

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effektivität der telemedizinischen Behandlung des
fortgeschrittenen Morbus Parkinson

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Matthias Doletschek

aus Augsburg

Datum der Promotion: 27.02.2015

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Abstrakt/Abstract.....	5
Abkürzungsverzeichnis	9
1 EINLEITUNG	10
1.1 Herleitung und Fragestellung.....	10
1.2 Morbus Parkinson	12
1.2.1 Definition und Epidemiologie	12
1.2.2 Symptomatik der Erkrankung	12
1.2.3 Pathogenetische und –physiologische Aspekte der Erkrankung	16
1.2.3.1 Pathologie/Genetik.....	16
1.2.3.2 Pathophysiologische Aspekte	17
1.2.4 Medikamentöse Therapie	19
1.3 Probleme der Langzeitbehandlung	20
1.4 Module der Regelversorgung	22
1.5 Integrierte Versorgung, Telemedizin und deren Verzahnung im Rahmen der IV-Parkinson	24
1.5.1 Integrierte Versorgung (IV).....	24
1.5.2 Telemedizin	25
1.5.3 Videogestützte Parkinsontherapie im Rahmen der Integrierten Versorgung (IV-Parkinson).....	26
1.5.3.1 Voraussetzungen.....	26
1.5.3.2 Rolle der MVB.....	28
1.5.3.3 Rolle des Patienten.....	29
1.5.3.4 Rolle des niedergelassenen Neurologen	31
1.5.3.5 Rolle des Ärzteteams der Vertragskliniken	31
1.6 Hypothesen.....	31
2 MATERIAL & METHODEN.....	32
2.1 Erfassung allgemeiner Patientendaten	32
2.1.1 Erhebung von UPDRS, MMST, PANDA und BDI	32

2.1.2 Erhebung der Medikationsveränderung	33
2.2 Hauptanalyse	33
2.2.1 Auswertung der Eigenbewertung der Motorik im Verlauf	33
2.2.2 Verblindete Fremdbeurteilung	34
2.3 Fragebögen.....	34
2.3 Zusatzanalysen.....	36
3 ERGEBNISSE	37
3.1 Allgemeine Analysen	37
3.1.1 Veränderung des UPDRS (Teil III)	37
3.1.2 Veränderung sekundärer Parameter	38
3.1.3 Veränderung der Medikation	38
3.2 Hauptanalyse	39
3.2.1 Bewertung der Motorik	39
3.2.1.1 Eigenbewertung der Beweglichkeit während der Therapie.....	39
3.2.1.2 Eigenbewertung der Beweglichkeit nach der Therapie	40
3.2.1.3 Bewertung durch den externen Rater	41
3.2.1.4 Differenzierung der motorischen Bewertung.....	42
3.3 Auswertung der Patientenbefragung	44
3.4 Zusatzanalysen.....	46
3.4.1 Korrelationsanalysen.....	46
3.4.1.1 Korrelation zwischen Eigen- und Fremdbeurteilung	46
3.4.1.2 Korrelation zwischen Bewertung und Medikation	46
3.4.2 Analyse möglicher Prädiktoren des Behandlungserfolges	48
3.4.3 Analyse der Therapieadhärenz und Verteilung der Videoaufzeichnungen.....	48
4 DISKUSSION	49
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	49
4.2 Diskussion der Hauptergebnisse	50
4.2.1 UPDRS-Entwicklung	50
4.2.2 Eigenbewertung während und nach der Therapie	51
4.2.3 Fremdbeurteilung	52

4.3 Diskussion sekundärer Parameter.....	53
4.3.1 Veränderungen des MMST, BDI und PANDA.....	53
4.3.2 Veränderungen der Medikation	54
4.4 Ergebnisse der Patientenbefragung	54
4.5 Die Ergebnisse in Bezug auf die Eingangshypothesen	55
4.6 Relevanz der Ergebnisse.....	56
4.6.1 Besondere Aspekte der Maßnahme aus Sicht des Patienten.....	58
4.6.2 Besondere Aspekte der Maßnahme aus Sicht des Behandelnden	59
4.7 Limitierungen der Studie	60
4.7.1 Strukturbezogene Limitierungen	60
4.7.2 Limitierungen im Vergleich zu einer stationären oder ambulanten Therapie	60
4.7.3 Medizinische Limitierungen	60
4.8 Ausblick	61
4.8.1 Strukturelle Verbesserungsmöglichkeiten	61
4.8.2 Technische Verbesserungsmöglichkeiten	62
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	63
Literaturverzeichnis.....	65
Eidesstaatliche Versicherung.....	79
Curriculum Vitae	80
Publikation	82
Danksagung.....	83

ABSTRAKT

Einleitung

Neben den herkömmlichen ambulanten und stationären Behandlungssettings existiert seit einigen Jahren eine Therapiemaßnahme der integrierten Versorgung für Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, die auf telemedizinischen Prinzipien beruht (IV-Parkinson). Über einen Zeitraum von 30 Tagen werden hierbei mittels einer in der Patientenwohnung installierten Kamera standardisierte Videos der motorischen Symptomatik aufgezeichnet. Diese Aufnahmen werden zeitnah an die/den behandelnde/n Neurologin/en und ein spezialisiertes Krankenhausteam versandt, um Therapieanpassungen vornehmen und im Verlauf beurteilen zu können. Bisher liegen keine Daten zur Praktikabilität, Akzeptanz und Effektivität dieser Methode vor. An dieser Stelle wurde anhand der Daten von 78 Patienten untersucht, ob die IV-Parkinson (i) von Patienten angenommen wird und (ii) eine Optimierung der medikamentösen Therapie erreicht wird.

Methodik

Die Entwicklung der motorischen Symptomatik wurde einerseits anhand der Eigenbeurteilung der Patienten pro Video, andererseits durch die ärztliche Erhebung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Teil III) vor versus nach der IV-Parkinson bestimmt. Darüber hinaus beurteilten die Patienten sich nach der Maßnahme erneut auf der Grundlage ihrer eigenen, in randomisierter Reihenfolge präsentierten Aufnahmen, und die in denselben Videosequenzen abgebildete motorische Symptomatik wurde durch einen in Bezug auf Behandlung und Aufnahmezeitpunkt verblindeten Rater evaluiert. Angaben zur technischen Durchführbarkeit und zur Zufriedenheit mit der Maßnahme wurden mittels Fragebögen erfasst. Um mögliche Einflüsse der Therapie auf affektive und kognitive Funktionen zu identifizieren, wurden die Daten des Mini-Mental-Status-Test (MMST), Beck Depression Inventory (BDI) und

Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) vor und nach der Therapie verglichen.

Ergebnisse

Verbesserungen der motorischen Symptomatik entlang der Maßnahme wurden anhand des UPDRS, der Eigen- und Fremdbeurteilungen nachgewiesen. Allerdings beruhten diese positiven Ergebnisse auf vergleichsweise ausgeprägten Effekten bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer versus etwa gleich häufigen ‚Non-Respondern‘. Auf kognitiver und affektiver Ebene wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass die technische Durchführbarkeit gewährleistet und die Zufriedenheit der Patienten mit der Maßnahme hoch war.

Schlussfolgerung

Die Daten zeigen, dass die motorische Symptomatik von Parkinsonpatienten innerhalb der IV-Parkinson positiv beeinflusst wird. Dabei stellen die technischen Voraussetzungen der Maßnahme im Allgemeinen keine Überforderung für Patienten dar. Die Patientenzufriedenheit war generell hoch. Zukünftige Untersuchungen sollten der Frage nachgehen, wie ein auf das individuelle Patientenprofil abgestimmter Gebrauch der IV-Parkinson als komplementäres Vorgehen zu Behandlungen in traditionellen Settings begründet werden kann.

ABSTRACT

Introduction

Besides treatment in the traditional in- and outpatient settings, patients with Parkinson`s disease (PD) may be enrolled in a telemedicine-based integrated care program (ICP), available in Germany for a couple of years now. The ICP covers 30 days during which the patients` motor condition is regularly video-recorded. The videos are sent to the treating team via Internet, as a basis of therapeutic decisions of their prospective evaluation. Here, the data from 78 patients were analyzed with respect to (i) the patients` acceptance of the method and (ii) the outcome of the drug treatment changes performed during ICP.

Methods

The development of the motor state was determined on the basis of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), raised before and after ICP, as well as of self-evaluations during the therapy. Several months after the ICP, the patients evaluated the motor conditions discernible in a selection of own videos, presented in randomized order, which was additionally rated by a blinded external neurologist. Data concerning the patients` acceptance of the ICP and the practicability of the method were assessed by questionnaires. Putative mood and cognitive changes were assessed before and after ICP, using the Mini Mental State Examination (MMSE), Beck Depression Inventory (BDI) and Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA).

Results

The UPDRS scores, the self-evaluations as well as the post-hoc video ratings of patients and the blinded neurologist indicated significant improvements of the motor condition evolving under ICP. These results were, however, due to relatively large

changes in the patients, rated to have benefited from ICP ('responders'), as opposed to comparably moderate changes in those with neutral or negative outcome evaluations ('non-responders'). The method had no influence on the measured mood and cognitive functions. The information from the questionnaires showed that the ICP was generally well accepted and that its practicability was high.

Conclusion

The results demonstrate that the motor condition of PD patients can be improved by the use of ICP. The procedural requirements for patients seem to be low and the video-based approach was well accepted. Further studies might address the questions whether specific patient profiles are predictive of the outcome under ICP, and which criteria may be established for a complementary use of traditional and ICP treatments.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BDI	-	Becks-Depressions-Inventar
CBGD	-	Cortico-Basal Ganglionic Degeneration
DLB	-	Diffuse Lewy Body Disease
GABA	-	Gamma-Amino-Buttersäure
GPe	-	Globus Pallidus, Pars Externa
GPI	-	Globus Pallidus, Pars Interna
IV	-	Integrierte Versorgung
IV-Parkinson	-	Videogestützten Parkinsontherapie im Rahmen der Integrierten Versorgung
KV	-	Kassenärztliche Vereinigung
L-Dopa	-	Levodopa
MMST	-	Mini-Mental-Status-Test
MP	-	Morbus Parkinson
MSA	-	Multisystematrophie
MVB	-	Medizinische Videobeobachtung GmbH
NC	-	Nucleus Caudatus
NMDA	-	N-Methyl-D-Aspartat
PANDA	-	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PSP	-	Progressiven Supranukleären Blickparese
SGB V	-	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch
SNc	-	Substantia nigra, Pars Compacta
SNr	-	Substantia Nigra, Pars Reticularis
STN	-	Nucleus Subthalamicus
UPDRS	-	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Herleitung und Fragestellung

Der Morbus Parkinson (MP) ist eine neurodegenerative Erkrankung mit vorwiegendem nigrostriatalem Dopamindefizit hervorgerufen durch chronisch progredienten Untergang dopaminerger Neurone insbesondere in der Pars compacta der mesencephalen Substantia nigra (SNc). Als Folge des nigralen Dopaminmangels kommt es in inter-individuell unterschiedlicher Ausprägung zur Manifestation motorischer Symptome, während extra-nigrostriatale neuronale Degeneration eher zu non-motorischen Symptomen der Erkrankung führt (Shulman et al. 2011).

Zur Behandlung stehen ca. 20 therapeutische Substanzen in unterschiedlichen pharmakologischen Formulierungen zur Verfügung. Grundprinzip der Therapie ist der Ausgleich des dopaminergen Defizits. Am wirksamsten ist die Dopaminsubstitution mit dem Dopaminvorläufermolekül Levodopa (L-Dopa), das nach Passage der Blut-Hirn-Schranke zu Dopamin metabolisiert wird (Münchau et al. 2000). Als Komplikation entwickeln viele Patienten insbesondere nach jahrelanger L-Dopa-Therapie, geringer auch unter Behandlung mit Dopaminrezeptoragonisten medikamenten-abhängige Fluktuationen mit zunehmendem Wirkverlust (z.B. Wearing-off) und Wechselzuständen von Unter- und Überbeweglichkeit (On-Off-Fluktuationen), die als L-Dopa-Spät syndrom bezeichnet werden. Diese zunächst zeitlich meist an die Medikamenteneinnahme gebundenen Phänomene können im weiteren Verlauf scheinbar erratisch auftreten (Varanese et al. 2011). Die Dynamik und Komplexität dieser und zahlreicher non-motorischer Störungen sind unter ambulanten Bedingungen oft nur schwer erfassbar, sodass in entsprechenden Situationen häufig stationäre Behandlungen eingeleitet werden. Vorstellbar ist jedoch, dass auch der Einsatz moderner Kommunikationstechniken zur Erfassung und Therapie komplexer Parkinsonsymptome geeignet ist.

Telemedizin bezeichnet die Diagnose, Therapie und Prävention von Krankheiten unter der Verwendung von Informations- und Kommunikationstechnologien zur Überbrückung einer räumlichen Distanz. Telemedizinische Verfahren kommen zunehmend zur Behandlung und Akutdiagnostik von kardiopulmonalen Erkrankungen zum Einsatz,

finden aber auch in anderen medizinischen Bereichen vermehrt Verwendung (Link 2007).

Neben den klassischen ambulanten und stationären Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Morbus Parkinson existiert seit einigen Jahren eine ambulante telemedizinische Therapiemaßnahme für Parkinsonpatienten, die Aspekte der Telemedizin und der integrierten Versorgung kombiniert. Über einen Zeitraum von 30 Tagen werden hierbei mittels einer in der Patientenwohnung installierten Kamera Videosequenzen aufgezeichnet, die dem behandelnden Neurologen sowie einem spezialisiertem Krankenhausteam per Internet übertragen werden. Diese Videosequenzen dienen der Längsschnittdarstellung motorischer Zustände und non-motorischer Beschwerden von MP-Patienten und sind Grundlage intensiverer regelmäßiger Therapieanpassungen.

Bisher liegen keine Daten zur Praktikabilität, Akzeptanz und Effektivität dieser Methode vor. Anhand der Daten von 78 Patienten, die an der videogestützten Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung (IV-Parkinson) teilnahmen, wurde in der vorliegenden Studie überprüft, ob die IV-Parkinson (i) von den Patienten angenommen wird und (ii) das Ziel der medikamentösen Optimierung im Rahmen der Maßnahme erreicht wird.

1.2 Morbus Parkinson

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Der Morbus Parkinson (MP) ist nach dem Morbus Alzheimer die weltweit zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und durch einen chronisch progredienten Verlauf gekennzeichnet (Riess et al. 2000). In Europa tritt die Erkrankung mit einer Inzidenz von 11-19 Menschen pro 100.000 pro Jahr auf (von Campenhausen et al. 2005). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz von 1,8% bei Patienten zwischen 60-65 Jahren auf 2,6% bei Patienten zwischen 85 und 89 Jahren. Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr (de Rijk et al. 2000).

Die Krankheit tritt in 95% der Fälle sporadisch auf. Wesentlich seltener sind familiäre Formen, die auf Mutationen der Genloci PARK1-18 zurückzuführen sind (Bekris et al. 2010) und meist früher symptomatisch werden (Klein 2006).

1.2.2 Symptomatik der Erkrankung

Der MP ist nach James Parkinson (1755-1824) benannt, der in „An Essay on the Shaking Palsey“ die Krankheit im Jahre 1817 folgendermaßen beschrieb: „Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured“ (Parkinson, J 1817). Diese historische Beschreibung motorischer Kardinalsymptome ist weiterhin gültig, wurde jedoch um weitere motorische und non-motorische Symptome erweitert.

Heute erfolgt die Diagnosestellung meist nach den sogenannten „Brain Bank Kriterien“ (UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) mit obligater Hypokinesie und den fakultativen Symptomen Rigor, Ruhetremor und instabile Körperhaltung (posturale Instabilität). Ausschlusskriterien und unterstützende Kriterien sind in Tab. 1 zusammengefasst (Hughes et al. 1992).

1. Kardinalsymptome
Bradykinese <i>UND</i> mindestens eines der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Rigor • 4-6 Hz Ruhetremor • Posturale Instabilität (ohne primäre visuelle, vestibuläre oder zerebelläre Ursache)
2. Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. mehreren Schlaganfälle mit nachfolgender progredienter Entwicklung parkinsonoider Symptomatik • Z.n. wiederholten Schädel-Hirn-Traumata • Z.n. Enzephalitis • Neuroleptikatherapie bei Beginn der Symptomatik • >1 betroffener Verwandter • anhaltende Remission • strikt einseitige Symptomatik >3 Jahre • Supranukleäre Blickparese • Kleinhirnzeichen • vorhergegangene schwere Beeinträchtigung des Vegetativums • vorhergegangene schwere Demenz mit Beeinträchtigung von Gedächtnis, Sprache und praktischen Fähigkeiten • positives Babinski-zeichen • cerebraler Tumor oder radiologische Zeichen eines Hydrocephalus communicans • fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen L-Dopa nach Ausschluss intestinaler Malabsorption • Exposition mit Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MTPT)
3. Unterstützende Kriterien (≥3 zur definitiven Diagnosestellung)
<ul style="list-style-type: none"> • einseitiger Beginn • Ruhetremor • progrediente Entwicklung • persistierende Asymmetrie mit Betonung der zu Beginn betroffenen Seite • sehr gutes Ansprechen auf Levodopa (70-100%) • schwerwiegende Levodopa-induzierte Chorea • Ansprechen der Symptomatik auf Levodopa ≥5 Jahre • klinische Symptomatik ≥10 Jahre

Tab. 1 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (Hughes et al. 1992)

Typischerweise beginnen die motorischen Symptome des MP einseitig und zeigen auch im Verlauf eine asymmetrische Ausprägung (Gelb et al. 1999). Weitere, hier nicht aufgeführte motorische Symptome, die sich in inter-individuell unterschiedlichem Ausmaße im Krankheitsverlauf manifestieren können, sind z.B. das plötzliche Sistieren von Bewegungen (Freezing), Störungen der Sprechmotorik und Phonation (Dysarthophonie) und die charakteristische Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrographie) (Jankovic 2008).

Die Diagnose MP wird meist unter Hinzuziehung des L-Dopa-Tests klinisch gestellt. Mit diesem Verfahren wird die Responsivität der Symptomatik auf eine definierte Menge (meist 200mg) Levodopa überprüft. Bei MP-Patienten kommt es nach Gabe von L-Dopa per definitionem zu einer ausgeprägten Symptombesserung (Esteguy et al. 1985).

Viele Patienten leiden zudem unter nicht-motorischen Symptomen. Depression (17%) (Reijnder et al. 2008) und dementielle Syndrome (25-30%) treten hierbei am häufigsten auf (Aarsland et al. 2005). Daneben kann es zu Störungen auf sensorischer (z.B. Hyposmie, Schmerz) oder vegetativer Ebene kommen (u.a. Inkontinenz, erektile Dysfunktion, Hypotonie, Obstipation, Hyperhidrose) (Müller et al, 2002a, 2002b; Jost 1995; Goetz et al. 2008).

Der Krankheitsstatus bei Patienten mit MP wird anhand der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS, max. 199 Punkte), die die Bereiche (i) Kognition, (ii) Aktivitäten des täglichen Lebens, (iii) Motorik und (iv) Komplikationen der Therapie beurteilt, erfasst (Fahn et al. 1987) (Tab. 2). Die Skala nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr, 1967, max. Stadium 5) zur Evaluation des Schweregrades des MP berücksichtigt die Verteilung und den Progress der motorischen Symptomatik (Tab. 3).

Teil	Inhalt	Punkte
I	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung	0 – 16
II	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	0 – 52
III	Motorische Leistungsfähigkeit	0 – 108
IV	Komplikationen der Behandlung	0 – 23

Tab. 2 Teile und Wichtungen der Unified Parkinson Disease Rating Scale (vereinfacht)

Stadium	Merkmale
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige Erkrankung und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörungen
2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: Leichte Haltungsinstabilität, körperliche unabhängig
4	Starke Behinderung, kann noch ohne Hilfe laufen und stehen
5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Tab. 3 Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Differentialdiagnostisch müssen nach der Manifestation eines hypokinetischen bzw. Parkinson-Syndroms andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) in Betracht gezogen werden. Vor Diagnose eines MP sind insbesondere das Vorliegen einer Multisystematrophie (MSA), Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP), Kortikobasalen Degeneration (CBGD = Cortico-basal Ganglionic Degeneration) und Lewy-Körperchen-Demenz (DLB = Diffuse Lewy Body Disease) auszuschließen. Die Symptomatik der MSA ähnelt der des MP sehr stark. Wegweisend für die Diagnosestellung ist insbesondere das fehlende Ansprechen auf L-Dopa. Die PSP ist vorrangig gekennzeichnet durch eine Augenmotilitätsstörung v.a. der vertikalen Blickachse, Sturzneigung und geringes bis gar kein Ansprechen auf L-Dopa. Die Leitsymptome der CBGD sind die v.a. asymmetrisch auftretenden fokalen Myoklonien, gesteigerte Muskeleigenreflexe und progrediente kognitive Defizite. Die DLB ist primär durch fluktuierende kognitive Symptomatik, Halluzinationen und Parkinsonismus charakterisiert (Mitra et al. 2003).

Daneben kann ein sekundäres Parkinson-Syndrom medikamenteninduziert (z.B. durch Neuroleptika), (para-)infektiös (z.B. postenzephalitisch, M. Whipple), toxisch (z.B. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin = MPTP) oder metabolisch (z.B. M. Wilson) verursacht sein (Weiner 2005; Burns et al. 1983) oder als Folge von Liquorzirkulationsstörungen auftreten (Miodrag et al. 1987).

