

# Einleitung

1. Der Morbus Parkinson
2. Diagnose und klinische Merkmale
3. Neuropathologie und Pathophysiologie des Morbus Parkinson
4. Therapeutische Möglichkeiten
  - 4.1. Präventive Therapie
  - 4.2. Symptomatische Therapie
  - 4.3. Neurochirurgische Therapie
5. Ziel und Grund der Kostenanalyse

## 1. Der Morbus Parkinson

Die 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson beschriebene und nach ihm benannte Erkrankung meint im engeren Sinne den Morbus Parkinson, die idiopathische Form des Parkinson-Syndroms.

Obwohl James Parkinson gemeinhin als Erstbeschreiber der Erkrankung gilt, gibt es in alten ayurvedischen Schriften aus Indien (aus den Jahren 4500 bis 1000 v.Chr.) Hinweise auf eine mit dem Parkinson-Syndrom vergleichbare Erkrankung (*kampavata*, charakterisiert durch Akinese und Tremor) (Lang und Lozano, 1998a).

Der Morbus Parkinson, um welchen es sich bei 80% der Parkinson-Syndrome handelt, gehört mit zu den häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen (Twelves et al., 2003). Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise im mittleren bis späten Erwachsenenalter, hauptsächlich zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Dennoch sind bis zu 10% der Patienten jünger als 50 Jahre (Rubenstein et al., 1997; Dodel et al., 1998).

Es konnten bisher keine eindeutigen Krankheitshäufungen bei verschiedenen ethnischen Gruppen, geografischen Regionen oder in der Geschlechtsverteilung nachgewiesen werden.

Die jährliche **Inzidenz** beträgt 5- 346 pro 100 000 Einwohner. Die **Prävalenzrate** in der europäischen Gesamtbevölkerung liegt zwischen 65,6 und 12 500 pro 100 000

Einwohner (von Campenhausen et al., 2005; Twelves et al., 2003). Mit zunehmendem Lebensalter und in ausgesuchten Kohorten, wie Altenpflegeheimen, finden sich deutlich höhere Prävalenzen (Eichhorn und Oertel, 2001; Evers und Obladen, 1994). Bedingt durch die steigende Lebenserwartung innerhalb der Gesamtbevölkerung und der Parkinson-Patienten wird die Prävalenz in Zukunft beständig zunehmen.

So wird erwartet, dass neurodegenerative Erkrankungen, wie der Morbus Parkinson, bereits im Jahr 2040 Krebs als die zurzeit zweithäufigste Todesursache in der älteren Bevölkerung ablösen (Lilienfeld und Perl, 1993; Twelves et al., 2003).

## 2. Diagnose und klinische Merkmale

Die chronisch-progressive idiopathische Parkinsonerkrankung ist charakterisiert durch eine Kombination der Symptome Tremor, Rigor, Bradykinese und einer Störung der posturalen Reflexe.

Häufig gehen der eigentlichen Diagnosestellung jahrelange Prodromi voraus, wie Schmerzen oder Tremor.

Trotz der Möglichkeiten neuer bildgebender Verfahren (SPECT, PET) gibt es bislang keine bildgebenden oder biologischen Marker, die die Diagnose des Morbus Parkinson eindeutig bestätigen. In Autopsiestudien wurde gezeigt, dass bei fast einem Viertel der zu Lebzeiten als Parkinson-Erkrankungen diagnostizierten Fälle eine Fehldiagnose vorlag. Deshalb bleibt die klinisch-neuropathologische Untersuchung der Goldstandard der Diagnosestellung (Hughes et al., 1993b; Rajput et al., 1991).

Nach den klinischen Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Bank* ist das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms wahrscheinlich, wenn zusätzlich zu dem Leitsymptom Bradykinese eines der 3 weiteren Kardinalsymptome Tremor, Rigor oder Stand- und Gangstörungen vorhanden ist.

Wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung des Morbus Parkinson von den verschiedenen atypischen Parkinson-Syndromen. Kriterien, die für die Diagnose eines Morbus Parkinson sprechen, sind das Vorliegen eines typischen Ruhetremors, ein einseitiger Beginn der Erkrankung und eine Besserung der Symptome nach Gabe von Levodopa. Diagnosestützend sind ein langsam progredienter Verlauf, das Persistieren der initialen Asymmetrie auch nach Bilateralisierung der Erkrankung und die Entwicklung von frühen und ausgeprägten Levodopa-induzierten Dyskinesien.

Dem **Ruhetremor**, der bei völliger Entspannung der Muskulatur mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hz auftritt und mit Beginn einer Bewegung abgeschwächt wird bzw. teilweise völlig verschwindet, kommt eine besonders große differentialdiagnostische Bedeutung zu. Er tritt bei 75% aller Patienten mit Morbus Parkinson auf, aber nur in 25% der atypischen Parkinson-Syndrome. So weist dieser zumeist an den oberen Extremitäten auftretende Tremor, bei einer Verteilung von idiopathischem zu nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom im Verhältnis von 4 zu 1, mit 90%iger Wahrscheinlichkeit auf einen Morbus Parkinson hin.

