastigmin-Pflaster letztlich einen off-label Gebrauch des Medikaments darstellt.

Die Empfehlung zur Behandlung kognitiver Symptome bei PDD mit Donepezil ist eingeschränkt. Zwar wurden in einer Dosierung von 10 mg pro Tag für einen primären Endpunkt positive globale Effekte attestiert, aber es wurde trotz hoher Effektstärken eine Signifikanz für kognitive Testleistungen (co-primärer Endpunkt) nach Berücksichtigung präspezifizierter Zentrums-/Ländereffekte verpasst. Ferner fehlten Effekte auf die neuropsychiatrische Testbatterie. Allerdings wurden unter Donepezil deutlich weniger unerwünschte Nebenwirkungen als unter oraler Rivastigminbehandlung registriert.

Eine Metaanalyse zu den Effekten der Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Rolinski 2012) kam zu dem Schluss, dass ihre Anwendung bei PDD zu empfehlen ist, da sie einen positiven Einfluss auf die globale Beurteilung, kognitive Funktion, Verhaltenssymptome und die Aktivitäten des täglichen Lebens haben. Die in der Metaanalyse vorgenommene Zusammenfassung aller Studien mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und die Verallgemeinerung dieser Aussage für alle Acetylcholinesterase-Inhibitoren sind aufgrund der Studienlage nicht gerechtfertigt.



Die Datenlage für die Anwendung von Memantine ist uneinheitlich. In beiden RCTs (Aarsland 2009, Emre 2010) wurden nicht nur Patienten mit PDD, sondern auch Patienten mit DLB eingeschlossen. Während in der Studie von Emre und Kollegen (Emre 2010) neben der Gesamtanalyse aller behandelten Patienten eine zusätzliche statistische Analyse beider Subgruppen erfolgte, berichten Aarsland und Kollegen (Aarsland 2009) für die Subgruppenanalyse nur deskriptive Daten, aber keine statistischen Gruppenvergleiche. Ein signifikanter Unterschied wurde nach 24-wöchiger Behandlung mit Memantine für die aus PDD- und DLB-Patienten bestehende Gesamtgruppe u.a. für die globale Einschätzung, dem primären Endpunkt, mit einer als mäßig einzustufenden Effektstärke von 0,52 angegeben. Der gleiche Parameter war in der Studie von Emre und Kollegen (Emre 2010) in der aus PDD- und DLB-Patienten bestehenden Patientenkohorte zwar nach 12-wöchiger, aber nicht 24-wöchiger Behandlungsdauer signifikant unterschiedlich. In der Subgruppenanalyse profitierten nur noch die DLB-Patienten. In dieser Studie wurde prospektiv nicht festgelegt, welche Analyse als primärer Endpunkt verwendet werden sollte.

### Empfehlung

Derzeit wird für die medikamentöse Therapie kognitiver Symptome eine Behandlung mit Rivastigmin oder Donepezil empfohlen. Die Empfehlung für Rivastigmin gilt – wie in der entscheidenden Studie verwendet – für die orale Applikationsform. Für die (nebenwirkungsärmere) transdermale Applikationsform liegen keine Studienergebnisse vor. Donepezil zeigte weniger häufig Nebenwirkungen, war aber nur in einer Dosis von 10 mg/Tag in einem von zwei primären Endpunkten effektiv. Für die Verwendung anderer Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder Memantine besteht in dieser Indikation keine ausreichende Evidenz.

#### Empfehlung 78:

Rivastigmin sollte bei der Behandlung kognitiver Symptome von Patienten mit Parkinson's Disease Dementia (PDD) genutzt werden.

**B (1++)**

#### Empfehlung 79:

Donepezil kann bei der Behandlung kognitiver Symptome von Patienten mit PDD genutzt werden. Dabei handelt es sich um einen „off-label-use“. <sup>11</sup>

**0 (1++)**

<sup>11</sup> **Bitte beachten:** Für die Empfehlung müssen die „off-label-use“-Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Profil
- fehlende Alternativen – Heilversuch

Ein „off-label-use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Der Patient ist auf den Umstand des „off-label-use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

### 2.5.15 Wie wirksam sind verhaltenstherapeutische Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Symptomen bei der IPS (PSYC4)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Erich Kasten

#### **Fragestellung**

IPS-Patienten leiden nicht nur unter typischen Bewegungsstörungen. Infolge der hirnrorganischen Veränderungen kann es auch zu psychischen Veränderungen kommen. Darüber hinaus pflropfen sich psychische Störungen auch sekundär-reaktiv auf diese chronische Erkrankung auf. So wies z.B. Emery (Emery 2013) darauf hin, dass die Erkrankung den Patienten nicht nur seiner sozialen Rollen, sondern auch der eigenen Identität berauben kann. Stimmungsveränderungen hängen zum Teil mit dem ON-OFF-Phänomen zusammen und treten verstärkt in der immobilen OFF-Phase auf, da es hier fast immer zu Gefühlen der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit kommt. Hierbei kann auch die Veränderung des Dopaminspiegels als Teil des mesolimbischen Belohnungssystems im Gehirn eine Rolle spielen (Cole 2005). Auch das intensive Gefühl von Traurigkeit, das bei Bewegungsunfähigkeit („motor freezing“) auftritt, ist durch neurochemische Veränderungen verursacht. Ein weiterer Problem-bereich sind Störungen der Impulskontrolle, die bei IPS-Betroffenen deutlich häufiger auftreten und z.B. zur Spielsucht führen.

Da die Störung offenkundig von anderen gesehen werden kann, kommt es auch zu Gefühlen der Scham. Viele Betroffene meiden daher die Öffentlichkeit und ziehen sich von sozialen Kontakten zurück. Zu erhöhter Ängstlichkeit kommt es insbesondere bei Patienten, die infolge des Parkinsonismus oft stürzen. Als häufigste psychische Störung wird eine erhöhte Depression dieser Patientengruppe in der Literatur beschrieben. Nach den Recherchen von Cole und Vaughan (Cole 2005) ist Depression eher beim Akinese-Rigor- als beim Tremor-dominanten Typus ausgeprägt. Hinsichtlich der Prävalenzschätzung der Depression kann auf die Ausarbeitung PSYC1 dieser Leitlinie verwiesen werden. Seppi beschreibt hier, dass die in der Literatur vorliegenden Prävalenzschätzungen der Depression bei der IPS-Erkrankung je nach Patientenpopulation und diagnostischen Kriterien zwischen 7% und 76% variieren, wobei die Prävalenz bei durchschnittlich 40% liegen dürfte. Seppi verweist bereits darauf, dass es unterschiedliche Therapieansätze gibt, unter denen Psychotherapie ein Baustein ist.

Aus diesen Befunden ergibt sich die Fragestellung nach der Wirksamkeit psychotherapeutischer Intervention bei IPS-Patienten.

#### **Methodik und Evidenzangaben**

Ein Großteil der gefundenen Arbeiten zielte auf die testpsychologische Erfassung von Defiziten ab, ohne eine Therapie zu berücksichtigen. Aus über 500 Treffern konnten dann im ersten Schritt 31 relevant erscheinende Arbeiten ausgefiltert werden, drei davon erwiesen sich jedoch nicht als schwerpunktmäßig psychotherapeutisch oder behandelten Nebenaspekte (z.B. Inkontinenz), eine Arbeit aus dem psychodynamischen Bereich behandelte nur psychogene Bewegungsstörungen. In die Analyse wurden letztlich 27 Arbeiten eingeschlossen, hiervon konnten jedoch nur zehn kontrollierte Studien berücksichtigt werden. Daneben liegen sechs Übersichtsarbeiten vor, welche sich mit der Fragestellung der Wirksamkeit von Psychotherapieansätzen zur Behandlung von IPS-Patienten beschäftigen. Einige Studien beinhalten eine Methodenvielfalt, insbesondere Paarung mit neuro-psychologischen Methoden, die unter PSYC5 gesondert behandelt werden.

### Meta-Analysen und systematische Reviews und Übersichtsarbeiten

Eine fundierte Meta-Analyse liegt nicht vor, jedoch sechs Übersichtsarbeiten. 2002 gaben Goetz et al. (Goetz 2002) (1-) einen Überblick über die Anwendung von psychosozialen Gesprächen bei IPS-Patienten. Von den Autoren wurden 44 Arbeiten gefunden, die sich mit psychosozialen Aspekten dieser Erkrankung beschäftigen, hierbei lag jedoch der Schwerpunkt von 42 Arbeiten nur bei der Beschreibung dieser Probleme bzw. bei der Entwicklung von Messinstrumenten. Lediglich zwei Arbeiten bemühten sich um psychotherapeutische Interventionen. Zitiert wird zum einen eine Studie von Montgomery (1994) mit einem randomisierten Kontrollgruppendesign, das ein psychoedukatives Programm enthielt, welches den Patienten allerdings nur per Post zugesandt wurde. Die Interventionsgruppe blieb über den Untersuchungszeitraum von sechs Monaten hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) stabil, während die Kontrollgruppe signifikante Verschlechterungen zeigte und auch einen höheren Anstieg der Levodopa-Dosis benötigte. Die zweite in der Arbeit von Goetz et al. zitierte Studie stammt von Müller et al. (Müller 1997) und bezieht sich auf die Wirkung von Verhaltenstherapie. Die Studie wird weiter unten (s. Punkt kontrollierte Studien) ausführlicher beschrieben.

Cole und Vaughan (Cole 2005) gaben 2005 einen Überblick über die relevante Literatur der kognitiven Verhaltenstherapie bei IPS-Patienten. Sie wiesen darauf hin, dass sich IPS-Patienten überwiegend im fortgeschrittenen Alter befinden, zitieren aber umfangreiche andere Studien, aus denen hervorgeht, dass dies nicht als Barriere für den Erfolg einer Psychotherapie gilt. Ein Problem ist nach Ansicht der Autoren die Co-Morbidität mit Demenzen und der Fakt, dass sich solche Alterserkrankungen progressiv verschlimmern. Auch hier zitieren Cole und Vaughan aber zumindest zwei Studien, die einen Erfolg von kognitiver Verhaltenstherapie auch bei progredienten neurologischen Erkrankungen nachweisen konnten, allerdings mit der Einschränkung auf frühe Stufen der Demenz. Diesbezüglich wurde in dem Artikel darauf hingewiesen, dass der therapeutische Prozess bei neurologisch erkrankten älteren Menschen nur langsam voranschreiten darf und der Therapeut viele Erinnerungshilfen einsetzen muss, insbesondere Therapievereinbarungen in Schriftform mitgeben sollte. Die Bedenken der Patienten hinsichtlich der chronischen Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes sind durchaus rational, ein wesentlicher Schwerpunkt soll daher in die Entwicklung von Coping-Strategien mit dem Gesundheitszustand gelegt werden. Eine Rolle spielen hierbei auch kognitive Reaktionen auf die in den Phasen der Bewegungsstörungen auftretenden Gefühle der Hilflosigkeit. Mit Hilfe des Sokratischen Dialogs lassen sich Gefühle der Verzweiflung in Hinblick auf die Prognose bekämpfen. Für Ängste davor, dass die Symptome in der Öffentlichkeit auffallen oder der Betroffene sogar stürzt und sich dann rüde Kommentare anderer anhören muss, lassen sich in Kooperation mit dem Patienten Strategien entwickeln, um auch mit dem „worst case“ zurecht zu kommen.

Aus der Arbeitsgruppe um Roseanne D. Dobkin stammen mehrere fundierte Arbeiten (Dobkin 2011a, Dobkin 2008, Dobkin 2012). 2008 publizierte sie auch eine Übersichtsarbeit zusammen mit Menza und Bienfalt (Dobkin 2008). Hier wird darauf hingewiesen, dass es insbesondere wesentliche Zusammenhänge zwischen Depression und schneller Zunahme der Bewegungssymptomatik, des kognitiven Abbaus und einer geringen Lebensqualität gibt. Obwohl eine zusätzliche Depressivität den Krankheitsverlauf verschlimmert, gab es nach Ansicht der Autoren selbst im Vergleich mit anderen typischen Alters-Erkrankungen kaum eine standardisierte Behandlung. Die Autoren listeten in ihrem 2008 erschienen Übersichtsartikel nur eine Pilotstudie, eine unkontrollierte Studie und mehrere Einzelfallstudien auf. Außerdem wurden die Daten eines acht Sitzungen umfassenden psychoedukativen Programms genannt, das verhaltenstherapeutische Elemente enthielt wie z.B. Selbst-Monitoring,

Stress-Management, Umgang mit negativen Gedanken und angepasster Nutzung sozialer Unterstützung. Der Umgang mit Fatigue kann durch angemessene Setzung von Zielen täglicher Arbeiten verbessert werden. Entspannungsverfahren könne helfen die Schlafstörungen der Patienten zu verringern, kognitive Strategien können negative emotionale Reaktionen minimieren. Ein weiterer in dieser Arbeit gelisteter Problembereich sind exekutive Dysfunktionen. Der Artikel weist darauf hin, dass insbesondere Patienten mit einer frontalen Dysfunktion und Problemen zielgerichteter Organisation ihres Lebens davon profitieren neuropsychotherapeutische Strategien wie Benutzung von Terminplanern, Handouts, Audiotapes, zielorientierter Informationsplanung und systematische Ermunterung durch betreuende Personen nutzen zu lernen. Häufig bestehen auch Schwierigkeiten im Bereich Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Sprache, die wiederum durch Depressionen verstärkt werden. Dobkin et al. zitieren hier Studien, wonach insbesondere solche kognitiven Defizite ein Prädiktor für Non-Response auf pharmakologische Behandlungsansätze sind. Als weiterer Problembereich, bei dem eine psychotherapeutische Behandlung helfen kann, wurden in dieser Arbeit Angehörige genannt, die durch das IPS eines Familienmitgliedes oft erheblich belastet sind, wodurch sich nicht selten negative Feedbackschleifen ergeben. Verwandte und Freunde können hier lernen, dem Erkrankten vermehrt soziale Unterstützung zu geben, wodurch die depressive Symptomatik positiv beeinflusst werden kann.

Yang, Sajatovic und Walter (Yang 2012) (1+) fassten die Ergebnisse von Studien zwischen 1997 und 2012 zusammen. Es konnten neun Artikel identifiziert werden, in denen IPS-Patienten behandelt worden waren, deren Symptome einer Major-Depression nach den DSM-Kriterien entsprachen. Sie fanden die in der Tab. 58 dargestellten Ergebnisse.

**Tab. 58** Zusammenfassung der Studien zu verhaltenstherapeutischen Therapieansätzen bei IPS.

Studie	Studien-Design	Intervention	Teilnehmer	Ergebnis
(Dobkin 2011a)	Prospektive unkontrollierte Studie über 14 Wochen	Kognitive Verhaltenstherapie	n=15	Verbesserung der Therapiegruppe p<0,05
(Dobkin 2011a)	RCT über 10 Wochen	Kognitive Verhaltenstherapie gegen klin. Monitoring ohne Intervention	n=80	Höhere Verbesserung der Therapiegruppe als der Kontrolle p=0,001
(Farabaugh 2010)	Prospektive unkontrollierte Studie über 14 Wochen	Kognitive Verhaltenstherapie	n=8	Verbesserung der Therapiegruppe p<0,01
(Veazey 2009)	RCT über 8 Wochen	Kognitive Verhaltenstherapie gegen supportive Gruppe	n=10	Höhere Verbesserung der Therapiegruppe als der Kontrolle
(Sproesser 2010)	RCT über 6 Wochen	Gruppen-Psychodrama gegen Wartegruppe ohne Intervention	n=16	Höhere Verbesserung der Therapiegruppe als der Kontrolle p=0,001
(A'Campo 2010)	RCT über 8 Wochen	Patienten-Edukation gegen Wartegruppe ohne Intervention	n=61	Höhere Verbesserung der Therapiegruppe als der Kontrolle p=0,05
(Muller 1997)	RCT über 10 Wochen	Verhaltenstherapie gegen unspezifische Edukation und Bewegungsübungen	n=29	Höhere Verbesserung der Therapiegruppe als der Kontrolle p=0,03
(Trend 2002)	Prospektive Ergebnisse über 6 Wochen einer größeren randomisierten Studie	Multidisziplinäre Reha	n=118	Reduzierung von Depression, nicht von Angst p=0,03
(Wade 2003)	Randomisierte einfach-verblindete Studie über 6 Wochen	Multidisziplinäre Reha gegen Wartegruppe ohne Intervention	n=94	Kein Unterschied Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe (n.s.)

Armento und Co-Autoren (Armento 2012) (1+) gaben 2012 einen Überblick über 15 englischsprachige gelisteten Artikel zum Thema der Behandlung von Angst und Depression bei IPS-Patienten. Hiervon waren allerdings acht nur Case-Studies und fünf lediglich Open-trials. Die Autoren fanden lediglich zwei RTCs, die von Veazey et al (Veazey 2009) und Dobkin et al (Dobkin 2011a). Beide Studien werden weiter unten vorgestellt, so dass auf die Beschreibung hier verzichtet wurde.

Hindle und Co-Autoren (Hindle 2013) (1++) publizierten 2013 einen Überblicksartikel über nicht-pharmakologische und nicht-invasive Behandlungsmethoden von Demenz bei IPS, bei der neben anderen Methoden auch psychotherapeutische Verfahren berücksichtigt wurden. Kognitive Beeinträchtigung mit frontostriatal bedingten Defiziten der Exekutivfunktionen und Demenz sind nach Angabe der Autoren ein häufiges neuropsychiatrisches Begleitsymptom eines IPS.

#### Kontrollierte, randomisierte Studien (RCTs)

Mohr und Co-Autoren (Mohr 1996) (1+) aus der Arbeitsgruppe von Niels Birbaumer publizierten 1996 eine Studie aus der hervorging, dass eine Verhaltenstherapie bei IPS-Patienten auch zu einer Verbesserung motorischer Fähigkeiten führt. In der Experimentalgruppe (Verhaltenstherapie) waren 20 und in der Kontrollgruppe 21 Patienten (unspezifische Übungen); die Zuordnung geschah randomisiert, die Patienten waren parallelisiert hinsichtlich Alter, soziodemographischem Status und Dauer und Schwere der Erkrankung. Über einen Zeitraum von zehn Wochen wurden 20 Therapiesitzungen durchgeführt. Mit der UPDRS, diversen psychologischen Tests und motorischen Testserien, der Beurteilung durch einen psychologischen Rater und einer Selbstbeurteilung des Patienten wurde der Erfolg erfasst. Die Experimentalgruppe erlernte u. a. ein Entspannungsverfahren, spezifische Bewegungsübungen sowie ein Rollenspiel-Training zur Verbesserung sozialer Interaktionen. Die Kontrollgruppe führte vorrangig Diskussionen über die Folgen der Erkrankung durch. Die Auswertung geschah überwiegend mit Analysis of Variance (ANOVAs). Man fand in den drei großen Bereichen der abhängigen Variablen signifikante Verbesserungen der Verhaltenstherapiegruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe. Die Autoren schließen, dass ein Training von sozialen und motorischen Fähigkeiten mit Hilfe der verhaltenstherapeutischen Methoden eine wichtige Ergänzung zur klassischen medikamentösen Behandlung mit Levodopa darstellt.