1.2.3 Pathogenetische und -physiologische Aspekte der Erkrankung

1.2.3.1 Pathologie/Genetik

Bei Patienten mit MP treten ab einem Niedergang von ca. 50-80% der dopaminergen Zellen erste motorische Symptome auf (Michel et al. 2002).

Der Pathomechanismus der dopaminergen nigrostriatalen Zelldegeneration ist bislang ungeklärt. Als Ursache wird eine multifaktorielle Genese mit polygenetischer Prädisposition angenommen. Hierbei werden sowohl krankheitsprotektive (z.B. Nikotin) als auch begünstigende umweltbedingte Faktoren (z.B. Neurotoxine, Pestizide, Herbizide) diskutiert (Fahn et al. 2004; Di Monte 2003; Hancock et al. 2008; Thacker et al. 2007; Scott et al. 2005).

Bislang wurden Mutationen von 9 Genen (SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1, ATP13A2, VPS35, F-box protein 7, PLA2G6) bei familiären Formen der Parkinsonerkrankung nachgewiesen (Clarimón et al. 2013).

Beispielsweise bedingen monogenetische Repeat- und Missense-Mutationen des SNCA-Gens (synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor); PARK1/PARK4) strukturelle Veränderungen des Proteins Alpha-Synuclein (s. unten), als Bestandteil der bei MP nachweisbaren Lewy-Körperchen (Krüger et al. 1998). Der Erbgang ist ebenso wie bei Mutationen der Leucin-rich-repeat-Kinase 2 (LRRK2, PARK8) autosomal-dominant (Lesage et al. 2009; Mata et al. 2010). Autosomal-rezessive Mutationen wurden für die Gene Parkin (PARK2), DJ1 (PARK7), PINK1 (PARK6) und ATP13A2 (PARK9) beschrieben (Tang et al. 2006; Lücking et al. 2000, Vilariño-Güell et al. 2009).

Zusätzlich scheinen per se nicht pathogene Varianten der Gene MAPT (microtubule-associated protein tau), LRRK2 und SNCA sowie Funktionsverlustmutationen von GBA (Beta-glucocerebrosidase) prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines MP darzustellen (Goker-Alpan et al. 2010, Mata et al. 2010, Nuytemans et al. 2010).

Histopathologisch ist die Erkrankung durch sogenannte Lewy-Körperchen gekennzeichnet, intraneuronalen Einschlusskörperchen aus fibrillären Aggregaten von Alpha-Synuclein. Dieses beim Menschen ubiquitär vorkommende Protein ist als Transportmolekül u.a. an der Dopaminausschüttung im zentralen Nervensystem (ZNS) beteiligt (Trojanowski et al. 1993).

Aus bisher ungeklärten Gründen kommt es aber auch bei Patienten mit MP ohne Nachweis genetischer Veränderungen zur pathologischen Aggregation und Fibrillierung von Alpha-Synuclein und vermehrter Zelldepletion der hierdurch gekennzeichneten Neurone (Barzilai et al. 2003).

Neben dem dopaminergen System sind auch weitere Neurotransmittersysteme in geringerem Umfang (z.B. (nor-)adrenerges System, cholinerges System) von dem neurodegenerativen Prozess bei MP betroffen (Fahn et al. 2004).

1.2.3.2 Pathophysiologische Aspekte

Als Basalganglien werden umschriebene mes- und telencephale Kernstrukturen zusammengefasst, die u.a. an der Koordinierung und Initiierung von Bewegungsabläufen beteiligt sind. Zu ihnen gehören das Corpus Striatum, bestehend aus Putamen und Nucleus Caudatus (NC), der Globus pallidus externus (GPe) und internus (GPi), die Substantia nigra mit ihren beiden Bestandteilen pars reticularis (SNr) und compacta (SNc) sowie der Nucleus subthalamicus (STN) (Obeso et al. 2008).

Diese Kerngebiete sind über kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleifen maßgeblich an der Koordination und Selektion kortikaler Bewegungsentwürfe sowie nicht-motorischer (v.a. kognitiver) Prozesse beteiligt (Joel et al. 1997; Middleton 2000).

Die progrediente Verarmung dopaminerger Zellpopulationen im nigrostriatalen System führt über Veränderungen motorischer Signaltransmissionen innerhalb kortiko-basaler Netzwerke letztendlich zu den Parkinson-typischen Bewegungsstörungen. Entscheidend für diese Veränderung ist das der thalamo-kortikalen Endstrecke vorgeschaltete basalganglionäre System (Dauer et al. 2003). Modellhaft wird zwischen einem direkten und einen indirekten Pfad unterschieden.

Vom Striatum, das durch glutamaterge Afferenzen hauptsächlich aus dem (prä)frontalen Kortex aktiviert wird (Alexander et al. 1990), ziehen inhibitorische GABAerge Neurone zum Globus pallidus internus, wodurch dessen hemmende Wirkung auf den ventrolateralen Thalamus aufgehoben wird (Disinhibition). Die nachgeschalteten thalamische Efferenzen projizieren glutamaterg zurück auf präfrontale und zentrale motorische Kortexareale. Insgesamt resultiert aus der

Aktivierung des „direkten Pfad“ also eine Disinhibition des Motorkortex (Smith et al. 1998).

Durch Aktivierung des sogenannten „indirekten Pfad“ werden kortikale motorische Areale effektiv gehemmt. Striatale Bahnen projizieren GABA-erg und somit inhibierend auf Kerne im Bereich des Globus pallidus externus, wodurch dessen hemmende Wirkung auf den STN reduziert wird. Der dadurch verstärkt aktive STN projiziert exzitatorisch auf den Globus pallidus internus. Dessen inhibierende Wirkung auf den ventrolateralen Thalamus hemmt den Motorkortex durch thalamo-kortikale motorische Efferenzen (Wichmann et al. 2007, Lei et al. 2004).

Der über D1-Rezeptoren modulierte direkte Pfad wird unter nigrostriataler dopaminergischer Transmission aktiviert, wohingegen der indirekte Pfad D2-Rezeptor-vermittelt inhibiert wird. Die dopaminerge Wirkung auf striatale Projektionen ist nach diesem Schema offenbar gleichgerichtet und im Netto Motorik-fördernd (Trevitt et al. 2001; Gerfen et al. 1991; Wichmann et al. 2007). Wahrscheinlich werden in dieser scheinbar parallelen Organisation Funktionen der Inhibition und Selektion von Bewegungsprogrammen realisiert (Leblois et al. 2006, Mink et al. 1996). Bei nigrostriatalem Dopaminmangel im Rahmen des MP kommt es durch verminderte Aktivierung des direkten Pfades und Disinhibition des indirekten Pfades zur überschießenden Hemmung thalamokortikaler Aktivität (Brooks 1995; Surmeier et al. 2010).

Abb. 1 stellt schemenhaft die Verbindungen zwischen den erwähnten Strukturen im Gesunden und bei MP dar.

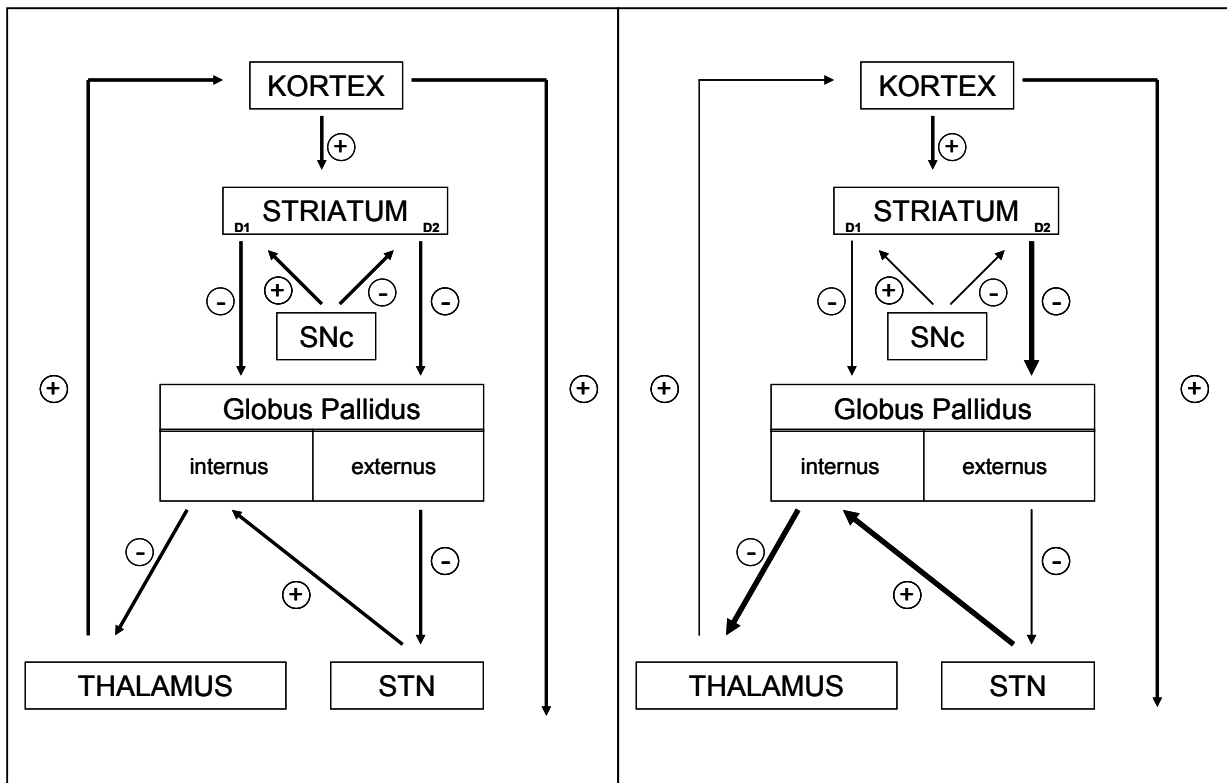


Abb. 1 Motorische Regelkreise; links im Gesunden, rechts bei MP; STN = Nucleus subthalamicus, SNc = Substantia nigra pars compacta, D1 und D2 = Dopaminrezeptoren, \oplus = Aktivierung \ominus = Hemmung (modifiziert nach Bähr et al. 2003)

1.2.4 Medikamentöse Therapie

Das Prinzip der medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson ist der Ausgleich des durch Zelldegeneration hervorgerufenen Dopaminmangels und der daraus entstehenden Bewegungsstörungen (s. oben) (Rascol et al. 2002). Die wirksamste Substanz stellt hierbei das Dopaminvorläufermolekül Levodopa (L-Dopa) dar, welches nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke zu Dopamin metabolisiert wird. Um dessen Wirkung in der Körperperipherie zu unterbinden, wird L-Dopa therapeutisch heutzutage stets mit peripheren Decarboxylasehemmern wie Carbidopa oder Benserazid kombiniert, die aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und damit die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin in der Peripherie unterbinden (Oertel et al. 2006).

Neben klassischen L-Dopa-Zubereitungen stehen heutzutage zahlreiche Präparate zur Verfügung, die oral, transdermal, subkutan oder intestinal appliziert zur

stadiengerechten Therapie des MP eingesetzt werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten wird die Therapie mit Blick auf die Entwicklung eines L-Dopa-Spättsyndroms (s. 3.2) meist mit non-ergolinen Dopamin-Agonisten wie Ropinirol oder Pramipexol begonnen (Horstink et al. 2006). Diese Substanzen zeigen teilweise eine dopaminanaloge Wirkung vorrangig an D2-Rezeptoren und können so motorikfördernd wirken (Clarke et al. 2002).

Daneben stehen mit Inhibitoren der Monoaminoxidase Typ B (MAO-B, z.B. Selegilin) und der Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT; z.B. Entacapon) Substanzen zur Verfügung, die über enzymatische Hemmung die Wirkdauer von L-Dopa und Dopamin prolongieren bzw. deren Bioverfügbarkeit erhöhen (Olanow et al. 2004; Kassubek et al. 2010).

Amantadin findet als niedrigaffiner NMDA-Rezeptorenantagonist häufig Anwendung zur Therapie motorischer Fluktuationen (Danysz et al. 1997; Kassubek et al. 2010).

Acetylcholinrezeptorantagonisten wie z.B. Biperiden stellen die ältesten Substanzen der Therapie des MP dar. Heutzutage sind sie noch von Relevanz in der Behandlung des Parkinsontremors, haben insgesamt allerdings wegen zahlreichen v.a. neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (z.B. Depression) nur noch relativ geringe Bedeutung (Katzenschlager et al. 2003).

Budipin entfaltet besondere tremorolytische Wirkung über Effekte an mehreren Neurotransmittersystemen (noradrenerges, serotoninerges, dopaminerges, cholinerges System) (Reichmann 2006).

1.3 Probleme der Langzeitbehandlung

Zu Beginn der Parkinson-Erkrankung kann durch den Einsatz dopaminerger Substanzen (u.a. L-Dopa, Dopaminagonisten) meist eine deutliche Besserung des Beschwerdebildes bis hin zur Symptombefreiheit erreicht werden („Honeymoon-Phase“).

Mit zunehmender Krankheits- und Therapiedauer steigt die notwendige Dosis dopaminerger Medikamente durch progredienten nigralen Zelluntergang und verkürzte Wirkdauer der Einzeldosen kontinuierlich an (Rascol et al. 2002).

Ca. 40% der Patienten entwickeln nach 4-6 Jahren ein L-Dopa-Spättsyndrom mit dystonen und/oder choreatiformen Dyskinesien (Ahlskog et al. 2001). Die pathogenetischen Mechanismen, die zum Auftreten von On-Off-Fluktuationen, einem (mitunter unvorhersehbaren) Wechsel von Phasen guter Beweglichkeit (On) zu Phasen

der Unterbeweglichkeit (Off) (Yo-Yoing) führen, sind nicht abschließend erforscht (Jankovic 2005). Allerdings wird davon ausgegangen, dass insbesondere eine langjährige Therapie mit L-Dopa, geringer auch mit Dopaminagonisten einerseits und das Ausmaß der Zelldegeneration dopaminergener Neurone in der SNc andererseits zentrale Faktoren darstellen.

Durch progrediente Zelldegeneration im Bereich der SNc geht insbesondere dessen Pufferfähigkeit in Bezug auf die dopaminerge Transmission verloren. Als Folge kommt es auf Grund der kurzen Halbwertszeit exogen zugeführten L-Dopa (2h) zur pulsatilen Stimulation postsynaptischer striataler Dopaminrezeptoren (s. Abb. 1) und zu Phänomenen wie End-of-dose-Akinesie und Wearing-off (Thanvi et al. 2004; Thanvi et al. 2007; Pahwa et al. 2009).

Verstärkt in On-Phasen kann es im Verlauf zum sog. Freezing kommen, d.h. zum plötzlichen Unvermögen der Ganginitierung oder der Ausführung einer motorischen Aufgabe (Almeida et al. 2010). Postprandiales-Off bezeichnet einen Zustand der Unterbewegung hervorgerufen durch verlangsamte Medikamentenresorption nach Nahrungsaufnahme als Folge von Gastroparese (Barichella et al. 2006).

Bei hohen Dopaminplasmaspiegeln treten in On-Phasen häufig charakteristische Überbewegungen auf (peak-dose-Dyskinesien), selten auch bei sinkender Dopaminkonzentration (biphasische Dyskinesie) (Rascol et al. 1998).

Vorrangig in Off-Momenten kann es zudem zum Auftreten von schmerzhaften Verkrampfungen (Dystonien) kommen (Tolosa et al. 2006).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich im Krankheitsverlauf entwickelnde Veränderungen postsynaptischer Dopamin-D2-, Glutamat- und GABA-Rezeptoren (De-/Sensitivierung bzw. up-/down-Regulation) das Auftreten unwillkürlicher choreatiformer Dyskinesien und plötzliche Phasen der Unterbeweglichkeit bedingen (Kovoor et al. 2005; Guigoni et al. 2005; Chase et al. 2000).

Die On-Off-Problematik mit zunächst an den Einnahmezeitpunkt der dopaminergen Substitution gekoppelter Manifestation kann im Verlauf in zeitlich unabhängige, nicht-prädizierbare On-Off-Fluktuationen übergehen (Jankovic 2005).

Neben motorischen Komplikationen können zusätzliche sensorische, vegetative oder neuropsychiatrische Beschwerden auftreten.

Zu diesen non-motorischen Langzeitkomplikationen zählen u.a. Schmerzen, Schlafstörungen, Kreislaufregulationsstörungen und Fatigue (Fujimoto 2009; Valko et

al. 2010). Diese haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und können die Krankheitswahrnehmung verstärken (Martinez-Martin et al. 2011).

Eine inverse Korrelation besteht zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens des L-Dopa-Spättsyndroms und dem Alter der Patienten, d.h. jüngere Patienten entwickeln unter L-Dopa-Therapie früher und ausgeprägter motorische Spätkomplikationen. Deswegen sollte laut aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Patienten unter 70 Jahren mit einer Behandlung des MP durch Dopaminrezeptoragonisten begonnen werden. Allerdings ist L-Dopa insgesamt symptomatisch stärker wirksam und hat weniger akute Nebenwirkung als Dopamin-Agonisten, sodass bei Patienten über 70 Jahren die Therapie indiziert ist (Eggert et al. 2012; Leitlinien: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie).

1.4 Module der Regelversorgung

Die medikamentöse Einstellung eines an MP erkrankten Menschen erfolgt in der Regel auf ambulantem Wege. In komplexen therapeutischen Situationen (s. oben) oder in der Folge von neuropsychiatrischen Behandlungskomplikationen sind jedoch stationäre Aufenthalte häufig nicht zu vermeiden. Ein besonderes Problem stellen zeitlich inkonstante Symptome dar, die von wenige Male pro Woche bis mehrfach täglich auftreten können (z.B. motorische oder non-motorische Fluktuationen, neuropsychiatrische Probleme). Häufig werden diese Symptome bei ambulanten Arztbesuchen nur von Patienten berichtet, nicht aber vom behandelnden Arzt beobachtet, der in erster Linie das momentane motorische Bild des Patienten beurteilt. Diese Schwierigkeit der Symptomobjektivierung kann eine adäquate Anpassung medikamentöser Therapien erschweren. Bessere Bedingungen bestehen diesbezüglich meist in stationären Behandlungssituationen mit täglichen Visiten und regelmäßiger Erfassung motorischer und nicht-motorischer Symptome. Die mittlere stationäre Verweildauer eines Parkinsonpatienten beträgt 13,3 Tage (17,3 Tage bei B67A, 12,0 Tage bei B67B, s. unten).

Die Kosten eines stationären Aufenthaltes unter der Hauptdiagnose Morbus Parkinson belaufen sich in etwa auf 4200 Euro. Dieser Betrag ergibt sich aus den Angaben des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK, <http://www.g-drg.de/cms/>). Basierend auf einem Landesbasisfallwert für Berlin von 2940,00 Euro und einem repräsentativen Patientenkollektiv von 5287 Patienten, gruppiert in 1373 Patienten

(26%) in DRG B67A (MP mit äußerst schweren Komplikationen oder schwerster Beeinträchtigung) und 3914 Patienten (74%) in DRG B67B (MP ohne äußerst schweren Komplikationen und ohne schwersten Beeinträchtigungen) betragen die durchschnittlichen Kosten für eine stationäre Behandlung 3835,88 Euro (Fallpauschalenkatalog; German Diagnosis Related Groups, G-DRG-Version 2011, http://www.g-drg.de/cms/index.php/G-DRG-System_2011/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2011).

Höhere Kosten entstehen allerdings durch Abrechnung von stationären Aufenthalten zur Behandlung von Parkinsonpatienten nach der „Multimodalen Komplexbehandlung bei Morbus Parkinson“ (DRG B49Z; Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-97d), die neben der medikamentösen Therapie den zusätzlichen Einsatz physio-, logo-, ergotherapeutischer, physikalischer, künstlerischer und /oder psychotherapeutischer Behandlungen in bestimmten Kombinationen voraussetzt (<http://ops.icd-code.de/ops/code/8-97d.html>). Diesbezüglich erfolgt die Vergütung durch Einzelvereinbarungen zwischen den Leistungsträgern und den Krankenkassen. Offizielle Zahlen zur Häufigkeit der Durchführung von Komplexbehandlungen existieren nicht, sodass Abschätzungen über entstehende Kosten schwer zu treffen sind. In der Regel rangieren die Tagessätze für Behandlungen dieser Art jedoch um 400 Euro bei etwa 20 Tagen Behandlungsdauer. Geht man davon aus, dass ca. 10% der Krankenhausaufenthalte von Patienten mit MP Komplexbehandlungen darstellen, ergeben sich mit den oben genannten Summen durchschnittliche Kosten von 4252,30 Euro pro stationärem Aufenthalt.

Um einen Teil elektiver Krankenhauseinweisungen von MP-Patienten zu vermeiden steht seit einigen Jahren in Deutschland ein telemedizinisches Behandlungskonzept zur Verfügung, das zur intensivierten Behandlung von fortgeschrittenen MP-Patienten in Betracht gezogen werden kann.

Dieses Behandlungsmodul ist ein Instrument der integrierten Patientenversorgung, das in Deutschland seit der Gesundheitsreform im Jahre 2000 installiert wurde (Busse et al. 2010).