Deutliche Probleme bereitet den Patienten die **Bradykinese** (oder, in ihrer stärksten Ausprägungsform, die Akinese). Im weiteren Sinne wird mit diesem Begriff eine Verlangsamung der Bewegung mit einer Verarmung an Spontanbewegungen bezeichnet. Daher haben die Patienten Schwierigkeiten komplexe oder sequentielle motorischen Aufgaben zu bewältigen. Defizite in der motorischen Programmierung kommen hier offensichtlich zum Tragen und zeigen sich als Starthemmung, kleinschrittiges Gangbild mit Festination (Kompensation der reduzierten Schrittlänge durch schnellere Schritte), Dysphagie, Dysarthrie, Hypophonie, Hypersalivation (im eigentlichen Sinne eher eine Akinese des Schluckaktes) und geringe Modifizierbarkeit des begonnenen Bewegungsprogramms mit verminderten Ausgleichsbewegungen (**gestörte posturale Reflexe**).

Der **Rigor**, der durch eine Tonuserhöhung der agonistischen und antagonistischen Muskeln charakterisiert ist, wird von den Patienten als unangenehme Steifigkeit mit ziehenden Missempfindungen und Schmerzen empfunden. Er ist definiert als ein nicht-geschwindigkeitsabhängiger Anstieg des Widerstandes bei passiver Bewegung eines Gelenkes. Die für den Parkinson-Patienten typische Körperhaltung (nach vorn gebeugter Kopf und Rumpf mit nach unten gerichtetem Blick, an den Rumpf angelegte Arme mit gebeugten Ellenbogen und vor den Unterleib gehaltenen Händen mit gebeugten Fingern) wird durch das Überwiegen des Muskeltonus in bestimmten Muskelgruppen hervorgerufen.

Obwohl der Morbus Parkinson als Prototyp einer Bewegungsstörung gilt, haben die meisten Patienten zusätzlich **nicht-motorische Symptome**, wie z.B. eine autonome Dysfunktion, eine Depression, eine Demenz, Schlafstörungen oder Schmerzen. Über 40% der Parkinson-Patienten leiden unter Depressionen, die zu einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität führen. Ob diese Depressionen als Reaktion auf die Erkrankung zu sehen sind oder endogen durch die Krankheit selbst bedingt sind, ist

nicht gesichert (Rascol et al., 2002). Autonome Dysfunktionen treten nicht so häufig auf wie bei atypischen Parkinson-Syndromen, spielen aber als nicht-motorische Symptome eine bedeutende Rolle. So haben 15-20% der Parkinson-Patienten eine symptomatische orthostatische Hypotension (Rascol et al., 2002). Weitere häufige Probleme sind neurogene Blasenstörungen, Obstipation und sexuelle Dysfunktion.

### 3. Neuropathologie und Pathophysiologie des Morbus Parkinson

Die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Parkinson sind weitgehend unbekannt. Es werden eine ganze Reihe von Faktoren angenommen, die das Risiko für die Entwicklung der Erkrankung erhöhen können.

Ein direkter Zusammenhang zwischen einer exogenen Noxe und der Verursachung eines Parkinson-Syndroms, sowohl klinisch als auch pathophysiologisch im Primatenmodell und beim Menschen, gilt als gesichert für das Neurotoxin MPTP (Langston et al., 1983). Dessen toxischer Metabolit MPP<sup>+</sup> zerstört selektiv die dopaminergen Neurone der Substantia nigra durch Inhibition von Komplex I der mitochondrialen Atmungskette. Allerdings konnte bisher kein MPTP-ähnlicher Faktor bei Parkinson-Patienten gefunden werden.

Systemisch verabreichte Pestizide können ebenfalls Parkinson-Symptome auslösen und den Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra induzieren (Betarbet et al., 2002; Brooks et al., 1999).

Auch genetische Faktoren werden als mögliche Ursache diskutiert. Nachgewiesen sind genetische Veränderungen als Ursache von early-onset Parkinson-Syndromen: Mutationen und gestörte Expression bestimmter Proteine (alpha-Synuklein, Parkin, parkin-assoziiertes Protein DJ 1, Ubiquitin Carboxy-terminale Hydrolase, PINK) tragen durch Beeinträchtigung der Mitochondrien, proteasomale Dysfunktion und Induktion von oxidativem Stress zur Pathogenese des Morbus Parkinson bei (Dawson und Dawson, 2003; Eriksen et al., 2005). Obwohl diese familiären Parkinson-Formen insgesamt selten sind, können die gefundenen Mutationen an bestimmten Genen und die damit verknüpften Veränderungen im Zellstoffwechsel zu einem generellen Verständnis der Pathogenese des Morbus Parkinson beitragen (Eriksen et al., 2005).

