

Neurozentrum
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Der Levodopa-Test:
Retrospektive Analyse der Resorption, Metabolisierung und
motorischen Wirksamkeit von Levodopa bei Patienten mit
Parkinson-Syndrom**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von

Maren Ebers
aus Bremen

Hamburg 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am:

Veröffentlichung mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS)	1
1.1.1 Geschichte und Klassifikation.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathologie	2
1.1.4 Symptomatik.....	3
1.1.5 Differentialdiagnosen.....	5
1.1.6 Diagnostik.....	6
1.2 L-Dopa: Resorption, Metabolisierung und klinischer Effekt.....	7
1.3 Der L-Dopa-Test	12
2 Fragestellung.....	13
3 Material und Methoden.....	14
3.1 Testaufbau und -durchführung.....	14
3.2 Untersuchung des Plasmas	15
3.2.1 Prinzip der HPLC mit elektrochemischer Detektion.....	15
3.2.2 Probenentnahme und -aufbereitung.....	16
3.2.3 Chromatographische Bedingungen und Berechnungen.....	17
3.3 Untersuchung der motorischen Leistung	20
3.3.1 Fingertapping (FiT).....	20
3.3.2 Pro-/Supination (P/S)	20
3.3.3 Motor Score (MS).....	20
3.4 Geräte und Reagenzien.....	23
3.5 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien	25
3.6 Gliederung und Methoden der statistischen Analyse.....	26
4 Ergebnisse	28
4.1 Testverläufe und Patientenkollektiv	28
4.1.1 Testverläufe.....	28
4.1.2 Patientenkollektiv	29
4.2 L-Dopa: Resorption und Metabolisierung.....	30
4.2.1 L-Dopa.....	31
4.2.2 3-OMD.....	37
4.2.3 DOPAC.....	42

4.2.4 HVA.....	47
4.2.5 Ausreißer und Definition einer Resorptionsstörung	51
4.2.6 Nebenwirkungen	53
4.2.7 Statistischer Vergleich von Cmax, AUC, Tmax	54
4.2.8 Korrelationen zwischen Cmax, AUC, Tmax.....	55
4.2.9 Einfluss von Alter, Körpergewicht, Geschlecht.....	57
4.3 L-Dopa: Motorische Wirksamkeit	60
4.3.1 Fingertapping (FiT).....	60
4.3.2 Pro-/Supination (P/S)	62
4.3.3 Motor Score (MS).....	64
4.3.4 Dyskinesien.....	65
4.3.5 Responder und Non-Responder.....	66
4.4 Responseverhalten und periphere L-Dopa-Konzentrationen	67
4.4.1 Vergleich von Cmax, AUC und den Verläufen von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern.....	67
4.4.2 Korrelationen zwischen der motorischen Wirksamkeit und den peripheren L-Dopa-Konzentrationen	70
4.5 Responseverhalten und Diagnose	71
4.5.1 Vergleich des Responseverhaltens von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (iPS) und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (Non-iPS).....	73
4.6 Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests	78
5 Diskussion	79
5.1 Testverläufe und Patientenkollektiv	79
5.2 L-Dopa: Resorption und Metabolisierung.....	80
5.2.1 L-Dopa.....	80
5.2.2 3-OMD.....	82
5.2.3 DOPAC.....	83
5.2.4 HVA.....	84
5.2.5 Ausreißer und Resorptionsstörungen.....	85
5.2.6 Einfluss des Alters, Körpergewichts und Geschlechts.....	85
5.2.7 Periphere Nebenwirkungen und Dyskinesien.....	87
5.3 L-Dopa: Motorische Wirksamkeit	88
5.3.1 Responseverhalten und periphere L-Dopa-Konzentrationen.....	88

5.3.2 Responseverhalten und Diagnose	90
6 Zusammenfassung	96
7 Literaturverzeichnis	98
8 Anhang	113
9 Lebenslauf	140
10 Danksagung	141
11 Erklärung	142

Meiner Mutter gewidmet

1 Einleitung

„Das Ansprechen auf Levodopa (L-Dopa) gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für eine idiopathische Parkinson-Erkrankung. Dies kann durch optimale Einstellung auf L-Dopa innerhalb weniger Tage oder durch den L-Dopa-Test geprüft werden. Er kann zur Frühdiagnose und in jedem Stadium der Erkrankung indiziert sein, wenn unklare oder atypische Symptome auftreten.“(123).

1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS)

1.1.1 Geschichte und Klassifikation

James Parkinson, ein englischer Arzt, Apotheker, Geologe und Paläontologe, fasste 1817 in seinem *Essay on the shaking palsy* (127) erstmals die Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese zu einem einheitlichen Krankheitsbild, dem später nach ihm benannten Morbus Parkinson zusammen. Ätiologisch unterschieden werden heute unter dem Begriff des Parkinson-Syndroms das idiopathische, das symptomatische, und das atypische Parkinson-Syndrom, wobei das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS) mit einem Anteil von etwa 75% (123) auch als Parkinson-Erkrankung bzw. Morbus Parkinson bezeichnet und differentialdiagnostisch von den beiden anderen Formen abgegrenzt wird.