1.5 Integrierte Versorgung, Telemedizin und deren Verzahnung im Rahmen der IV-Parkinson

1.5.1 Integrierte Versorgung (IV)

Die integrierte Versorgung stellt eine relativ neue Art der Patientenversorgung dar. Sie bezeichnet einen Versorgungsprozess, in dem verschiedene Akteure des Gesundheitssystems fach- und oder sektorübergreifend zusammenarbeiten. Die Ziele einer integrierten Patientenversorgung sind hauptsächlich die Qualitätsverbesserung der Patientenversorgung und die Erhöhung der Wirtschaftlichkeit dieser Versorgung durch Senkung andernfalls entstehender Gesundheitskosten.

Diese Ziele versucht man zum einen durch Vernetzung von ambulant und stationär tätigen Ärzten, wie auch durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit nicht-ärztlichen Berufsgruppen (z.B. Rehabilitationseinrichtungen oder Apotheken) zu erreichen.

Die Voraussetzung für dieses Leistungsangebot stellt der Abschluss eines Integrationsvertrages zwischen den Krankenkassen und den entsprechenden Leistungserbringern dar. Ziel ist es, diese Verträge für unterschiedliche Krankheitsbilder in verschiedenen Regionen flächendeckend abzuschließen (Homepage der Kassenärztlichen Vereinigung, <http://www.kbv.de/koop/8777.html>).

Seit der Gesundheitsreform 2000 konnten Verträge zwischen Krankenkassen einerseits und Leistungserbringern andererseits nur mit der Zustimmung der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) abgeschlossen werden.

Am 01.01.2004 wurden durch das GKV-Modernisierungsgesetz die für die integrierte Versorgung neu geschaffenen Paragraphen 140 a-d des Sozialgesetzbuches V (SGB V) festgelegt. Hierin sind die rechtlichen Grundlagen bezüglich allgemeiner Aspekte der Integrierten Versorgung, Rechte und Pflichten der Leistungsträger, der Vertragsgestaltung zwischen den Krankenkassen und den entsprechenden Vertragspartnern, die Vergütung der Leistungsträger, sowie Aspekte der Anschubfinanzierung und Bereinigung geregelt. Wichtigste Neuerung ist die Möglichkeit der Vertragsbildung zwischen Leistungserbringern und den Krankenkassen auch ohne Zustimmung der KV (Bohle 2008). Seither kann eine stetige Zunahme der abgeschlossenen Integrationsverträge beobachtet werden (in 2004: 1477 Verträge; in 2008: 6407 Verträge; Grothaus 2009).

1.5.2 Telemedizin

Die WHO definierte den Begriff Telemedizin wie folgt: „The delivery of healthcare services, where distance is a critical factor, by all healthcare professionals using information and communication technologies for the exchange of valid information for diagnosis, treatment and prevention of disease and injuries, research and evaluation, and for the continuing education of healthcare providers, all in the interests of advancing the health of individuals and their communities.“ (Ref: WHO: A Health Telematics Policy. Report of the WHO Group Consultation on Health Telematics, 11-16 Dec, Geneva, 1997. WHO 1998).

Die Telemedizin entwickelte sich zur Versorgung von Patienten, aber auch zum fachlichen Austausch zwischen Ärzten und Fachärzten zunächst in dünn besiedelten Gebieten. Doch auch in dicht besiedelten Regionen kommen telemedizinische Verfahren in zunehmender Häufigkeit mit den Zielen der Qualitätssteigerung, Edukation und Forschung zum Einsatz. Neben der Einsparung des Weges zum Arzt, dienen diese Methoden der Vorbeugung von Notfällen, z.B. über die kontinuierliche Bestimmung und Übermittlung von Vitalparametern (Telemonitoring) von Patienten mit Herzinsuffizienz (Zertiva-Projekt; Heinen-Kammerer et al. 2006). Hierbei werden täglich automatisiert die Werte für Körpergewicht und Blutdruck von Patienten mit Herzinsuffizienz an ein telemedizinisches Zentrum übermittelt. Bei Überschreitung festgelegter Grenzwerte wird ein Alarm ausgelöst, um zeitnah entsprechende therapeutische Schritte einleiten zu können.

Telemedizinische Verfahren konnten bereits in verschiedenen neurologischen Bereichen erfolgreich eingesetzt werden. So sind z.B. im Rahmen des Telemedizinischen Projekts zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern (TEMPiS) 17 regionale Krankenhäuser mittels telemedizinischer Verfahren mit den Schlaganfallzentren München-Harlachingen und Regensburg vernetzt worden. Ziel war es, den regionalen Versorgungskliniken ohne eigene Schlaganfallzentren (stroke units) die Expertise entsprechender Spezialisten zukommen zu lassen (Homepage Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Sued-Ost-Bayern, <http://www.tempis.de/>). Untersuchungen zeigten eine signifikante Prognoseverbesserung für Schlaganfallpatienten im Rahmen von TEMPiS (Audebert et al., 2006a,b, 2009a,b).

Daten zum systematischen Einsatz telemedizinischer Verfahren bei MP-Patienten stehen bislang nicht zur Verfügung.

1.5.3 Videogestützte Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung (IV-Parkinson)

1.5.3.1 Voraussetzungen

Die Verzahnung von krankenhausesärztlicher Behandlung und ambulanter Patientenbetreuung im Sinne der integrierten Versorgung stellt neben dem telemedizinischen Charakter das Kernelement des Behandlungskonzeptes der videogestützten Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung (IV-Parkinson) dar. Die Integrationsverträge bestehen in verschiedenen Bundesländern zwischen Ersatzkassen bzw. länderspezifisch den AOKs und inzwischen 20 Vertragskliniken. Krankenhäuser müssen bestimmte Kriterien erfüllen, damit sie als Vertragsklinik und damit auch als zentrale Institution für Managementaufgaben der IV-Parkinson für eine Region fungieren können. So müssen definierte Fallzahlen in der ambulanten (>400 Fälle pro Jahr) und stationären (>70 Fälle pro Jahr) Behandlung von Patienten mit MP erreicht werden, Strukturen eines Akutkrankenhauses gegeben und die Möglichkeit der stationären Aufnahme der versorgten Patienten innerhalb von 24 Stunden gewährleistet sein. Zudem wird die Tätigkeit von mindestens einem auf Bewegungsstörungen spezialisierten neurologischen Facharzt vorausgesetzt sowie eine vertragliche Kooperation mit den zuweisenden neurologischen Praxen.

Zur Qualitätskontrolle und -sicherung ist der Berufsverband der Neurologen (BND) damit beauftragt, etwaige Fehlbehandlungen aufzudecken und an die Krankenkassen zu melden und zu überprüfen, ob die behandelnden Ärzte ihrer Aufgabe regelmäßiger videogestützter Beurteilungen von Patienten und darauf basierender Therapieanpassungen nachkommen (Amelung et al. 2010).

Medizinische Voraussetzungen zur Durchführung der IV-Parkinson wurden vertraglich wie folgt definiert:

Einschlusskriterien:

- L-Dopa-responsives Parkinsonsyndrom
- UPDRS > 15 im OFF oder Fluktuationen, die eine medikamentöse Optimierung notwendig machen
- Ohne Hilfe gehfähig im „ON“
- Einweisung zur Therapie im Rahmen der IV-Parkinson durch den Hausarzt oder einen niedergelassenen Neurologen
- Schriftliche Einwilligung des Patienten nach Aufklärung
- Die häusliche Versorgung oder Versorgung in einem Alten- und Pflegeheim ist gewährleistet

Ausschlusskriterien:

- Teilnahme an der IV-Parkinson innerhalb der letzten 24 Monate
- fortgeschrittene Demenz (MMST > 20)
- floride exogene Psychose
- hohe Sturzgefahr (>3 Stürze in der letzten Woche)
- mangelhafte Kooperationsbemühungen
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus

Der Primärbehandler klärt den Patienten im Rahmen einer ambulanten Konsultation über die Möglichkeit der IV-Parkinson auf. Anschließend erfolgt die Einweisung zur Durchführung der IV-Parkinson in die zuständige Vertragsklinik. Hier erfolgt eine ausführliche neurologische Eingangsuntersuchung, die Überprüfung der Indikation zur Durchführung der Maßnahme und eine erste Videoaufnahme.

Im medizinischen Bedarfsfall oder auf Wunsch des Patienten kann die Therapie jederzeit abgebrochen werden.

Der Integrationsvertrag als Voraussetzung für eine Versorgungsleistung im Sinne der integrierten Versorgung wird zwischen den teilnehmenden Krankenkassen und der entsprechenden Vertragsklinik geschlossen. So erfolgt auch die Vergütung mit einer Fallpauschale von 2.592,50 Euro pro Patient an die Klinik. Die Vertragskliniken selbst schließen weitere Verträge zur Entgeltregelung mit den weiteren Leistungserbringern. (Hard- und Softwarefirma, niedergelassener Neurologe, Berufsverband).

Abbildung 2 stellt zusammenfassend den Weg des Patienten von der Vorstellung beim Primärbehandler (ambulant tätiger Neurologe) bis zur Nachuntersuchung zwei Monate nach vollendeter Therapie in der Vertragsklinik dar.

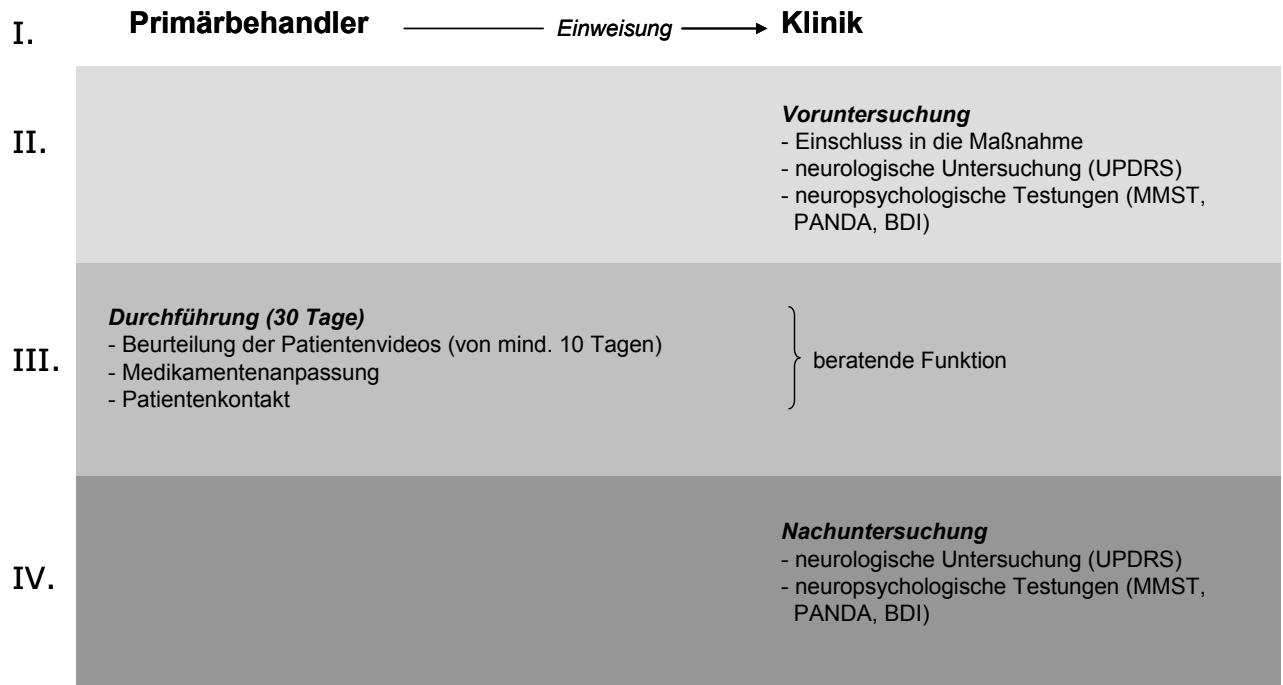


Abb. 2 Ablauf der IV-Parkinson (Marzinzik et al. 2009)

1.5.3.2 Rolle der MVB

Die Therapie beginnt nach Installation der durch die Firma MVB (Medizinische Videobeobachtung GmbH) bereitgestellten Hardware (Kamera, Lautsprecher, Drucker) in der Wohnung des Patienten durch geschultes Personal. MVB ist über den gesamten Behandlungszeitraum für technische Aspekte der Maßnahme zuständig und über eine Hotline jederzeit erreichbar. Weiterhin stellen sie dem Primärbehandler und der Vertragsklinik die notwendige Software zur Verfügung.

Die Software bietet Funktionen der ärztlichen Symptombewertung, Medikamentenanpassung und Kommunikation sowohl mit dem Patienten als auch zwischen klinischem und ambulantem Neurologen (Abb. 3).

Automatisiert erreicht die bestätigte Medikationsliste den Patienten täglich über einen Papierausdruck.

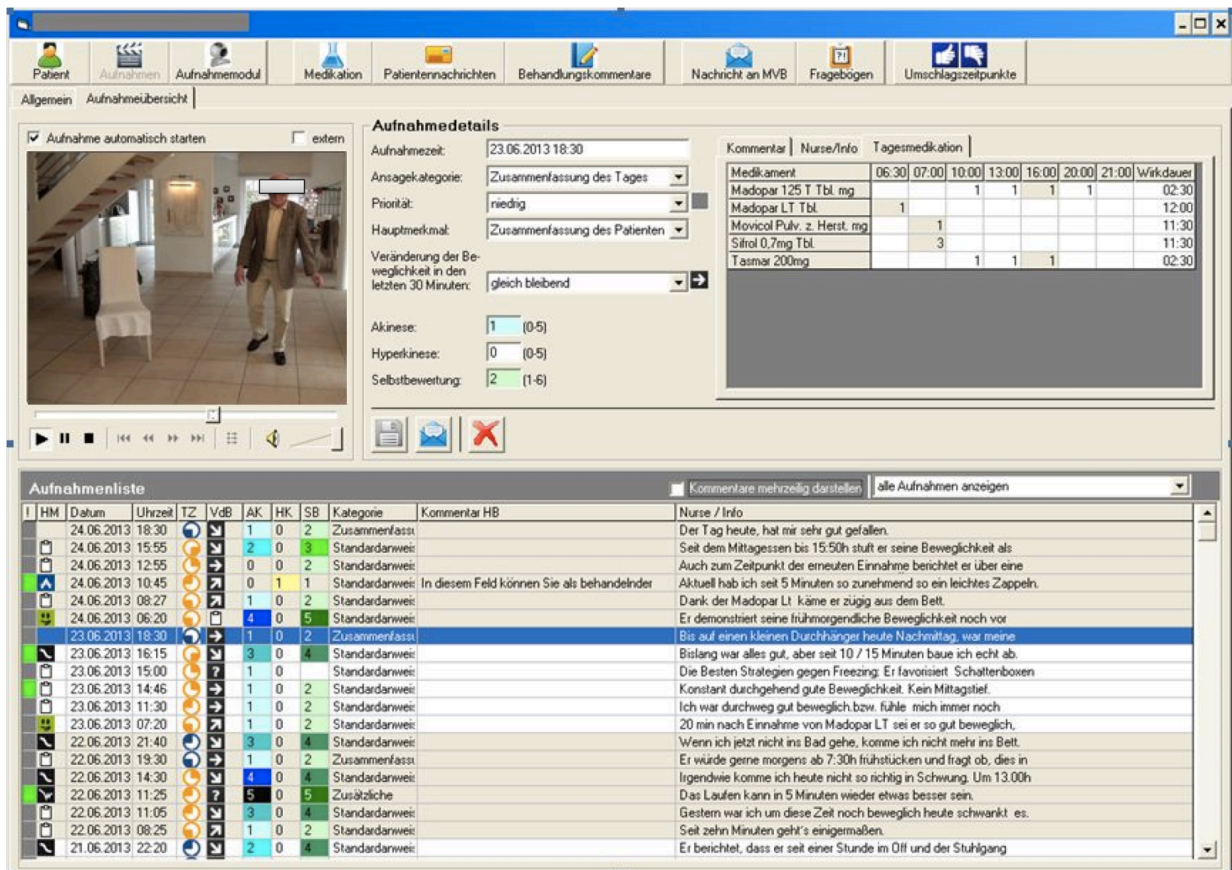


Abb. 3 Behandlungsplattform

1.5.3.3 Rolle des Patienten

Während der 30-tägigen Therapie ist der Patient angehalten, selbstständig Videosequenzen aufnehmen und so die derzeitigen Symptome dem Behandlungsteam zu schildern. Der Patient startet mit Hilfe eines Transponders die Videoaufnahme, die über eine Sprachansage zur Durchführung eines standardisierten Bewegungsprogrammes instruiert. Dieses Protokoll umfasst die Ausführung motorischer Fähigkeiten in Anlehnung an Teile einer motorischen UPDRS-Untersuchung von Parkinsonpatienten:

- Agilität der Beine
- Armhalteversuch
- repetitiver Faustschluss
- Finger-Tapping
- Schnelle Wechselbewegungen der Hände (Diadochokinese)
- Aufstehen vom Stuhl

- Haltung
- Gang.

Am Ende dieses Protokolls schätzen die Patienten ihre momentane Beweglichkeit mit einer Schulnote von 1-6 ein und berichten anschließend frei über momentane z.B. auch non-motorische Beschwerden. Die Patienten sind angehalten, täglich mindestens 3 Videoaufzeichnungen zu vereinbarten Tageszeiten (morgens – mittags – abends) aufzunehmen. Aus technischen Gründen ist die maximale Anzahl an Videosequenzen auf 6 Videos pro Tag begrenzt.

Die Aufnahmen werden auf eine lokale Festplatte übertragen und komprimiert (x-Vid-Codec für MPEG Videos) und verschlüsselt (VPN = Virtual Private Network) via UMTS jeweils am Folgetag mit Angaben zu den Aufnahmezeitpunkten an die behandelnden Neurologen sowie Klinikärzte übermittelt.

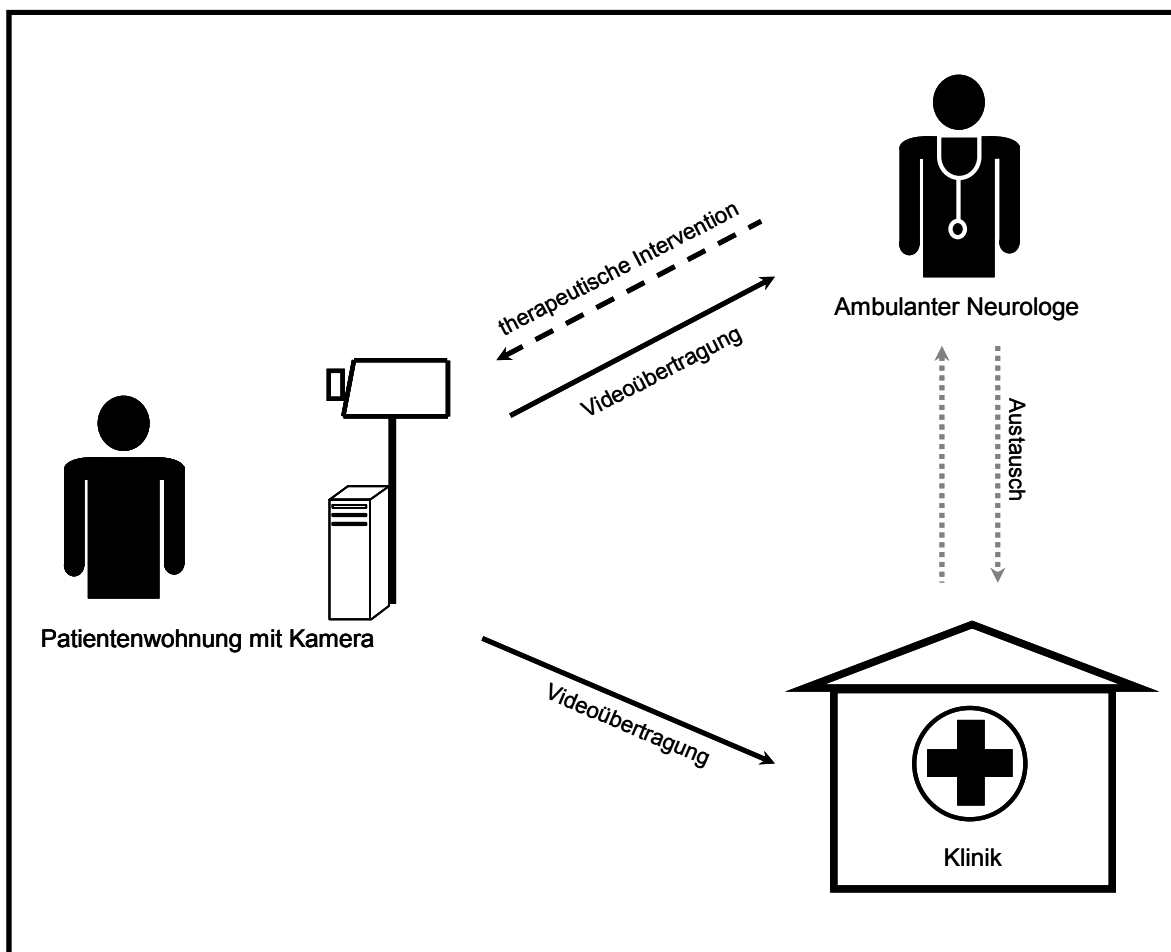


Abb. 4 Interaktion zwischen den einzelnen Akteuren der IV-Parkinson

1.5.3.4 Rolle des niedergelassenen Neurologen

Die Aufgabe des niedergelassenen Neurologen ist die des Primärbehandlers. Nach Einweisung in die Vertragsklinik ist dieser für die Behandlung der Patienten verantwortlich. Dazu gehört die regelmäßige Begutachtung und Auswertung der Videosequenzen und Anpassung der Medikation. Daneben können Telefonate mit dem Patienten oder Hausbesuche bei individuellen Problemen notwendig sein. Der Primärbehandler steht während des gesamten Behandlungszeitraumes in engem Kontakt mit den Kollegen der entsprechenden Vertragsklinik.