Ebenfalls aus der Arbeitsgruppe um Niels Birbaumer stammt die 1997 publizierte Arbeit von Müller und Mitarbeitern (Muller 1997) (2+). In einer kontrollierten klinischen Studie wurden die Auswirkungen von Verhaltenstherapie auf Haltung und Gang von IPS-Erkrankten geprüft. Die Experimental-Gruppe (n=15) lernte visuelle, akustische oder taktile Cues zu nutzen, um den *Freeze*-Zustand zu durchbrechen; über *Chaining* erlernten sie, komplexe Bewegungsfolgen in kleine, überschaubare Einheiten aufzuteilen. Außerdem wurde die Bewegungsfähigkeit über Video-Feedback verbessert und die Patienten erlernten die progressive Muskelentspannung, um Bewegungen insbesondere in Stress-Situationen besser kontrollieren zu können. Im Rahmen eines „*social skill trainings*“ übten sie außerdem, die erlernten Strategien in problematischen sozialen Situationen anzuwenden. Die Kontrollgruppe (n=14) erhielt eine unspezifische psychologische Behandlung, in der im Wesentlichen Informationen über die Erkrankung gegeben wurden, außerdem Atem- und Körperübungen. Die Auswertung, überwiegend mit Hilfe von ANOVAs, zeigte eine deutliche Überlegenheit der Verhaltenstherapiegruppe nicht nur hinsichtlich psychologischer Parameter, sondern auch in Bezug auf die Bewegungsfähigkeit.

Vorläufer der Studie von Dobkin et al. (Dobkin 2011a) (1+) war eine im Jahr 2009 von Veazey und Mitautoren publizierte Arbeit (Veazey 2009) über telefonische kognitive Verhaltenstherapie zur Ver-

minderung von Angst und Depression bei IPS-Patienten. Die Autoren berichten, dass 67,5% von 80 in ihrer Klinik behandelten IPS-Patienten (79 m, 1 w) unter psychischen Störungen litten. Zehn dieser Betroffenen nahmen im Zeitraum 2003–2004 an einer Studie teil. Die Teilnehmer wurden per Zufall entweder der Interventionsgruppe mit kognitiver Verhaltenstherapie oder einer supportiven Beratungsgruppe zugeteilt. Die Experimentalgruppe erhielt Psychoedukation, Entspannungstraining, kognitive Verhaltenstherapie, Übungen zur Verbesserung der Problemlösefähigkeiten, Pläne zur Erhöhung der Aktivität und Schlaf-Management. Sie erhielten über zwei Monate je ein weitgehend standardisiertes Telefongespräch pro Woche. Das Ausmaß der Depression wurde mit dem Patients Health Questionnaire Depression (PHQ-9), das der Angst mit dem BAI und die neuropsychologischen kognitiven Funktionen mit dem MMSE erfasst. Mit einem strukturierten klinischen Interview wurde eine psychiatrische Diagnose gestellt. Außerdem wurde mit dem PDQ-39 die gesundheitsbezogene Lebensqualität geprüft. Hinsichtlich der Verbesserung von Depression im PHQ-9 wurden kleine bis mittlere Effektstärken gefunden, wobei der Unterschied zwischen der Verhaltenstherapie und der Beratungsgruppe jedoch nur gering war. Deutlicher war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf eine Reduzierung der Ängste im BAI-Test. Für das Follow-up nach einem Monat fand sich hier sogar eine große Effektstärke. Ähnliche Daten zeigten sich im Hinblick auf die Lebensqualität.

In einer kontrollierten Studie untersuchten Sproesser und Mitautoren 2010 (Sproesser 2010) (1-) die Effekte einer Psychotherapie. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob Gruppenpsychotherapie wirksam bei der Verbesserung der Lebensqualität von IPS-Patienten ist und ob sich die Symptome von Angst und Depression verringern lassen. 16 Patienten (9 m, 7 w) mit IPS wurden rekrutiert und per Zufall auf Versuchs- und Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Experimentalgruppe erhielt im Zeitraum von sechs Monaten 12 gruppentherapeutische Sitzungen à 90 min. Schwerpunkt waren Rollenspiele mit Übungen, um Lösungen für problematische Lebenssituationen zu erarbeiten und Diskussionen über soziale Interaktionen in Hinblick auf den Parkinsonismus. Die Kontrollgruppe erhielt nur die übliche Standardtherapie. Erhoben wurden Schwere des IPS, Lebensqualität (PDQL), Beck-Depressions-Inventar (BDI) und das State-Trait-Angstinventar. Die statistische Analyse zeigte eine signifikante Wirkung für Depression, Angst und Lebensqualität für die psychotherapeutisch behandelte Gruppe.

Eine kontrollierte, randomisierte Arbeit über kognitive Verhaltenstherapie bei Parkinsonismus veröffentlichten Dobkin et al. im Jahr 2011 (Dobkin 2011a) (1-). Achtzig depressive Patienten mit IPS nahmen zwischen 2007 und 2010 an der NIH-geförderten Studie teil. Verglichen wurde kognitive Verhaltenstherapie mit üblicher klinischer Überwachung. Primäres Erfassungsinstrument war die Hamilton Depression-Rating-Scale. Die zehnwöchige Verhaltenstherapie wurde an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst. Die Datenerhebung geschah vor der Behandlung und dann nach fünf (Mitte), zehn (Ende der Behandlung) und 14 Wochen (Follow-up). Die Verhaltenstherapie-Gruppe zeigte eine größere Reduktion der Depression im Vergleich zur üblichen klinischen Überwachung ( $p < 0,0001$ ). Auch im *Beck Depressions-Inventar*, auf einer Angst-Skala, hinsichtlich der Lebensqualität und im Umgang mit IPS war die Interventionsgruppe deutlich überlegen.

Die Daten aus einer kontrollierten Studie zur Evaluation eines psychoedukativen Verhaltenstherapieprogramms in Finnland publizieren Tiihonen, Lankinen und Viemerö im Jahr 2008 (Tiihonen 2008) (2+). Untersucht wurde der Einfluss auf die Lebensqualität der Teilnehmer (Quality of Life, QoL), Depressionen und psychosoziales Wohlbefinden. Das Programm konzentriert sich auf die individuelle Fähigkeit, die innere Einstellung zur Krankheit bewusst zu verändern, Aktivitäten zu unterstützen und Faktoren der Resilienz zu erhöhen. Die Behandlungsgruppe bestand aus 29 Patienten, sie erhielt über

acht Wochen je eine Therapiesitzung pro Woche. Die Kontrollgruppe bestand aus 23 Patienten. Die Ergebnisse, ausgewertet mit einer Analysis of Variance (ANOVA) und Multivariate Analysis of Variance (MANOVA), zeigten eine signifikant bessere soziale Unterstützung und verbesserte Lebensqualität für die Behandlungsgruppe im Vergleich zu einer Verschlechterung beider Variablen in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Umgangs mit psychosozialen Stress und Depression wurden keine Unterschiede gefunden. Zusätzlich gaben die Teilnehmer der Interventionsgruppe eine progressiv steigende Stimmung im gesamten Verlauf an und fanden das Programm nützlich.

Dobkin und Kollegen publizierten 2012 eine Studie mit 80 IPS-Patienten, die unter einer Depression litten (60% m, 40% w), die von 2007–2010 lief (Dobkin 2012) (1+). Die Teilnehmer erhielten über zehn Wochen eine kognitive Verhaltenstherapie mit Katamnese nach 14 Wochen. Als Verbesserung wurde u. a. eine mehr als 50%ige Verringerung der Symptome auf der Hamilton-Depression-Rating-Scale gewertet. Es handelte sich um eine kontrollierte, randomisierte Studie, in der kognitive Verhaltenstherapie plus klinischer Beratung mit klinischer Beratung alleine verglichen wurde. Hinsichtlich des Rückgangs depressiver Symptomatik fanden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ein wesentlicher Prädiktor für den Therapie-Erfolg waren die Einbindung der Betreuer des Patienten und das Ausmaß exekutiver Dysfunktionen.

In einer randomisierten Studie mit zwei Kontrollgruppen prüften Romenets und Mitautoren (Romenets 2013) (1+) die Unterschiede der Effektivität des Antidepressivums Doxepin und kognitiver Verhaltenstherapie bei Schlafstörungen von IPS-Patienten. Schlaflosigkeit von IPS-Patienten unterscheidet sich in vieler Hinsicht von der Insomnie der Normalbevölkerung und bedarf daher spezifischer Aufmerksamkeit. In einer dreiarmligen Pilotstudie verglichen die Autoren (a) kognitive Verhaltenstherapie mit Lichttherapie (b) Doxepin (10 mg täglich) und (c) Placebo bei IPS-Patienten mit Insomnie. Zur Erfassung der Ergebnisse wurden diverse Methoden benutzt (Insomnia Severity Index, SCOPA-Nacht-Score, Pittsburgh Schlafqualitätsindex-Skala, Montreal Cognitive Assessment) zusätzlich auch Schlafstagebücher und Actigraphie. Sekundäre Daten waren Schwere der Bewegungsstörungen, Müdigkeit, Depression und Lebensqualität. 18 Patienten wurden randomisiert zugeteilt (d.h. lediglich 6 je Gruppe). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe verbesserte sich die Doxepin-Gruppe signifikant. Aber auch die nicht-medikamentöse, verhaltenstherapeutische Behandlung plus Lichttherapie reduzierte die Insomnia im Vergleich zum Placebo signifikant in den meisten der benutzten Testverfahren. Problematisch ist, dass die Effekte der Lichttherapie hier nicht von der Verhaltenstherapie getrennt werden können.

Naismith und Co-Autoren veröffentlichten 2013 (Naismith 2013) (2+) die Ergebnisse einer verblindeten, kontrollierten Studie über psychotherapeutische Intervention bei 50 IPS-Patienten im Alter von > 50 Jahren („*healthy brain ageing cognitive training program*“). Die Behandlung (n=35) umfasste Psychoedukation und kognitives Training in zweistündigen Sitzungen zweimal pro Woche über eine sieben-Wochen-Periode (14 Sitzungen). Neben der Vermittlung kognitiver Strategien zielte die Studie auf eine Verbesserung von Depressionen, Ängsten und Schlaf ab. Außerdem wurden Gespräche über Risikofaktoren, Diät und Körperübungen miteingebunden. Das kognitive Training wurde von einem Neuropsychologen durchgeführt und war computerbasiert an die jeweiligen Probleme des Patienten angepasst. Die Kontrollgruppe (n=15) bestand hier lediglich in einer Wartegruppe, die keine Placebo-Behandlung erhielt. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Dauer und Schwere der Erkrankung und Medikation bestanden keine bedeutsamen Gruppendifferenzen. Die Auswertung wurde mittels ANOVA durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung von Gedächtnis und Lernen mit mittleren bis starken



Effektstärken, dagegen zeigten sich keine oder nur schwache Effekte in Hinblick auf psychomotorische Geschwindigkeit, Sprachflüssigkeit oder depressive Symptome. Schwäche der Studie war das Fehlen einer randomisierten Zuteilung zu den Gruppen und einer doppelten Verblindung.

Mit der Verminderung von Störungen der Impulskontrolle durch kognitive Verhaltenstherapie beschäftigte sich die RCT von Okai und Mitarbeitern (Okai 2013) (1+). Die Patienten erhielten bis zu 12 Sitzungen einer kognitiven Verhaltenstherapie (n=27), die Daten wurden mit einer Wartegruppe verglichen (n=17). Betroffene mit Demenz (Mini-Mental-Score < 24) wurden ausgeschlossen, auch auf psychiatrische Krankheiten wurde geprüft. Outcome-Kriterien waren Symptomschwere, neuropsychologische Defizite und Belastung der Angehörigen. Außerdem wurden Depressionen, Ängste, eheliche Zufriedenheit, Arbeitsfähigkeit und soziale Beziehungen erfasst. Der globale Index für die Symptomschwere, Ausmaß neuropsychologischer Defizite, Ausmaß von Ängsten und Depressionen verbesserte sich bei der Interventionsgruppe hochsignifikant gegenüber der Wartegruppe. Die Belastung der Angehörigen besserte sich zwar, jedoch nicht signifikant.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Zusammenfassend konnte in den hier zitierten Studien eine positive Wirkung von verhaltenstherapeutischen Interventionen bei IPS-Betroffenen recht eindeutig nachgewiesen werden. Keine Arbeit kommt zu negativen Effekten. Die überwiegende Mehrzahl der Studien beschäftigt sich hierbei mit kognitiver Verhaltenstherapie. Insbesondere kognitive Verhaltenstherapie umfasst hier allerdings auch eine Fülle unterschiedlicher Einzelmethoden. Wesentlicher Zielpunkt der Behandlung sind Ängste, vorrangig aber Depressionen der Patienten.

Die Studien konnten nachweisen, dass die Patienten mittels der Interventionen lernen, besseres Coping mit ihren Symptomen zu zeigen, einige Studien zeigten, dass es bei den Betroffenen sogar zu einer Verringerung körperlicher Symptome kam und z.T. zu einer geringeren Dosis benötigter Medikamente. Die Patienten lernten mit psychosozialen Problemen infolge der Erkrankung besser zurecht zu kommen und mehr Aktivitäten zu entfalten. Insbesondere Depressionen lassen sich lindern. Wichtig ist nach den Ergebnissen mehrerer Studien, die Angehörigen einzubinden.

Die hier zitierten Studien stammen zum größeren Teil aus dem stationären Setting, im ambulanten Bereich wurden z.B. verhaltenstherapeutisch-fundierte telefonische Beratungen durchgeführt. Die Therapiedauer lag überwiegend im Bereich um 10 Sitzungen (je nach Studie à eine Stunde, 90 min, zwei Stunden), was etwa einer bis zwei Stunden pro Woche bei üblicher Länge des Aufenthaltes in einer Rehabilitationseinrichtung entspricht. Für die ambulante Weiterbetreuung der Patienten ist von einer höheren Stundenzahl auszugehen, da es sinnvoll erscheint Patienten mit o.g. Symptomatiken im Krankheitsverlauf längerfristig zu begleiten und Rückfällen vorzubeugen. Hier sollte man, nach Intensivtherapie in der Klinik, im Rahmen einer 25 Sitzungen umfassenden Kurzzeittherapie möglichst weitmaschig behandeln. Entsprechend der vorliegenden Nationalen Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression und der Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen sollte eine leitliniengerechte Behandlung erfolgen.

#### **Empfehlung 80:**

IPS-Betroffene sollten nach individueller Indikationsstellung Zugang zu einer psychotherapeutischen Behandlung erhalten.

**B (1++)**

### 2.5.16 Wie wirksam sind neuropsychologische Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Symptomen bei Patienten mit IPS (PSYC5)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Erich Kasten

#### Fragestellung

IPS-Patienten leiden nicht nur unter typischen Bewegungsstörungen. Infolge der hirnrorganischen Veränderungen kann es auch zu psychischen Veränderungen kommen. Etwa ein Drittel der Patienten leidet unter kognitiven Einschränkungen, insbesondere Aufmerksamkeitsfokussierung, verminderter Problemlösefähigkeit und Gedächtnisdefiziten. Hieraus ergibt sich die Fragestellung nach der Wirksamkeit neuropsychologischer Intervention bei IPS-Patienten.

#### Methodik und Evidenzangaben

Ein Großteil der gefundenen Arbeiten zielte auf die testpsychologische Erfassung von Defiziten ab, ohne eine Therapie zu berücksichtigen. Aus über 500 Treffern konnten dann im ersten Schritt 31 relevant erscheinende Arbeiten ausgefiltert werden, hiervon werden zwei Übersichts- und fünf kontrollierte Arbeiten vorgestellt. Die Studie von Zimmermann et al. (Zimmermann 2014) wurde aufgrund methodischer Schwächen nicht mitaufgenommen.

#### Meta-Analysen und systematische Reviews und Übersichtsarbeiten

Eine fundierte Meta-Analyse liegt nicht vor, jedoch zwei Übersichtsarbeiten. Aus der Arbeitsgruppe um Roseanne D. Dobkin stammen mehrere fundierte Arbeiten. 2008 publizierte sie auch eine Übersichtsarbeit zusammen mit Menza und Bienfalt (Dobkin 2008). Ein in dieser Arbeit gelisteter Problembereich sind exekutive Dysfunktionen. Der Artikel weist darauf hin, dass insbesondere Patienten mit einer frontalen Dysfunktion und Problemen zielgerichteter Organisation ihres Lebens davon profitieren, neuropsychotherapeutische Strategien wie Benutzung von Terminplanern, Handouts, Audiotapes, zielorientierter Informationsplanung und systematische Ermunterung durch betreuende Personen nutzen zu lernen. Häufig bestehen auch Schwierigkeiten im Bereich Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Sprache, die wiederum durch Depressionen verstärkt werden. Dobkin et al. zitieren hier Studien, wonach insbesondere solche kognitiven Defizite ein Prädiktor für Non-Response auf pharmakologische Behandlungsansätze sind.

Hindle und Co-Autoren publizierten 2013 (Hindle 2013) (1++) einen systematischen Überblicksartikel über nicht-pharmakologische und nicht-invasive Behandlungsmethoden von Demenz bei IPS, bei der neben anderen Methoden auch psychotherapeutische Verfahren berücksichtigt wurden. Kognitive Beeinträchtigung mit frontostriatal bedingten Defiziten der Exekutivfunktionen und Demenz sind nach Angabe der Autoren ein häufiges neuropsychiatrisches Begleitsymptom eines IPS. Für den Zeitraum zwischen 1985 und 2012 wurden relevante deutsche Studien und für den Zeitraum von 2000 bis 2011 wichtige englische Studien in üblichen Datenbasen wie PsychInfo, PubMed, MedLine u.a. gesucht. Für kognitives Training wurde zunächst eine unkontrollierte Studie mit Computer-Training beschrieben, die einen Nutzen für Patienten mit kognitiven Einschränkungen zeigte. Des Weiteren wurde hier eine kontrollierte aber nicht randomisierte Studie beschrieben, letztere aber mit fMRI-Untersuchung. Über einen Zeitraum von vier Wochen erhielten die Patienten drei Mal wöchentlich für je 45 min ein neuropsychologisches kognitives Training für Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Arbeitsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Sprache, Rechnen u.a. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zuwachs in kognitiven Bereichen. Weitere Studien paarten Psychotherapie mit neuropsychologischem kognitiven Training. Eine unkontrollierte Studie mit PC-Training und Bewegungsübungen zweimal pro Woche

über sechs Wochen zeigte signifikante Verbesserungen. Eine kontrollierte Studie verglich (A) kognitives Training mit Schwerpunkt exekutiver Übungen, (B) kognitives Training plus Transfer-Übungen auf Alltagstätigkeiten und (C) kognitives Training plus Transfer-Übungen plus psychomotorisches Training (z.B. Aerobic und Nordic-Walking). Um die unterschiedlichen Trainingszeiten auszugleichen, erhielten die ersten zwei Gruppen zusätzlich Entspannungsübungen und berufsorientiertes Training. Hinsichtlich Planung und Problemlösung fanden sich in allen Gruppen signifikante Verbesserungen; Gruppe C schnitt insgesamt am besten ab, es gab jedoch keine echte Kontrollgruppe ohne kognitives Training.