Histopathologisch charakterisiert ist der Morbus Parkinson durch die progressive und relativ selektive Degeneration melaninhaltiger Dopaminneurone in der Pars compacta der Substantia nigra. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung ab einem

Zellverlust von 60-70% (Fearnley und Lees, 1991). In den degenerierten Nigrazellen finden sich eosinophile intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen, sogenannte **LEWY-Körper**. Diese bestehen hauptsächlich aus alpha-Synuklein, Ubiquitin sowie veränderten Baubestandteilen des neuronalen Zytoskeletts. Die Entstehung von LEWY-Körpern und ihre Rolle bei der Pathogenese des Morbus Parkinson und im neurodegenerativen Prozess sind weitestgehend unbekannt (Bohlen und Halbach O., 2004). Fest steht, dass die betroffenen Nervenzellen in ihrer Funktion beeinträchtigt sind und vorzeitig zugrunde gehen. Für die neuropathologische Bestätigung der klinischen Diagnose des Morbus Parkinson ist der Nachweis von LEWY-Körpern zwingend erforderlich, und neben dem nachgewiesenen Verlust von mindestens 60% der neuromelaninhaltigen Substantia-nigra-Zellen das wichtigste Kriterium der pathologischen Diagnose (Braak et al., 2000).

Neurodegenerative Prozesse und/oder LEWY-Körper werden aber nicht ausschließlich in der Substantia nigra gefunden, sondern auch in extranigralen Hirnarealen, wie z.B. im Locus coeruleus (noradrenerg), Nucleus raphe dorsalis (serotonerg), im dorsalen Vagus Kern, Nucleus basalis Meynert (cholinerg), in den übergeordneten Zentren des limbischen Systems (entorhinale Region, Hippocampusformation und Kernkomplex der Amygdala), und auch in sympathischen Ganglien und parasympathischen Neuronen der Viszeralorgane (Braak et al., 2000). Durch diese regelmäßig im Verlauf der Erkrankung auftretende extranigrale Neurodegeneration ergeben sich Funktionseinbußen des limbischen und autonomen Systems, der Hirnrinde und zusätzliche Beeinträchtigungen der Motorik, die nicht auf eine Störung des nigrostriatalen Systems zurückzuführen sind. Der Morbus Parkinson ist daher als Multisystemerkrankung zu sehen und nicht mehr als weitgehend isolierte Erkrankung dopaminergener Neurone (Braak et al., 2000).

Die funktionellen Konsequenzen der parkinsontypischen Veränderungen werden zu einem großen Teil mit der durch die nigrale Degeneration dopaminergener Neurone bedingte Aktivitätsänderung in den Basalganglien erklärt. Die Basalganglien bestehen im engeren Sinn aus Striatum (Nucleus caudatus und Putamen), Globus pallidus internus und externus, Nucleus subthalamicus und Substantia nigra mit der Pars reticularis und der Pars compacta. Die Funktion und das Zusammenspiel der Basalganglien sind bis heute nicht hinreichend geklärt (Marsden und Obeso, 1994). Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts ist jedoch das sogenannte klassische Modell der Basalganglien eingeführt worden, mit welchem sich die motorischen

Funktionen der Basalganglien zu großen Teilen erklären lassen (Albin et al., 1995; Alexander und Crutcher, 1990). Nach diesem Modell stellt das Striatum die Eingangsstruktur der Basalganglienschleife dar, Ausgangsstrukturen sind die Substantia nigra pars reticularis und der Globus pallidus internus. Es wird innerhalb der Basalganglien ein direkter Weg, Striatum - Globus pallidus internus, von einem indirektem Weg, Striatum - Globus pallidus externus - Nucleus subthalamicus - Globus pallidus internus, unterschieden (siehe Abbildung 1 A). Nach diesem Modell befreien, vereinfacht ausgedrückt, die Bahnen des direkten Weges in ihrer Summe den Thalamus von der pallidalen Inhibition und wirken somit exzitatorisch auf den Kortex, die Bahnen des indirekten Weges wirken inhibitorisch auf den Kortex. Voraussetzung für rasche, feinabgestufte Bewegungen ist das schnelle Wechselspiel zwischen direktem (kurzem) und indirektem (langem) Weg (Braak et al., 2000; Bergman et al., 1998).