1.5.3.5 Rolle des Ärzteteams der Vertragskliniken

Die primäre Aufgabe der neurologischen Fachärzte in den Vertragskliniken besteht neben der Instruktion des Patienten in die Therapie (s. oben) vor allem in der Beratung des niedergelassenen Kollegen während der Therapie im Sinne eines Expertengesprächs. Eine Kommunikationsplattform wird hierbei über die Software des Herstellers bereitgestellt.

Durchschnittlich zwei Monate nach Abschluss der Behandlung erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie eine Nachuntersuchung der teilnehmenden Patienten durch die Krankenhausärzte zur abschließenden Evaluation und Durchführung motorischer und nicht-motorischer Testverfahren (s. Kapitel 4).

1.6 Hypothesen

In der vorliegenden Studie werden folgende Hypothesen untersucht:

- 1.) Die IV-Parkinson führt zu einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten von Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson.

- 2.) Die Maßnahme führt durch verstärkte Zuwendung des Behandelnden zu einer Verbesserung der Patienten auf affektiver Ebene. Auf kognitiver Ebene könnte es hingegen eher zu Beeinträchtigungen kommen, z. B. infolge delirogener Effekte der Aufdosierung dopaminerger Substanzen oder wahnhafter Verarbeitung spezifischer Komponenten der Maßnahme, wie etwa der in der Wohnung installierten Kamera.

- 3.) Patienten sind den technischen Anordnungen der videobasierten IV-Parkinson in der Regel gewachsen.
- 4.) Die Maßnahme wird von den Patienten angenommen.

2 MATERIAL & METHODEN

2.1 Erfassung allgemeiner Patientendaten

In dieser Arbeit wurden die Daten von 78 Patienten (34 Frauen, 44 Männer; Durchschnittsalter $67,4 \pm 7,6$ Jahre) aus dem Raum Berlin/Brandenburg ausgewertet, die an der 30-tägigen integrierten videobasierten Therapie in dem Zeitraum von November 2007 bis August 2009 teilnahmen. Die anamnestische durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei Therapiebeginn $9,7 \pm 0,63$ Jahre. Die Patienten erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung schriftlich zur Studienteilnahme bereit. Zur anonymisierten Weiterverarbeitung von Daten aus der IV-Parkinson zu wissenschaftlichen Zwecken liegt ein positives Ethikvotum vor (ÄK Hamburg / Nr. 2013).

2.1.1 Erhebung von UPDRS, MMST, PANDA und BDI

Zur individuellen Charakterisierung der Patienten wurden in der Eingangsuntersuchung motorische, kognitive und affektive Parameter mittels des UPDRS, MMST, PANDA und BDI erhoben.

Die UPDRS dient als Messinstrument zur Einschätzung des Schweregrade und zur Verlaufsbeurteilung der Parkinsonsymptomatik (Metman et al. 2004, s. oben). Mit Hilfe des Becks Depression Inventars (BDI) erfolgt die Beurteilung der Schwere depressiver Symptomatik (Visser et al. 2006). Als sensitives Instrument zur Feststellung kognitiver Defizite fand das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) Verwendung (Riedel et al. 2008). Als allgemeines Testverfahren zur Erfassung kognitiver Defizite wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) verwendet (Mamikonyan et al. 2009).

Die Erhebung der Parameter erfolgte während der klinischen Voruntersuchung sowie durchschnittlich drei Monate nach erfolgter Therapie.

2.1.2 Erhebung der Medikationsveränderung

Zur Erhebung der Veränderung der Medikation als Ausdruck der therapeutischen Intervention während der Maßnahme erfolgte die Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis aus den Dosierungen der verwendeten Medikation aller Patienten zur Behandlung des Morbus Parkinson (Tomlinson et al. 2010).

Vor Beginn der Therapie betrug die durchschnittliche L-Dopa-Äquivalenzdosis $792,9 \pm 484,8$.

2.2 Hauptanalyse

2.2.1 Auswertung der Eigenbewertung der Motorik im Verlauf

Um die motorischen Veränderungen der Patienten im Verlauf der Therapie darzustellen, wurden jeweils 3 Videos aus 3 Therapieabschnitten (Tage 2-4, Tage 14-16, Tage 27-29) selektiert. Ausgeschlossen wurden Videosequenzen, wenn diese keine Bewertung (1-6) der Patienten enthielten. Idealerweise wurden alle 3 Videos pro Abschnitt zu verschiedenen Tageszeiten (morgens, mittags, nachmittags oder abends) eines Tages aufgezeichnet. Die Videos wurden von dem ersten der 3 Tage ausgewählt, an dem diese Voraussetzungen zutrafen, im Idealfall an den Tagen 2, 14 und 27. Falls keiner der 3 Tage die oben genannten Kriterien erfüllte, wurden die 3 frühestmöglichen Videos der verschiedenen Tageszeiten gewählt, auch wenn diese an verschiedenen Tagen der Intervalle aufgezeichnet wurden. Die Eigenbewertung der Patienten aus diesen 9 Videos diente zur Darstellung der Veränderung der subjektiven Einschätzung der Motorik.

Des Weiteren wurden diese Videos den Patienten im Rahmen einer Nachuntersuchung durchschnittlich 2 Monate nach der Therapie präsentiert und bewertet. Die gezeigten Videos werden dabei in randomisierter Reihenfolge anhand eines von drei vorher definierten Schemata verstummt dargeboten, um eine eventuelle Manipulation der Bewertung durch Kommentare in den Videos zu vermeiden. Die Videos wurden sowohl am Videobeginn als auch am –ende gekürzt, sodass ausschließlich die

Bewegungssequenz präsentiert wurde. Die Bewertung erfolgte nach dem Schulnotensystem (1-6).

2.2.2 Verblindete Fremdbeurteilung

Zur objektiven Beurteilung der motorischen Entwicklung der Patienten im Laufe der Therapie wurde neben den beiden Elementen aus der Routine der Maßnahme (Eigenbewertung, UPDRS) die Bewertung der Beweglichkeit durch eine bzgl. der Maßnahme verblindete und in der Behandlung von Parkinsonpatienten erfahrene Neurologin ermittelt. Diese evaluierte insgesamt neun der während der Therapie aufgezeichneten Videos in den oben genannten Intervallen. Um eine Vergleichbarkeit zur Eigenbewertung durch die Patienten herzustellen, erfolgte die Beurteilung der in den Videoaufnahmen abgebildeten Symptomatik ebenfalls im Schulnotensystem von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend).

Um Verzerrungen der Bewertungen zu vermeiden, wurden verschiedene Standards definiert. Die Ärztin war weder an der Voruntersuchung noch an der Therapie der Patienten beteiligt. Evaluiert wurden die Videosequenzen, die bereits zur Verlaufsbeurteilung der Eigenbewertung der Patienten ausgewählt wurden (s. oben). Die gezeigten Videos wurden dabei in pseudo-randomisierter Reihenfolge anhand eines von drei vorher definierten Schemata verstummt dargeboten, um Trendeffekte und eine eventuelle Manipulation der Bewertung durch Patientenkommentare in den Videos zu vermeiden.

2.3 Fragebögen

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie und die Bedienerfreundlichkeit des technischen Systems wurde mit Hilfe zweier hierzu entworfener Fragebögen erhoben (siehe Tab. 4 und 5). Die Auswertung der Fragebögen erfolgte deskriptiv.

	sehr	mäßig	kaum	nicht
Wie ausgeprägt haben Sie eine Besserung durch die Behandlung erfahren?				
Hat Sie die Behandlung in Ihrem täglichen Leben beeinträchtigt?				
Hat Sie die Behandlung verängstigt?				
Fühlten Sie sich durch die Videokamera beobachtet?				
Empfanden Sie die Behandlung als nützlich?				
Konnten Sie durch die Behandlung Ihre Beschwerden mitteilen?				
Wie zufrieden waren Sie mit der Behandlung?				
Wie zufrieden waren Sie mit Betreuung durch Ihren behandelnden Neurologen?				

Tab. 4 Fragebogen 1

	ja	eher ja	eher nein	nein
Konnten Sie die Kamera allein bedienen (anschalten zur Aufnahme)?				
Brauchten Sie während der Behandlung Unterstützung durch Angehörige/ Bekannte/ Pflegedienst?				
Die Behandlung erfasste meine Beschwerden besser als ein entsprechender Krankenhaus-aufenthalt?				
Die Behandlung erfasste meine Beschwerden besser als eine Vorstellung bei meinem behandelnden Neurologen				
Würden Sie die Maßnahme wiederholen?				
Würden Sie die Maßnahme weiterempfehlen?				
War die Behandlung sehr aufwendig?				

Tab. 5 Fragebogen 2

2.4 Zusatzanalysen

Als primäre Evaluationsparameter wurde die Veränderung des UPDRS (Teil III) im Vergleich zwischen den vor und nach der Therapie erhobenen Werten bewertet sowie die Veränderung der Eigen- und Fremdbewertung des motorischen Zustandes im Verlauf der Maßnahme.

Die Veränderungen in diesen Evaluationsparametern wurden in Zusatzanalysen in Beziehung gesetzt mit der therapeutischen Intervention, ausgedrückt als Veränderung der Levodopaäquivalenzdosis innerhalb der Maßnahme wie auch zu individuellen Patienteneigenschaften, wie Geschlecht und Erkrankungsdauer, BDI, MMST, PANDA.

Zur Analyse der Therapieadhärenz der Patienten wurde die Dichte der Videoaufzeichnungen im ersten (Tage 1-10), zweiten (Tage 11-20) und dritten (Tage 21-30) Abschnitt der Therapie erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Häufigkeit der Videoaufzeichnungen zu verschiedenen Tageszeiten (0:00 – 8:59 Uhr, 9:00 – 17:59 Uhr, 18:00 – 23:59 Uhr).

Die Berechnung der Signifikanzwerte (p) erfolgte mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. (zweiseitig, p -Level $<.05$).

Die Korrelationsanalysen erfolgten nach dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. Beide Testverfahren wurden gewählt, da keine Normalverteilung der betrachteten Werte vorlag.

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Analyse

3.1.1 Veränderung des UPDRS (Teil III)

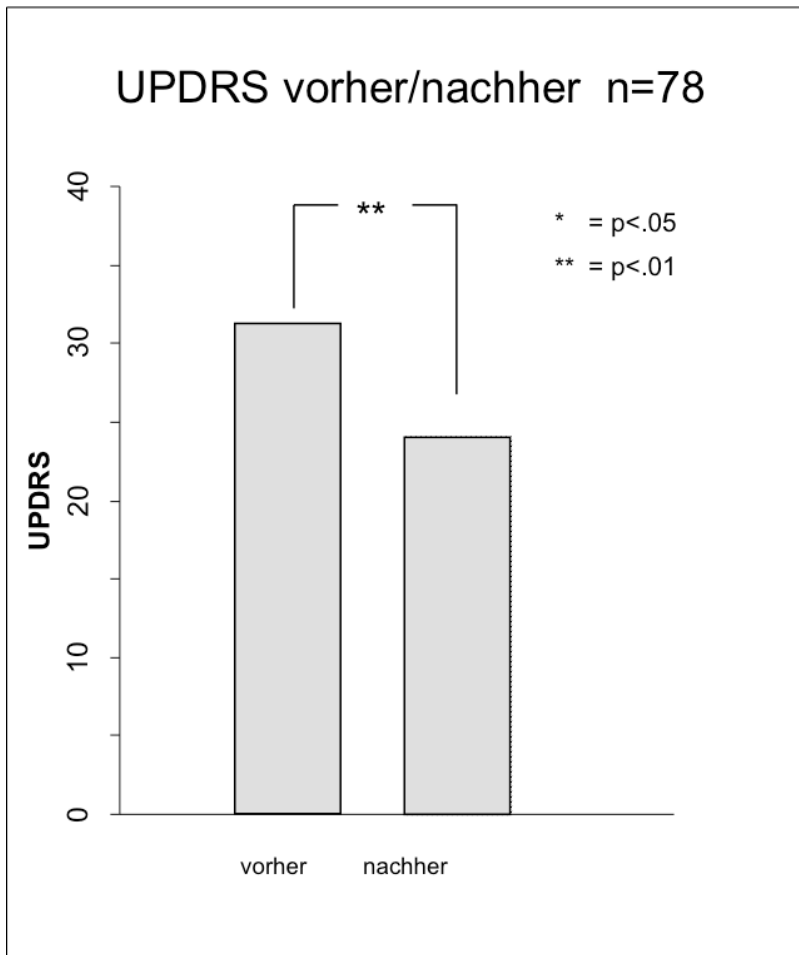


Abb. 5 Veränderung des UPDRS (Teil III)

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung vor Beginn der Therapie sowie durchschnittlich zwei Monate nach Beendigung der Therapie erfolgte die Erhebung des UPDRS Teil III. Die Werte des UPDRS (Teil III) vor der Teilnahme an der Therapie betragen $31,22 \pm 8,9$ Punkte. Zwei Monate nach der Therapie erfolgte die Bestimmung eines UPDRS-Wertes von durchschnittlich $24 \pm 9,54$. Diese Veränderung war statistisch hochsignifikant ($p < .01$).

3.1.2 Veränderungen sekundärer Parameter

	vorher	nachher	p
MMST	28,44 ± 1,28	28,56 ± 1,33	0,315
PANDA	22,3 ± 4,67	23,87 ± 4,34	0,002
BDI	10,21 ± 6,24	9,93 ± 6,59	0,779

Tab. 6 Veränderungen sekundärer Parameter

Die Werte für MMST, PANDA und BDI vor und nach der Therapie sind in Tab. 6 zusammengefasst. Die Veränderung des Wertes des PANDA zeigte eine signifikante Verbesserung mit einem Signifikanzkoeffizienten von $p < .01$. Die Werte des MMST und BDI zeigten keine signifikanten Veränderungen an.

3.1.3 Veränderung der Medikation

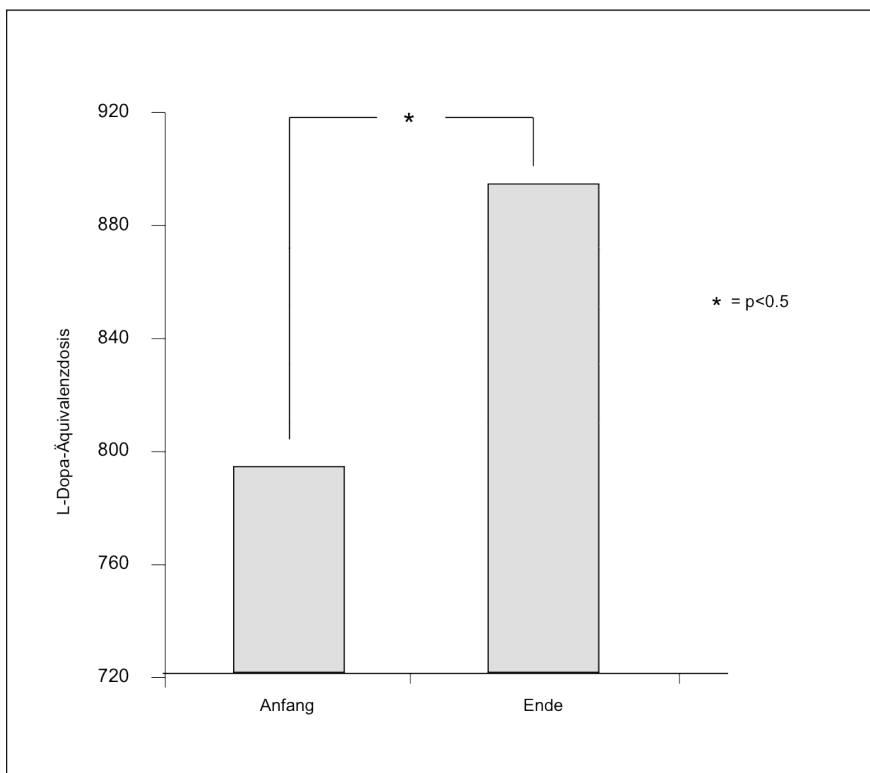


Abb. 6 Veränderung der Medikation

Die Veränderung der Medikation gemessen an der L-Dopa-Äquivalenzdosis zeigt eine hochsignifikante Erhöhung von 792,9 mg ± 484,8 mg zu Beginn der Therapie auf 898,48 mg ± 508,74 mg am Therapieende mit $p < .01$.

3.2 Hauptanalyse

3.2.1 Bewertung der Motorik

3.2.1.1 Eigenbewertung der Beweglichkeit während der Therapie

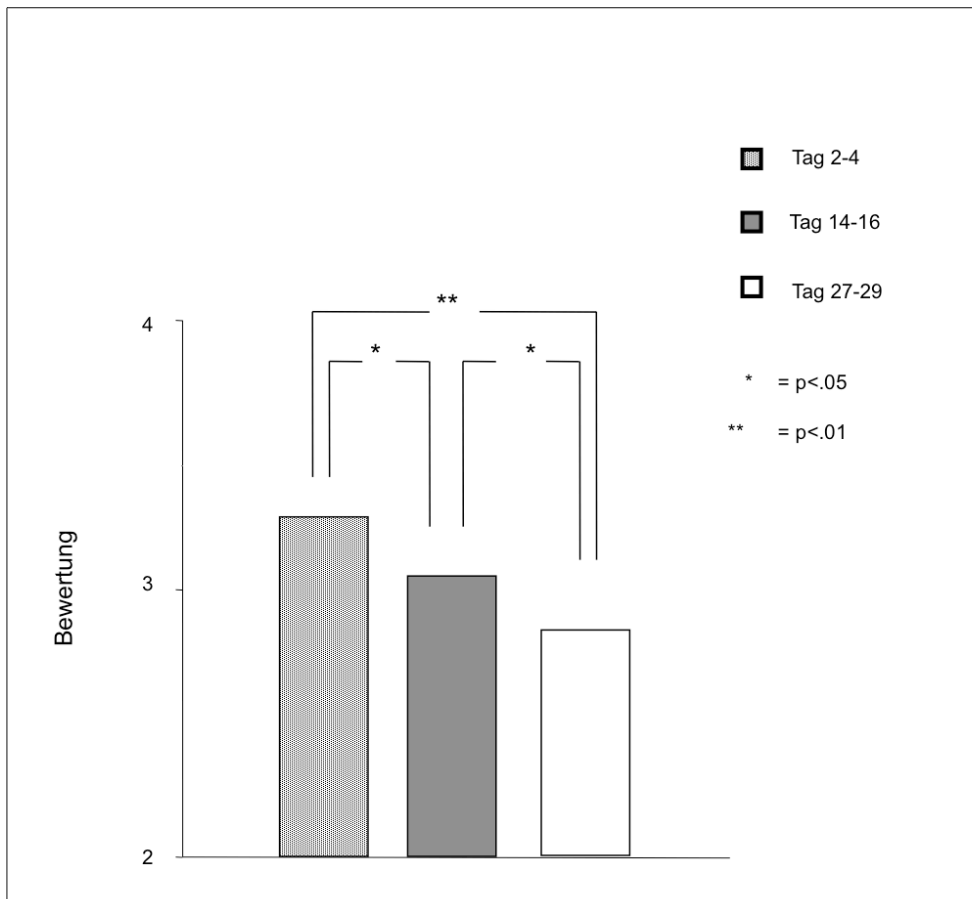


Abb. 7 Eigenbewertung der Beweglichkeit der Patienten; n=78

Abb. 7 stellt die durchschnittliche motorische Eigenbewertung der Patienten sowie deren Veränderungen im Verlauf der Therapie dar. Verglichen wurde die durchschnittliche Veränderung der Bewertung von Therapieanfang zu Therapiemitte, Therapiemitte zu Therapieende sowie von Therapieanfang zu Therapieende.

Die Veränderung von Beginn der Therapie (Tag 2-4) zur Therapiemitte (Tag 14-16) zeigt eine signifikante Verbesserung der Eigenbenotung von $3,27 \pm 0,8$ auf $3,05 \pm 0,9$ ($p=.014$).

Auch der Vergleich zwischen Therapiemitte und -ende (Tag 27-29) wies in diese Richtung mit einer Veränderung der Bewertung von $3,05 \pm 0,9$ auf $2,84 \pm 0,8$ ($p=.032$).

Die Verbesserung der motorischen Eigenbewertung zwischen Anfang und Ende der Therapie ist hochsignifikant ($p<.01$). Die relative Veränderung beträgt hierbei 13%.