#### Kontrollierte, randomisierte Studien (RCTs)

Sammer und Co-Autoren führten 2006 eine Studie an der Parkinson-Klinik in Bad Nauheim durch (Sammer 2006) (1+). 26 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert zwei Armen zugeteilt: Die eine Gruppe erhielt ein neuropsychologisches Training für Exekutivfunktionen (n=12), die andere Gruppe (n=14) erhielt nur die übliche Standard-Therapie. Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich Schwere der Erkrankung, Alter und kognitiver Beeinträchtigung nicht. Zur Erfassung der Verbesserungen wurde eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie vorgelegt. Die Ergebnisse zeigten bedeutsame Verbesserungen kognitiver Leistungen der Experimentalgruppe, die das Training der Exekutivfunktionen erhalten hatte, gleichzeitig wurden keine statistisch signifikanten Verbesserungen der konventionell behandelten Gruppe gefunden.

Die Effektivität einer neuropsychologischen Behandlung wurde in der Arbeit von Paris und Co-Autoren aus dem Jahr 2011 beleuchtet (Paris 2011) (1+). Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit eines neuropsychologischen kognitiven Trainingsprogramms auf die kognitive Leistung und Lebensqualität von IPS-Kranken zu analysieren. Teilnehmer waren nicht-demente IPS-Kranke im Alter von 50–80 Jahren. Kognitives Niveau und Lebensqualität wurden mit standardisierten neuropsychologischen Tests zu Beginn der Studie und nach vier Wochen bewertet. Die Probanden wurden zufällig und blind einer Experimental- (n=16) und einer Kontrollgruppe (n=12) zugeordnet. Die Versuchsgruppe erhielt vier Wochen lang je dreimal wöchentliche 45-minütige Sitzungen mit kognitiven Übungen (Software- und Papier-Bleistift). Die Kontrollgruppe erhielt Sprachtherapie. Insgesamt ließ sich eine signifikant verbesserte Leistung der Interventionsgruppe in Tests für Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, visuell-räumliche und visuo-konstruktive Fähigkeiten, semantische Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen nachweisen. Dagegen gab es keine beobachtbaren Vorteile der Interventionsgruppe in selbst berichteter Lebensqualität oder Verminderung kognitiver Schwierigkeiten in Aktivitäten des täglichen Lebens.

Naismith und Co-Autoren veröffentlichten 2013 die Ergebnisse einer verblindeten, kontrollierten Studie über psychotherapeutische Intervention bei 50 IPS-Patienten im Alter von > 50 Jahren („*healthy brain ageing cognitive training program*“) (Naismith 2013) (2+). Die Behandlung (n=35) umfasste Psychoedukation und kognitives Training in zweistündigen Sitzungen zweimal pro Woche über eine sieben-Wochen-Periode (14 Sitzungen). Neben der Vermittlung kognitiver Strategien zielte die Studie auf eine Verbesserung von Depressionen, Ängsten und Schlaf ab. Außerdem wurden Gespräche über Risikofaktoren, Diät und Körperübungen miteingebunden. Das kognitive Training wurde von einem Neuropsychologen durchgeführt und war computerbasiert an die jeweiligen Probleme des Patienten angepasst. Die Kontrollgruppe (n=15) bestand hier lediglich in einer Wartegruppe, die keine Placebo-Behandlung erhielt. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Dauer und Schwere der Erkrankung und Medikation bestanden keine bedeutsamen Gruppendifferenzen. Die Auswertung wurde mittels ANOVA durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung von Gedächtnis und Lernen mit mittleren bis starken

Effektstärken, dagegen zeigten sich keine oder nur schwache Effekte in Hinblick auf psychomotorische Geschwindigkeit, Sprachflüssigkeit oder depressive Symptome. Schwäche der Studie war das Fehlen einer randomisierten Zuteilung zu den Gruppen und einer doppelten Verblindung.

Edwards und Co-Autoren beschrieben 2013 die Ergebnisse einer randomisierten Studie über ein neuropsychologisches Training zur Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bei IPS-Patienten (Edwards 2013) (1+). Um die Wirksamkeit eines Trainings der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (*inSight*-Software SOPT) bei Patienten mit IPS zu überprüfen, wurden 87 Patienten im Alter von über 40 Jahren untersucht. Die Interventionsgruppe erhielt 20 Stunden Training, das sie sich selbst einteilen konnten. Die Teilnehmer wurden zu Studienbeginn und nach drei Monaten untersucht. Wichtigstes Untersuchungsverfahren war ein Gesichtsfeldtest (UFOV), darüber hinaus wurden kognitive Selbstwahrnehmung und depressive Symptome erfasst. Die Ergebnisse zeigten, dass die Teilnehmer der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Therapie deutlich größere Verbesserungen der Leistung zeigten. Die Autoren schlussfolgerten, dass insbesondere Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Stadium des IPS ihre kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit steigern können, was insbesondere für die Frage im Bereich täglicher Aktivitäten wie z.B. der Fahrtauglichkeit wichtig sein könnte.

Reuter et al. (Reuter 2012) (1+) wiesen darauf hin, dass IPS-Patienten in der Regel zwar nur milde kognitive Einschränkungen, insbesondere der exekutiven Funktionen, zeigen, die aber schon früh im Verlauf auftreten können. Kognitives Training zeigt oft gute Verbesserungen, fraglich sei aber, in welchem Ausmaß die mittels Papier-Bleistift-Übungen erreichten Trainingseffekte ins tägliche Leben übertragen werden. 240 IPS-Patienten wurden randomisiert und verblindet drei Behandlungsarmen zugeteilt: Gruppe A erhielt nur kognitive Behandlung, Gruppe B erhielt kognitive Therapie und zusätzliche Lehreinheiten zur Übertragung in das Alltagsleben und Gruppe C erhielt beide Bausteine plus zusätzliches Bewegungstraining. Es wurde zunächst über vier Wochen Therapie in einer Klinik durchgeführt, dann übten die Patienten sechs Monate zu Hause unter Anleitung von Angehörigen. Es wurde eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie verwendet, um prä-/post-Differenzen zu erfassen. Es wurden vier Sitzungen à 60 min pro Woche für unterschiedliche Bereiche angeboten, die individuell auf die Defizite des Patienten abgestimmt waren (attention, concentration, biographical work, reasoning, memory, working memory, social rules, anticipation, cognitive information speed, prospective memory, cognitive estimation, problem solving, sequencing and planning, associations, and coping with disease). Die Gruppe C mit dem multimethodalen Programm zeigte die höchsten Verbesserungen und die Patienten dieser Gruppe erklärten sich am ehesten bereit auch über das Studienende hinaus weiterzumachen.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Ein Teil der IPS-Patienten leidet auch unter kognitiven Defiziten. Hierzu konnten mehrere Studien zitiert werden, aus denen hervorgeht, dass dieser Teil der Betroffenen von einem neuropsychologischen Training profitiert. Zusammenfassend konnte in den hier zitierten Studien eine positive Wirkung von neuropsychologischen Interventionen bei IPS-Betroffenen nachgewiesen werden.

Insgesamt erscheint die neuropsychologisch fundierte Therapie als eine wirksame Behandlungsmethode von Problemen aus den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Problemlösung von IPS-Erkrankten.

**Empfehlung 81:**

IPS-Patienten sollten nach individueller Indikationsstellung Zugang zur neuropsychologischen Therapie (bei Exekutivfunktionsstörungen) erhalten.

**B (1++)****2.5.17 Liegt eine Minderung der Fahreignung bei Patienten mit IPS vor (PSYC6)?****Bearbeiter:** Prof. Dr. Bruno Fimm**Fragestellung**

Neben motorischen Beeinträchtigungen können Parkinson-Patienten schon in früher Erkrankungsphase Defizite exekutiver Funktionen sowie Beeinträchtigungen von visuellen Basisfunktionen (z.B. Kontrastsensitivität), Aufmerksamkeit und Gedächtnis aufweisen. Diese können sich auf das Fahrverhalten der Patienten negativ auswirken. Zusätzlich können im Verlauf der medikamentösen Behandlung Symptome vermehrter Tagesmüdigkeit, Sekundenschlaf und Störungen der Impulskontrolle als weitere die Fahreignung potentiell mindernde Faktoren auftreten. Es stellt sich daher die Frage, ob die Fahreignung von Parkinson-Patienten gemessen an Gesunden gemindert ist, in wieweit diese mit der motorischen Symptomatik korreliert und welche Methoden eine hinreichend genaue Prüfung der Fahreignung ermöglichen.

Laut Begutachtungsleitlinien der Bundesanstalt für Straßenwesen (2014) sind Patienten mit einer extrapyramidalen (oder zerebellären) Erkrankung, „die zu einer herabgesetzten Leistungs- und Belastungsfähigkeit führt, [ist] nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden. Die Fähigkeit, Kraftfahrzeuge der Gruppe 1 sicher zu führen, ist nur bei erfolgreicher Therapie oder in leichteren Fällen der Erkrankungen gegeben. Sie setzt die nervenärztliche/neurologische und, je nach den Umständen, psychologische Zusatzbegutachtung voraus. Nachuntersuchungen in Abständen von einem, zwei und vier Jahren sind je nach den Befunden, die der Einzelfall bietet, zur Auflage zu machen.“ Dabei wird hervorgehoben, dass die Beurteilung nicht allein vom Ausprägungsgrad der extrapyramidal-motorischen Symptome abhängig gemacht werden darf (BASt 2014, S. 40).

**Methodik**

Es liegen vier Übersichtsarbeiten (davon zwei Evidenz-basierte Übersichten) vor.

**Evidenzangaben**

Crizzle et al. (Crizzle 2012) (1++) beschrieben in ihrer Evidenz-basierten Übersicht 25 Studien zwischen 1998 und 2011, von denen 16 Studien eine Fahrverhaltensprobe und neun Studien einen Fahr-simulator verwendeten. Die UK Brain Bank Kriterien für die Diagnose IPS wurden allerdings lediglich in drei Studien berichtet. Die Arbeiten wurden in einem Konsensusverfahren nach den Klassifikationskriterien (Class I-IV) der AAN hinsichtlich ihres Evidenzgrades bewertet. Auch die Empfehlungen basierten auf den AAN-Kriterien (Level A-C, Level U). 12 Studien mit Fahrverhaltensprobe wurden der Evidenzklasse II, vier Studien der Klasse III zugeordnet. Elf der 12 erstgenannten Studien fanden eine signifikant schlechtere Fahrleistung der Parkinson-Patienten als die Gesunder. Gleichwohl wurden die meisten Patienten als fahrtauglich eingestuft. Klinische Variablen wie die Erkrankungsdauer, das Hoehn & Yahr-Stadium und der Punktwert in Teil III des UPDRS (ON-Status) erwiesen sich als nicht hinreichend prädiktiv zur Vorhersage des Fahrverhaltens. Demgegenüber waren Tests zur Prüfung der Kontrastsensitivität, visuell-räumlichen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit (z.B. UFOV, Trail

Making Test) relativ valide im Hinblick auf die Fahreignung, ebenso motorische Parameter wie „Functional Reach“, Finger Tapping, Pegboard Test oder Rapid Paced Walk Test (2+). Insgesamt wurden als Level B-Empfehlung zur Vorhersage der Fahreignung der UFOV, Trail Making B bzw. B-A, der Rey Osterrieth Complex Figure Test und der Teil III des UPDRS (OFF-Status) eingestuft. Hoehn & Yahr-Stadium, Erkrankungsdauer, Punktwert des UPDRS III im ON, Geriatric Depression Scale und MMSE eigneten sich eher nicht zur Vorhersage der Fahreignung. Eine niedrigere Empfehlungsstärke (Level C) wiesen Trail making Test A, CDR, Gedächtnis- und Intelligenztests, Finger Tapping, Rapid Paced Walk Test, Go-Test und Pegboard-Test auf. Die Epworth Sleepiness Scale wurde als eher nicht valide klassifiziert.

Neun der von Crizzle et al. (Crizzle 2012) ausgewerteten Studien verwendeten Fahrsimulatoren als Zielparame-ter. Dabei ergaben sich lediglich Level-C-Empfehlungen bezüglich MMSE und Kontrast-Sensitivität als mögliche Prädiktoren bei leicht bis mittlerer Parkinson-Symptomatik. Die Vergleichbarkeit von Simulator und Fahreignungs-Messung im Realverkehr wurde jedoch von den Autoren in Frage gestellt. Insgesamt wurde das Fehlen von Class I – Studien zur Identifikation von Risiko-Patienten bemängelt.

In ihrer Evidenz-basierten Übersichtsarbeit stellten Marino et al. (Marino 2013) (1+) acht Studien zwischen 1990 und 2008 vor, von denen sieben Arbeiten schon in dem Review von Crizzle et al. (Crizzle 2012) analysiert wurden. Insofern ergaben sich hier ähnliche Schlussfolgerungen, besonders im Hinblick auf die nur begrenzte Aussagekraft klinischer Variablen wie Erkrankungsdauer, Hoehn & Yahr-Stadium, MMSE, Punktwert des UPDRS III im ON oder Levodopa-Dosis zur Vorhersage der Fahreignung.

Neuere, nicht in den genannten Übersichtsarbeiten enthaltene Studien zeigten einen positiven Effekt der STN-Stimulation auf das Fahrverhalten (Buhmann 2014) (2+), eine zunehmende Einschränkung des Fahrverhaltens von IPS-Patienten gemessen an der Anzahl der Fahrten, absolvierter Strecken und Fahrdauer (Crizzle 2013a) (2+) und einen Zusammenhang zwischen verlängerten Reaktionszeiten und einer Reduktion absolvierter (Nacht-) Fahrten (Crizzle 2013b) (2+). Ranchet et al. (Ranchet 2012) berichteten einen spezifischen Einfluss exekutiver Leistungen (Arbeitsgedächtnis, mentale Flexibilität) auf das Fahrverhalten. Devos et al. (Devos 2013) beschrieben bei einer größeren Stichprobe (n=104) von Patienten in erster Linie Schwierigkeiten beim Abstand-Halten von der Seitenlinie bei langsamer Geschwindigkeit, bei der Adaptation der Geschwindigkeit beim schnellen Fahren und beim Linksabbiegen. Das Fahrverhalten wurde dabei zu 60% durch eine Kombination aus motorischen Parametern (UPDRS III), dem Visus, exekutiven Maßen und Aufmerksamkeitsvariablen (Scanning, Geteilte Aufmerksamkeit) vorhergesagt.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Parkinson-Patienten in frühem bis mittlerem Stadium der Erkrankung sind zu einem großen Teil fahrtauglich. Allerdings fanden sich durchaus Beeinträchtigungen des Fahrverhaltens im Vergleich zu Gesunden. Diese ließen sich nur teilweise durch motorische Parameter oder die Medikation vorhersagen und waren stärker mit visuellen Wahrnehmungsleistungen, exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeitsfunktionen (Scanning, geteilte Aufmerksamkeit) assoziiert. Kognitive Screeningverfahren erwiesen sich als ungeeignet zur Prüfung der Fahreignung. Im Einzelfall wird daher zur Fahreignungsdiagnostik eine kombinierte Anwendung von motorischen und neuropsychologischen Testverfahren empfohlen.

**Empfehlung 82:**

Mit der Diagnose eines IPS ist für Inhaber der Fahrerlaubnis für Kraftfahrzeuge der Gruppe 2 (LKW, Bus, Taxi) die Fahreignung in der Regel nicht gegeben. Bei Inhabern der Fahrerlaubnis für Kraftfahrzeuge der Gruppe 1 (PKW, Krafträder, landwirtschaftliche Zugmaschinen) kann nach individueller Beurteilung bei erfolgreicher Therapie oder in leichten Fällen die Fahreignung gegeben sein.

**Expertenkonsens****Empfehlung 83:**

Bei der Fahreignungsuntersuchung von IPS-Patienten sollten außer der Erhebung motorischer Parameter (z.B. UPDRS motor score (OFF)), neuropsychologische Verfahren, die u.a. die Prüfung von visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsleistungen, Geteilter Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und visuellen Wahrnehmungsleistungen erfassen, sowie ggfls. eine Fahrverhaltensprobe durchgeführt werden.

**B (1++)**

### 2.5.18 Welche Schlafstörungen treten bei IPS auf und wie werden sie am besten behandelt (TxNS1)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Claudia Trenkwalder

**Fragestellung**

Patienten mit IPS leiden in bis zu 80% an Schlafstörungen, diese sind im Frühstadium die Traum-schlafverhaltensstörung (REM-sleep behaviour disorder, RBD), eine Insomnie, ein Restless Legs-Syndrom und im fortgeschrittenen Stadium vor allem die nächtliche Akinese. Frühmorgendliche Muskelkrämpfe mit Dystonie sind durch den Abfall des Dopaminspiegels in der Nacht bedingt und stellen ein häufiges Therapieproblem dar, da die Halbwertszeit der Levodopa-Präparate trotz Retard-Effekt nicht ausreichend ist. Halluzinationen und nächtliche Verwirrtheit bei Parkinson-Demenz oder Psychosen komplizieren die Schlafstörungen und müssen von nächtlicher Unruhe durch ein Restless Legs-Syndrom oder eine RBD unterschieden werden. Die Tagesmüdigkeit bei IPS-Patienten zählt nicht zu den nächtlichen Störungen und muss phänomenologisch wie pathophysiologisch hier unterschieden werden. Ob nächtliche respiratorische Störungen, die häufig zu Tagesmüdigkeit führen, bei IPS-Patienten häufiger auftreten als in altersentsprechenden Normalbevölkerung ist unklar. Die Tagesmüdigkeit bei IPS-Patienten wird zunehmend als Symptom der Erkrankung selbst beschrieben und kann durch Medikamente verstärkt werden, diese sind jedoch nicht die alleinige Ursache.

Welche Schlafstörungen treten bei IPS auf und wie sind diese am besten zu behandeln?

**Methodik**

Es wurden insgesamt neun Studien eingeschlossen, davon sind drei Studien (Adler 2003, Hogl 2002, Ondo 2005a) nicht im Rahmen der Schlüsselfrage zu werten, da sie Therapiestudien zur Tagesmüdigkeit darstellen und damit nichts über Schlafstörungen bei IPS-Patienten und ihre Therapie aussagen. Die frühen Studien von Sage et al. (Sage 1988) und The UK Madopar Study Group (1989) konnten partiell gemäß der Schlüsselfrage ausgewertet werden. Die Sage-Studie verglich den Effekt von Standard Sinemet (Levodopa/Carbidopa) mit retardiertem Sinemet bei IPS-Patienten mit Fluktuationen hinsichtlich ON-Zeit und motorischen Störungen tagsüber. Ein Item erfragte auch die Anzahl der Stunden Schlaf im Rahmen eines Tagebuches und frühmorgendliche Störungen im Vergleich. Die Madopar Study Group-Studie von (1989) untersuchte primär nächtliche Störungen und frühmorgendliche Akinese bei IPS-Patienten als co-primäres Zielkriterium mittels subjektiver Angaben aus einem

Schlafstagebuch und dem Investigator Report ohne Anwendung validierter Skalen. Die Studie verglich dabei die Standardform von Madopar mit der retardierten Form (in gleicher Dosierung randomisiert). In einer 24-wöchigen RCT von Pahwa und Mitarbeiter (Pahwa 2007) wurde die Wirkung von retardiertem Ropinirol im Vergleich zu Placebo bei IPS Patienten mit primärem Zielparame-ter Motorik (UPDRS) und OFF-Zeiten untersucht, die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) als subjektiver Schlaf-para-meter war dabei sekundäres Zielkriterium. In einer nicht-interventionellen Studie (Ebersbach, 2010) wurden Tagesmüdigkeit und subjektive Schlafqualität gemessen an der validierten PDSS vor und nach einer Therapie mit Tolcapone tagsüber in einer Patientenkohorte verglichen. Menza und Mitarbeiter (Menza 2010) untersuchten die Wirksamkeit von Eszopiclon in einer RCT bei IPS Patien-ten mit Insomnie im Schlaflabor TST (Total Sleep Time) als primären Zielparame-ter, sekundäre Para-meter waren Aufwachphasen und Schlafqualität, weshalb die Studie nur partiell im Sinne der Schlüsselfrage gewertet werden kann.