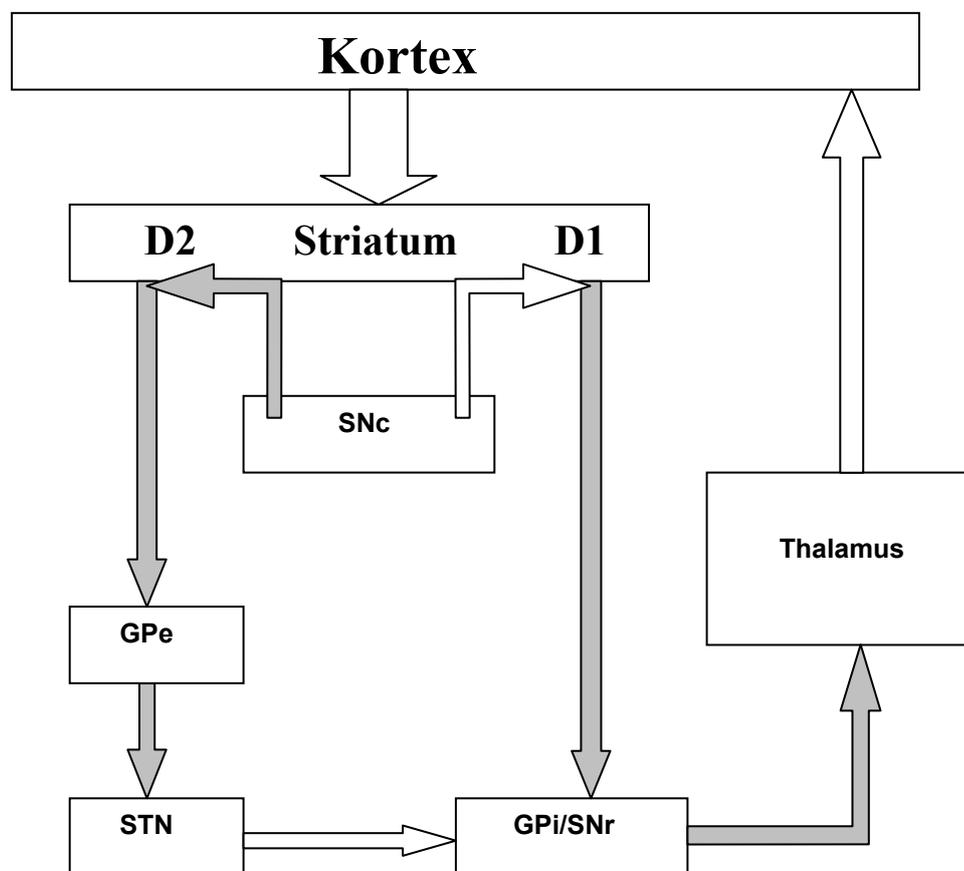
Die nigrostriatale dopaminerge Projektion inhibiert über D2-Rezeptoren den indirekten Weg und aktiviert über D1-Rezeptoren den direkten Weg. Die im Falle des Morbus Parkinson vorliegende Degeneration dopaminergener Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNc) führt zu einem Dopamin-Defizit im Striatum. Nach dem klassischen Modell der Basalganglienschleife resultiert daraus eine relatives Überwiegen des indirekten Weges. Durch die Überaktivität des Globus pallidus internus (GPi) und der Substantia nigra pars reticularis (SNr) kommt es zu einer pathologisch verstärkten Inhibition der thalamokortikalen Projektionen (siehe Abbildung 1 B). Diese verminderte Impulsabgabe vom Thalamus zum Kortex stört die Bewegungsprogramme und führt zum parkinsontypischen Symptom der Bradykinese (Alexander und Crutcher, 1990). In zahlreichen elektrophysiologischen und metabolischen Studien konnte die Richtigkeit dieser Annahme tierexperimentell und klinisch bestätigt werden (Bergman et al., 1994; Magnin et al., 2000; Mitchell et al., 1989; Wichmann und DeLong, 1993).

Die Möglichkeiten des klassischen Modells der Basalganglienschleife sind jedoch limitiert, nicht alle motorischen Effekte im Rahmen des Morbus Parkinson und seiner Behandlung sind hinlänglich erklärbar. So ist die pathophysiologische Entstehung von Tremor und Rigidität nach wie vor unbekannt.

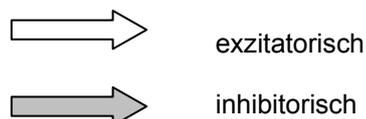
Die positive Beeinflussung L-Dopa-induzierter Dyskinesien durch Neuroablation bzw. Neuromodulation im GPi ist ebenfalls nicht mit dem klassischen Modell der Basalganglienschleife erklärbar. Wie Lozano et al. (Lozano et al., 2000) zeigen konnten, werden diese Dyskinesien bei Parkinson-Patienten von einem Abfall der

neuronalen Feuerungsrate im GPi begleitet. Dem klassischen Basalganglienmodell folgend, sollten Läsionen im GPi zu einer weiteren Zunahme der Dyskinesien führen. Dass dies nicht der Fall ist, zeigen klinische Beobachtungen, wonach es durch Ablation bzw. tiefe Hirnstimulation im GPi zu einer Besserung L-Dopa-induzierter Dyskinesien kommt (Obeso et al., 2000; Rodriguez-Oroz et al., 2005).