3.2.1.2 Eigenbewertung der Beweglichkeit nach der Therapie

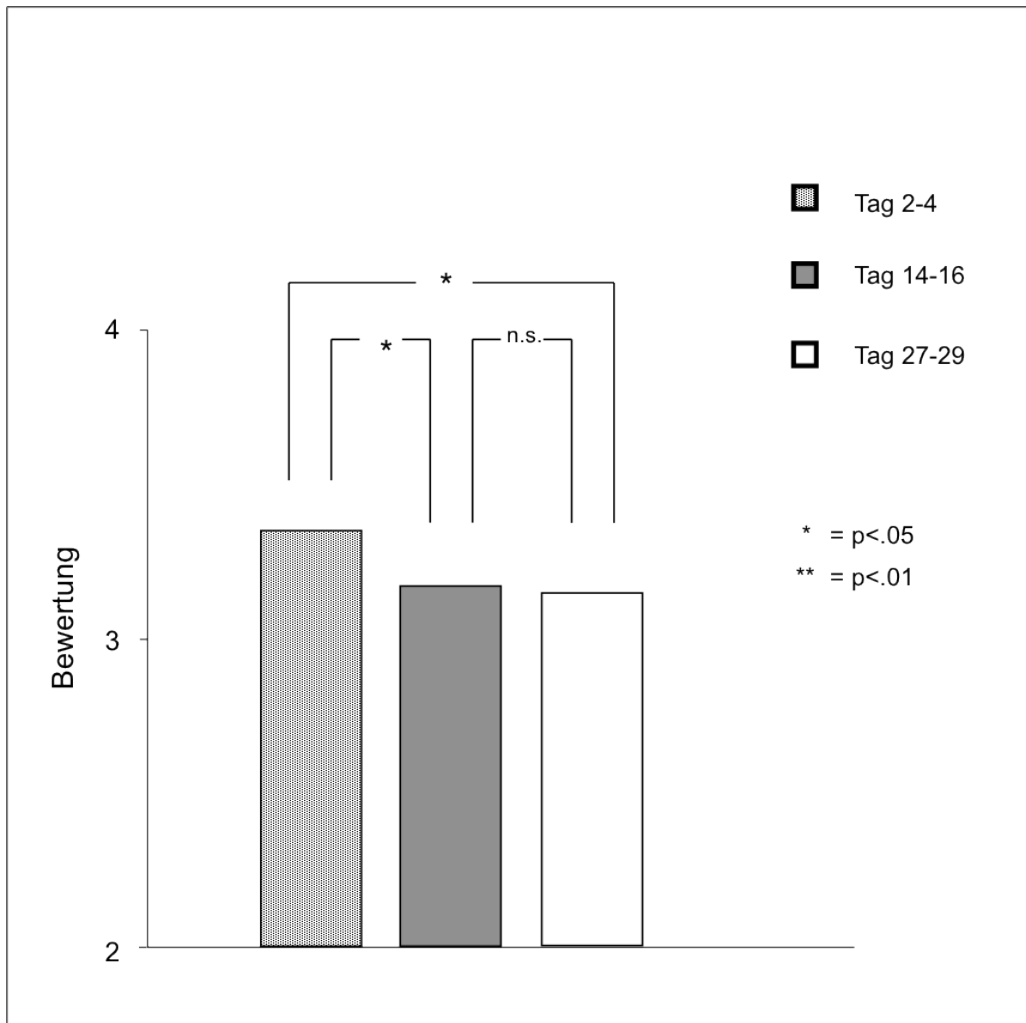


Abb. 8 Eigenbewertung der Beweglichkeit der Patienten bei der Nachuntersuchung; n=78

Abb. 8 stellt die durchschnittliche Bewertung der Beweglichkeit nach randomisierter Darbietung der Patienten im Rahmen der Nachuntersuchung dar.

Die Veränderung der Bewertung von Anfang zur Mitte der Therapie zeigt eine signifikante Verbesserung von $3,35 \pm 0,8$ zu $3,17 \pm 0,77$ ($p=.042$). Die Veränderung von Therapiemitte zu -ende ist nicht signifikant ($p=.991$).

Die Verbesserung bezogen auf die gesamte Therapiedauer ist mit einer Bewertung von Therapiebeginn zu Therapieende (3,15) signifikant ($p=.037$), entsprechend einer relativen Verbesserung von 6%.

3.2.1.3 Bewertung durch den externen Rater

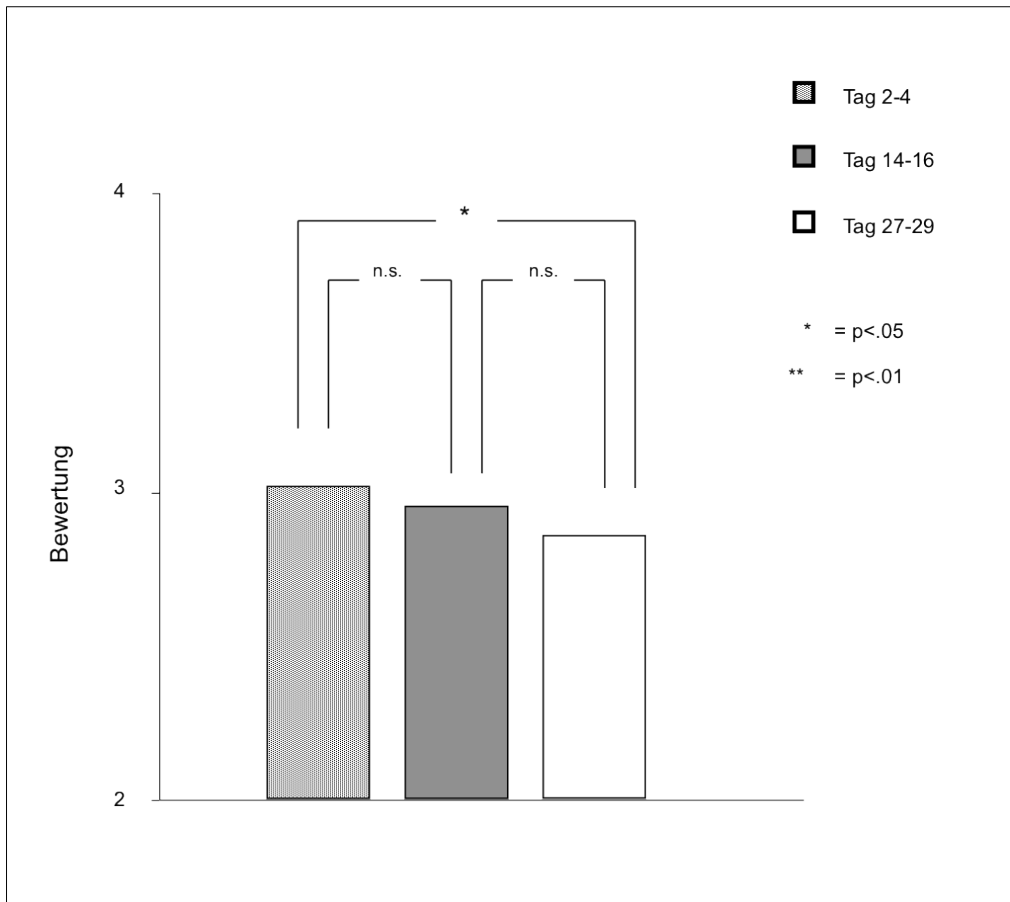


Abb. 9 Bewertung der Beweglichkeit der Patienten durch den externen Rater; n=78

Analog zur Eigenbewertung der Patienten ist in Abb. 9 die motorische Bewertung der Beweglichkeit im Verlauf der Therapie durch den externen Rater nach randomisierter Darbietung des Videomaterials dargestellt.

Erkennbar ist eine signifikante Verbesserung der Bewertung der Beweglichkeit von Therapiebeginn zu Therapieende von $3,03 \pm 0,7$ zu $2,87 \pm 0,7$ ($p=.027$). Dies entspricht einem relativen Unterschied von 7%.

Die Veränderungen der Bewertung vom Beginn der Therapie zur Therapiemitte ($2,96 \pm 0,7$) ($p=.24$) sowie Therapiemitte zu Therapieende ($p=.18$) sind nicht signifikant.

3.2.1.4 Differenzierung der motorischen Bewertung

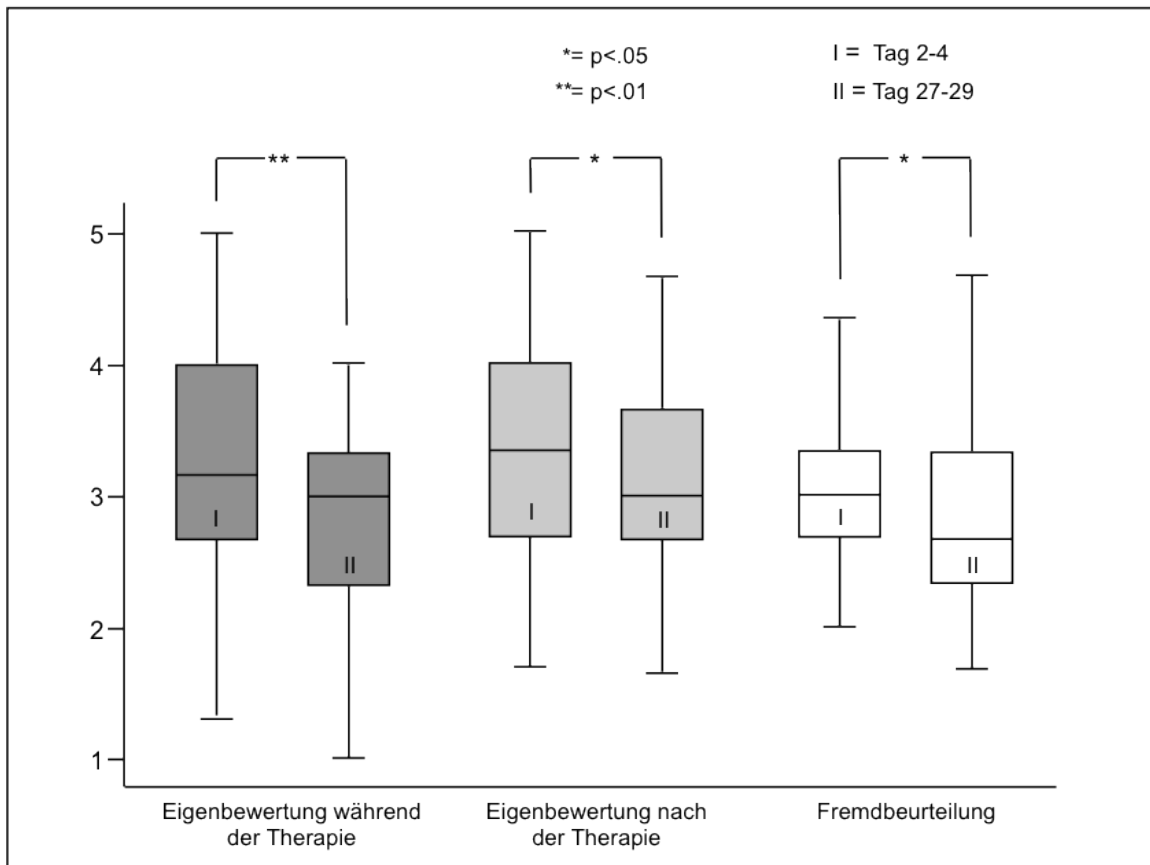


Abb. 10 Zusammenfassung der motorischen Eigenbewertung (während und nach der Therapie) und der Fremdbeurteilung (n=78). Die untere Begrenzungslinie der Boxen stellt die 25%-Perzentile, die obere Begrenzungslinie die 75%-Perzentile und die Linie innerhalb der Boxen den Medianwert dar. Die Antennen oberhalb und unterhalb der Boxen stellen die 90%- bzw. 10%-Perzentile dar (adaptiert nach Abb. 3 in Marzinzik et al. 2012).

Abb. 10 stellt zusammenfassend die motorische Entwicklung von den Tagen 2-4 zu den Tagen 27-29 gemessen an der Eigenbewertung der Patienten während und nach der Therapie und der Fremdbeurteilung dar. In Abb. 11 ist die Differenzierung der motorischen Entwicklung festgehalten. Hierbei erfolgte die Einteilung der Patienten jeweils in 2 Gruppen, erstens in diejenige, die sich im Verlauf der Therapie als motorisch verbessert beurteilten (Responder), und zweitens in solche Patienten, die eine motorische Verschlechterung oder keine Veränderung wahrnahmen (Non-Responder).

Anhand der Eigenbewertung der Patienten während der Therapie zeigen 46 Patienten (58%) im Therapieverlauf eine Verbesserung von $3,58 \pm 0,75$ auf $2,57 \pm 0,71$. Dieses Ergebnis ist naturgemäß hochsignifikant ($p < .01$).

32 Patienten (42%) verschlechtern sich gemessen an der Eigenbewertung während der Therapie (oder nahmen keine Veränderung wahr) von $2,81 \pm 0,60$ zu $3,22 \pm 0,71$. Auch diese Ergebnis ist aus den genannten Gründen der Gruppenstratifizierung hochsignifikant ($p < .01$).

Anhand der Eigenbewertung der Patienten nach der Therapie zeigen 38 Patienten (49%) im Therapieverlauf eine Verbesserung von $3,72 \pm 0,67$ auf $2,86 \pm 0,63$ ($p < .01$).

40 Patienten (51%) verschlechtern sich gemessen an der Eigenbewertung nach der Therapie (oder veränderten sich nicht) von $3,00 \pm 0,73$ auf $3,41 \pm 0,73$ ($p < .01$).

Die Fremdbeurteilung durch den externen Rater ergibt eine Verbesserung der Beweglichkeit bei 39 Patienten (50%) von Therapiebeginn zu Therapieende von $3,27 \pm 0,63$ zu $2,79 \pm 0,53$ ($p < .01$).

Weitere 39 Patienten (50%) zeigen, beurteilt an der Bewertung des externen Raters, im Therapieverlauf eine motorische Verschlechterung (oder keine Veränderung) von $2,79 \pm 0,74$ zu $3,14 \pm 0,78$ ($p < .05$).

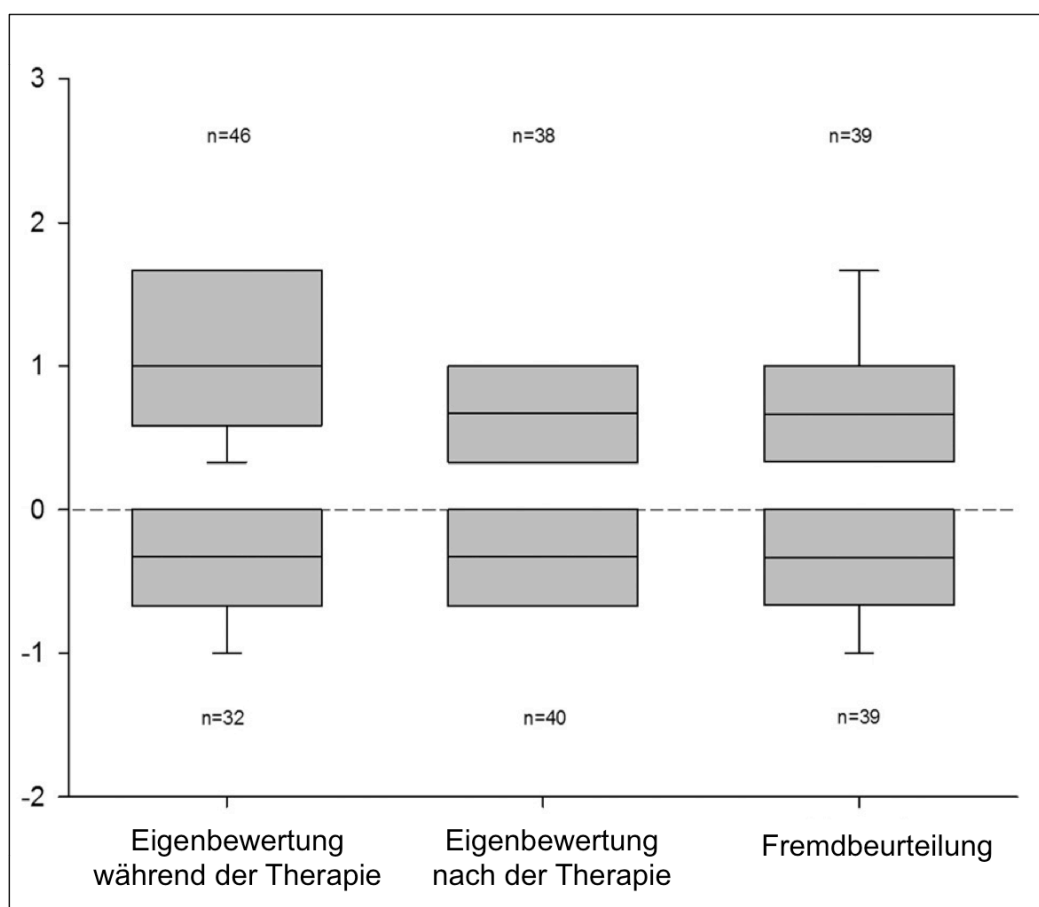


Abb. 11 Differenzierung der motorischen Bewertung in Responder (>0) und Non-Responder (<0). Zum Aufbau der Boxplots s. Abb. 10 (Marzinzik et al. 2012)

3.3 Auswertung der Patientenbefragung

Die Auswertung der Informationen der durch die Patienten ausgefüllten Fragebögen zur Akzeptanz und technischen Anwenderfreundlichkeit der integrierten video-basierten Therapie war insgesamt positiv. Da nicht alle Patienten jede Frage der Fragebögen beantworteten, beziehen sich die Ergebnisse auf die Auswertung von, je nach Frage, 73-77 Antworten. Nur 69 Patienten antworteten auf die Frage *„Die Behandlung erfasste meine Beschwerden besser als ein Krankenhausaufenthalt?“*, da nur diese bisher eine stationäre Behandlung des Morbus Parkinson in Anspruch nahmen.

Auf die Frage *„Wie zufrieden waren Sie mit der Behandlung?“* antworteten 92% von 77 Patienten (n=71) mit der Antwort „Sehr“ und „Mäßig“, 8% (n=6) mit „Kaum“ oder „Nicht“. Die Frage *„Würden Sie die Maßnahme wiederholen?“* beantworteten 77% von 74 Patienten (n=57) mit „Ja“ oder „Eher ja“; 22% (n=17) würden die Therapie (eher) nicht wiederholen.

82% von 69 Patienten (n=56) antworteten mit „Ja“ oder „Eher ja“ auf die Frage *„Die Behandlung erfasste meine Beschwerden besser als ein Krankenhausaufenthalt?“*, wohingegen 18% (n=13) bessere Möglichkeiten der Erfassung ihrer Probleme während eines stationären Aufenthaltes sahen.

Die weitere Auswertung der Fragebögen ist in Abb. 13 und Abb. 14 dargestellt.

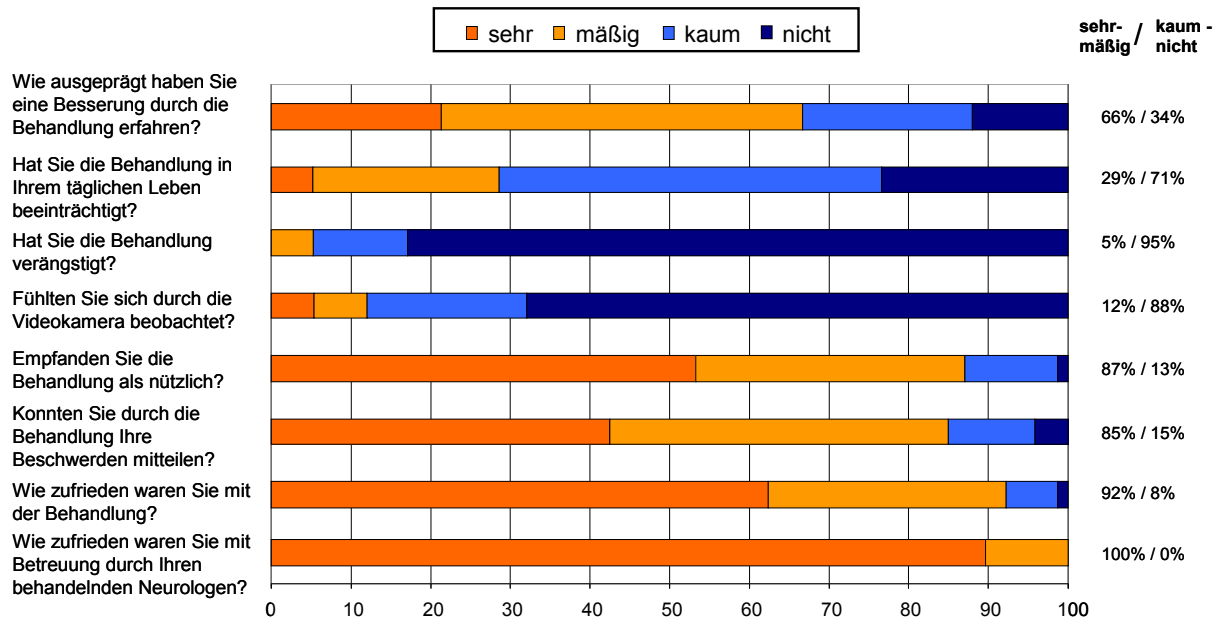


Abb. 12 Auswertung Fragebogen 1

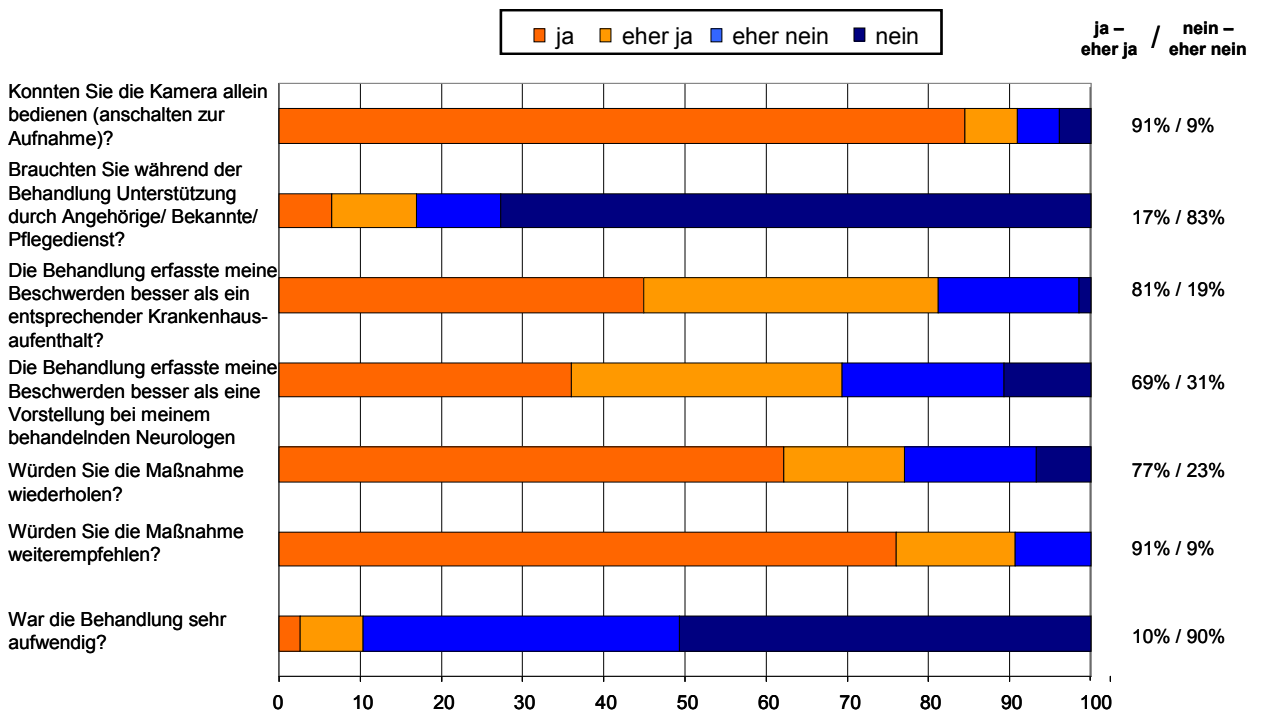


Abb. 13 Auswertung Fragebogen2

3.4 Zusatzanalysen

3.4.1 Korrelationsanalysen

3.4.1.1 Korrelation zwischen Eigen- und Fremdbeurteilung

Die Werte der Eigenbewertung durch die Patienten und der Bewertung durch den externen Rater (Abb. 15) zeigen eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten $r=.55$ und einem Signifikanzwert $p<.01$.