In einer RCT wurden IPS Patienten mit morgendlichen off-Dystonien und Akinesen mit entweder Roti-gotin-Monotherapie oder Rotigotin transdermales Pflaster als Levodopa Add-on Therapie über acht Wochen mit co-primären Zielkriterien UPDRS Motor Scale am frühen Morgen und PDSS-2 für Schlaf-qualität von Trenkwalder und Mitarbeiter (Trenkwalder 2011) untersucht. Ko-primäres Zielkriterium PDSS-2 kann im Rahmen der Schlüsselfrage gewertet werden. Melatonin wurde von Dowling und Mitarbeiter (Dowling 2005) bei IPS Patienten mit Ein-und Durchschlafstörungen in einer cross-over-RCT für jeweils zwei Wochen Behandlungsphase angewandt, Zielparame-ter war eine für IPS Patien-ten nicht validierte Schlafskala. Signifikante, aber klinisch nicht relevante, geringe Effekte wurden durch 5 mg Melatonin im Vergleich zu Placebo erreicht. Melatonin kann damit nicht als evidenzba-sierte Therapie gegen Schlafstörungen bei Parkinson Patienten gewertet werden.

### **Evidenzangaben**

Die Studie von Sage et al. (Sage 1988) (1+) ist eine RCT mit cross-over-Design und 25 IPS-Patienten mit Fluktuationen oder partieller Dyskinesie. Die Studie bestand aus zwei Phasen: (1) einer open-label Dosistitrationsphase über vier Wochen gefolgt von (2) einer 16-wöchigen Randomisierungsphase mit Behandlungen von jeweils acht Wochen mit Standard Sinemet (Levodopa/Carbidopa) oder fortwäh-rend freigesetztem (controlled release, CR) Sinemet. Follow-up Visiten fanden in zweiwöchigem Rhythmus statt. Kriterien für einen Einschluss in bzw. einen Ausschluss aus der Studie wurden nicht gestellt. Während der letzten zwei-wöchigen Datenerhebung wurden die UPDRS, AIMS, ein 24h-Protokoll zweimal wöchentlich und der CGI erhoben. Primärer Zielparame-ter war die ON-Zeit, jedoch wurde diese nicht weiter spezifiziert.

Methodische Defizite: keine vordefinierte Radomisierungsprozedur, Dosierungsplan nicht vordefiniert, 19 Patienten reduzierten die Dosis während der Studie, um nächtliche Behinderungen zu erheben (nur Schlafdauer wurde berichtet).

Bei der Studie der UK Madopar Study Group (1989) (1+) handelt es sich um eine RCT mit einem vier-wöchigen cross-over-Design. Sie schloss 103 IPS-Patienten ein, wovon 82 analysiert wurden. Diese befanden sich im Mittel in H&Y III, hatten zu 41% response-Fluktuationen. Einschluss und Ausschluss-kriterien wurden nicht explizit genannt. Jedoch berichteten die Autoren in der Diskussion, dass Patienten an nächtlichen Beeinträchtigungen litten. Ein bis zwei Kapseln Madopar CR wurden vergli-chen mit ein bis zwei Kapseln Standard (100 mg Levodopa/25 mg Benserazide). Erhoben wurden Patienten-Tagebücher mit tageszeitlichen und nächtlichen Beeinträchtigungen, Dauer des Schlafes (in



Stunden) und Bewertungen der nächtlichen Beeinträchtigungen und früh-morgendlichen Probleme. Zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden keine Unterschiede bezüglich der Zielparameter gefunden.

Methodische Defizite: Studien-Randomisierung und -Dauer wurden nicht berichtet; die Erhebung war nicht valide.

Die RECOVER-Studie (Trenkwalder 2011) (1++) ist eine 22-Wochen multinationale RCT mit maximal 12-wochen Therapiedauer im Parallel-Design. Die Studie schloss 287 Patienten mit IPS und unzureichender Behandlung morgendlicher Symptome ein, wovon 267 ausgewertet wurden (FAS). H&Y Einschlusskriterien I-IV, nächtliche Gabe von retardiertem Levodopa war Ausschlusskriterium, ebenso weitere Dopaminagonisten. UPDRS part III (motor part) und PDDS-2 waren co-primäre Zielkriterien und wurden während der Baseline, Aufdosierung (alle zwei Wochen über ein bis acht Wochen) und am Studienende jeweils morgens vor der ersten Levodopa Gabe erfasst. Zahlreiche sekundäre Zielkriterien zu nicht-motorischen Parametern wie Tagesmüdigkeit, Schmerz, CGI wurden regelmäßig erfasst und in Post-hoc-Analysen ausgewertet. Beide coprimären Zielkriterien waren signifikant verbessert gegenüber Placebo am Studienende.

Methodische Defizite: Die Einschlusspopulation waren nicht primär schlafgestörte IPS Patienten, sondern zeigte morgendliche motorische Defizite nach Einschätzung des Investigators.

**Tab. 59** Endpunkte der Studien zu Schlafstörungen bei IPS.

<b>Studie</b>	<b>Verbesserungen des Schlafs</b>	<b>Verbesserung von Dyskinesien</b>	<b>Verbesserung der Schlafzeit</b>	<b>Evidenzgrad</b>
(Sage 1988)	Keine Unterschiede in ON-Zeit	Weniger Dyskinesien unter Standard-Sinemet.	Mehr Stunden Schlaf unter Standard-Sinemet	1+
(UK Madopar Study Group 1989)	Keine Unterschiede			1+
(Ebersbach 2010)	Verbesserung des Schlafs			2-
(Menza 2010)	Insomnia wurde nicht verbessert aber die Schlafqualität			1+
(Pahwa 2007)	Subjektive Verbesserung der Schlafqualität			1++
(Trenkwalder 2011)	Verbesserung der Schlafqualität und der früh-morgendlichen Akinesien			1++

### Von der Evidenz zur Empfehlung

Die eingeschlossene Literatur bis 2005 entspricht nicht dem Standard und der Qualität heutiger Therapiestudien und endet 1989, also vor 25 Jahren, und ist damit zur Beantwortung der Fragestellung irrelevant. Wenige neuere Studien zeigen für Teilbereiche der Schlüsselfrage eine relevante Evidenz. Relevante Therapiestudien liegen nur zu den Bereichen nächtliche Akinese, frühmorgendliche Dystonie und Insomnie sowie Schlafqualität vor.

Eine Verbesserung der nächtlichen Schlafdauer durch die Gabe von retardiertem Levodopa im Vergleich zu Standard Levodopa wurde nicht gezeigt. Ebenso wenig konnte in einer Kohortenstudie eine Verbesserung der Schlafqualität durch die Gabe von Tolcapon tagsüber evidenzbasiert nachgewiesen werden, da methodenspezifische Selektionskriterien durch die Vorbehandlung nicht ausgeschlossen werden konnten. Durch die Gabe des retardierten Dopaminagonisten Ropinirol und transdermalem Rotigotin konnte eine Verbesserung der nächtlichen Akinese, bei Rotigotin auch der frühmorgendlichen Dystonie und der allgemeinen subjektiven Schlafqualität, gezeigt werden. Dies galt jedoch nur für eine Gruppe von frühen oder nicht mit Dopaminagonisten behandelten IPS-Patienten, die unter einem frühmorgendlichen OFF-Zustand oder einer nächtlichen Akinese litten. Durch die spezifische Studienpopulation besteht eine nur eingeschränkte Aussagekraft. Eine Therapie mit Zopiclon führte zu einer geringen Verbesserung der Insomnie bei einer deutlichen Verbesserung der Schlaffragmentierung und Schlafqualität. Diese Verbesserungen galten für IPS-Patienten mit Einschlaf- oder Durchschlafstörungen. Wegen der geringen Fallzahl von je 15 Patienten pro Behandlungsarm und dem Nicht-Erreichen des primären Zielkriteriums sind die Aussagen nur eingeschränkt gültig. In der Studie von Pahwa et al. (Pahwa 2007) wurde primär die Wirksamkeit von retardiertem Ropinirol auf die Motorik der IPS-Patienten tagsüber untersucht, als sekundäres Zielkriterium wurden post-hoc auch Verbesserungen der nächtlichen Störungen bei IPS-Patienten an Hand der PDSS ausgewertet. Diese waren im Vergleich zu Placebo signifikant gebessert, spezifische Einzelitems können hierbei nicht valide benannt werden, da nur der Gesamtwert der Skala validiert ist. In der RECOVER Studie (Trenkwalder 2011) wurden IPS-Patienten mit frühmorgendlichen Akinesen eingeschlossen und mit Rotigotin als transdermalem Pflaster als Mono- oder add-on-Therapie behandelt. Primäre Co-Zielkriterien waren die motorische Verbesserung tagsüber und die nächtliche Verbesserung gemessen mit der subjektiven Skala PDSS-2. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo in dieser Multi-Center Studie, zumindest für die Population der IPS-Patienten mit frühmorgendlichen Störungen im Sinne einer evidenzbasierten Verbesserung der nächtlichen Störungen durch den Dopaminagonisten Rotigotin.

Zur Verbesserung der Ein- und Durchschlafstörung wurden Melatonin in zwei Studien untersucht, wobei eine geringe signifikante Verbesserung nicht einer klinischen relevanten Verbesserung der Gesamtschlafdauer und subjektiven Schlafqualität unter 5 mg Melatonin entspricht. Die zweiwöchige Studie verwendet jedoch einen für IPS-Patienten nicht validierten Fragebogen. Einschlaflatenzen, die die primäre Zulassung von Melatonin umfassen, wurden nicht separat erfasst.

Für die Schlüsselfrage insgesamt kann derzeit keine Evidenz aufgezeigt werden, da die einzelnen Studien verschiedene Populationen, unterschiedliche Zielparameter und nur Teilbereiche der Schlüsselfrage untersuchten. Zumindest kann jedoch gesagt werden, dass eine Verbesserung der nächtlichen Störungen insgesamt, gemessen anhand der subjektiven Skala PDSS und PDSS-2, durch die Dopaminagonisten Ropinirol in retardierter Form und Rotigotin (als Pflaster) gezeigt werden konnte, jedoch nicht im Sinne der Gesamt-Schlüsselfrage.

Die vorliegenden Studien erfassen jeweils nur partiell das Zielkriterium, deshalb erscheint es sinnvoll, eine Unterteilung der Zielkriterien durchzuführen, da sich die einzelnen Studien auf spezifische Kriterien fokussieren. Die Schlafdauer, erfasst durch Anzahl der Stunden nächtlichen Schlafes, wurde weder durch Sinemet CR noch Madopar CR verbessert, und erreichte dadurch keine Verbesserung gemäß der primären Hypothese. Die Studien mit Levodopa retard-Präparaten sind methodisch ungenügend, um die Fragestellung zu beantworten und damit kann nach diesen Studien von keiner evidenzbasierten Wirkung von Levodopa retard-Präparaten zur Verbesserung der Dauer des Schlafes ausgegangen werden. Darüber hinausgehende Aussagen über die Schlafqualität oder weitere nächtliche Störungen können nicht getroffen werden. Dopaminagonisten wie Ropinirol in retardierter Form und insbesondere Rotigotin (transdermales Pflaster) zeigten in RCTs eine Verbesserung der nächtlichen Akinese und der frühmorgendlichen motorischen Symptome mit frühmorgendlicher Dystonie. Für beide Substanzen liegt jeweils eine RCT vor, die die Zielkriterien der Schlüsselfrage entweder als co-primäres oder als sekundäres Zielkriterium analysierte. Für Zopiclon konnte eine geringe Verbesserung der nächtlichen Insomnie, deutlicher jedoch eine Verbesserung der Durchschlafqualität, ein wichtiges Merkmal der nächtlichen Schlafstörung bei IPS, erreicht werden.

**Empfehlung 84:**

Die nächtliche Akinese und frühmorgendliche Dystonie sollte mit transdermalem Rotigotin oder retardiertem Ropinirol behandelt werden.

**B (1+)****Empfehlung 85:**

Die Therapie der Insomnie mit Durchschlafstörung sollte mit Zopiclon versucht werden.

**B (1+)**

### 2.5.19 Wie kann Fatigue und Anhedonie bei IPS diagnostiziert werden und wie kann diese am besten behandelt werden (TxNS2)?

**Bearbeiter:** Prof. Dr. Karsten Witt

**Fragestellung**

Fatigue: Fatigue ist als subjektiv empfundener Zustand der Müdigkeit und der Erschöpfung pathologischen Ausmaßes definiert. Fatigue ist eine häufige nicht-motorische Störung des IPS. Dieses Syndrom besitzt eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen findet sich das Fatigue-Syndrom (FS) deutlich häufiger bei IPS (Karlsen 1999, Lou 2001). Die Prävalenz reicht von 37,5 bis 65% (Alves 2004, Friedman 1993, Herlofson 2003, Karlsen 1999). Etwa ein Drittel der Patienten berichten Symptome eines FS vor der motorischen Phase der Erkrankung (Hagell 2009). 15% bis 33% der Patienten beschreiben das FS als stärkstes behinderndes Symptom und 56% der Patienten nennen das FS unter den ersten drei am stärksten behindernden Symptomen der Erkrankung (Fabbrini 2013). Aus diesen Daten kann die Notwendigkeit einer Diagnostik des FS und auch einer Therapie des FS bei IPS abgeleitet werden.

Anhedonie: Unter Anhedonie versteht man die Unfähigkeit, Freude durch Erlebnisse oder Anregungen zu empfinden, die normalerweise Vergnügen bereiten. Anhedonie ist eine weitere häufige nicht-motorische Störung des IPS und besteht häufig koexistent zu den Symptomen einer Depression und beeinflusst die Lebensqualität der Patienten negativ.

Die Frage der Leitlinie ist somit nach Diagnostik- und Behandlungsoptionen von Fatigue und Anhedonie bei IPS.

## Methodik

**Fatigue:** Letztendlich kann die Diagnose des FS nur aus den Schilderungen des Patienten, seiner Angehörigen und dem klinischen Eindruck auf der einen Seite und aus dem Ergebnis einer diagnostischen Symptomanalyse auf der anderen Seite erfolgen. Da das FS eine subjektiv empfundene Störung ist, kann kein diagnostischer Test als Gold-Standard für dieses Syndrom aufgefasst werden (Relja 2012). Zur diagnostischen Symptomanalyse werden Skalen eingesetzt, die hinsichtlich ihrer Validität, Reliabilität und Sensitivität in Bezug auf die Ausprägung bzw. der Änderung der Ausprägung im Verlauf beurteilt werden können. Im englischsprachigen Raum gibt es hierzu Angaben zu folgenden Skalen: Fatigue Severity Scale, Fatigue Assessment Inventory, The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue, The Multidimensional Fatigue Inventory, Parkinson Fatigue Scale, Fatigue Severity Inventory, Fatigue Impact Scale for Daily Use, Visual Analogue Scale, Global Impression Scale (Friedman 2010). Nur die Fatigue Severity Skala, eine Selbstbeurteilungsskala die neun Symptome des FS abfragt, zeigt hier ausreichende Gütekriterien in der Version in englischer Sprache hinsichtlich eines Screenings des FS, Symptomausprägung und der Änderung des Schweregrades im Verlauf (Friedman 2010). Die Skala wurde an unterschiedlichen Patientengruppen getestet und zeigt eine hohe innere Konsistenz (Cronbachs alpha an unterschiedlichen Patientengruppen 0,81 bis 0,88, gesunde Personen 0,88) (Krupp 1989). Die deutsche Version der Fatigue Severity Skala ist jedoch für das IPS nicht normiert, was den geringen Evidenzgrad der Empfehlung bedingt. Die MDS bewertet die Fatigue Severity Skala als „recommended“, vergibt somit der Skala das höchste Prädikat, weil die metrischen Eigenschaften der Skala valide, reliabel und sensitiv hinsichtlich einer Änderung der Symptomausprägung sind. Wegen der fehlenden Validierung der deutschen Version, muss für die Fatigue Severity Skala eine Einschränkung formuliert werden.

**Anhedonie:** Acht von neun Studien fanden eine Verbindung zwischen einer Anhedonie und einer Depression bei IPS (Assogna 2011) (1+). Dementsprechend schwankt die Prävalenz der Anhedonie parallel zur Ausprägung depressiver Symptome in den Studien zwischen 7% und 47% der untersuchten Patienten (Fujiwara 2011, Isella 2003, Lemke 2005, Miura, 2012, Pluck 2002, Santangelo 2009). Im englischsprachigen Raum wird keine Anhedonie-Skala empfohlen, weil ihre Validität nicht ausreichend untersucht ist (Leentjens 2008). Für die deutsche Sprache ist keine Anhedonie-Skala validiert, somit kann auch keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Es existieren keine RCTs mit dem primären Endpunkt, Symptome der Anhedonie zu behandeln, so dass hier keine Evidenz für eine medikamentöse Therapie besteht (Assogna 2011). Ebenso fehlen RCTs, welche nicht-medikamentöse Therapieansätze prüfen.

## Evidenzangaben

**Fatigue:** In einer RCT wurden 36 IPS-Patienten mit einem Punktwert > 26 der Fatigue Severity Scale eingeschlossen und in eine Verum-Gruppe (n=17) und eine Placebo-Gruppe (n=19) randomisiert (Mendonca 2007) (1++). Die Verum-Gruppe wurde mit 30 mg Methylphenidat pro Tag behandelt. Die Behandlungsdauer betrug sechs Wochen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion in den beiden primären Endpunkten der Behandlung in der Verum-Gruppe (Änderung im FSS [6,5 Punkte; 95%CI, 0,5–12,4, Effektstärke 0,79] und im Multidimensionalen Fatigue Inventory [mittlere Änderung 8,4 Punkte, 95%CI 0,7–16,0, Effektstärke 0,63]). In der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

**Von der Evidenz zur Empfehlung**

Fatigue: Eine Gruppenanalyse (Verum vs. Placebo) wurde in der oben genannten RCTs (Mendonca, 2007) jedoch nicht durchgeführt und die Statistik berücksichtigte keine Korrektur für multiples Testen hinsichtlich multipler Endpunkte. Diese methodischen Mängel begründen den Evidenzgrad der hieraus abgeleiteten Empfehlung.

Zwei RCTs, die durch einen systematischen Review evaluiert wurden (Seppi 2011) (1++) untersuchten den Effekt von Modafinil zur symptombezogenen Behandlung des FS bei IPS. Beide Studien schlossen zu kleine Fallzahlen ein (n=19 und n=13) und definierten keine primären Zielparameter (Lou 2009, Tyne 2010). RCTs zu nicht-medikamentösen Therapieverfahren zur Behandlung des FS bei IPS liegen nicht vor.