Abbildung 1 A

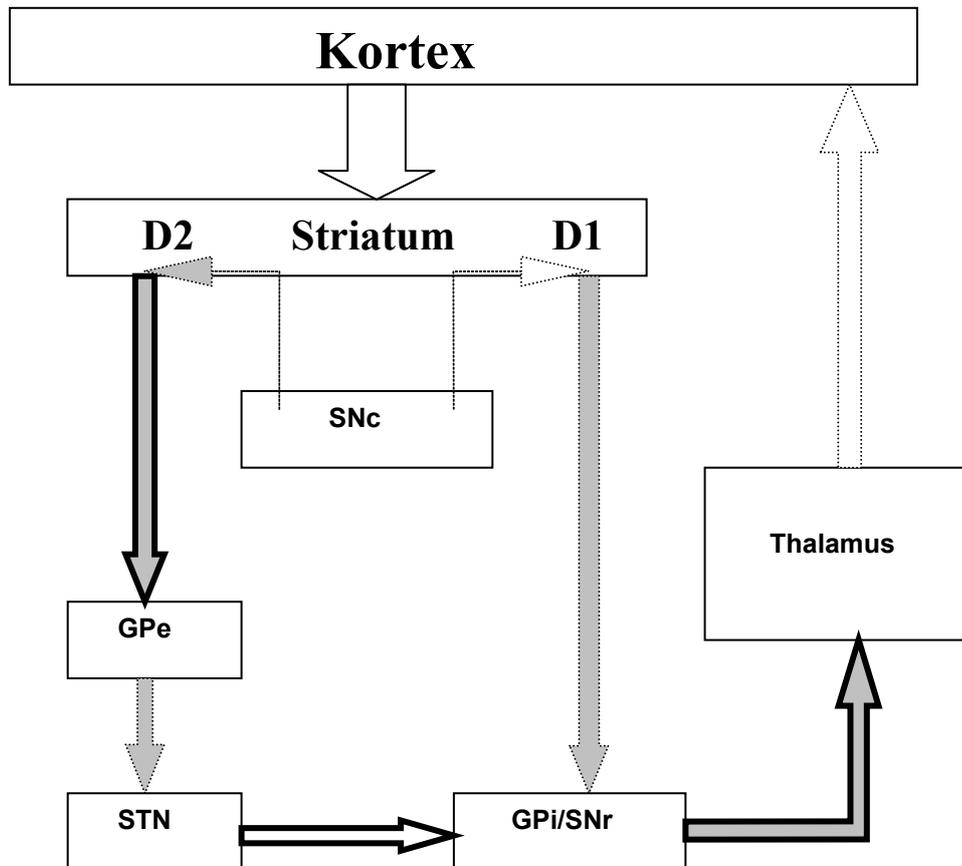


**Legende:**



**Abbildung 1 A:** Klassisches Modell der Basalganglienschleife unter physiologischen Bedingungen, modifiziert nach *Alexander & Crutcher (1990)*. Es ist der doppelte Regelkreis zwischen Eingangsstruktur (Striatum) und Ausgangsstruktur (Globus pallidus internus/Substantia nigra pars reticularis) dargestellt. Dieser besteht aus dem „direkten Weg“: Striatum – Globus pallidus internus (GPi)/Substantia nigra pars reticularis (SNr) und dem „indirekten“ Weg: Striatum – Globus pallidus externus (GPe) – Nucleus subthalamicus (STN) – GPi/SNr. Die nigrostriatale dopaminerge Projektion der Substantia nigra pars compacta (SNc) wirkt über D1- und D2-Rezeptoren modulierend auf beide Wege.

Abbildung 1 B



**Legende:**



**Abbildung 1 B:** Klassisches Modell der Basalganglienschleife unter Bedingungen des Morbus Parkinson, modifiziert nach *Alexander & Crutcher (1990)*. Die Degeneration dopaminergener Neurone der SNc führt zu einem Dopamin-Defizit im Striatum, daraus resultiert ein relatives Überwiegen des „indirekten“ Weges. Durch die Überaktivität des GPi/SNr kommt es zu einer pathologisch verstärkten Inhibition der thalamocortikalen Projektionen und in der Folge zu einer reduzierten Aktivierung des Kortex.

## 4. Therapeutische Möglichkeiten

Die therapeutischen Möglichkeiten des idiopathischen Parkinson-Syndrom lassen sich in 3 Kategorien unterteilen: präventive oder protektive Behandlung, symptomatische Behandlung, und regenerative und neurochirurgische Therapie.

### **4.1. Präventive Therapie**

Der Morbus Parkinson ist eine progressive Erkrankung, es sterben ca. 10% der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pro Jahr (Fearnley und Lees, 1991). Daher ist es von großem Interesse, diese Progression zu verlangsamen, aufzuhalten oder sogar umzukehren. Neuroprotektive Effekte sind verschiedenen Medikamenten zugeschrieben worden (z.B. Selegilin oder Tocopherol) (Shoulson, 1992). Doch für keines konnte ein definitiver Beweis der Neuroprotektion erbracht werden, so dass es zur Zeit keine Behandlungsmöglichkeit gibt, die das Voranschreiten der Erkrankung bewiesenermaßen verlangsamt (LeWitt, 1993; Rascol et al., 2002; Lang und Lozano, 1998b; Stocchi und Olanow, 2003).

### **4.2. Symptomatische Therapie**

Nach wie vor zeigt **Levodopa**, die liquorgängige Vorstufe von Dopamin, den größten therapeutischen Nutzen aller Parkinson-Medikamente. Im Behandlungsverlauf kommt es nach mehreren Jahren jedoch unvermeidlich zu späten Nebenwirkungen wie motorischen Fluktuationen (wearing-off, on-off-Phänomene) und Dyskinesien (biphasisch, peak-dose). Das Auftreten dieser Langzeitnebenwirkungen wird in erster Linie durch die Schwere der voranschreitenden Erkrankung und die Höhe der Levodopa-Dosis beeinflusst (Bezard et al., 2001; Obeso et al., 2004). Ein späterer Behandlungsbeginn mit Levodopa bedeutet jedoch keine längere Wirksamkeit oder wesentliche Verzögerung der Langzeitnebenwirkungen. Daher sollte mit der Medikation begonnen werden, sobald durch die Erkrankung eine Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt (Agid, 1998).