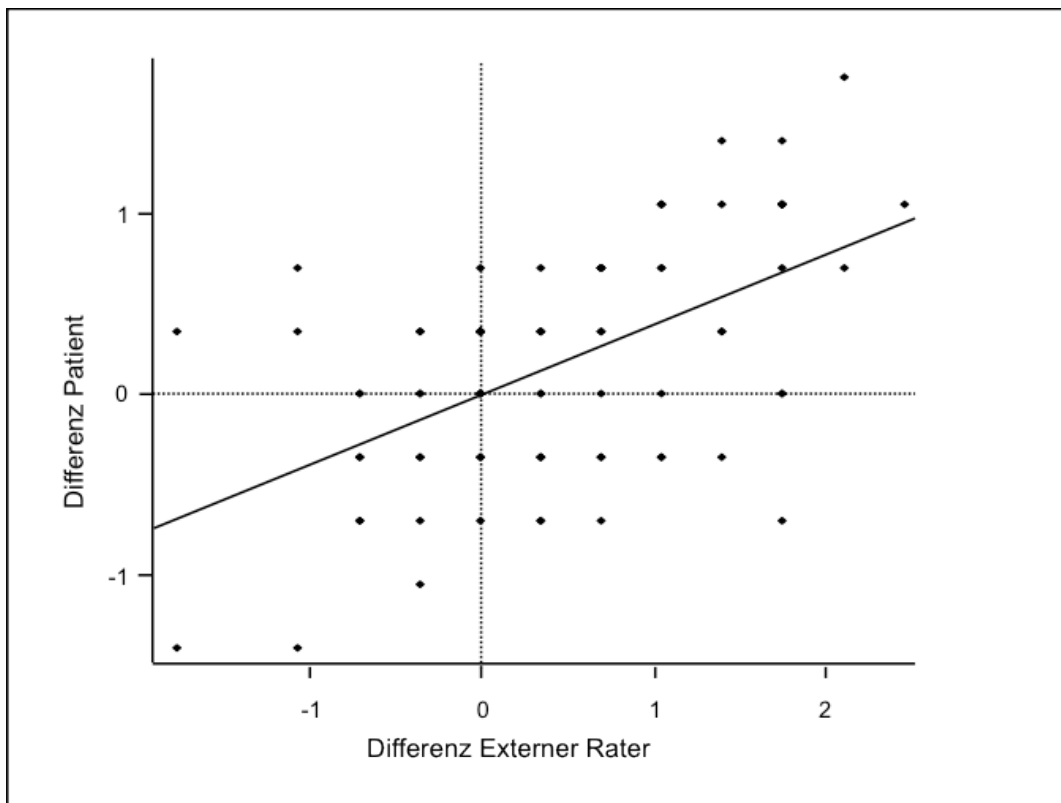


Abb. 14 Korrelation zwischen der Differenz der Eigenbewertung und Differenz der Bewertung des externen Raters

3.4.1.2 Korrelation zwischen Bewertung und Medikation

Die Veränderung der Bewertung durch den externen Rater zeigt eine schwach positive Korrelation zu der Veränderung der Medikation (L-Dopa-Äquivalenzdosis; Abb. 16) ($r=.24$; $p=.04$)

Die Eigenbewertung durch die Patienten und die Veränderung der Medikation (Abb. 17) korrelieren nicht miteinander. ($r=.006$; $p=.96$)

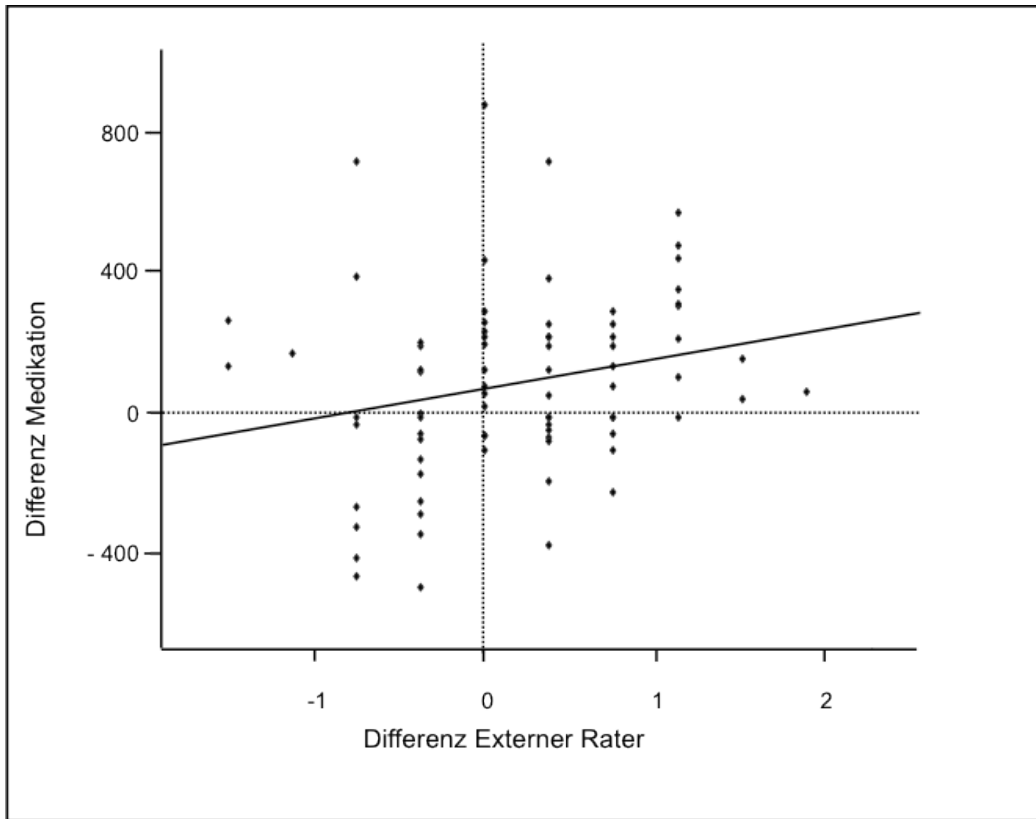


Abb. 15 Korrelation zwischen der Differenz der Bewertung des externen Raters und der Veränderung der Medikation

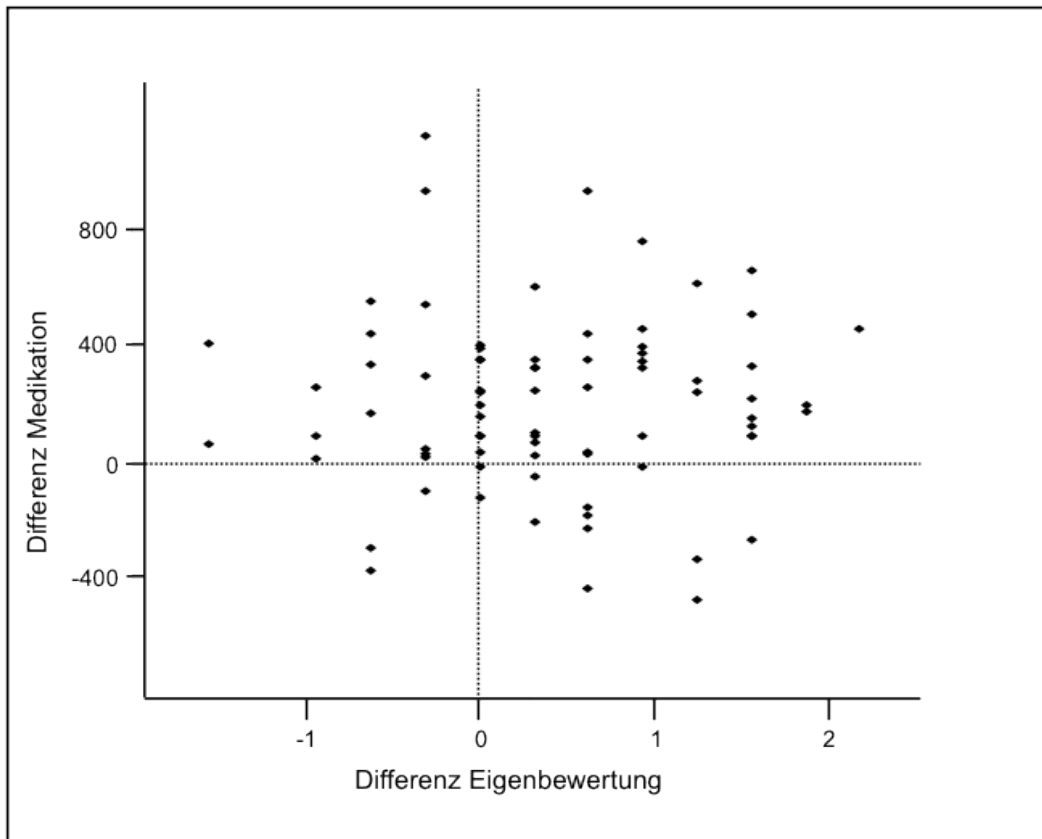


Abb. 16 Korrelation zwischen der Differenz der Eigenbewertung des Patienten und der Veränderung der Medikation

3.4.2 Analyse möglicher Prädiktoren des Behandlungserfolges

Zur Analyse möglicher Prädiktoren des Behandlungserfolges wurden die Ergebnisse der Patientenbewertung, der Fremdbeurteilung sowie die Veränderungen des UPDRS im Verlauf der Therapie mit den Veränderungen der sekundären Parameter MMST, PANDA und BDI mit Hilfe linearer Regressionsanalysen in Beziehung gesetzt. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Korrelationen.

3.4.3 Analyse der Therapieadhärenz und Verteilung der Videoaufzeichnungen

Im Therapiezeitraum von durchschnittlich 31,92 Tagen wurden pro Patient im Mittel 97,1 Videos entsprechend $3,2 \pm 0,8$ Videos pro Tag aufgezeichnet. Hierbei war kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapieabschnitten erkennbar (Tab. 7).

Therapieabschnitt	Anzahl der Videos
I - Tage 1-10	33
II - Tage 11-20	31
III - Tage 21-30	32

Tab. 7 Verteilung der Anzahl der Videos im Bezug auf die Therapieabschnitte

Bei der Betrachtung der Aufnahmefrequenz in Bezug auf die Tageszeit zeigt sich die in Tab. 8 dargestellte Verteilung.

Uhrzeit	Anzahl der Videos	Prozent
0:00 – 8:59	24,57	25,7
9:00 – 17:59	46,03	48,2
18:00 – 23:59	24,88	26,1

Tab. 8 Absolute und relative Verteilung der Videoaufzeichnungen im Bezug auf die Tageszeit

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität der videogestützten Therapie im Rahmen der integrierten Versorgung (IV-Parkinson), gemessen an motorischen und nicht-motorischen Parametern, untersucht. Ferner wurden Daten zur Praktikabilität und Annahme der Maßnahme seitens der teilnehmenden Patienten erhoben.

Die motorische Entwicklung wurde einerseits durch den UPDRS (Teil III) vor und nach der Therapie, andererseits durch die Bewertung der Beweglichkeit durch die Patienten (während und nach der Therapie) sowie durch einen geblindeten Rater ermittelt. Mittels MMST, PANDA und BDI sollten etwaige Effekte auf affektiver und kognitiver Ebene miterfasst werden. Zur Ermittlung von Akzeptanz und Durchführbarkeit wurden Fragebögen ausgewertet.

Als Kernergebnisse sind besonders hervorzuheben:

- 1.) Gemäß der Entwicklung des UPDRS-Wertes (Teil III), der allerdings nicht unter verblindeten Voraussetzungen erhoben wurde, wurde eine signifikante Verbesserung der Motorik um 23% erfasst.
- 2.) Die motorische Entwicklung zeigt eine signifikante Verbesserung sowohl aus Sicht des Patienten während und nach der Therapie als auch aus Sicht des verblindeten Raters. Die Ergebnisse zeigen allerdings mit 13% (Eigenbewertung während der Therapie), 6% (Eigenbewertung nach der Therapie) und 7% (Fremdbeurteilung) eine ausgeprägte Schwankungsbreite und lagen insgesamt deutlich unter dem Ergebnis, das durch die UPDRS-Werte nahe gelegt wurde.
- 3.) Nach Unterteilung des Patientenkollektivs in solche, die gemessen an der Eigen- oder Fremdbeurteilung von der Maßnahme profitieren (Responder) und solche, die keine motorische Verbesserung wahrnahmen oder sichtbar werden ließen (Non-Responder), ergeben sich zwei annähernd gleich große Gruppen.

- 4.) Auf Grundlage der Patientenbefragung ist festzuhalten, dass die Maßnahme von den allermeisten Patienten akzeptiert wurde und keine wesentlichen Probleme der technischen Systembedienung auftraten.
- 5.) Auf kognitiver Ebene konnte anhand des MMST kein signifikanter Effekt der Maßnahme nachgewiesen werden. Der PANDA hingegen zeigte eine signifikante Verbesserung an.
- 6.) Die Werte des BDI zur Beurteilung möglicher Veränderungen auf affektiver Ebene blieben annähernd identisch.

Im Folgenden werden die ermittelten Ergebnisse im Einzelnen diskutiert.

4.2 Diskussion der Hauptanalyse

4.2.1 UPDRS-Entwicklung

Der UPDRS ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrades des MP und nicht idiopathischer Formen des Parkinsonsyndroms. Die Werte des motorischen UPDRS (Teil III) zeigten einen Rückgang von $31,2 \pm 8,9$ vor der Therapie auf $24 \pm 9,5$ nach beendeter Therapie (siehe Abb. 5).

Diese signifikante motorische Verbesserung der teilnehmenden Patienten von 23% unter der Maßnahme geht in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der motorischen Bewertung der Patienten und des externen Raters.

Allerdings muss hierbei einschränkend erwähnt werden, dass die UPDRS-Erhebung nicht verblindet erfolgte, d.h. derselbe Arzt, der den UPDRS-Status vor und nach der Therapie erhob, auch an der Patientenbetreuung während der videobasierten Therapie beteiligt war. Deshalb kann an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden, dass der Neurologe nach der Behandlung zu einer besseren Bewertung tendierte, als vor der Therapie.

Die Aussagekraft dieses Ergebnisses sollte in zukünftigen Studien durch die Erhebung des UPDRS unter verblindeten Bedingungen durch nicht an der Therapie beteiligte Neurologen überprüft werden.

4.2.2 Eigenbewertung während und nach der Therapie

Die Einschätzung der Motorik durch den Patienten anhand der Bewertung der nach Protokoll vordefinierten Videosequenzen zeigt sowohl im Laufe der Therapie als auch im Rahmen der Nachuntersuchung eine signifikante motorische Verbesserung von 13% bzw. 6 % (siehe Abb. 7 und 8) und fällt damit im Vergleich zu dem Ergebnis der UPDRS-Entwicklung (23%) deutlich niedriger aus. Dieser Unterschied wirft die Frage auf, wie verlässlich die Eigenbewertung der Patienten zur Beurteilung der tatsächlichen motorischen Entwicklung ist.

Mögliche Gründe für diese Variabilität sind kritisch zu hinterfragen.

Die subjektiven ad-hoc Veränderungen für den Patienten durch die videobasierte telemedizinische Therapie könnte zum einen deutlicher ausfallen, als dies in post-hoc präsentierten, verstummten Videoaufzeichnungen, deren zeitliche Zuordnung dem Patienten nicht mehr möglich war, sichtbar wurde. Wie in der Einleitung dargestellt, manifestiert sich der MP bei einem Großteil der betroffenen Patienten neben den motorischen Kardinalzeichen durch non-motorische Symptome wie Depression, kognitive, sensorische oder vegetative Störungen. Diese nicht oder zumindest kaum visualisierbare Symptomatik beeinflusst bei der Eigenbewertung der Patienten während der Therapie aus naheliegenden Gründen die Gesamtbewertung, wird allerdings im Rahmen der Nachuntersuchung der Patienten und auch bei der Bewertung des externen Raters nicht oder zu geringeren Anteilen erfasst.

Zum anderen könnte die signifikant bessere Eigenbewertung am Ende der Therapie auch teilweise einem Placeboeffekt entsprechen, indem dem Patienten im Laufe der Therapie durch intensive Zuwendung seitens des behandelnden Arztes ein gewisser Behandlungserfolg suggeriert wird. Ein solcher hypothetischer Effekt wurde allerdings durch randomisierte Videopräsentationen für die Beurteilungen nach Abschluß der Maßnahme vermieden.

Zudem gilt, dass, wie oben dargestellt, nur 58% (Responder nach Eigenbewertung während der Therapie), 49% (Responder nach Eigenbewertung nach der Therapie) bzw. 50% (Responder nach Fremdbeurteilung) der Teilnehmer von der Maßnahme profitierten (siehe 3.2.1.4), was unter der Annahme eines allgemeinen Placeboeffekts ein überraschendes Ergebnis wäre.

4.2.3 Fremdbeurteilung

Zur Objektivierung der motorischen Veränderungen im Verlauf der Therapie wurde die Beweglichkeit anhand der Videosequenzen zusätzlich von einer Neurologin evaluiert, die über langjährige Erfahrung in der Behandlung von MP-Patienten verfügt. Diese hatte zum Zeitpunkt der Bewertung weder Informationen über die Anamnese der Patienten, noch war sie in deren Behandlung involviert. Ebenfalls erfolgte die Präsentation der Videosequenzen nicht entsprechend dem zeitlichen Verlauf der Aufnahmen innerhalb der Maßnahme.

Ähnlich wie das Ergebnis der Eigenbewertung der Patienten legte diese Fremdbeurteilung eine signifikante Verbesserung des motorischen Zustands der untersuchten Patienten nahe. Allerdings bewerteten die Patienten die Verbesserung während der Therapie im Durchschnitt fast um den Faktor zwei höher als der geblindete Fremdrater (13% vs. 7%). Die Eigenbewertung des Patienten im Rahmen der Nachuntersuchung (6% Besserung) entspricht annähernd dem Ergebnis des Fremdratings.

Die Bewertung der motorischen Fähigkeiten wurde sowohl von den Patienten während der Therapie, als auch im Rahmen der Nachuntersuchung und von dem externen Rater nach dem Schulnotensystem von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend) durchgeführt.

Diese nicht-standardisierte Bewertungsform wurde in Anlehnung an die am Ende der Videosequenzen von dem Patienten geforderte Bewertung der Beweglichkeit gewählt. Zwar ist die Skala kein geläufiges Instrument zur Beurteilung von Parkinsonsymptomen, jedoch sollte so eine formale Gleichheit zur Patientenbewertung sichergestellt werden. Hintergrund der Nutzung des Schulnotensystems war die Tatsache, dass die Patienten hierdurch auf ein ihnen vertrautes Benotungssystem zurückgreifen konnten, um die Eigenbewertung zu erleichtern. Theoretisch wäre aus den durchgeführten Bewegungssequenzen die Erhebung von Teilelementen des UPDRS III durch die Patienten möglich gewesen, wodurch eventuell eine genauere Analyse und bessere Vergleichbarkeit der motorischen Entwicklung hätte durchgeführt werden können. Aus naheliegenden Gründen stellte dies allerdings eine Überforderung für Patienten dar. Umso wichtiger erscheint es festzuhalten, dass auch unter Verwendung von nur 6 Abstufungen mittels der verwendeten Bewertungsskala signifikante Verbesserungen nachgewiesen wurden.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich die Bewertung durch den externen Rater zwangsläufig auf die Evaluation des motorischen Zustandes bezieht, d.h. nicht-motorische Veränderungen wahrscheinlich allenfalls untergeordneten Einfluss auf die Bewertung haben. Wie in Kapitel 4.2.2 erläutert, kann jedoch vermutet werden, dass nicht-visualisierte Symptomanteile einen erheblichen Einfluss auf die Wahrnehmung und Bewertung des motorischen Zustands durch Patienten während der Maßnahme haben. Diesem Unterschied zwischen Fremd- und Eigenwahrnehmung könnte die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des externen Raters und der Patientenbewertung innerhalb des Therapie zugrunde liegen.