Anhedonie:

Es wurde keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien zur symptombezogenen Behandlung der Anhedonie bei IPS gefunden.

**Empfehlung 86:**

Methylphenidat oder Modafinil können zur symptombezogenen Behandlung des Fatigue-Syndroms bei IPS zum Einsatz nicht empfohlen werden.

**Expertenkonsens**

### 2.5.20 Welche palliative Versorgung benötigen Patienten mit IPS im finalen Stadium der Erkrankung und welche Behandlungen stehen zur Verfügung (PALL1)?

**Bearbeiter:** PD Dr. Stefan Lorenzl

**Fragestellung**

Die palliative Phase des IPS ist bislang wenig untersucht. Die physische und emotionale Belastung für die Patienten und deren Familien nimmt in dieser Phase noch deutlich zu. Die meisten Angehörigen sehen sich in der Pflicht den schwer kranken Patienten zu Hause zu versorgen, oft in Unkenntnis der zur Verfügung stehenden sozialen Unterstützungsmöglichkeiten. Die hohe Symptomlast und das fehlende Ansprechen der Symptome auf dopaminerge Therapie erschweren die pharmakologische Behandlung. Bislang existiert keine Studie zur medikamentösen Therapie des IPS in der Endphase. Die wenigen vorhandenen explorativen Studien beschäftigen sich mit den Symptomen in der Spätphase der Erkrankung sowie mit der Belastung der Angehörigen.

Im Rahmen dieser Schlüsselfrage soll die Frage beantwortet werden, welche palliative Versorgung Patienten mit IPS im finalen Stadium der Erkrankung benötigen und welche Behandlungen zur Verfügung stehen?

**Methodik**

Insgesamt liegen vier Studien zur palliativen Phase des IPS vor. In einer einzigen Studie wurde prospektiv die Symptomlast für Patienten mit IPS, Multipler Systematrophie und Progressiver Supranukleärer Blickparese untersucht (Higginson 2012) (2+). In dieser Studie wurden 50 Patienten mit IPS eingeschlossen. Die häufigsten Symptome am Lebensende waren Schmerzen, Spasmen der Muskulatur, Müdigkeit/Fatigue, Kurzatmigkeit, Mundprobleme (Brennen, Schmerzen), Obstipation sowie Koordinationsstörungen von Armen und Beinen. Eine Untersuchung der Wirksamkeit der Medikation wurde nicht durchgeführt. In den verbleibenden drei Studien wurden die Angehörigen von Patienten mit IPS

entweder zu Lebzeiten, wenn die Patienten in der Endphase der Erkrankung waren (Giles 2009, McLaughlin 2011), oder wenn die Patienten bereits verstorben waren, befragt (Hasson 2010). Es wurden sowohl physische, emotionale als auch finanzielle Belastungen abgefragt. Zusammengefasst ergab sich in allen Studien übereinstimmend eine hohe Belastung der pflegenden Angehörigen. Diese wurde noch durch fehlende ärztliche Information über den Krankheitsverlauf sowie durch fehlende soziale Unterstützung verstärkt.

Es gibt keine Studie, die mögliche Behandlungsoptionen in der Spätphase bzw. der palliativen Phase des IPS untersuchte.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung**

Lediglich eine Studie (Higginson 2012) (2+) untersuchte an einem kleinen Kollektiv prospektiv die Symptomlast in der Endphase des IPS. In drei weiteren Studien (Giles 2009, Hasson 2010, McLaughlin 2011) wurde die Belastung der pflegenden Angehörigen untersucht (3). Die Symptomlast bei Patienten mit IPS ist am Lebensende hoch und die Angehörigen sind emotional und physisch in der Pflege überfordert.

**Empfehlung 87:**

Palliative Care kann in der Spätphase des IPS zum Tragen kommen.

**Expertenkonsens**

**Empfehlung 88:**

Ärzte und Pflegepersonal können über die Endphase aufklären, damit die Familie adäquate Betreuungsmöglichkeiten in Anspruch nehmen kann.

**Expertenkonsens**

### 3 Referenzen

- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):613-8.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(6):708-12.
- A'Campo L, Wekking E, Spliethoff-Kamminga N, Le Cessie S, Roos R. The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(2):89-95.
- Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(3):287-93.
- Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, Dorflinger E, Pedder S, Deptula D, Yoo K. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol.* 1998;55(8):1089-95.
- Agid Y, Destee A, Durif F, Montastruc JL, Pollak P. Tolcapone, bromocriptine, and Parkinson's disease. French Tolcapone Study Group. *Lancet.* 1997;350(9079):712-3.
- Ahlskog JE, Muenter MD, McManis PG, Bell GN, Bailey PA. Controlled-release Sinemet (CR-4): a double-blind crossover study in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(9):876-86.
- Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies : a review of current methods. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(9):869-90.
- Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology.* 2004;63(10):1908-11.
- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand.* 1980;62(4):210-9.
- Ansen H. Soziale (Alten-)Arbeit im Krankenhaus. In: Aner K, Karl U, editors. *Handbuch Soziale Arbeit und Alter.* Wiesbaden; 2010. p. 139-47.
- Antonini A, Berto P, Lopatriello S, Tamma F, Annemans L, Chambers M. Cost-effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy. *Mov Disord.* 2008;23(15):2202-9.
- Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol.* 2011;258(4):579-85.
- Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 4:S97-100.
- Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, Barone P, De Gaspari D, Canesi M, Sacilotto G, Meucci N, Mariani C, Pezzoli G. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord.* 2006;21(8):1119-22.
- Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):231-5.



- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. 2012 [entnommen am 2014 27.11.]; entnommen aus: <http://www.awmf.org>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Delphiverfahren zur S3-Leitlinie: Abstimmungsformular. 2005 [entnommen am 2014 01.06.]; entnommen aus: <http://www.awmf.org>
- Armento ME, Stanley MA, Marsh L, Kunik ME, York MK, Bush AL, Calleo JS. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease: a clinical review. *J Parkinsons Dis.* 2012;2(2):135-51.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *ZaeFQ.* 2010;99(8):468-519.
- Assogna F, Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. Anhedonia in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Mov Disord.* 2011;26(10):1825-34.
- Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Maho P, Sastre F, Bello J. Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(5):509-13.
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(4):421-8.
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology.* 1998;50(5 Suppl 5):S46-53.
- Baijens LW, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia.* 2009;24(1):91-102.
- Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(4):287-94.
- Bannier S, Montaurier C, Derost PP, Ulla M, Lemaire JJ, Boirie Y, Morio B, Durif F. Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(5):484-8.
- Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z. Sumanitrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(4):483-9.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):573-80.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B, Depression/Parkinson Italian Study G. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol.* 2006;253(5):601-7.
- Barsottini OG, Ferraz HB, Maia AC, Jr., Silva CJ, Rocha AJ. Differentiation of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy with magnetic resonance imaging: the first Brazilian experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(7):389-93.

- Beal MF, Matthews RT, Tieleman A, Shults CW. Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. *Brain Res.* 1998;783(1):109-14.
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 1995;45(1):182-4.
- Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(3):423-5.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1991;337(8738):403-6.
- Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H, Gerstner A, Grosset DG. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord.* 2003;18(9):977-84.
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord.* 2000;15(3):503-10.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16-34.
- Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlkecht P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(2):216-9.
- Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med.* 2006;27(1):12-9.
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1044-55.
- Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, Wollenweber F, Gaenslen A, Mahlkecht P, Spiegel J, Godau J, Huber H, Srulijes K, Kiechl S, Bentele M, Gasperi A, Schubert T, Hirry T, Probst M, Schneider V, Klenk J, Sawires M, Willeit J, Maetzler W, Fassbender K, Gasser T, Poewe W. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol.* 2011;68(7):932-7.
- Bergemann N, Baas H, Fischer PA. Slow-release L-dopa vs. standard L-dopa in Parkinson patients in various stages of the disease. Studies of pharmacokinetics and motor effectiveness. *Nervenarzt.* 1994;65(4):250-7.
- Bernatzky G, Bernatzky P, Hesse HP, Staffen W, Ladurner G. Stimulating music increases motor coordination in patients afflicted with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):4-8.

- Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 2000;3(12):1301-6.
- Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, Kaufmann H. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol.* 2002;59(5):835-42.
- Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, Kieburtz K, Oakes D, Plumb S, Siderowf A, Stern M, Shoulson I. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):616-23.
- Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease: a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Ageing.* 1994;23(3):251-4.
- Blain CR, Barker GJ, Jarosz JM, Coyle NA, Landau S, Brown RG, Chaudhuri KR, Simmons A, Jones DK, Williams SC, Leigh PN. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology.* 2006;67(12):2199-205.
- Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol.* 1997;37(1):23-7.
- Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, Visser M, van Rooden SM, van Hilten JJ, Berendse HW. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(14):1984-90.
- Bonuccelli U. Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2003;16 Suppl 1:S13-9.
- Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(3):266-72.
- Bothe MR, Uttner I, Otto M. Sharpening the boundaries of Parkinson-associated dementia: recommendation for a neuropsychological diagnostic procedure. *J Neural Transm.* 2010;117(3):353-67.
- Bouwman AE, Vlaar AM, Mess WH, Kessels A, Weber WE. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open.* 2013;3(4).
- Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002;52(5):438-45.
- Bronzova J, Sampaio C, Hauser RA, Lang AE, Rascol O, Theeuwes A, van de Witte SV, van Scharrenburg G, Bruegel Study G. Double-blind study of pramipexole, a new partial dopamine agonist, in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(6):730-8.
- Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(8):1071-9.
- Buhmann C, Maintz L, Hierling J, Vettorazzi E, Moll CKE, Engel AK, Gerloff C, Hamel W, Zangemeister WH. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on driving in Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(1):32-40.

- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz. 2013.
- Burini D, Farabollini B, Iacucci S, Rimatori C, Riccardi G, Capecchi M, Provinciali L, Ceravolo MG. A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Europa medicophysica*. 2006;42(3):231-8.
- Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, Lane R. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(11):1899-907.
- Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(3):278-84.
- Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(10):1309-14.
- Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Hoppner J, Wunderlich C, Gemende I, Kaulitz L, Wolters A, Benecke R, Walter U. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(4):441-7.
- Caraceni T, Musicco M. Levodopa or dopamine agonists, or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;7(2):107-14.
- Carda S, Invernizzi M, Baricich A, Comi C, Croquelois A, Cisari C. Robotic gait training is not superior to conventional treadmill training in parkinson disease: a single-blind randomized controlled trial. *Neurorehabilitation & Neural Repair*. 2012;26(9):1027-34.
- Caslake R, Moore JN, Gordon JC, Harris CE, Counsell C. Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1202-7.
- Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1550-6.
- Catalan MJ, de Pablo-Fernandez E, Villanueva C, Fernandez-Diez S, Lapena-Montero T, Garcia-Ramos R, Lopez-Valdes E. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):2007-10.
- Cedarbaum JM, Hoey M, McDowell FH. A double-blind crossover comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet 25/100 in patients with Parkinson's disease and fluctuating motor performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(2):207-12.
- Ceravolo R, Piccini P, Bailey DL, Jorga KM, Bryson H, Brooks DJ. 18F-dopa PET evidence that tolcapone acts as a central COMT inhibitor in Parkinson's disease. *Synapse (New York, NY)*. 2002;43(3):201-7.
- Ciucci MR, Barkmeier-Kraemer JM, Sherman SJ. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(5):676-83.
- Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):590-4.
- Clarke CE, Furlong A, Morgan E, Patel S, Sackley C, Walker M, Bryan S, Wheatley K. Pilot randomised controlled trial of occupational therapy to optimise independence in Parkinson's disease: the PD OT trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009a;80(9):976-8.

- Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009b;15(10):728-41.
- Claveria L, Vakil S, George C, Reid JL, Calne DB, Petrie A. Oxprenolol in Parkinsonism. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1975;15(1):66-8.
- Cole K, Vaughan FL. The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(5):269-76.
- Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(5):573-6.
- Constantinescu G, Theodoros D, Russell T, Ward E, Wilson S, Wootton R. Treating disordered speech and voice in Parkinson's disease online: a randomized controlled non-inferiority trial. *Int J Lang Commun Disord.* 2011;46(1):1-16.
- Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* 1992;115 ( Pt 6):1701-25.
- Corbett RE, International Union of Pure and Applied Chemistry. Organic Chemistry Division RSoNZ, ;. *Chemistry of Natural Products: 10th International Symposium, Dunedin, Aug. 1976, Lectures: Pergamon; 1977.*
- Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L, Lazzarotti G, Michelassi MC, Bonuccelli U, Murri L, Bartolozzi C. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(1):37-42.
- Craig LH, Svircev A, Haber M, Juncos JL. Controlled pilot study of the effects of neuromuscular therapy in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(12):2127-33.
- Crizzle AM, Classen S, Lanford D, Malaty IA, Okun MS, Wagle Shukla A, McFarland NR. Driving performance and behaviors: a comparison of gender differences in Parkinson's disease. *Traffic inj prev.* 2013a;14(4):340-5.
- Crizzle AM, Classen S, Uc EY. Parkinson disease and driving: an evidence-based review. *Neurology.* 2012;79(20):2067-74.
- Crizzle AM, Myers AM. Examination of naturalistic driving practices in drivers with Parkinson's disease compared to age and gender-matched controls. *Accid Anal Prev.* 2013b;50:724-31.
- Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003a(1):CD003468.
- Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003b(1):CD003361.
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, Dhall R, Ballard C. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9916):533-40.
- da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss A, Andreatini R, Ferraz AC. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):351-9.
- da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(7):449-52.

- Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, Melzer TR, Kirwan J, Keenan R, Wells S, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(19):1717-25.
- Dams J, Bornschein B, Reese JP, Conrads-Frank A, Oertel WH, Siebert U, Dodel R. Modelling the cost effectiveness of treatments for Parkinson's disease: a methodological review. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(12):1025-49.
- Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, Dodel R, Reese JP. Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(6):763-71.
- de Dreu MJ, van der Wilk AS, Poppe E, Kwakkel G, van Wegen EE. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S114-9.
- Deane KH, Ellis-Hill C, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD002813.
- Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD004553.
- Deane KH, Whurr R, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. Non-pharmacological therapies for dysphagia in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(1):CD002816.
- Del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, Kapaki E, Kruse N, Le Bastard N, Lehmann S, Molinuevo JL, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Saez-Valero J, Saka E, Urbani A, Vanmechelen E, Verbeek M, Visser PJ, Teunissen C. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. *Biomark Med*. 2012;6(4):419-30.
- Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2001;16(3):515-20.
- Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2004;21(11):687-709.
- Dengler I, Leukel N, Meuser T, Jost WH. Prospective study of the direct and indirect costs of idiopathic Parkinson's disease. *Nervenarzt*. 2006;77(10):1204-9.
- Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):1025-34.
- Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez-Oroz MC, Tamma F, Troster AI, Vitek JL, Volkmann J, Voon V. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S219-37.
- Deuschl G, Schade Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J, German Parkinson Study G, Neurostimulation S. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896-908.

- Deuschl G, Vaitkus A, Fox GC, Roscher T, Schremmer D, Gordin A. Efficacy and tolerability of Entacapone versus Cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off. *Mov Disord.* 2007;22(11):1550-5.
- Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen e.V. Produkt- und Leistungsbeschreibung der klinischen Sozialarbeit. 2. Auflage. Mainz; 2007.
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destée A, Bordet R, Defebvre L. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2008;23(6):850-7.
- Devos H, Vandenberghe W, Nieuwboer A, Tant M, De Weerd W, Dawson JD, Uc EY. Validation of a screening battery to predict driving fitness in people with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(5):671-4.
- Dewey RB, Jr., Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001;58(9):1385-92.
- Di Benedetto P, Cavazzon M, Mondolo F, Ruggiu G, Peratoner A, Biasutti E. Voice and choral singing treatment: a new approach for speech and voice disorders in Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(1):13-9.
- Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di Blasi L, Tetto A, Basile G, Imbesi D, La Spina P, Di Raimondo G, Morgante L. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003;24(3):174-5.
- Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, Maia F, Marcolin MA, Fregni F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(2):92-9.
- Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Droge J, Gerber JP, LaStayo PC. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(9):1444-52.
- Dixon L, Duncan D, Johnson P, Kirkby L, O'Connell H, Taylor H, Deane KH. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD002813.
- Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, Bienfait KL, Friedman J. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *The American journal of psychiatry.* 2011a;168(10):1066-74.
- Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, Gara M, Marin H, Mark MH, Dicke A, Friedman J. Depression in Parkinson's disease: symptom improvement and residual symptoms after acute pharmacologic management. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.* 2011b;19(3):222-9.
- Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL. CBT for the treatment of depression in Parkinson's disease: a promising nonpharmacological approach. *Expert rev.* 2008;8(1):27-35.
- Dobkin RD, Rubino JT, Allen LA, Friedman J, Gara MA, Mark MH, Menza M. Predictors of treatment response to cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease. *J Consult Clin Psychol.* 2012;80(4):694-9.
- Dodel R, Siebert U, Wasem J. Gesundheitsökonomische Bewertungen. In: Riederer P, Laux G, editors. *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie Ein Therapiehandbuch.* Wien: Springer Verlag; 2010. p. 557-73.

- Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(2):249-54.
- Dodel RC, Hoffken H, Moller JC, Bornschein B, Klockgether T, Behr T, Oertel WH, Siebert U. Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease: a decision-analytic approach. *Mov Disord.* 2003;18 Suppl 7:S52-62.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-6.
- Dorsey ER, Deuel LM, Voss TS, Finnigan K, George BP, Eason S, Miller D, Reminick JI, Appler A, Polanowicz J, Viti L, Smith S, Joseph A, Biglan KM. Increasing access to specialty care: a pilot, randomized controlled trial of telemedicine for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(11):1652-9.
- Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2005;6(5):459-66.
- Drapier S, Gillioz AS, Leray E, Peron J, Rouaud T, Marchand A, Verin M. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(1):40-4.
- Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, Pourcher E, Gray J, Thomas G, Swartz J, Hsu T, Moline ML. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012;27(10):1230-8.
- Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(2):132-43.
- Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, Kjaer MO, Kristensen TN, Mikkelsen B, Pakkenberg H, Presthus J, Stien R, Worm-Petersen J, Buch D. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand.* 1996;93(1):14-20.
- Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A, Wissel J. Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT(R)BIG study. *Mov Disord.* 2010;25(12):1902-8.
- Ebersbach G, Edler D, Kaufhold O, Wissel J. Whole body vibration versus conventional physiotherapy to improve balance and gait in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(3):399-403.
- Ebersbach G, Hahn K, Lorrain M, Storch A. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(3):e125-8.
- Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, Eidelberg D. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage.* 2005;26(3):912-21.
- Edwards JD, Hauser RA, O'Connor ML, Valdes EG, Zesiewicz TA, Uc EY. Randomized trial of cognitive speed of processing training in Parkinson disease. *Neurology.* 2013;81(15):1284-90.
- Eggert K, Oertel W, Reichmann H, Arnold G, Bass H, Berg D, Deuschl G, Dodel R, Gasser T, Gerlach M, Höglinger G, Jost W, Mehdorn M, Müngersdorf M, Poewe W, Reuther P, Riederer P, Schulz JB, Spieker S, Storch A, Tatsch K, Trenkwalder C, Waldvogel D. Leitlinien: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. 2012 [entnommen am 2013 1. Januar]; entnommen aus: [www.awmf.org/](http://www.awmf.org/)
- Eggert KM, Reese JP, Oertel WH, Dodel R. Cost effectiveness of pharmacotherapies in early Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2008;22(10):841-60.
- Ehret R, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Dodel I, Becker E, Christopher A, Friedrich H, Kraemer S, Luer W, Müngersdorf M, Puzich R, Rohr A, Schultes-Platzek I, Siefjediers V, Tiel-Wilck K, Oertel



- WH, Dodel R. Direct costs for Parkinson's treatment in private neurology practices in Berlin. *Nervenarzt*. 2009;80(4):452-8.
- Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, Belakhlef A, Mandel F, Przedborski S, Fahn S. Early differential diagnosis of Parkinson's disease with 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*. 1995;45(11):1995-2004.
- El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Smith CH, Pawlas A, Baum S, Werner C. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):31-6.
- Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2012;39(4):465-72.
- Elefant C, Baker FA, Lotan M, Lagesen SK, Skeie GO. The effect of group music therapy on mood, speech, and singing in individuals with Parkinson's disease--a feasibility study. *J Music Ther*. 2012;49(3):278-302.
- Elkis-Abuhoff D. A pilot study to determine the psychological effects of manipulation of therapeutic art forms among patients with Parkinson's disease. *International journal of art therapy*. 2013;18(3):113-21.
- Elkis-Abuhoff DL, Goldblatt RB, Gaydos M, Corrato S. Effects of clay manipulation on somatic dysfunction and emotional distress in patients with Parkinson's disease.. *Art Therapy: Journal of the American Art Therapy Association*,. 2008;25(3):122-8.
- Elmer LW, Surmann E, Boroojerdi B, Jankovic J. Long-term safety and tolerability of rotigotine transdermal system in patients with early-stage idiopathic Parkinson's disease: a prospective, open-label extension study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):488-93.
- Elston J, Honan W, Powell R, Gormley J, Stein K. Do metronomes improve the quality of life in people with Parkinson's disease? A pragmatic, single-blind, randomized cross-over trial. *Clin Rehabil*. 2010;24(6):523-32.
- Emery EE. Who am I with Parkinson's disease? a psychologist response to chaplain intervention in the context of identity theory. *J Health Care Chaplain*. 2013;19(3):120-9.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18.
- Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos Baumann A, Zdravkovic S, Bladström A, Jones R. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):969-77.
- European Parkinson Disease Association EPDA. Europäische Konsenserklärung über Behandlungsstandards bei Parkinson-Erkrankungen. 2001.
- Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, Yang C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(5):635-46.
- Fabbrini G, Latorre A, Suppa A, Bloise M, Frontoni M, Berardelli A. Fatigue in Parkinson's disease: motor or non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(2):148-52.

- Fahn S, Elton R, members of the UPDRS committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editors. *Recent developments in Parkinson's Disease*. New Jersey: McMillan Health Care; 1987. p. 153-63.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508.
- Farabaugh A, Locascio JJ, Yap L, Growdon J, Fava M, Crawford C, Matthews J, McCutchen J, Buchin J, Pava J, Alpert JE. Cognitive-behavioral therapy for patients with Parkinson's disease and comorbid major depressive disorder. *Psychosomatics*. 2010;51(2):124-9.
- Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010;133(9):2664-76.
- Feldman RG, Mosbach PA, Kelly MR, Thomas CA, Saint Hilaire MH. Double-blind comparison of standard Sinemet and Sinemet CR in patients with mild-to-moderate Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39(11 Suppl 2):96-101; discussion 5.
- Felicio AC, Godeiro-Junior C, Shih MC, Borges V, Silva SM, Aguiar Pde C, Hoexter MQ, Barsottini OG, Andrade LA, Bressan RA, Ferraz HB. Evaluation of patients with Clinically Unclear Parkinsonian Syndromes submitted to brain SPECT imaging using the technetium-99m labeled tracer TRODAT-1. *J Neurol Sci*. 2010;291(1-2):64-8.
- Fenelon G, Gimenez-Roldan S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I, Pere JJ, Galiano L, Schadrack J. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm*. 2003;110(3):239-51.
- Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL, Malaty IA, Romrell J, Sun A, Wu SS, Pillarisetty S, Nyathappa A, Eisenschenk S. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci*. 2009;119(12):2196-205.
- Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, Robieson WZ, Benesh JA, Espay AJ. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord*. 2015;30(4):500-9.
- Ferreira JJ, Almeida L, Cunha L, Ticmeanu M, Rosa MM, Januario C, Mitu CE, Coelho M, Correia-Guedes L, Morgadinho A, Nunes T, Wright LC, Falcao A, Sampaio C, Soares-da-Silva P. Effects of nebicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity, and motor fluctuations in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(1):2-18.
- Ferreira JJ, Rascol O, Poewe W, Sampaio C, Rocha JF, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. A double-blind, randomized, placebo and active-controlled study of nebicapone for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2010;16(6):337-47.
- Fincher L, Ward C, Dawkins V, Magee V, Willson P. Using telehealth to educate Parkinson's disease patients about complicated medication regimens. *J Gerontol Nurs*. 2009;35(2):16-24.
- Fiorani C, Mari F, Bartolini M, Ceravolo MG, Provinciali L. Occupational therapy increases ADL score and quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997;12(Suppl 1):121-35.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM,

- Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, Salles A, Huang GD, Reda DJ. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362(22):2077-91.
- Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis*. 2013;2013:362908.
- Foster ER, Golden L, Duncan RP, Earhart GM. Community-based Argentine tango dance program is associated with increased activity participation among individuals with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(2):240-9.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S2-41.
- Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(2):96-101.
- Frazzitta G, Bertotti G, Riboldazzi G, Turla M, Uccellini D, Boveri N, Guaglio G, Perini M, Comi C, Balbi P, Maestri R. Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2012;26(2):144-50.
- Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord*. 2009;24(8):1139-43.
- Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, Valente KD, Pascual-Leone A, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1171-4.
- Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43(10):2016-8.
- Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins G, Schrag A. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(7):805-22.
- Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopamimetic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(3):165-71.
- Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH, Liu HC. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99(2):106-12.
- Fujiwara S, Kimura F, Hosokawa T, Ishida S, Sugino M, Hanafusa T. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(3):275-81.
- Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):417-24.
- Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord*. 1995;10(1):37-43.
- Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, Arbelo Gonzalez J, Baiges Octavio J, Burguera Hernandez JA, Calopa Garriga M, Campos Blanco D, Castano Garcia B, Carballo Cordero M, Chacon Pena J, Espino Ibanez A, Gorospe Onisalde A,

- Gimenez-Roldan S, Granes Ibanez P, Hernandez Vara J, Ibanez Alonso R, Jimenez Jimenez FJ, Krupinski J, Kulisevsky Bojarsky J, Legarda Ramirez I, Lezcano Garcia E, Martinez-Castrillo JC, Mateo Gonzalez D, Miquel Rodriguez F, Mir P, Munoz Fargas E, Obeso Inchausti J, Olivares Romero J, Olive Plana J, Otermin Vallejo P, Pascual Sedano B, Perez de Colosia Rama V, Perez Lopez-Fraile I, Planas Comes A, Puente Periz V, Rodriguez Oroz MC, Sevillano Garcia D, Solis Perez P, Suarez Munoz J, Vaamonde Gamo J, Valero Merino C, Valldeoriola Serra F, Velazquez Perez JM, Yanez Bana R, Zamarbide Capdepon I. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130-6.
- Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther.* 1987;41(6):360-5.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-9.
- Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol.* 2009;256(2):225-33.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745-52.
- Giles S, Miyasaki J. Palliative stage Parkinson's disease: patient and family experiences of health-care services. *Palliat Med.* 2009;23(2):120-5.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1999;163(1):94-8.
- Goetz C. Treatment of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 4:S112-9.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
- Goldblatt R. Understanding clinical benefits of modeling clay exploration with patients diagnosed with Parkinson's disease. *Arts & health : an international journal for research, policy and practice.* 2009;2(2):140-8.
- Grosset KA, Grosset DG. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2007;7:20.
- Guo L, Jiang Y, Yatsuya H, Yoshida Y, Sakamoto J. Group education with personal rehabilitation for idiopathic Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2009;36(1):51-9.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(10):718-79.

- Hackney ME, Bennett CG. Dance Therapy for Individuals with Parkinson's disease: improving quality of life. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*. 2014;4:17-25.
- Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2010;24(4):384-92.
- Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2009;41(6):475-81.
- Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait & posture*. 2008;28(3):456-60.
- Hackney ME, Kantorovich S, Levin R, Earhart GM. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neurol Phys Ther*. 2007;31(4):173-9.
- Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):489-92.
- Halpern A, Spielman J, Ramig L, Cable J, Panzer I, Sharpley A. The effects of loudness and noise on speech intelligibility in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(16):105.
- Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1313-21; discussion 21-4.
- Hammen VL, Yorkston KM, Minifie FD. Effects of temporal alterations on speech intelligibility in parkinsonian dysarthria. *J Speech Hear Res*. 1994;37(2):244-53.
- Haneishi E. Effects of a music therapy voice protocol on speech intelligibility, vocal acoustic measures, and mood of individuals with Parkinson's disease. *J Music Ther*. 2001;38(4):273-90.
- Hart RG, Pearce LA, Ravina BM, Yalthro TC, Marler JR. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov Disord*; 2009. p. 647-54.
- Hasson F, Kernohan WG, McLaughlin M, Waldron M, McLaughlin D, Chambers H, Cochrane B. An exploration into the palliative and end-of-life experiences of carers of people with Parkinson's disease. *Palliat Med*. 2010;24(7):731-6.
- Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(4):564-73.
- Healy V. A comparison of the efficacy of two methods of rate control in the speech of people with Parkinson's disease: Manchester Royal Infirmary; 2002.
- Heijnen BJ, Speyer R, Baijens LW, Bogaardt HC. Neuromuscular electrical stimulation versus traditional therapy in patients with Parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia: effects on quality of life. *Dysphagia*. 2012;27(3):336-45.
- Henderson JM, Yiannikas C, Morris JG, Einstein R, Jackson D, Byth K. Postural tremor of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1994;17(3):277-85.
- Herd Clare P, Tomlinson Claire L, Deane Katherine HO, Brady Marian C, Smith Christina H, Sackley Catherine M, Clarke Carl E. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012a.
- Herd Clare P, Tomlinson Claire L, Deane Katherine HO, Brady Marian C, Smith Christina H, Sackley Catherine M, Clarke Carl E. Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012b.

- Herlofson K, Larsen JP. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2003;107(1):1-6.
- Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2010;25(7):927-31.
- Higginson IJ, Gao W, Saleem TZ, Chaudhuri KR, Burman R, McCrone P, Leigh PN. Symptoms and quality of life in late stage Parkinson syndromes: a longitudinal community study of predictive factors. *PLoS One.* 2012;7(11):e46327.
- Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2013;28(8):1034-49.
- Hinson VK, Goetz CG, Leurgans S, Fan W, Nguyen T, Hsu A. Reducing dosing frequency of carbidopa/levodopa: double-blind crossover study comparing twice-daily bilayer formulation of carbidopa/levodopa (IPX054) versus 4 daily doses of standard carbidopa/levodopa in stable Parkinson disease patients. *Clinical Neuropharmacology.* 2009;32(4):189-92.
- Hobson P, Roberts S, Meara J. The economic value of a Parkinson's disease nurse specialist service. *Health and Ageing.* 2003;3:ii-iii.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *J Neurol.* 1967;17(5):427-42.
- Hogl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Wenning G, Poewe W. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep.* 2002;25(8):905-9.
- Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24(10):1468-74.
- Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Drugs.* 2012;72(5):643-69.
- Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL, Wu RM. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(4):550-5.
- Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernandez W, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord.* 1993;8(2):165-70.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002;125(Pt 4):861-70.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4.
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57(8):1497-9.
- Hughes AJ. Apomorphine test in the assessment of parkinsonian patients: a meta-analysis. *Adv Neurol.* 1999;80:363-8.
- Hunter PC, Cramer J, Austin S, Woodward MC, Hughes AJ. Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(5):579-83.
- Hurwitz B, Jarman B, Cook A, Bajekal M. Scientific evaluation of community-based Parkinson's disease nurse specialists on patient outcomes and health care costs. *J Eval Clin Pract.* 2005;11(2):97-110.

- Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, Esterhammer R, Schocke M, Poewe W, Seppi K. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2010;25(14):2444-9.
- Hutton JT, Dippel RL, Bianchine JR, Strahlendorf HK, Meyer PG. Controlled-release carbidopa/levodopa in the treatment of Parkinsonism. *Clin Neuropharmacol.* 1984;7(2):135-9.
- Hutton JT, Morris JL, Bush DF, Smith ME, Liss CL, Reines S. Multicenter controlled study of Sinemet CR vs Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1989;39(11 Suppl 2):67-72; discussion -3.
- Hutton JT, Morris JL, Roman GC, Imke SC, Elias JW. Treatment of chronic Parkinson's disease with controlled-release carbidopa/levodopa. *Arch Neurol.* 1988;45(8):861-4.
- Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, Osawa M, Tsutsumi Y, Hashimoto S, Uchiyama S. Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):425-9.
- Ingman K, Naukkarinen T, Vahteristo M, Korpela I, Kuoppamaki M, Ellmen J. The effect of different dosing regimens of levodopa/carbidopa/entacapone on plasma levodopa concentrations. *European journal of clinical pharmacology.* 2012;68(3):281-9.
- Isella V, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I, Melzi P, Grimaldi M. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9):1308-11.
- Isella V, Mapelli C, Morielli N, De Gaspari D, Siri C, Pezzoli G, Antonini A, Poletti M, Bonuccelli U, Picchi L, Napolitano A, Vista M, Veglia M, Piamarta F, Grassi F, Appollonio IM. Psychometric properties of the Italian version of the Scales for Outcomes in Parkinson's disease- Cognition (SCOPA-Cog). *Funct Neurol.* 2013;28(2):121-5.
- Jahanshahi M, Brown RG, Whitehouse C, Quinn N, Marsden CD. Contact with a nurse practitioner: a short-term evaluation study in Parkinson's disease and dystonia. *Behav Neurol.* 1994;7(3):189-96.
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol.* 2000;57(3):369-72.
- Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64(5):676-82.
- Jarman B, Hurwitz B, Cook A, Bajekal M, Lee A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;324(7345):1072-5.
- Jesse S, Brettschneider J, Sussmuth SD, Landwehrmeyer BG, von Arnim CA, Ludolph AC, Tumani H, Otto M. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol.* 2011;258(6):1034-41.
- Jesse S, Steinacker P, Lehnert S, Gillardon F, Hengerer B, Otto M. Neurochemical approaches in the laboratory diagnosis of Parkinson and Parkinson dementia syndromes: a review. *CNS neuroscience & therapeutics.* 2009;15(2):157-82.
- Johnson JA, Pring TR. Speech therapy and Parkinson's disease: a review and further data. *Br J Disord Commun.* 1990;25(2):183-94.
- Johnson S, Davis M, Kaltenboeck A, Birnbaum H, Grubb E, Tarrant M, Siderowf A. Early retirement and income loss in patients with early and advanced Parkinson's disease. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011;9(6):367-76.

- Jost WH, Friede M, Schnitker J. Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *Basal ganglia*. 2012(2):S17-s26.
- Juh R, Kim J, Moon D, Choe B, Suh T. Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET. *Eur J Radiol*. 2004;51(3):223-33.
- Juncos JL, Fabbrini G, Mouradian MM, Chase TN. Controlled release levodopa-carbidopa (CR-5) in the management of parkinsonian motor fluctuations. *Arch Neurol*. 1987;44(10):1010-2.
- Kacsir AP, Braun T, Pinter M. Der Effekt von rhythmisch-auditorischer Stimulation auf das Gehen bei Parkinson-patienten - applizierte Frequenzen und Langzeiteffekte. *Neurologische Rehabilitation*. 2014;20(1):5-16.
- Kalf H, de Swart B, Bonnier-Baars M, Kanters J, Hofman M, Kocken J, Miltenburg M, Bloem B, Munneke M, NPF. Guidelines for Speech-Language Therapy in Parkinson's Disease; 2011.
- Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(4):311-5.
- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord*. 2002;17(1):188-91.
- Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999;14(2):237-41.
- Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005;20(2):151-7.
- Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD003735.
- Kay DM, Stevens CF, Hamza TH, Montimurro JS, Zabetian CP, Factor SA, Samii A, Griffith A, Roberts JW, Molho ES, Higgins DS, Gancher S, Moses L, Zarepari S, Poorkaj P, Bird T, Nutt J, Schellenberg GD, Payami H. A comprehensive analysis of deletions, multiplications, and copy number variations in PARK2. *Neurology*. 2010;75(13):1189-94.
- Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(11):1004-7.
- Kieburtz K, Hubble J. Benefits of COMT inhibitors in levodopa-treated parkinsonian patients: results of clinical trials. *Neurology*. 2000;55(11 Suppl 4):S42-5; discussion S6-50.
- Kieburtz K, McDermott M, Como P, Growdon J, Brady J, Carter J, Huber S, Kanigan B, Landow E, Rudolph A, Saint-Cyr J, Stern Y, Tennis M, Thelen J, Shoulson I. The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. *Parkinson Study Group*. *Neurology*. 1994;44(9):1756-9.
- Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MD, Misbahuddin A, Chinnery PF, Burn DJ, Clarke CE, Marion MH, Lewthwaite AJ, Nicholl DJ, Wood NW, Morrison KE, Williams-Gray CH, Evans JR, Sawcer SJ, Barker RA, Wickremaratchi MM, Ben-Shlomo Y, Williams NM, Morris HR. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(12):1522-9.
- Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2011;26(8):1415-21.



- Kinnunen E, Asikainen I, Jolma T, Murros K, Pammo O, Salmi K, Soikkeli R, Taalas J, Valpas J. Three-year open comparison of standard and sustained-release levodopa/benserazide preparations in newly diagnosed Parkinsonian patients. *Focus on Parkinson's Disease*. 1997;9(2):32-6.
- Kleiner-Fisman G, Gryfe P, Naglie G. A Patient-Based Needs Assessment for Living Well with Parkinson Disease: Implementation via Nominal Group Technique. *Parkinsons Dis*. 2013; 2013:974964.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S290-304.
- Koch SC, Kunz T, Lykou S, & Cruz R. (2014). Effects of dance and dance movement therapy on health-related psychological outcomes. A meta-analysis. *The Arts in Psychotherapy*. 2014;41:46-64.
- Kollensperger M, Seppi K, Liener C, Boesch S, Heute D, Mair KJ, Mueller J, Sawires M, Scherfler C, Schocke MF, Donnemiller E, Virgolini I, Wenning GK, Poewe W. Diffusion weighted imaging best discriminates PD from MSA-P: A comparison with tilt table testing and heart MIBG scintigraphy. *Mov Disord*. 2007;22(12):1771-6.
- Koller W, Lees A, Doder M, Hely M. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2001;16(5):858-66.
- Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. *Arch Neurol*. 1987;44(9):921-3.
- Koller WC, Pahwa PR, Lyons KE, Wilkinson SB. Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S29-33.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34.
- Krack P, Hariz MI. Parkinson disease: deep brain stimulation in Parkinson disease-what went wrong? *Nat Rev Neurol*. 2010;6(10):535-6.
- Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol*. 1999;56(2):225-8.
- Kreczy-Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Poewe W. Langzeitergebnisse kontinuierlicher subkutaner Apomorphinpumpentherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. *Nervenarzt*. 1993;64(4):221-5.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-3.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf*. 2010;33(2):147-61.
- Kuoppamaki M, Korpela K, Marttila R, Kaasinen V, Hartikainen P, Lyytinen J, Kaakkola S, Hanninen J, Loytyniemi E, Kailajarvi M, Ruokoniemi P, Ellmen J. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(5):443-55.