Auch die **Dopamin-Agonisten** wirken auf alle 3 Kardinalsymptome des Morbus Parkinson, wenn auch weniger gut als Levodopa. Die längeren Halbwertszeiten der Dopamin-Agonisten bewirken jedoch eine gleichmäßigere Stimulation der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren (Chase et al., 1994). Es wird vermutet, dass das seltenere Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien im Vergleich mit Levodopa

durch diese weniger pulsatile Stimulation der postganglionären Dopamin-Rezeptoren bedingt ist (Rinne et al., 1998; Rascol et al., 2000; Parkinson Study Group, 2000). Eine höhere Nebenwirkungsrate als Levodopa zeigen die Dopamin-Agonisten bezüglich Übelkeit, Hypotension und Psychoseinduktion.

Zu Beginn der Erkrankung kann eine Monotherapie mit Dopamin-Agonisten ausreichend sein, bei stärkerer Ausprägung der Symptome ist eine Kombination mit Levodopa erforderlich, die in noch weiter fortgeschrittenen Stadien bei Auftreten von Psychosen eventuell zugunsten einer Levodopa-Monotherapie wieder aufgegeben werden muss.

Medikamente wie Anticholinergika, Glutamatrezeptorantagonisten (Amantadin) und Hemmstoffe der Dopamin-abbauenden Enzyme zur Wirkungsverlängerung des Dopamins wie MAO-B- und COMT-Hemmer (Selegilin, Entacapon) zeigen eine nur leichte bis moderate Besserung der Parkinsonsymptome, und sind lediglich ergänzend zur dopaminergen Therapie zu sehen (Lang und Lozano, 1998b).

In den ersten Jahren der Erkrankung können die Kardinalsymptome durch die medikamentöse Therapie (Levodopa, Dopamin-Agonisten, Glutamatrezeptor-Antagonisten und Hemmstoffe der Dopamin-abbauenden Enzyme) ausreichend gut gebessert werden. Die Inzidenz von motorischen Komplikationen unter einer Levodopa-Therapie beträgt 10% pro Jahr (Marsden und Parkes, 1977). Motorische Fluktuationen treten bei ca. 50% der Patienten bereits nach 5 Behandlungsjahren auf (Sweet und McDowell, 1975), zu diesem Zeitpunkt beeinträchtigen sie die Patienten gewöhnlich 25% der Tageszeit. Unter den Patienten mit young-onset Parkinson-Syndrom treten solche Wirkungsfluktuationen häufiger und früher im Behandlungsverlauf auf (Golbe, 1991; Miyawaki et al., 1997).

Es wird angenommen, dass bei Patienten mit solchen Langzeitnebenwirkungen, die Umwandlung von Levodopa zu Dopamin auch außerhalb der dopaminergen Nervenendigungen erfolgt, so dass dieses Dopamin nicht der regulären Feedback-Kontrolle unterliegt. Darüber hinaus ist durch den progressiven Untergang präsynaptischer dopaminergischer Zellen die Wiederaufnahme von Dopamin vermindert. Dies führt, zusammen mit den mehr oder weniger kurzen Halbwertszeiten der dopaminergen Medikamente, zu einer pulsatilen Stimulation der Dopamin-Rezeptoren, welche Dyskinesien und Fluktuationen auslöst. Unterstützt wird diese Hypothese durch Studien, die zeigen konnten, dass eine kontinuierliche dopaminerge Therapie, wie z.B. intravenöse bzw. intraduodenale Levodopa-Infusion oder kontinuierliche subkutane

Apomorphin-Applikation, zu einer deutlichen Besserung von Dyskinesien und Fluktuationen bei den Patienten führt (Mouradian et al., 1988; Sage et al., 1990).

Im Spätstadium der Erkrankung gelangt die orale Kombinationstherapie an ihre Grenzen. Einige Symptome des Morbus Parkinson, wie Rigor und Tremor, lassen sich noch nach 10 Jahren gut mit Levodopa kontrollieren; während sich bezüglich des Gangbildes und des Sprechens ein deutlicher Wirkungsverlust ergibt (Jellinger, 1995). Komplizierend wirken sich die oben schon erwähnten Langzeitnebenwirkungen aus. Es kommt zusätzlich zu den schwer beherrschbaren Fluktuationen und Dyskinesien auch zu akinetischen Krisen (schwere, prolongierte Off-Phasen), denen ein Verlust der Kurz- und Langzeitwirkung von Levodopa zugrunde liegt.

Für diese Patienten, deren motorischen Probleme durch orale Medikation nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können, haben sich als therapeutische Optionen die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Applikation und stereotaktische Eingriffe etabliert.

**Apomorphin** bewirkt wie die anderen Dopamin-Agonisten eine relativ gleichmäßige Stimulation der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren und hat somit langfristig einen günstigen Einfluss auf Fluktuationen und Dyskinesien. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Apomorphin die Qualität der On- und Off-Phasen verbessert und die Dauer der Off-Zeit verkürzt (Hughes et al., 1993a), bei einem wahrscheinlich geringeren Psychoserisiko im Vergleich zu den anderen Dopamin-Agonisten.