4.3 Diskussion sekundärer Parameter

4.3.1 Veränderungen des MMST, BDI und PANDA

Zur Einschätzung etwaiger Beeinflussungen kognitiver Symptome durch die Maßnahme wurden vor und nach der Therapie jeweils die Werte der psychometrischen Testverfahren MMST und PANDA bestimmt. Im Vorfeld dienten die erhobenen Parameter zusätzlich zur orientierenden Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten, um die technische Durchführbarkeit der Maßnahme zu gewährleisten, bzw. Fehlgebrauch zu minimieren.

Wie und ob sich diese non-motorischen Parameter unter der Maßnahme veränderten, war in verschiedene Richtungen hypothetisierbar.

Einerseits war vorstellbar, dass eine videobasierte Maßnahme bei Patienten mit relativ hoher kognitiver Einschränkung und interkurrenten Halluzinationen negative Effekte i.S. einer Symptomzunahme nach sich ziehen könnte und dass die in der Wohnung des Patienten installierte Kamera als zusätzlicher Stressor empfunden würde. Solche Effekte hätten zusätzlich durch Erhöhung dopaminerger Medikamentendosen während der Maßnahme verstärkt werden können.

Umgekehrt konnte vermuten werden, dass die vermehrte Kommunikation zwischen Arzt und Patient positive Effekte auf kognitive Funktionen der Patienten zur Folge hätte.

Letztendlich zeigten die Ergebnisse keine signifikante Veränderung, sodass sich weder die Befürchtung einer kognitiven Verschlechterung noch die Hoffnung einer kognitiven Verbesserung erfüllten. Die erhobenen Werte vor und nach der Therapie sind

zusammengefasst als zufriedenstellend einzustufen (MMST >27 = keine Demenz; PANDA >18 = Leistungen im Normbereich) (Folstein et al. 2001; Kalbe et al. 2008).

Allerdings muss beachtet werden, dass der Fokus der IV-Parkinson auf der Videoaufzeichnung und Übermittlung der Parkinson-bedingten Bewegungsstörungen als Therapiegrundlage liegt. Nicht-motorische Probleme werden in der Maßnahme durch den Patienten nur relativ kurz verbal geschildert und sind daher schwerer zu erfassen und einer gezielten Therapie zuzuführen.

Als psychologisches Testverfahren zur Einschätzung einer depressiven Symptomatik zeigte der BDI ebenfalls keine signifikante Veränderung im Verlauf der Therapie. In diesem Kontext erscheint jedoch erwähnenswert, dass die erhobenen Werte vor und nach der Therapie im Mittel durchaus denen einer „minimalen Depression“ entsprachen (Beck et al. 1996).

4.3.2 Veränderung der Medikation

Im Verlauf der Therapie erhöhte sich die Medikamentendosis, ausgedrückt als L-Dopa-Äquivalenz, signifikant um durchschnittlich ca. 11%.

Wie die Zusatzanalysen zeigen, korreliert diese Erhöhung mit der motorischen Entwicklung gemessen durch den externen Rater. Dieser Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Beweglichkeit und der Medikationsveränderung legt nahe, dass diejenigen Patienten am meisten von der Maßnahme profitieren, die zu Beginn der Therapie ‚medikamentös untertherapiert‘ waren, so dass die Erhöhung dopaminerger Substitution positive motorische Effekte nach sich zog.

4.4 Ergebnisse der Patientenbefragung

Es lässt sich feststellen, dass das therapeutische Konzept der videobasierten, telemedizinischen Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung insgesamt von den teilnehmenden Patienten angenommen wurde. Dies ist bemerkenswert, da der telemedizinische Aspekt der IV-Parkinson mit der Entwicklung und Verwendung neuartiger Technologien verbunden ist. Ältere Menschen werden hierdurch häufig vor

große Herausforderungen und Probleme gestellt, sodass als Voraussetzung für die adäquate Handhabbarkeit telemedizinischer Instrumente deren einfache Bedienung notwendig ist (Chou et al. 2013). Die Anforderung einer technisch akzeptablen Umsetzung scheint im konkret vorliegenden Fall gut umgesetzt worden zu sein. Die im Vorfeld als kritisch angesehenen Punkte wie Start und Ende der Videoaufzeichnungen, Begleitung der Patienten durch das Bewegungsprogramm und Übermittlung der Medikation erwiesen sich durch die Verwendung des Transponders, der automatischen Beendigung der Videosequenzen, die einfache sprachliche Instruktion zum Bewegungsprotokoll und den automatischen, täglichen Ausdruck der Medikationspläne als unproblematisch. Die Auswertung der beiden Fragebögen machte deutlich, dass die technische Durchführung der Maßnahme von den meisten Patienten nicht als Überforderung empfunden wurde.

Ein weiterer Grund für die hohe Zufriedenheit könnte auf den intensivierten Arzt-Patienten-Kontakt mit entsprechend hoher Zuwendung des Behandelnden auf die individuelle Symptomatik des Patienten zurückzuführen sein. In diesem Sinne könnte z. B. die tägliche Veränderung oder Bestätigung der Medikation seitens des Patienten als besondere Wertschätzung oder Achtsamkeit gegenüber der eigenen Problematik durch den Neurologen empfunden worden sein. Für dieses Argument könnte auch die bessere ad-hoc Bewertung der Motorik während der Therapie im Vergleich zur relativ schlechteren post-hoc Bewertung im Rahmen der Nachuntersuchung sprechen, als diese Art des intensiven Austauschs bereits beendet war.

4.5 Die Ergebnisse in Bezug auf die Eingangshypothesen

Die Eingangshypothese der vorliegenden Studie lautete, dass die Maßnahme zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson führt.

Diese Vermutung wurde in der Arbeit weitestgehend durch die Ergebnisse der Eigen- und Fremdbewertung der Motorik während und nach der Therapie und in zweiter Linie anhand des Verlaufs des UPDRS-Wertes bestätigt. Allerdings zeigen, wie in Abschnitt 3.2.1.4 erläutert, nicht alle Patienten die Tendenz zur Verbesserung, sondern etwa die Hälfte (42% Non-Responder nach Eigenbewertung während der Therapie, 51% Non-Responder nach Eigenbewertung nach der Therapie bzw. 50% Non-Responder nach

Fremdbeurteilung) keine Veränderung oder sogar motorische Verschlechterungen. Im Umkehrschluss heißt dies aber auch, dass die Patienten, die von der Maßnahme profitieren (Responder), eine relativ deutliche Verbesserung der motorischen Entwicklung erfuhren.

Die zweite Hypothese der Studie war, dass die Maßnahme kognitive und affektive Funktionen der Patienten beeinflusst. Die Befürchtung, dass die Maßnahme zu einer kognitiven Verschlechterung, beispielsweise durch eine wahnhaftige Verarbeitung der Tatsache, dass in der Patientenwohnung eine Kamera installiert wird, bestätigte sich erfreulicherweise nicht. Ebenso wenig war eine Verbesserung der kognitiver Eigenschaften, z. B. durch den intensivierten Austausch mit dem behandelnden Neurologen und die aktivere Patientenrolle, zu beobachten, hinterlegt durch die Verläufe der MMST, PANDA und BDI Daten.

Die dritte Hypothese lautete, dass das technische System während der Behandlung im Rahmen der IV-Parkinson von den Patienten problemlos zu bedienen ist. Die vierte Hypothese besagte, dass die Akzeptanz der Maßnahme hoch ist. Wie in den Kapiteln 3.3 und 4.4. erläutert, werden diese Vermutungen durch die Auswertung der Fragebögen gestützt. Die Anforderung einfacher Handhabung durch den Patienten scheint also trotz komplexer technischer Voraussetzungen der videobasierten, telemedizinischen Maßnahme erfolgreich umgesetzt worden zu sein.

4.6 Relevanz der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind von prinzipiellen Interesse, zumal bislang keine systematischen Ergebnisse zu einer Therapieform basierend auf einem telemedizinischen Verfahren im Bereich des Morbus Parkinson in Deutschland vorliegen. Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen zur Effektivität telemedizinischer Behandlungsformen zu anderen Krankheitsbildern.

Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg von Schlaganfallpatienten in suburbanen Gebieten durch telemedizinergestützte Mitbehandlung durch Experten aus Schlaganfallzentren zu vergleichsweise geringen

Kosten erhöht werden kann (Levine et al. 1999, Meyer et al. 2008, Audebert et al. 2005, 2006a,b, 2009a,b).

Auch im Bereich anderer chronischer Erkrankungen wurden positive Erfahrungen mit der Anwendung telemedizinischer Techniken gesammelt. Kardiologische Patienten mit einer Herzinsuffizienz profitierten von einem ambulanten Telemonitoringsystem. Hierdurch konnte eine 20%-ige Reduktion der Sterblichkeit bei gleichzeitiger Erhöhung der Lebensqualität erreicht werden (Clark et al. 2007).

Im Zusammenhang mit dem MP wurde bereits im Rahmen von Studien die Effektivität der Anwendung von Videokonferenzsystemen evaluiert. Durch deren Einsatz konnte durch Aufzeichnung krankheitsbezogener Dysfunktionen die Einweisung in oft entfernte Zentren reduziert werden (Biglan et al. 2009, Hubble et al. 1993, Hoffmann et al. 2008, Samii et al. 2006, Adam et al. 2009). Dorsey et al. zeigten in einer siebenmonatigen Follow up-Studie (n=20), dass die Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson via Telemedizin bei gleicher medizinischer Qualität für eine höhere Zufriedenheit der Patienten bei niedrigeren Behandlungskosten verglichen mit einem persönlichen Arztkontakt führen kann (Dorsey et al. 2013).

Allerdings existieren bisher keine Untersuchungen zu einem Verfahren, das den Anspruch und das Potential hat, in eine Form der medizinischen Regelversorgung überzugehen.

Die zunächst führenden Hauptsymptome des MP sind motorische Dysfunktionen. Nach jahrelanger Erkrankungs- und Behandlungsdauer steigt die Prävalenz motorischer Fluktuationen. Es liegt nahe, dass ein videogestütztes telemedizinisches Verfahren diese dynamischen und inter-individuell unterschiedlich stark ausgeprägten, visualisierbaren Beschwerden dokumentieren und so für die stadiengerechte Therapie durch den Therapeuten nutzbar machen kann.

Im Folgenden seien noch einige der potentiellen Vorteile der videogestützten Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung für Patienten und Behandelnde erwähnt.

4.6.1 Besondere Aspekte der Maßnahme aus Sicht des Patienten

Die vertraglich vereinbarte Behandlungsdauer der videogestützten Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung ist mit einem Zeitraum von durchschnittlich 30 aufeinanderfolgenden Tagen weitaus länger als eine herkömmliche stationäre Behandlung. Nach durchschnittlich 17,3 Tagen werden Patienten mit der DRG B67A (Morbus Parkinson mit äußerst schweren CC oder schwerster Beeinträchtigung) bzw. 12,0 Tagen mit der DRG B67B (Morbus Parkinson ohne äußerst schwere CC, ohne schwerste Beeinträchtigung) aus der stationären Behandlung entlassen (s. Kap. 1.4).

Während der Therapie kann der Patient neben fest vereinbarten Zeiträumen selbstständig über den Zeitpunkt zusätzlicher Videoaufnahmen entscheiden. Dadurch wird der Patient in eine aktive Position gebracht und in die Lage versetzt, einen individuellen Schwerpunkt auf bestimmte Probleme als Folge von Einschränkungen durch die verschiedenen Symptome zu setzen (z.B. nachts auftretende Dyskinesien, etc.). In stationärem und ambulantem Umfeld ist dies durch niederfrequente und meist sehr kurze Visiten bzw. Arzttermine weniger leicht zu leisten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass der Patient eher in die Lage versetzt wird, sein momentanes Befinden, die Symptomwahrnehmung und den Therapieverlauf frei mitzuteilen und zu bewerten (Empowerment).

Zudem haben die Patienten die Möglichkeit, die volle Länge einer Videosequenz zur Demonstration alltagsrelevanter, sonst nicht abgebildeter Bewegungsabläufe und Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Schuhe binden) zu nutzen oder sich über den Zeitraum von zwei Minuten z.B. bzgl. ihres Befindens oder spezifischer non-motorischer Symptome mitzuteilen.

Berufstätige Patienten können weitestgehend ohne Arbeitsausfälle an der Maßnahme teilnehmen.

Insgesamt bringen diese Aspekte der Maßnahme den Patienten in eine aktivere Rolle als Mitgestalter der eigenen Situation in einem weniger vertikal strukturierten Verhältnis zum behandelnden Arzt.

4.6.2 Besondere Aspekte der Maßnahme aus Sicht des Behandelnden

Die behandelnden Ärzte können durch die regelmäßige Bewertung und Dokumentation der Videos und die zusätzlichen Angaben des Patienten dessen Krankheitsverlauf im Längsschnitt darstellen. Die einmal dokumentierten Aufnahmen sind mit Blick auf die Krankheitsprogression jederzeit abrufbar. Die Aufnahmen können zudem zur Edukation von Patienten und Behandelnden verwendet werden. Dies bezieht sich einerseits auf die Kommunikation zwischen Arzt und Patient, in dem Patienten im Vorfeld anhand von Beispielvideos in Bezug auf die eigene Bewertung, Mitteilung und Differenzierung motorischer und nicht-motorischer Defizite und den Ablauf der Therapie geschult werden können.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die gesammelten und gespeicherten Aufnahmen im Anschluss an die Therapie mit dem Patienten zu besprechen und auszuwerten.

Andererseits birgt die Maßnahme durch die Vernetzung stationär und ambulant tätiger Neurologen auch ein Potenzial, um die verschiedenen Behandlungsperspektiven transparent zu machen und jeweilige Expertisen auszutauschen.

Die Software liefert dem Therapeuten eine genaue Angabe zur Aufnahmezeit. Zudem kann mittels der Bedienoberfläche der Software (s. Abb. 3) die subjektive Bewegungsbenotung des Patienten seiner eigenen Benotung, unterteilt in den Grad der Über- und Unterbeweglichkeit (1= mildeste Ausprägung bis 5=stärkste Ausprägung) und einer Gesamtnote (1-6) der des Patienten (1-6) gegenüber gestellt werden. Diese zeitliche und qualitative Differenzierung der Beweglichkeitseinschränkung könnte individuelle, zeitlich definiert auftretende Symptomkonstellationen besser erkennbar und somit einer verbesserten Therapie zugänglich machen.

Die IV Parkinson schafft durch die Zusammenarbeit des niedergelassenen Neurologen auf der einen Seite und spezialisierter Krankenhausärzte auf der anderen Seite eine Teambetreuung mit einer engen Verzahnung von Aspekten der ambulanten Behandlung und stationärer Krankenhausmedizin.

Diese Teamkompetenz könnte zu einer Optimierung der Therapie von Patienten mit komplexer Parkinsonerkrankung führen.

4.7 Limitierungen der Studie

4.7.1 Strukturbezogene Limitierungen

Es wäre denkbar, dass die Differenzierung von Untersuchungsergebnissen durch Verwendung eines validierten Scores mit verschiedenen Subitems höher ausgefallen wäre, als dies durch Verwendung einer unspezifischen Skala, in diesem Falle das Schulnotensystem, der Fall war. Trotzdem wurde auf dieser Basis eine signifikante Verbesserung motorischer Funktionen während der Maßnahme nahegelegt.

4.7.2 Limitierungen im Vergleich zu einer stationären oder ambulanten Therapie

Die IV-Parkinson zeigt gewisse Einschränkungen im Vergleich zu einer ambulanten bzw. stationären Behandlung. Durch die gleiche tägliche Ansage für alle Patienten können zwar einerseits motorische Veränderungen erkannt werden. Jedoch werden durch die geforderten Bewegungen die alltäglichen motorischen Einschränkungen und Probleme der Patienten evtl. nicht deutlich. Allerdings demonstrierten Patienten teilweise eigenständig nach Stummstellung der Lautsprecher individuelle Defizite in der Bewältigung von Alltagshandlungen, um die spezifischen Probleme darzustellen,.

4.7.3 Medizinische Limitierungen

Die videogestützte Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung stellt sowohl für Patienten als auch für behandelnde Neurologen eine neuartige Therapieform dar. Der Erfolg und Misserfolg dieser Therapie hängt maßgeblich von der korrekten Bedienung der Hardware durch den Patienten und somit der regelmäßigen Videoübermittlung an den Behandelnden als Grundlage von Therapieentscheidungen ab. Andererseits ist die Grundlage für einen Behandlungserfolg auch die regelmäßige Begutachtung und Evaluation der Videos und die Reaktion (v.a. durch Anpassung der Medikation) darauf durch den behandelnden Arzt bzw. das behandelnde Ärzteteam. Wie bei jeder Therapie ist zu erwarten, dass mit Zunahme der Häufigkeit der Nutzung dieser Behandlungsform und Zuwachs von Erfahrung die Therapiequalität zunimmt. Insgesamt wird die videogestützte Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung im Vergleich zu stationären und ambulanten Behandlungsregims noch relativ selten durchgeführt. Es ist daher denkbar, dass in Zukunft durch einen Edukationseffekt sowohl auf Seiten der Ärzte als auch auf Seiten der Patienten, die

eventuell ein weiteres Mal an der Maßnahme teilnehmen, eine weitere Zunahme des Behandlungserfolgs resultiert.

4.8 Ausblick

4.8.1 Strukturelle Verbesserungsmöglichkeiten

Die vorliegende Studie ergibt positive Hinweise zur Wirksamkeit der videogestützten Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung. Um einen genauen Vergleich zu den herkömmlichen Therapieoptionen von Parkinson-Patienten zu erhalten, könnte als zukünftiges Studienkonzept ein direkter Vergleich des Behandlungserfolges von Patienten mit vergleichbaren Voraussetzungen angestrebt werden, die sich a) in ambulanter oder b) in stationärer Behandlung befanden oder c) im Rahmen der IV-Parkinson behandelt werden. Eine solche Studie würde unter Berücksichtigung entsprechender Einschlusskriterien und durch Auswahl von Patienten in vergleichbaren Stadien (Patientenselektion) der Erkrankung untersuchen, ob eine Therapieform den anderen überlegen ist bzw. ob die Maßnahme eine kostengünstigere Alternative zu den etablierten Behandlungssettings darstellt. Die vorliegende Studie zeigte, dass einige Patienten eine besonders hohe Verbesserung der Motorik erfahren (Responder), wohingegen andere nicht von der Therapie profitierten (Non-Responder). Diesbezüglich sollten in weiteren Untersuchungen mögliche Prädiktoren für einen Behandlungserfolg evaluiert werden bzw. der Frage nachgegangen werden, ob eine Patientenselektion in Hinblick auf ein rein ambulantes, stationäres oder integriertes Therapiesetting sinnvoll ist.

Die Einstellung bzw. Optimierung der medikamentösen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson ist in der Regel eine kontinuierliche Aufgabe, die auch in einem Behandlungszeitraum von 30 Tagen nicht erfüllt werden kann. Möglicherweise könnte die Ausdehnung der Therapie auf einen längeren Zeitraum bei geringerer Frequenz der Videoaufnahmen den Therapieeffekt erhöhen. Bei vermutlich gleichzeitig ansteigenden Therapiekosten wäre in diesem Zusammenhang die Wirtschaftlichkeit dieses Konzeptes kritisch zu überprüfen.

4.8.2 Technische Verbesserungsmöglichkeiten

Bezogen auf die technischen Bedingungen der Maßnahme bestehen Verbesserungsmöglichkeiten im Bereich der akustischen Ansagen. Die motorische Symptomatik zeigt eine starke interindividuelle Variation. Daher können für den einzelnen stark einschränkende Bewegungsstörungen unter Umständen mittels des vorgegebenen Bewegungsschemas nicht oder nur unzureichend abgebildet werden. Somit wäre ein Ansatz für die Verbesserung der Aufzeichnung motorischer Defizite ein an den einzelnen Patienten angepasstes Bewegungsschema bzw. ein durch den Patienten selbst vorgegebenes. Dies wiederum erschwert die Vergleichbarkeit der einzelnen Videos einerseits und die Bewertung durch den Behandelnden andererseits. Folglich könnte eine Balance zwischen Standardisierung und Individualisierung mit angepassten und UPDRS-basierten Ansagen (die z.B. durch zwei verschiedene Transponder gestartet werden könnten) eine Fortentwicklung der Maßnahme darstellen. Inwieweit die Patienten während der Therapie durch nicht-motorische Symptome, z.B. Schmerz oder depressive Symptomatik, beeinflusst werden, wird durch die bisherige Erfassung der IV-Parkinson nur unzureichend übermittelt. Eine Verbesserung dahingehend könnte z.B. durch den konsequenten Einsatz eines (digitalen) Behandlungstagebuches erreicht werden, das den Patienten eine Möglichkeit zur einheitlichen Dokumentation non-motorischer Symptome einräumen würde.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Morbus Parkinson ist ein durch die motorischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität gekennzeichnete Erkrankung, die durch Neuronendegeneration mit konsekutivem Dopaminmangel hervorgerufen wird. Neben der motorischen Symptomatik treten im Krankheitsverlauf auf sensorischen, vegetativen, kognitiven und affektiven Ebenen hinzu (Shulman et al. 2011, Hughes et al. 1992).