- Kwon KY, Choi CG, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Diagnostic value of brain MRI and 18F-FDG PET in the differentiation of Parkinsonian-type multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15(10):1043-9.
- Layer H, Mühlum A. Krankenhaussozialarbeit aus Sicht der Patienten. Evaluationsstudie im Auftrag der DVSK. In: Gödecker-Geenen N, Nau H, Weis I, editors. *Der Patient im Krankenhaus und sein Bedarf an psychosozialer Beratung Eine empirische Bestandsaufnahme.* Münster; 2003. p. 33-70.
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(14):2004-14.
- Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2009;31(1):89-98.
- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(6):552-4.
- Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs.* 2011;71(3):273-86.
- Lees AJ, Katzschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology.* 2001;57(9):1687-94.
- Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):214-20.
- Lengerer S, Kipping J, Rommel N, Weiss D, Breit S, Gasser T, Plewnia C, Kruger R, Wachter T. Deep-brain-stimulation does not impair deglutition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(7):847-53.
- Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, Marsh L. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(1):1-8.
- Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(8):1217-21.
- LeWitt P. Recent advances in CSF biomarkers for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S49-51.
- LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, Group SPS. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology.* 2007;68(16):1262-7.
- LeWitt PA, Nelson MV, Berchou RC, Galloway MP, Kesaree N, Kareti D, Schlick P. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology.* 1989;39(11 Suppl 2):45-53; discussion 9.
- LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(2):89-93.
- Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, Maddalozzo G, Batya SS. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):511-9.
- Lieberman A, Gopinathan G, Miller E, Neophytides A, Baumann G, Chin L. Randomized double-blind cross-over study of Sinemet-controlled release (CR4 50/200) versus Sinemet 25/100 in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1990;30(2):75-8.

- Lim I, van Wegen E, Jones D, Rochester L, Nieuwboer A, Willems AM, Baker K, Hetherington V, Kwakkel G. Does cueing training improve physical activity in patients with Parkinson's disease? *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(5):469-77.
- Lindgren P, von Campenhausen S, Spottke E, Siebert U, Dodel R. Cost of Parkinson's disease in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12 Suppl 1:68-73.
- Lindgren P. Economic evidence in Parkinson's disease: a review. *Eur J Health Econ*. 2004;5 Suppl 1:S63-6.
- Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verny M, Chaudhuri KR, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RK. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology*. 1996;46(4):922-30.
- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467-86.
- Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Disord*. 1978;43(1):47-57.
- Logemann JA, Gensler G, Robbins J, Lindblad AS, Brandt D, Hind JA, Kosek S, Dikeman K, Kazandjian M, Gramigna GD, Lundy D, McGarvey-Toler S, Miller Gardner PJ. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*. 2008;51(1):173-83.
- Lokkegaard A, Werdelin LM, Friberg L. Clinical impact of diagnostic SPET investigations with a dopamine re-uptake ligand. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(12):1623-9.
- Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, Johnson SC, Eaton R, Arnold G, Nutt JG. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(6):305-10.
- Lou JS, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16(2):190-6.
- Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schiffers M, Wood E, Morris S. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *J Med Econ*. 2011;14(5):584-93.
- Lowit A, Dobinson C, Timmins C, Howell P, Kroger B. The effectiveness of traditional methods and altered auditory feedback in improving speech rate and intelligibility in speakers with Parkinson's disease. *Int J Speech Lang Pathol*. 2010;12(5):426-36.
- Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873-8.
- Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):662-72.
- Macleod A, Counsell C, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. 2005 [entnommen am; entnommen aus: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004898/frame.html>
- Magdalinou N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1065-75.

- Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2010;7(5):300-18.
- Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(2):207-11.
- Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord.* 2002;17(6):1235-41.
- Marino M, de Belvis A, Basso D, Avolio M, Pelone F, Tanzariello M, Ricciardi W. Interventions to evaluate fitness to drive among people with chronic conditions: Systematic review of literature. *Accid Anal Prev.* 2013;50:377-96.
- Marsden CD, Parkes JD, Rees JE. Letter: Propranolol in Parkinson's disease. *Lancet.* 1974;2(7877):410.
- Martilla R, Rinne U. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1977;56:159-69.
- Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, Todorova A, Naidu Y, Tluk S, Chandiramani C, Martin A, Chaudhuri KR. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(2):197-203.
- Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, Kramberger MG, Samuel M, Wenzel K, Tomantschger V, Storch A, Reichmann H, Pirtosek Z, Trost M, Svenningsson P, Palhagen S, Volkmann J, Chaudhuri KR. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):510-6.
- Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Karatsu T, editor. New York: Grune and Stratton; 1976. p. 77-121.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000;356(9247):2031-6.
- McKinnon JH, Demaerschalk BM, Caviness JN, Wellik KE, Adler CH, Wingerchuk DM. Sniffing out Parkinson disease: can olfactory testing differentiate parkinsonian disorders? *Neurologist.* 2007;13(6):382-5.
- McLaughlin D, Hasson F, Kernohan WG, Waldron M, McLaughlin M, Cochrane B, Chambers H. Living and coping with Parkinson's disease: perceptions of informal carers. *Palliat Med.* 2011;25(2):177-82.
- Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing.* 1999;28(2):99-102.
- Meijer FJ, Aerts MB, Abdo WF, Prokop M, Borm GF, Esselink RA, Goraj B, Bloem BR. Contribution of routine brain MRI to the differential diagnosis of parkinsonism: a 3-year prospective follow-up study. *J Neurol.* 2012;259(5):929-35.
- Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, Friedman JH. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2010;35(4):881-92.

- Mendonca DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2007;22(14):2070-6.
- Menezes C, Melo A. Does levodopa improve swallowing dysfunction in Parkinson's disease patients? *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(6):673-6.
- Menke T, Gille G, Reber F, Janetzky B, Andler W, Funk RH, Reichmann H. Coenzyme Q10 reduces the toxicity of rotenone in neuronal cultures by preserving the mitochondrial membrane potential. *Biofactors.* 2003;18(1-4):65-72.
- Menza M, Dobkin R, Marin H, Mark M, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009a;72(10):pp.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Comella CL, Cantor C, Hyer L. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord.* 2010;25(11):1708-14.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009b;24(9):1325-32.
- Menzel R. Case-Management im Krankenhaus – eine Aufgabe der Klinischen Sozialarbeit. In: Brinkmann V, editor. *Case Management Organisationsentwicklung und Change Management in Gesundheits- und Sozialunternehmen.* Wiesbaden; 2010. p. 259-76.
- Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdon M, Gordin A. Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(2):186-9.
- Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R. Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(2):165-7.
- Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):331-7.
- Miura S, Kida H, Nakajima J, Noda K, Nagasato K, Ayabe M, Aizawa H, Hauser M, Taniwaki T. Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease: analysis using the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(4):352-5.
- Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, Nakashima M, Kanazawa I, Group SS. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord.* 2007a;22(13):1860-5.
- Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2007b;22(1):75-80.
- Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M, Ikeda J, Tomida T, Hattori N. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2013;28(10):1447-50.
- Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Kagimura T, Sarashina A, Rascol O, Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, Poewe W, Pramipexole ERSG. Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and (L)-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clinical neuropharmacology.* 2012;35(4):174-81.

- Mo SJ, Linder J, Forsgren L, Larsson A, Johansson L, Riklund K. Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2154-64.
- Modugno N, Iaconelli S, Fiorli M, Lena F, Kusch I, Mirabella G. Active theater as a complementary therapy for Parkinson's disease rehabilitation: a pilot study. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2301-13.
- Mohr B, Müller V, Mattes R. Behavioral Treatment of Parkinson's Disease Leads to Improvement of Motor Skills and to Tremor Reduction Behavior Therapy. 1996;27:235-55.
- Mollenhauer B, Trenkwalder C. Neurochemical biomarkers in the differential diagnosis of movement disorders. *Mov Disord*. 2009;24(10):1411-26.
- Mollenhauer B, Zhang J. Biochemical premotor biomarkers for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):644-50.
- Monte FS, da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Nobre e Souza MA, de Bruin VM. Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(4):457-62.
- Morgan JC, Mehta SH, Sethi KD. Biomarkers in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(6):423-30.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, Basile G, Di Raimondo G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(4):153-6.
- Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012;72(1):41-52.
- Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(5):578-86.
- Morris ME, Iansek R, Kirkwood B. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(1):64-71.
- Muller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol*. 2001;58(2):259-64.
- Muller T, Ander L, Kolf K, Woitalla D, Muhlack S. Comparison of 200 mg retarded release levodopa/carbidopa - with 150 mg levodopa/carbidopa/entacapone application: pharmacokinetics and efficacy in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2007;114(11):1457-62.
- Muller T, Erdmann C, Muhlack S, Bremen D, Przuntek H, Woitalla D. Inhibition of catechol-O-methyltransferase contributes to more stable levodopa plasma levels. *Mov Disord*. 2006;21(3):332-6.
- Muller T. Entacapone. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2010;6(8):983-93.
- Muller T. Pharmacokinetic considerations for the use of levodopa in the treatment of Parkinson disease: focus on levodopa/carbidopa/entacapone for treatment of levodopa-associated motor complications. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(3):84-91.

- Muller V, Mohr B, Rosin R, Pulvermuller F, Muller F, Birbaumer N. Short-term effects of behavioral treatment on movement initiation and postural control in Parkinson's disease: a controlled clinical study. *Mov Disord.* 1997;12(3):306-14.
- Muniz AS, Liu W, Liu H, Lyons KE, Pahwa R, Nadal J. Gait initiation evaluation after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A 7-year follow-up. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:3650-3.
- Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A. Videofluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia.* 1998;13(2):95-100.
- Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K, Lewis SJ. Improving memory in Parkinson's disease: a healthy brain ageing cognitive training program. *Mov Disord.* 2013;28(8):1097-103.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Appendix F. London: Royal College of Physicians; 2006.
- Nestmann F. Soziale Netzwerke - Soziale Unterstützung. In: Otto H-U, Thiersch H, editors. *Handbuch Sozialarbeit Sozialpädagogik* München; 2005. 1684-92.
- Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verrière L, Carpentier N, Millan MJ. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT(1) and 5-HT(2), receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 303(2):815-22
- Nicoletti G, Lodi R, Condino F, Tonon C, Fera F, Malucelli E, Manners D, Zappia M, Morgante L, Barone P, Barbiroli B, Quattrone A. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2006;129(Pt 10):2679-87.
- Ninds Net-Pd Investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(1):20-8.
- Nissinen H, Kuoppamaki M, Leinonen M, Schapira AH. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *Eur J Neurol.* 2009;16(12):1305-11.
- Nombela C, Hughes LE, Owen AM, Grahn JA. Into the groove: can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2564-70.
- Noyes K, Dick AW, Holloway RG. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life. *Value Health.* 2006;9(1):28-38.
- Nyholm D, Askmark H, Aquilonius SM. Stalevo reduction in dyskinesia evaluation in Parkinson's disease results were expected from a pharmacokinetic viewpoint. *Ann Neurol.* 2011;69(2):424; author reply 5.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(3):156-63.
- Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. *Acta Neurol Scand.* 2009;119(5):345-8.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(2):216-23.

- Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(8):916-29.
- Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, Furui S, Shimizu T, Uchigata M, Matsumura K, Sonoo M, Sakai M, Takada K, Harasawa A, Takeshita K, Kohtake H, Tanaka H, Suzuki S. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005;64(12):2050-5.
- Odekerken VJ, Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, Munckhof P, Schmand BA, Haan RJ, Schuurman PR, Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):37-44.
- Oertel W, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen.* Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.
- Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP, Lledo A, Wood A, Frewer P, Schwarz J. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord.* 2006;21(3):343-53.
- Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, Mack J, Brown RG, David AS. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology;* 2013. p. 792-9.
- Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, Jankovic J, Simpson R, Junn F, Verhagen L, Arle JE, Ford B, Goodman RR, Stewart RM, Horn S, Baltuch GH, Kopell BH, Marshall F, Peichel D, Pahwa R, Lyons KE, Troster AI, Vitek JL, Tagliati M, Group SDS. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):140-9.
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9.
- Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, Hubble J. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004;61(10):1563-8.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268-78.
- Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005a;76(12):1636-9.
- Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord.* 2002;17(5):1031-5.
- Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and "wearing off" symptoms. *Clinical Neuropharmacology.* 2007;30(5):295-300.
- Ondo WG, Shinawi L, Moore S. Comparison of orally dissolving carbidopa/levodopa (Parcopa) to conventional oral carbidopa/levodopa: A single-dose, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover trial. *Mov Disord.* 2010;25(16):2724-7.



- Ondo WG, Tintner R, Voung KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005b;20(8):958-63.
- Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, Boisen E, Jensen NB, Ingwersen SH, Schmiegelow M. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(6):681-7.
- Pacchetti C, Aglieri R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy and Parkinson's disease: methods. *Funct Neurol.* 1998;13(1):57-67.
- Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundaro C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosom Med.* 2000;62(3):386-93.
- Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):137-43.
- Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg.* 2006;104(4):506-12.
- Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108-15.
- Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2010;25(14):2311-7.
- Palhagen S, Heinonen E, Hagglund J, Kaugesaar T, Maki-Ikola O, Palm R. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology.* 2006;66(8):1200-6.
- Palhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, Nyholm D, Sydow O, Wainwright M, Widner H, Johansson A. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(6):e29-33.
- Paris AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, Pont SA, Nadal MF, Garcia SA, Bartolome MVP, Fernandez VL, Bayes AR. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(7):1251-8.
- Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(4):422-6.
- Parkinson Study Group. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. Parkinson Study Group. *Neurology.* 2000;55(10):1540-7.
- Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005;62(2):241-8.
- Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(3):176-83.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757-63.

- Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clinical neuropharmacology*. 2007;30(2):72-85.
- Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, Persichetti E, Tambasco N, El-Agnaf O, Calabresi P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):131-40.
- Paus S, Schmitz-Hubsch T, Wullner U, Vogel A, Klockgether T, Abele M. Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*. 2007;22(10):1495-8.
- Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005;64(4):675-9.
- Pellecchia MT, Barone P, Mollica C, Salvatore E, Ianniciello M, Longo K, Varrone A, Vicidomini C, Picillo M, De Michele G, Filla A, Salvatore M, Pappata S. Diffusion-weighted imaging in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes. *Mov Disord*. 2009;24(5):689-96.
- Pelosin E, Avanzino L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(8):746-52.
- Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL, Jr., Bottini PB, Sherry JH, Investigators APOS. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(2):93-100.
- Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(1):10-5.
- Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):107-16.
- Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-Cyr JA, Poon YY, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Moro E. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(7):990-7.
- Picelli A, Melotti C, Origano F, Waldner A, Fiaschi A, Santilli V, Smania N. Robot-assisted gait training in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(4):353-61.
- Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):709-16.
- Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm*. 2005;112(5):677-92.
- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):636-42.
- Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol*. 1993;60:656-9.
- Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, Salin L, Juhel N, Schapira AH. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 2011;77(8):759-66.
- Poewe W, Seppi K. Managing the non-motor symptoms of Parkinson's Disease. . *Therapeutics of Parkinson's Disease and other Movement Disorders*. 2008:91-120.
- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-

- controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand.* 2002;105(4):245-55.
- Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B, Investigators SP. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20.
- Popperl G, Radau P, Linke R, Hahn K, Tatsch K. Diagnostic performance of a 3-D automated quantification method of dopamine D2 receptor SPECT studies in the differential diagnosis of parkinsonism. *Nucl Med Commun.* 2005;26(1):39-43.
- Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 1:35-8.
- PSG. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005;62(2):241-8.
- Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(4):407-15.
- Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, Lanza P, Barone P, Morgante L, Zappia M, Aguglia U, Gallo O. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology.* 2008;246(1):214-21.
- Rabey J, Orlov E, AD; K. Comparison of Fluvoxamine versus Amitriptyline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurology.* 1996;46:A374.
- Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord.* 2007;22(3):313-8.
- Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology.* 1998;50(5 Suppl 5):S54-9.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991;18(3):275-8.
- Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology.* 2009;73(3):206-12.
- Ramig LO, Countryman S, Thompson LL, Horii Y. Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. *J Speech Hear Res.* 1995;38(6):1232-51.
- Ramig LO, Fox C, Sapir S. Parkinson's disease: speech and voice disorders and their treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. *Semin Speech Lang.* 2004;25(2):169-80.
- Ramig LO, Sapir S, Fox C, Countryman S. Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease: a comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Mov Disord.* 2001;16(1):79-83.
- Ranchet M, Broussolle E, Poisson A, Paire-Ficout L. Relationships between cognitive functions and driving behavior in Parkinson's disease. *European Neurology.* 2012;68(2):98-107.
- Rao AK. Enabling functional independence in Parkinson's disease: update on occupational therapy intervention. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S146-51.
- Rascol O, Azulay JP, Blin O, Bonnet AM, Brefel Courbon C, Césaro P, Damier P, Debilly B, Durif F, Galitzky M, Grouin JM, Pennaforte S, Villafane G, Yaici S, Agid Y. Orodispersible sublingual

- piribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Mov Disord.* 2010a;25(3):368-76.
- Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Poewe W, Schapira AH, Salin L, Sohr M, Debieuvre C. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010b;25(14):2326-32.
- Rascol O, Bronzova J, Hauser RA, Lang AE, Sampaio C, Theeuwes A, van de Witte SV. Pardoprunox as adjunct therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(4):370-6.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord.* 2006;21(11):1844-50.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365(9463):947-54.
- Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord.* 2006;21(12):2110-5.
- Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, Fernandez HH, Trieschmann MM, Reichwein S, Simuni T. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(7):934-9.
- Reese JP, Winter Y, Balzer-Geldsetzer M, Botzel K, Eggert K, Oertel WH, Dodel R, Campenhausen S. Parkinson's disease: cost-of-illness in an outpatient cohort. *Gesundheitswesen.* 2011;73(1):22-9.
- Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord.* 2003;18(2):163-70.
- Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):21-8.
- Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdlova Z, Fiedler J, Klajblova H, Kulist'ak P, Ressler P, Svatova J, Urbanek K, Veliskova J. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol.* 2003;10(4):399-406.
- Relja M. Clinical rating scales. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S229-32.
- Reuter I, Mehnert S, Sammer G, Oechsner M, Engelhardt M. Efficacy of a multimodal cognitive rehabilitation including psychomotor and endurance training in Parkinson's disease. *J Aging Res.* 2012;2012:235765.
- Reynolds H, Wilson-Barnett J, Richardson G. Evaluation of the role of the Parkinson's disease nurse specialist. *Int J Nurs Stud.* 2000;37(4):337-49.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M, Manning C, Marsh L, Shulman L, Fernandez HH, Black KJ, Panisset M, Christine CW, Jiang W, Singer C, Horn S, Pfeiffer R, Rottenberg D, Slevin J, Elmer L, Press D, Hyson HC, McDonald W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78(16):1229-36.