### **4.3. Neurochirurgische Therapie**

Chirurgische Eingriffe, sowohl neuroablative (lädierende) als auch neuromodulative Verfahren wie tiefe Hirnstimulation (DBS), werden beim Morbus Parkinson im Thalamus, im Globus pallidus und im Nucleus subthalamicus durchgeführt. Ablative Verfahren zielen auf die Ausschaltung der entsprechenden Hirnstruktur durch irreversible Zerstörung ab, wohingegen neuromodulative Techniken die entsprechenden neuronalen Strukturen reversibel beeinflussen.

Der **Thalamus** als chirurgischer Zielpunkt ist heutzutage eher von untergeordnetem Interesse in der Parkinson-Therapie. Zwar kann mit einer Thalamotomie eine fast vollständige Tremorsuppression erreicht und die durch Levodopa-induzierten Dyskinesien verbessert werden, die Akinese bleibt jedoch unbeeinflusst (Narabayashi et al., 1984; Tasker et al., 1983). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bilaterale Thalamotomie bei über 20% der Patienten zu Dysarthrie,

Dysphagie oder Gleichgewichtsproblemen führt, ist diese Therapieoption aufgegeben worden (Speelman et al., 2001).

Die **tiefe Hirnstimulation (DBS)** wurde erstmals durch Benabid et al. 1987 im Nucleus ventrointermedius (VIM) des Thalamus durchgeführt (Benabid et al., 1987). Die Effekte der Stimulation sind, bei deutlich geringerer Morbidität, mit denen der bilateralen Thalamotomie vergleichbar (gute Tremorkontrolle, keine signifikante Verbesserung von Rigor, Dyskinesien und Bradykinese) (Speelman et al., 2001). So dass lädierende Eingriffe am Thalamus in der neurochirurgischen Therapie des Morbus Parkinson keine Rolle mehr spielen (Krack et al., 1999).

Die unilaterale **Pallidotomie** ist nach wie vor ein weit verbreiteter neurochirurgischer Eingriff im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung (Krack et al., 1999), insbesondere in Ländern, in denen die tiefe Hirnstimulation aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt wird. Diese Methode bewirkt eine signifikante Reduktion von Tremor, Rigor und Akinesie der kontralateralen Seite, auch Levodopa-induzierte Dyskinesien werden deutlich positiv beeinflusst (Kishore et al., 1997; Lang et al., 1997). Verbesserung axialer Symptome (Sprache, Gangbild, Freezing) sind nur kurzfristiger Natur (Lang et al., 1997). Der Versuch, diese größtenteils einseitig bzw. nur für wenige Monate anhaltenden motorischen Erfolge der unilateralen Pallidotomie durch eine bilaterale Läsion zu steigern, führte zu einem deutlich häufigeren Auftreten unerwünschter Effekte, wie zum Beispiel kognitive und bulbäre Dysfunktionen (Kumar et al., 1998b; Scott et al., 1998).

Der entscheidende Vorteil der **DBS** gegenüber lädierenden operativen Eingriffen ist die Tatsache, dass die DBS bilateral durchgeführt werden kann, ohne dass es zum häufigeren Auftreten von unerwünschten Effekten kommt. Es ist noch nicht geklärt, durch welchen Mechanismus die Effekte der tiefen Hirnstimulation zustande kommen. Theoretisch kann die DBS sowohl die Aktivität der Neurone in der Zielstruktur modulieren, als auch die der dort verlaufenden Fasern oder angrenzenden Strukturen. In tierexperimentellen Studien und intraoperativen Untersuchungen an Menschen konnten diese verschiedenen Mechanismen zwar nachgewiesen werden, eine vollständige Erklärung der Wirksamkeit der DBS steht bislang noch aus (Garcia et al., 2005; McIntyre et al., 2004). Fest steht jedoch, dass mit der bilateralen DBS die gleichen positiven Effekte bezüglich der Parkinson-Symptomatik erzielt werden können wie mit der bilateralen Läsion dieser Zielstruktur. Die Vorteile der Stimulation sind Reversibilität, geringere perioperative Morbidität, geringere Nebenwirkungen und die

Möglichkeit der patientenindividuellen Anpassung der Stimulationsparameter (Speelman et al., 2001).

Sowohl die bilaterale DBS des Globus pallidus internus (GPi) als auch des Nucleus subthalamicus (STN) führen durch Abnahme von Rigor, Tremor, Akinesie und Levodopa-induzierter Dyskinesien zu einem deutlichen Anstieg der Lebensqualität der Patienten. Bezüglich der positiven Beeinflussung motorischer Symptome im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson scheinen beide Zielpunkte gleichberechtigt (Okun und Foote, 2005). Auch wenn größere randomisierte Studien zum Vergleich der Effektivität der DBS im GPi und im STN zur Zeit noch fehlen, konnten Volkmann et al. in einer vergleichenden Studie feststellen, dass nur die DBS im STN mit einer Reduktion der benötigten Levodopa-Dosis assoziiert war (Okun und Foote, 2005; Volkmann et al., 2001).