Durchschnittlich 4-6 Jahre nach Therapiebeginn entwickeln viele Patienten motorische Fluktuationen (L-Dopa-Spätsyndrom). Diese zunächst an die Medikamenteneinnahme gebundenen Symptome sind im weiteren Krankheitsverlauf zeitlich zunehmend schwierig vorhersagbar und durch einen oft raschen Wechsel von Phasen der Unter- und Überbeweglichkeit charakterisiert (Ahlskog et al. 2001, Jankovic 2005).

Die vorrangig medikamentöse Behandlung dieser Problematik erfolgte bisher in der Regel unter ambulanten und stationären Bedingungen.

Seit einigen Jahren steht eine neue telemedizinische, videogestützte Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung zur Verfügung. Über einen Zeitraum von 30 Tagen erfolgt die medikamentöse Anpassung durch den behandelnden Neurologen auf der Basis mehrfach täglich, in der Häuslichkeit der Patienten aufgezeichneter Videosequenzen. Bisher liegen keine Daten zur Praktikabilität und Effektivität dieser Behandlungsform vor.

In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität gemessen an der motorischen Entwicklung von insgesamt 78 Patienten untersucht. Neben dem Verlauf des UPDRS vor und nach der Therapie wurde die Bewertung selektierter Videoaufnahmen aus drei Therapieabschnitten des Behandlungszeitraumes, zum einen durch den Patienten während der Therapie, durch den Patienten nach der Therapie und durch einen Neurologen, als Verlaufsparemeter genutzt.

Daneben wurde im Rahmen der Studie mittels der neuropsychologischen Testverfahren PANDA, MMST und BDI die Frage nach einem möglichen Einfluss der Maßnahme auf kognitive und affektive Funktionen teilnehmender Patienten untersucht.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Maßnahme und die Praktikabilität und technische Durchführbarkeit wurde mittels Fragebögen evaluiert.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv konnte sowohl anhand des UPDRS, als auch anhand der Eigen- und Fremdbeurteilung der Videosequenzen eine signifikante Verbesserung der Motorik durch die Maßnahme nachgewiesen werden. Nach Differenzierung der Beweglichkeit und Einteilung der Patienten in jene, die eine motorische Verbesserung erfahren (Responder) und in solche, die keine motorische Verbesserung zeigen (Non-Responder), fällt auf, dass ungefähr die Hälfte aller Patienten nicht von der Maßnahme profitiert. Mögliche Ursachen hierfür bzw. Prädiktoren für den Behandlungserfolg sind in verschiedene Richtungen hypothetisierbar und müssen in zukünftigen Studien evaluiert werden. Ebenso sollte der Frage nachgegangen werden, ob, auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten, die telemedizinische, videogestützte Parkinsontherapie im Rahmen der integrierten Versorgung eine Alternative zu traditionellen Therapiesettings darstellt bzw. ihr komplementärer Gebrauch sinnvoll erscheint.

Auf kognitiven und affektiven Ebenen zeigten sich keine Veränderungen im Verlauf der Maßnahme. Der Fokus der IV-Parkinson liegt allerdings eindeutig auf der Darstellung und Übermittlung motorischer Defizite als Grundlage für deren Therapie. Nicht-motorische Probleme werden in der Regel eher kurz verbal geschildert. Diesbezüglich könnte beispielsweise der konsequente Einsatz eines (digitalen) Behandlungstagebuches die Erfassung und Behandlung nicht-motorischer Probleme in Zukunft erleichtern.

Die Auswertung der Fragebögen konnte belegen, dass die technische Durchführbarkeit der Maßnahme gewährleistet und die Zufriedenheit der Patienten hoch ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease.; *Mov Disord*. 2005 Oct;20(10):1255-63.
2. Adam OR, Ferrara JM, Aguilar Tabora LG, et al. Education research: patient telephone calls in a movement disorders center: lessons in physician-trainee education. *Neurology* 2009;73:e50-52.
3. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448-58.
4. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990 Jul;13(7):266-71.
5. Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 May;81(5):513-8. Epub 2009 Sep 15.
6. Amelung VE, Bergmann F, Falkai P, Hauth I, Jaleel E, Meier U, Reichmann H, Roth-Sackenheim C. Innovative Konzepte im Versorgungsmanagement von ZNS-Patienten. 2010; S. 139-145
7. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, et al. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;2:287-291.
8. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, et al. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.

9. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, et al. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
10. Audebert HJ, Schultes K, Tietz V, et al. Long-term effects of specialized stroke care with telemedicine support in community hospitals on behalf of the Telemedical Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS). *Stroke* 2009;40:902-908.
11. Audebert HJ, Schwamm L. Telestroke: scientific results. *Cerebrovasc Dis* 2009;4:15-20.
12. Bähr M, Frotscher M: Duus` Neurologisch-topische Diagnostik, 8., Komplet überarbeitet Auflage, Thieme, 2003: 330-345.
13. Barichella M, Marczevska A, De Notaris R, Vairo A, Baldo C, Mauri A, Savardi C, Pezzoli G. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Oct;21(10):1682-7.
14. Barzilai A, Melamed E. Molecular mechanisms of selective dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease. *Trends Mol Med*. 2003 Mar;9(3):126-32.
15. Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual. The Psychological Corporation, San Antonio
16. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec;23(4):228-42. Epub 2010 Oct 11.
17. Biglan KM, Voss TS, Deuel LM et al. Telemedicine for the care of nursing home residents with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1073-1076.
18. Bohle T, Integrierte Versorgung: Rechtsfragen, Checklisten, Vertragsmuster. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage, 2008.
19. Brooks DJ. The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J Neurol Sci*. 1995 Jan;128(1):1-13.

20. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Jul;80(14):4546-50.
21. Busse R, Schreyögg J, Tiemann O; *Management im Gesundheitswesen*, Springer, 2. Auflage 2010, S. 101
22. Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S. Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *J Neurol*. 2000 Apr;247 Suppl 2:II36-42.
23. Chou CC, Chang CP, Lee TT, Chou HF, Mills ME. Technology acceptance and quality of life of the elderly in a telecare program. *Comput Inform Nurs*. 2013 Jul;31(7):335-42. doi: 10.1097/NXN.0b013e318295e5ce.
24. Clarimon, Jordi; Kulisevsky, Jaime. Parkinson's Disease: From Genetics to Clinical Practice. *Current Genomics*, Volume 14, Number 8, December 2013 , pp. 560-567(8)
25. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:942.
26. Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in early Parkinson's disease. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1767-9
27. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents—preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997 Jul;21(4):455-68.
28. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889-909.

29. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21-3.
30. Di Monte DA. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol*. 2003 Sep;2(9):531-8.
31. Dorsey ER, Venkataraman V, Grana MJ, Bull MT, George BP, Boyd CM, Beck CA, Rajan B, Seidmann A, Biglan KM. Randomized controlled clinical trial of "virtual house calls" for Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013 May;70(5):565-70. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.123.
32. Eggert K; Oertel W, Reichmann H, Arnold G, Baas 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 J, Spieker S, Storch A, Tatsch K, Trenkwalder C, Waldvogel D. AWMF Leitlinien: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. 2012
33. Entwicklung der integrierten Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 2004 – 2008 – Bericht gemäß § 140d SGB V auf der Grundlage der Meldungen von Verträgen zur integrierten Versorgung (Gemeinsame Registrierungsstelle zur Unterstützung der Umsetzung des § 140d SGB V)
34. Esteguy M, Bonnet AM, Kefalos J, Lhermitte F, Agid Y. The L-dopa test in Parkinson's disease *Rev Neurol (Paris)*. 1985;141(5):413-5.
35. Fahn S, Elton R and Committee MotUD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In Fahn S, Marsden C, et al., eds. *Recent Development in Parkinson's Disease*. Macmillan Healthcare Information Florham Park (NJ): Macmillan Healthcare Information, 1987:153-163, 293-304
36. Fahn S, Sulzer D. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. *NeuroRx*. 2004 Jan;1(1):139-54.

37. Fallpauschalenkatalog: German Diagnosis Related Groups, G-DRG-Version 2011. http://www.g-drg.de/cms/index.php/G-DRG-System_2011/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2011
38. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P. R., & Fanjiang, G. (2001). Mini-Mental State Examination: User's guide. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
39. Fujimoto K. Management of non-motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009 Aug;256 Suppl 3:299-305.
40. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.; Diagnostic Criteria for Parkinson Disease; *Arch Neurol.* 1999 Jan;56(1):33-9.
41. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990 Dec 7;250(4986):1429-32. Comment in: *Science.* 1991 Jul 19;253(5017):332.
42. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol.* 2008 Dec;64 Suppl 2:S81-92.
43. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E. Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010 Nov;120(5):641-9. Epub 2010 Sep 14.
44. Grothaus F-J. Entwicklung der integrierten Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 2004 - 2008 – Bericht gemäß § 140d SGB V auf der Grundlage der Meldungen von Verträgen zur integrierten Versorgung. Gemeinsame Registrierungsstelle zur Unterstützung der Umsetzung des § 140d SGB V. 2009.
45. Guigoni C, Aubert I, Li Q, Gurevich VV, Benovic JL, Ferry S, Mach U, Stark H, Leriche L, Håkansson K, Bioulac BH, Gross CE, Sokoloff P, Fisone G, Gurevich EV, Bloch B, Bezard E. Pathogenesis of levodopa-induced dyskinesia: focus on D1 and D3 dopamine receptors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Jun;11 Suppl 1:S25-9.

46. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WK. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol.* 2008 Mar 28;8:6
47. Heinen-Kammerer T; Kiencke P; Motzkat K; Nelles S; Liecker B; Petereit F; Hecke T; Müller H; Rychlik R: Telemedizin in der Tertiärprävention: Wirtschaftlichkeitsanalyse des Telemedizin-Projektes Zertiva® bei Herzinsuffizienz-Patienten der Techniker Krankenkasse. In: Kirch W; Badura B (Hrsg.). Prävention. Ausgewählte Beiträge des Nationalen Präventionskongresses Dresden, 1. und 2. Dez. 2005. Heidelberg, 2006, S. 531-549.
48. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 May;17(5):427-42.
49. Hoffmann T, Russell T, Thompson L, et al. Using the Internet to assess activities of daily living and hand function in people with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2008;23:253-261.
50. Homepage der Kassenärztlichen Vereinigung, Vertragsmöglichkeiten, Integrierte Versorgung, <http://www.kbv.de/koop/8777.html>
51. Homepage Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Sued-Ost-Bayern, www.tempis.de
52. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006 Nov;13(11):1170-85.
53. <http://ops.icd-code.de/ops/code/8-97d.html>
54. <http://www.g-drg.de/cms/>

55. Hubble JP, Pahwa R, Michalek DK, Thomas C, Koller WC. Interactive video conferencing: a means of providing interim care to Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1993;8:380-382.
56. 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 Mar;55(3):181-4.
57. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-6.
58. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368-76.
59. Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997 Feb;23(1-2):62-78.
60. Jost WH. Autonome Regulationsstörungen beim Parkinson-Syndrom. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63(5): 194-205
61. Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H.-U., Dodel, R., Otto, J., Ebersbach, G., & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14, 93-101.
62. Kassubek J, Büttner T, Reichmann H, Riederer P, Schulz JB, Wüllner U, Csoti I. On the role of MAO B inhibitors and NMDA antagonists in the therapy of Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2010 Mar;78 Suppl 1:S34-6. Epub 2010 Mar 1.
63. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003735.

64. Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006 Mar;63(3):328-34.
65. Kovoov A, Seyffarth P, Ebert J, Barghshoon S, Chen CK, Schwarz S, Axelrod JD, Cheyette BN, Simon MI, Lester HA, Schwarz J. D2 dopamine receptors colocalize regulator of G-protein signaling 9-2 (RGS9-2) via the RGS9 DEP domain, and RGS9 knock-out mice develop dyskinesias associated with dopamine pathways. *J Neurosci*. 2005 Feb 23;25(8):2157-65.
66. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L, Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*. 1998 Feb;18(2):106-8.
67. Leblois A, Meissner W, Bezard E, Bioulac B, Gross CE, Boraud T. Temporal and spatial alterations in GPI neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci*. 2006 Aug;24(4):1201-8.
68. Lei W, Jiao Y, Del Mar N, Reiner A. Evidence for differential cortical input to direct pathway versus indirect pathway striatal projection neurons in rats. *J Neurosci*. 2004 Sep 22;24(38):8289-99.
69. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*. 2009 Apr 15;18(R1):R48-59.
70. Levine SR, Gorman M. "Telestroke": the application of telemedicine for stroke. *Stroke* 1999;30:464-469.
71. Link, C. Telemedizinische Anwendungen in Deutschland und in Frankreich, Herbert Utz Verlag 2007, S. 5-6
72. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1560-7.

73. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, Duda JE, Have TT, Hurtig HI, Stern MB, Weintraub D. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Mar;15(3):226-31. Epub 2008 Jul 2.
74. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; on Behalf of the NMSS Validation Group. The Impact of Non-Motor Symptoms on Health-Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):399-406. doi: 10.1002/mds.23462. Epub 2011 Jan 24.
75. Marzinzik F, Wahl M, Klostermann F; Ambulante videounterstützte Parkinsontherapie – Positive Erfahrungen in der Berliner Charité. *Neurotransmitter_9.2009*. S. 16
76. Marzinzik F, Wahl M, Doletschek CM, Jugel C, Rewitzer C, Klostermann F; Evaluation of a telemedical care programme for patients with Parkinson's disease. *J Telemed Telecare*. 2012 Sep;18(6):322-7
77. Mata IF, Shi M, Agarwal P, Chung KA, Edwards KL, Factor SA, Galasko DR, Gingham C, Griffith A, Higgins DS, Kay DM, Kim H, Leverenz JB, Quinn JF, Roberts JW, Samii A, Snapinn KW, Tsuang DW, Yearout D, Zhang J, Payami H, Zabetian CP. SNCA variant associated with Parkinson disease and plasma alpha-synuclein level. *Arch Neurol*. 2010 Nov;67(11):1350-6.
78. Metman LV, Myre B, Verwey N, Hassin-Baer S, Arzbaecher J, Sierens D, Bakay R. Test-retest reliability of UPDRS-III, dyskinesia scales, and timed motor tests in patients with advanced Parkinson's disease: an argument against multiple baseline assessments. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1079-1084.
79. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, et al. Efficacy of site-independent telemedicine in the STRokE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol* 2008;7:787-795.
80. Michel PP, Hirsch EC, Agid Y. Parkinson disease: mechanisms of cell death *Rev Neurol (Paris)*. 2002 Dec;158 Spec no 1:S24-32.

81. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42 (2000) 183-200
82. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. 1996 Nov;50(4):381-425.
83. Miodrag A, Das TK, Shepherd RJ. Normal pressure hydrocephalus presenting as Parkinson's syndrome. *Postgrad Med J*. 1987 Feb;63(736):113-5.
84. Mitra K, Gangopadhaya PK, Das SK. Parkinsonism plus syndrome – A review. *Neurol India* 2003;51:183-8
85. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*. 2002 Sep;9(5):521-4.
86. Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm*. 2002 May;109(5-6):805-11.
87. Münchau A, Bhatia KP. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2000 Oct;76(900):602-10.
88. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat*. 2010 Jul;31(7):763-80.
89. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S548-59.
90. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP, Lledó A, Wood A, Frewer P, Schwarz J. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord*. 2006 Mar;21(3):343-53.

91. Olanow CW, Stocchi F. COMT inhibitors in Parkinson's disease: can they prevent and/or reverse levodopa-induced motor complications? *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1 Suppl 1):S72-81.
92. Pahwa R, Lyons KE. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. *Curr Med Res Opin*. 2009 Apr;25(4):841-9.
93. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 2002; 14 223-36
94. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1589-98.
95. Rascol O, Sabatini U, Brefel C, Fabre N, Rai S, Senard JM, Celsis P, Viallard G, Montastruc JL, Chollet F. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain*. 1998 Mar;121 (Pt 3):527-33.
96. Reichmann H. Budipine in Parkinson's tremor. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1-2):53-5. Epub 2006 Jun 19.
97. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313.
98. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol*. 2008 Feb;255(2):255-64. Epub 2008 Jan 22.
99. Riess O, Kuhn W, Krüger R. Genetic influence on the development of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000 Apr;247 Suppl 2:II69-74.

100. Samii A, Ryan-Dykes P, Tsukuda RA, et al. Telemedicine for delivery of health care in Parkinson's disease. *J Telemed Telecare* 2006;12:16-18.
101. Scott WK, Zhang F, Stajich JM, Scott BL, Stacy MA, Vance JM. Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Feb 8;64(3):442-7.
102. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2011 Feb 28;6:193-222.
103. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*. 1998 Sep;86(2):353-87.
104. Surmeier DJ, Shen W, Day M, Gertler T, Chan S, Tian X, Plotkin JL. The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits. *Prog Brain Res*. 2010;183:149-67.
105. Tang B, Xiong H, Sun P, Zhang Y, Wang D, Hu Z, Zhu Z, Ma H, Pan Q, Xia JH, Xia K, Zhang Z. Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2006 Jun 1;15(11):1816-25. Epub 2006 Apr 21.
106. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):764-8.
107. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J*. 2007 Jun;83(980):384-8.
108. Thanvi BR, Lo TC. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J*. 2004 Aug;80(946):452-8.
109. Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006 Dec;253 Suppl 7:VII7-13.

110. Tomlinson C.L., 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): p. 2649-53
111. Trevitt T, Carlson B, Correa M, Keene A, Morales M, Salamone JD. Interactions between dopamine D1 receptors and gamma-aminobutyric acid mechanisms in substantia nigra pars reticulata of the rat: neurochemical and behavioral studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jan;159(3):229-37. Epub 2001 Nov 1.
112. Trojanowski JQ, Lee VM. Aggregation of neurofilament and alpha-synuclein proteins in Lewy bodies: implications for the pathogenesis of Parkinson disease and Lewy body dementia. *Arch Neurol*. 1998 Feb;55(2):151-2.
113. Valko PO, Waldvogel D, Weller M, Bassetti CL, Held U, Baumann CR. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment. *Eur J Neurol*. 2010 Dec;17(12):1428-36. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03063.x.
114. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011 Feb 7;2010:480260.
115. Vilariño-Güell C, Soto AI, Lincoln SJ, Ben Yahmed S, Kefi M, Heckman MG, Hulihan MM, Chai H, Diehl NN, Amouri R, Rajput A, Mash DC, Dickson DW, Middleton LT, Gibson RA, Hentati F, Farrer MJ. ATP13A2 variability in Parkinson disease. *Hum Mutat*. 2009 Mar;30(3):406-10.
116. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 May;21(5):668-72.
117. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel 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 Aug;15(4):473-90.
118. Weiner WJ. A differential diagnosis of Parkinsonism. *Rev Neurol Dis*. 2005 Summer;2(3):124-31.

119. WHO: A Health Telematics Policy. Report of the WHO Group Consultation on Health Telematics, 11-16 Dec, Geneva, 1997. WHO 1998
120. Wichmann T, DeLong MR. Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders. *Handb Clin Neurol.* 2007;83:1-18.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Matthias Doletschek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität der telemedizinischen Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christoph Matthias Doletschek hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Marzinzik F, Wahl M, Doletschek CM, Jugel C, Rewitzer C, Klostermann F: Evaluation of a telemedical care programme for patients with Parkinson`s disease. J Telemed Telecare. 2012 Sep;18(6):322-7

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenauswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. Fabian Klostermann

Unterschrift des Doktoranden Christoph Matthias Doletschek

CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

PUBLIKATION

Die Daten der vorliegenden Arbeit bildeten die Grundlage für die folgend genannte Publikation:

Marzinzik F, Wahl M, Doletschek CM, Jugel C, Rewitzer C, Klostermann F: Evaluation of a telemedical care programme for patients with Parkinson`s disease. J Telemed Telecare. 2012 Sep;18(6):322-7

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt vorrangig allen Patienten, die an der Maßnahme teilnahmen und im Rahmen der Nachuntersuchungen einen Mehraufwand auf sich nahmen und somit die vorliegende Arbeit erst ermöglichten. Ein weiterer großer Dank geht an meinen Doktorvater Professor Dr. Fabian Klostermann, der mich über die gesamte Dauer der Datenerhebung, Analyse und Erstellung der Arbeit mit großem Engagement und viel Zeit unterstützt hat.

Weiterhin zu Dank verpflichtet bin ich den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Motorik und Kognition“ der Charité – Campus Benjamin Franklin, insbesondere Dr. Frank Marzinzik, Dr. Michael Wahl, Dr. Felicitas Ehlen, Constanze Jugel und Charlotte Rewitzer für die Hilfe bei der Erhebung und Auswertung der verwendeten Daten.

Als letztes möchte ich meinen Eltern, Dr. Anna-Maria und Dr. Christian Doletschek, für ihre großartige Unterstützung nicht nur bei der Entstehung dieser Arbeit, sondern über den Verlauf meines gesamten Medizinstudiums danken.