- Ries V, Selzer R, Eichhorn T, Oertel WH, Eggert K. Replacing a dopamine agonist by the COMT-inhibitor tolcapone as an adjunct to L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(3):142-50.
- Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, Canesi M, De Gaspari D, Triulzi F, Pezzoli G. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(6):927-32.
- Rizzo G, Martinelli P, Manners D, Scaglione C, Tonon C, Cortelli P, Malucelli E, Capellari S, Testa C, Parchi P, Montagna P, Barbiroli B, Lodi R. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2690-700.
- Robbins J, Gensler G, Hind J, Logemann JA, Lindblad AS, Brandt D, Baum H, Lilienfeld D, Kosek S, Lundy D, Dikeman K, Kazandjian M, Gramigna GD, McGarvey-Toler S, Miller Gardner PJ. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):509-18.
- Robertson SJ, Thomson F. Speech therapy in Parkinson's disease: a study of the efficacy and long term effects of intensive treatment. *Br J Disord Commun.* 1984;19(3):213-24.
- Rochester L, Baker K, Hetherington V, Jones D, Willems AM, Kwakkel G, Van Wegen E, Lim I, Nieuwboer A. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res.* 2010;1319:103-11.
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012.
- Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, Postuma R. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease-A randomized study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(7):pp.
- Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports. *J Neurol.* 2010;257(Suppl 2):S298-304.
- Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol.* 2000;43(2):95-101.
- Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(1):6-9.
- Russ H, Muller T, Woitalla D, Rahbar A, Hahn J, Kuhn W. Detection of tolcapone in the cerebrospinal fluid of parkinsonian subjects. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.* 1999;360(6):719-20.
- Russell JA, Ciucci MR, Connor NP, Schallert T. Targeted exercise therapy for voice and swallow in persons with Parkinson's disease (Provisional abstract). *Brain Research.* 2010;1341(2):3-11.
- Sage JI, Mark MH. Comparison of controlled-release Sinemet (CR4) and standard Sinemet (25 mg/100 mg) in advanced Parkinson's disease: a double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(2):174-9.
- Sammer G, Reuter I, Hullmann K, Kaps M, Vaitl D. Training of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences;* 2006. p. 115-9.

- Sampaio C, Bronzova J, Hauser RA, Lang AE, Rascol O, Witte SV, Theeuwes AA. Pardoprunox in early Parkinson's disease: results from 2 large, randomized double-blind trials. *Mov Disord.* 2011;26(8):1464-76.
- Santangelo G, Morgante L, Savica R, Marconi R, Grasso L, Antonini A, De Gaspari D, Ottaviani D, Tiple D, Simoni L, Barone P. Anhedonia and cognitive impairment in Parkinson's disease: Italian validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale and its application in the clinical routine practice during the PRIAMO study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(8):576-81.
- Sapir S, Spielman JL, Ramig LO, Story BH, Fox C. Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on vowel articulation in dysarthric individuals with idiopathic Parkinson disease: acoustic and perceptual findings. *J Speech Lang Hear Res.* 2007;50(4):899-912.
- Satoh M, Kuzuhara S. Training in mental singing while walking improves gait disturbance in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol.* 2008;60(5):237-43.
- Sawle GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham VJ, Brooks DJ. Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data. *Arch Neurol.* 1994;51(3):237-43.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007; 356:29-3
- Schapira AH, Albrecht S, Barone P, Comella CL, McDermott MP, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Marek K. Rationale for delayed-start study of pramipexole in Parkinson's disease: the PROUD study. *Mov Disord.* 2010;25(11):1627-32.
- Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet.* 1989;1(8649):1269.
- Schapira AH, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, Massey DH, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Marek K. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):747-55.
- Schapira AH. Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. *CNS Drugs.* 2011;25(12):1061-71.
- Schenkman M, Hall DA, Baron AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Physical therapy.* 2012;92(11):1395-410.
- Schmid AW, Fauvet B, Moniatte M, Lashuel HA. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mol Cell Proteomics.* 2013;12(12):3543-58.
- Schmitz-Hubsch T, Pyfer D, Kielwein K, Fimmers R, Klockgether T, Wullner U. Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: a randomized, controlled pilot study. *Mov Disord.* 2006;21(4):543-8.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology.* 2002;58(4):575-80.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Mair KJ, Czermak BV, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2004;21(4):1443-51.
- Schöffski O, Graf von der Schulenburg J-M. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Heidelberg Dordrecht London New York: Springer Verlag; 2011.

- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):529-34.
- Schrag A, Good CD, Miszkief K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 2000;54(3):697-702.
- Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, Quinn NP. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(1):65-71.
- Schreckenberger M, Hagele S, Siessmeier T, Buchholz HG, Armbrust-Henrich H, Rosch F, Grunder G, Bartenstein P, Vogt T. The dopamine D2 receptor ligand 18F-desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(8):1128-35.
- Schreurs KMG, de Ridder DTD, Bensing JM. A one year study of coping, social support and quality of life in parkinson's disease. *Psychology & Health*. 2000;15:109-21.
- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade Brittinger C, Deuschl G. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
- Schupbach WM, Agid Y. Psychosocial adjustment after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(2):58-9.
- Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, Gargiulo M, Béhar C, Bonnet AM, Czernecki V, Pidoux B, Navarro S, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68(4):267-71.
- Schwab RS, England AC, Jr., Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*. 1969;208(7):1168-70.
- Scott S, Caird FI. Speech therapy for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(2):140-4.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 2010 [entnommen am 2010 30.9.]; entnommen aus: <http://www.sign.ac.uk>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2008 [entnommen am 2010 15.03.]; entnommen aus: <http://www.sign.ac.uk>
- Seppi K, Poewe W. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20(1):29-55.
- Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, Esterhammer R, Kremser C, Scherfler C, Diem A, Jaschke W, Wenning GK, Poewe W. Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(12):1438-45.
- Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, Kremser C, Brenneis C, Mueller J, Boesch S, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy

- from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology*. 2003;60(6):922-7.
- Seppi K, Schocke MF, Mair KJ, Esterhammer R, Scherfler C, Geser F, Kremser C, Boesch S, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a serial diffusion MR study. *Neuroimage*. 2006;31(1):240-5.
- Seppi K, Schocke MF, Prennschuetz-Schuetzenau K, Mair KJ, Esterhammer R, Kremser C, Muigg A, Scherfler C, Jaschke W, Wenning GK, Poewe W. Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study. *Mov Disord*. 2006;21(6):847-52.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner E-M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S42-80.
- Shih LC, Piel J, Warren A, Kraics L, Silver A, Vanderhorst V, Simon DK, Tarsy D. Singing in groups for Parkinson's disease (SING-PD): a pilot study of group singing therapy for PD-related voice/speech disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):548-52.
- Shotbolt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:327-32.
- Shoulson I. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP). Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1989;126:171-5.
- Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, Smith BA, Reich SG, Weiner WJ, Macko RF. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):183-90.
- Shults CW. Effect of selegiline (deprenyl) on the progression of disability in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1993;146:36-42.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Durr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samadhar T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1651-61.
- Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R, Barbosa ER, Lees AJ. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord*. 2008;23(16):2328-34.
- Silver DE, Sahs AL. Double blind study using amantadine hydrochloride in the therapy of Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc*. 1971;96:307-8.
- Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destee A, Krystkowiak P. Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *J Neurol*. 2009;256(10):1736-41.
- Singer C, Lamb J, Ellis A, Layton G. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(4):476-82.



- Sixel-Döring F, Klinke H, Hahn K, Ebersbach G, Odin P, Trenkwalder C. Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf. *Akt Neurol*. 2011;38(Supplement 1):S27–S33.
- Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, Lewis G, Kyritsis AP, Mavreas V. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *BMC Neurology*. 2010;10:49(2).
- Smania N, Corato E, Tinazzi M, Stanzani C, Fiaschi A, Girardi P, Gandolfi M. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(9):826-34.
- Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82-5.
- Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, Frampton CM, O'Sullivan JD, Fung V, Smith RA, Murphy MP, Taylor KM. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(11):1670-4.
- Spaulding SJ, Barber B, Colby M, Cormack B, Mick T, Jenkins ME. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(3):562-70.
- Spottke AE, Reuter M, Machat O, Bornschein B, von Campenhausen S, Berger K, Koehne-Volland R, Rieke J, Simonow A, Brandstaedter D, Siebert U, Oertel WH, Ulm G, Dodel R. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(8):817-36.
- Sprenger FS, Seppi K, Poewe W. Drug safety evaluation of rotigotine. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(3):503-12.
- Sproesser E, Viana MA, Quagliato EM, de Souza EA. The effect of psychotherapy in patients with PD: a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):298-300.
- Stefani A, Olivola E, Stampanoni Bassi M, Pisani V, Imbriani P, Pisani A, Pierantozzi M. Strength and weaknesses of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease and possible detection of overlaps with frailty process. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(4):538-46.
- Stewart C, Winfield L, Hunt A, Bressman SB, Fahn S, Blitzer A, Brin MF. Speech dysfunction in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1995;10(5):562-5.
- Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, Ruggieri S. Apomorphine and lisuride infusion. A comparative chronic study. *Adv Neurol*. 1993;60:653-5.
- Stocchi F, Fabbri L, Vecsei L, Krygowska-Wajs A, Monici Preti PA, Ruggieri SA. Clinical efficacy of a single afternoon dose of effervescent levodopa-carbidopa preparation (CHF 1512) in fluctuating Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):18-24.
- Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18-27.
- Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci*. 2001;22(1):93-4.

- Stocchi F, Zappia M, Dall'Armi V, Kulisevsky J, Lamberti P, Obeso JA. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(12):1881-7.
- Stoessl AJ. Radionuclide scanning to diagnose Parkinson disease: is it cost-effective? *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(1):10-1.
- Stoffers D, Booij J, Bosscher L, Winogrodzka A, Wolters EC, Berendse HW. Early-stage [123I]beta-CIT SPECT and long-term clinical follow-up in patients with an initial diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(6):689-95.
- Stowe R, Ives N, Clarke Carl E, Deane K, van H, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furmston A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.
- Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furmston A, Deane K, van Hilten JJ, Wheatley K, Gray R. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(4):587-98.
- Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008:CD006564.
- Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, Veenhuizen Y, Munneke M, Bloem BR, Nijhuis-van der Sanden MW. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):557-66.
- Sung HY, Kim JS, Lee KS, Kim YI, Song IU, Chung SW, Yang DW, Cho YK, Park JM, Lee IS, Kim SW, Chung IS, Choi MG. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(14):2361-8.
- Sutton JP. Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to levodopa. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(3):282-4.
- Suttrup I, Oelenberg S, Hamacher C, Dziejwas R, Warnecke T. Endoscopic L-Dopa-Test for Parkinsonian dysphagia (a pilot study). *Dysphagia*. 2011;26:482.
- Takeshita S, Kurisu K, Trop L, Arita K, Akimitsu T, Verhoeff NPLG. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev*. 2005;28(3):179-86; discussion 87.
- Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):500-5.
- Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, Dhawan V, Lesser M, Vonsattel JP, Fahn S, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):149-58.
- Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(5):265-72.
- Thaut MH, McIntosh KW, McIntosh GC, Hoemberg V. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol*. 2001;16(2):163-72.
- The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999;353(9169):2041-2.

- The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):629-35.
- The U.K. Madopar CR Study Group. A comparison of Madopar CR and standard Madopar in the treatment of nocturnal and early-morning disability in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1989;12(6):498-505.
- Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klingler H, Lagrange C, Xie J, Fraix V, Coelho Braga MC, Hassani R, Kistner A, Juphard A, Seigneuret E, Chabardes S, Mertens P, Polo G, Reilhac A, Costes N, LeBars D, Savasta M, Tremblay L, Quesada JL, Bosson JL, Benabid AL, Broussolle E, Pollak P, Krack P. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27.
- Thobois S, Lhomme E, Klingler H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, Kistner A, Castrioto A, Xie J, Fraix V, Pelissier P, Chabardes S, Mertens P, Quesada JL, Bosson JL, Pollak P, Broussolle E, Krack P. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with pramipexole. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1568-77.
- Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofrij M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(1):141-3.
- Tickle-Degnen L, Ellis T, Saint-Hilaire MH, Thomas CA, Wagenaar RC. Self-management rehabilitation and health-related quality of life in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2010;25(2):194-204.
- Tiihonen S, Lankinen A, Viemero V. An evaluation of a cognitive-behavioral patient education program for persons with Parkinson's disease in Finland. *Nordic Psychology.* 2008;60(4):pp.
- Timpka J, Fox T, Fox K, Honig H, Odin P, Martinez-Martin P, Antonini A, Ray Chaudhuri K. Improvement of dyskinesias with l-dopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2015.
- Tolcapone Study Group. Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. *Mov Disord.* 1999;14(1):38-44.
- Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2012;19(2):258-64.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-53.
- Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Clarke Carl E, Stowe R, Shah L, Sackley Catherine M, Deane Katherine HO, Herd Clare P, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012.
- Toole T, Maitland CG, Warren E, Hubmann MF, Panton L. The effects of loading and unloading treadmill walking on balance, gait, fall risk, and daily function in Parkinsonism. *NeuroRehabilitation.* 2005;20(4):307-22.
- Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Giuda D, Giordano A. Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis (Provisional abstract). *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2011;113(10):823-9.
- Trend P, Kaye J, Gage H, Owen C, Wade D. Short-term effectiveness of intensive multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease and their carers. *Clin Rehabil.* 2002;16(7):717-25.

- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011;26(1):90-9.
- Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(9):783-8.
- Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Musson N, Fernandez HH, Rodriguez R, Romrell J, Pitts T, Wheeler-Hegland KM, Sapienza CM. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology.* 2010;75(21):1912-9.
- Turnbull K, Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012.
- Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(1):19-31.
- Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ. Modafinil for Parkinson's disease fatigue. *J Neurol.* 2010;257(3):452-6.
- Valdeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiro R. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ.* 2013;16(2):191-201.
- Van Dijk KD, Teunissen CE, Drukarch B, Jimenez CR, Groenewegen HJ, Berendse HW, van de Berg WD. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: a pathogenetically based approach. *Neurobiol Dis.* 2010;39(3):229-41.
- Van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993;95(3):231-5.
- Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001;16(6):1023-32.
- Vasconcellos LF, Novis SA, Moreira DM, Rosso AL, Leite AC. Neuroimaging in Parkinsonism: a study with magnetic resonance and spectroscopy as tools in the differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(1):1-6.
- Veazey C, Cook KF, Stanley M, Lai EC, Kunik ME. Telephone-administered cognitive behavioral therapy: a case study of anxiety and depression in Parkinson's disease. *Journal of clinical psychology in medical settings;* 2009. p. 243-53.
- Vergani F, Landi A, Pirillo D, Cilia R, Antonini A, Sganzerla EP. Surgical, medical, and hardware adverse events in a series of 141 patients undergoing subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease. *World Neurosurg.* 2010;73(4):338-44.
- Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(5):1323-6.
- Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WE. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol.* 2009;256(4):530-8.
- Vlaar AM, de Nijs T, van Kroonenburgh MJ, Mess WH, Winogrodzka A, Tromp SC, Weber WE. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol.* 2008;8:42.

- Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes (Provisional abstract). *BMC Neurology*. 2007;7:27.
- Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, Schnitzler A, Schneider GH, Steude U, Deuschl G, Pinski MO. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. 2007;22(10):1486-9.
- Volpe D, Signorini M, Marchetto A, Lynch T, Morris ME. A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: a phase II feasibility study. *BMC Geriatr*. 2013;13:54.
- Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-90.
- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2720-8.
- Wade DT, Gage H, Owen C, Trend P, Grossmith C, Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):158-62.
- Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *J Med Econ*. 2014:1-11.
- Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(1):15-25.
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2004;63(3):504-9.
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2006;253(4):448-54.
- Waragai M, Sekiyama K, Fujita M, Tokuda T, Hashimoto M. Biomarkers for the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;7(1):71-83.
- Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*. 2001;58(7):1076-9.
- Warnecke T, Oelenberg S, Teismann I, Hamacher C, Lohmann H, Ringelstein EB, Dzielwas R. Endoscopic characteristics and levodopa responsiveness of swallowing function in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2010;25(9):1239-45.
- Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(8):1064-71.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002;125(Pt 5):1070-83.
- Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(4):272-6.

- Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, Sethi K, Stern M, Hauser RA, Olanow W, Gray AM, Adams B, Earl NL. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(7):858-66.
- Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005;103(6):956-67.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD, Group CSPS. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):63-73.
- Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, Salles A, Huang GD, Reda DJ. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79(1):55-65.
- Weintraub D, Duda JE, Carlson K, Luo P, Sagher O, Stern M, Follett KA, Reda D, Weaver FM. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1113-8.
- Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Nazem S, Ten Have TR, Stern MB. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(5):448-55.
- Weng YH, Yen TC, Chen MC, Kao PF, Tzen KY, Chen RS, Wey SP, Ting G, Lu CS. Sensitivity and specificity of 99mTc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. *J Nucl Med.* 2004;45(3):393-401.
- Wermuth L, Sorensen P, Timm S, Christensen B, Utzon N, Boas J. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. A placebo-controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry.* 1998;52:163-9.
- Werneck AL, Rosso AL, Vincent MB. The use of an antagonist 5-HT<sub>2a/c</sub> for depression and motor function in Parkinson' disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2B):407-12.
- Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):114-9.
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.
- Wirth R, Dziewas R, Jäger M, Warnecke T, Smolines C, Stingel K, Leischker AH, und das DGEM Steering Committee. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGN und der DGG Klinische Ernährung in der Neurologie – Teil des laufenden S3-Leitlinienprojekts Klinische Ernährung. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2013;38:e49-e89.
- Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G.

- Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):605-14.
- Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, Deuschl G. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain.* 2013;136(Pt 7):2109-19.
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingsenschuh P, Ott E, Kloiber I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(10):1357-63.
- Wolters EC, Horstink MW, Roos RA, Jansen EN. Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. An open, and a double-blind, double-dummy, multicenter treatment evaluation. The Dutch Sinemet CR Study Group. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94(3):205-11.
- Wolters EC, Tesselaar HJ. International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol.* 1996;243(3):235-40.
- Yang H, Petrini M. Effect of cognitive behavior therapy on sleep disorder in Parkinson's disease in China: a pilot study. *Nurs Health Sci.* 2012;14(4):458-63.
- Yang YR, Lee YY, Cheng SJ, Wang RY. Downhill walking training in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2010;89(9):706-14.
- Yekhlief F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm.* 2003;110(2):151-69.
- Young-Mason J. Music and dance bring hope to those with Parkinson disease. *Clin Nurse Spec.* 2009;23(2):113-4.
- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, Jr., Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;64(12):2008-20.
- Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, Artusi CA, Arduino N, Marchisio A, Lanotte M, Rizzone M, Lopiano L. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(13):2327-34.
- Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, Cicolin A, Lopiano L. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(5):e28-32.
- Zimmermann R, Gschwandtner U, Benz N, Hatz F, Schindler C, Taub E, Fuhr P. Cognitive training in Parkinson disease: cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurology.* 2014;82(14):1219-26.
- Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg.* 2012;116(1):84-94.

# Impressum

© 2016 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Leitlinienbeauftragter der DGN: Prof. Dr. med. Christian Weimar

### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

## Editorial Office der DGN

### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Markus Heide, albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org