## 5. Ziel und Grund der Kostenanalyse

Wie weiter oben schon aufgeführt, ist der Morbus Parkinson durch einen progredienten Verlauf gekennzeichnet: Nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9 Jahren sind über 80% der Patienten nicht mehr arbeitsfähig, nach 12 Jahren benötigen die meisten Patienten Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens und nach 18 Krankheitsjahren befindet sich der überwiegende Teil der Patienten im Stadium V nach Hoehn & Yahr und ist somit bettlägerig oder auf den Rollstuhl angewiesen (Dodel et al., 1997; Dodel et al., 1998; LePen et al., 1999). Es ist keine Heilung der Parkinson-Erkrankung möglich und trotz verschiedener medikamentöser und chirurgischer Behandlungsmöglichkeiten, führt sie meist zu Invalidität (Dodel et al., 1998). Der progrediente Verlauf und die hohe Prävalenz der Erkrankung lassen eine hohe sozioökonomische Belastung durch die Parkinson-Erkrankung vermuten. Doch im Gegensatz zu anderen neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie, Migräne oder Morbus Alzheimer, gibt es nur wenige Studien, die sich mit den direkten und indirekten Kosten der Parkinson-Erkrankung beschäftigt haben (Dodel et al., 1997; Spottke et al., 2005; Muller et al., 2006).

Vor dem Hintergrund kontinuierlich steigender Kosten im Gesundheitssystem ist eine ökonomische Bewertung von Erkrankungen und den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten genauso notwendig und wichtig wie die medizinische Betrachtungsweise. Ökonomische Fakten müssen in medizinische Überlegungen mit

einbezogen werden, um festzustellen, ob eine Therapie von den verfügbaren Optionen den besten Nutzen erzielt. Dies gilt besonders für neue Therapieformen, deren Anwendung weit reichende Konsequenzen hat und die initial mit einem großen finanziellen Aufwand verbunden sind, so wie die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei Parkinson-Patienten.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Kosten, die innerhalb eines Jahres vor und zwei Jahre während der Behandlung von Parkinson-Patienten mit DBS-STN entstanden, retrospektiv zu ermitteln. Wie in anderen Studien gezeigt werden konnte, stellen Krankenhausaufenthalte und medikamentöse Therapie die teuersten Komponenten in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung dar und machen zusammen ca. 90% der Gesamtkosten aus (LePen et al., 1999). Während die medikamentöse Behandlung der wichtigste Kostenfaktor bei Parkinson-Patienten ohne motorische Fluktuationen ist, verursachen bei Patienten mit Fluktuationen die Krankenhausaufenthalte mehr als die Hälfte der finanziellen Aufwendungen (LePen et al., 1999). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden in der vorliegenden Studie die Kosten anhand der Ausgaben für Krankenhausaufenthalte und Medikamentenbedarf (direkte Kosten) ermittelt. Unberücksichtigt blieben indirekte Kosten wie Verlust der Arbeitsfähigkeit oder frühzeitige Berentung.

Insgesamt kommt es mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung zu einem Anstieg der direkten Kosten (Dodel et al., 1998), so dass im Spätstadium der Parkinson-Erkrankung die medikamentöse Kombinationstherapie nicht nur an ihre therapeutischen Grenzen stößt, sondern auch ein sehr kostenintensives Therapieverfahren darstellt. Die tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus ist in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine etablierte therapeutische Option.

Die Kostenanalysen zu dieser Studie begannen vor Einführung des neuen Vergütungssystems zur Abrechnung der Krankenhausleistungen im Jahre 2003, welches die bisher abgerechneten Abteilungspflegesätze, Basispflegesätze sowie einige Fallpauschalen und Sonderentgelte komplett durch 600 - 800 Fallpauschalen (sog. DRG's - Diagnosis Related Groups) ersetzt. Vor Einführung dieses neuen Vergütungssystems wurden die Kosten der oralen Medikation oder der kontinuierlichen Apomorphintherapie in Deutschland von den Krankenkassen getragen, jedoch gab es keinen Abrechnungsmodus für die DBS. Der operative Eingriff wurde entsprechend über das Krankenhausbudget abgerechnet, ohne spezielle Fallpauschalen oder anderweitige Regelungen zur Kostenerstattung. Anträge der verschiedenen Zentren

(Charité Berlin, Hannover, Trier, Tübingen, Freiburg) auf Kostenerstattung bei unterschiedlichen Krankenkassen wurden vor Einführung der DRG mit Verweis auf die Krankenhausstagesätze abgelehnt (Meissner et al., 2001).

Es ist ein weiteres Anliegen dieser Studie, die direkten Kosten und die Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen miteinander zu vergleichen. Dazu soll die Kostenwirksamkeit (Cost Effectiveness, CE) analysiert werden. Beide Behandlungsoptionen, alleinige medikamentöse Therapie versus Elektrostimulation im STN, werden bezüglich der Kosten im Verhältnis zu den klinischen Ergebnissen verglichen und somit die effizientere der beiden Therapieoptionen ermittelt.