1.1.2 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die bevorzugt im höheren Lebensalter auftritt. Seine Prävalenz beträgt in Deutschland 100-200/100.000 Einwohner, bei den über 65-jährigen 1.800/100.000 (123). Zu einem großen Teil manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, Männer und Frauen sind, je nach Literaturquelle, gleich häufig (58, 135) bzw. Männer etwas häufiger betroffen (96, 129).

1.1.3 Pathologie

Die wesentliche pathologische Veränderung bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom ist der Untergang dopaminerger Neurone in der pars compacta der Substantia nigra mit Betonung im ventrolateralen Areal (49), dessen Neurone vor allem zum Putamen projizieren. Die Substantia nigra mit ihren beiden Anteilen, der pars compacta und der pars reticularis, gehört neben dem Corpus striatum (bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen), dem Globus pallidus (internus und externus) und dem Nucleus subthalamicus zu den Basalganglien, deren intakter Regelkreis die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen gewährleistet. Afferente Zuflüsse bekommen die Basalganglien als Teil des extrapyramidalmotorischen Systems vor allem vom prämotorischen Kortex mit dem sie über eine Rückkopplungsschleife über den Thalamus (Kortex-Basalganglien-Thalamus-Kortex) auch efferent verbunden sind. Durch den Dopaminmangel und dem damit einhergehenden relativen Überwiegen der Aktivität der Neurotransmitter Acetylcholin und Glutamat kommt es zu einem Überwiegen hemmender thalamo-kortikaler Projektionen, die die Ursache für die verschiedenen motorischen Symptome, insbesondere für die akinetisch-rigide Komponente des iPS sind. Die Schwelle bis zum Auftreten dieser Symptome liegt bei einem Untergang von etwa 60% der dopaminerger nigralen Zellen (42, 86, 97), weshalb davon auszugehen ist, dass die Erkrankung subklinisch weit vor dem Auftreten erster Symptome beginnt. Darüber hinaus findet Neurodegeneration zu einem gewissen Anteil auch innerhalb anderer Neurotransmittersysteme statt, wie in den Raphekernen (Serotonin), dem Locus coeruleus (Noradrenalin), Nucleus basalis Meynert (Acetylcholin) oder dem frontalen Kortex und Hippocampus (GABA), die das Auftreten vieler nicht-motorischer Symptome erklären können (14, 15, 68, 69). Als weiteres charakteristisches, jedoch nicht pathognomonisches Zeichen finden sich in der Substantia nigra, aber auch anderen Hirnregionen als Zeichen neuronaler Degeneration sogenannte Lewy-Körperchen, eosinophile, zytoplasmatische Einschlusskörper.

1.1.4 Symptomatik

Das voll ausgebildete idiopathische Parkinson-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Kardinalsymptome Brady- bzw. Akinese, Tremor, Rigor, und die Störung posturaler (gleichgewichtsregulierender) Reflexe. Typisch ist eine Seitenbetonung der Symptome. Weiterhin charakteristisch sind ein kleinschrittiges, vornübergebeugtes Gangbild, eine zunehmende Verkleinerung des Schriftbildes, eine leise monotone Sprache sowie die Verarmung von Gestik und Mimik. Der Tremor ist phänotypisch ein Ruhetremor, oft auch zusätzlich ein weniger ausgeprägter Haltetremor. Darüber hinaus finden sich häufig nicht-motorische Störungen wie vegetative (z. B. Miktions- und Magenentleerungsstörungen), sensorische (z. B. Störungen des olfaktorischen Systems und des Farbenkontrastsehens) und neuropsychiatrische Symptome (z. B. kognitive Störungen und Depressionen).

Motorische Symptome	Tremor Rigor Akinese Störung posturaler Reflexe
Vegetative Symptome	Orthostatische Dysregulation Gastroparese Obstipation Seborrhoe Störungen der Thermoregulation, Miktions-, Sexualfunktion
Neuropsychiatrische Symptome	Kognitive Störungen Halluzination Demenz Depression Psychose
Sensorische Symptome	Schmerzen Dysästhesien Störungen des olfaktorischen Systems Störungen des Farbenkontrastsehens

Tabelle 1: Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Das iPS beginnt schleichend, wobei seine Frühsymptome oft unspezifisch sind und nichtmotorische Symptome den motorischen vorausgehen können. Die Krankheit kann sich somit primär in Form einer Antriebsminderung, Depression, Hemmung des Bewegungsstarts, eines Muskelschmerzes oder einer Beeinträchtigung der Feinmotorik manifestieren. Während Störungen im Farbenkontrastsehen oder olfaktorische Störungen schon im Frühstadium der Erkrankung nachweisbar sein können, treten vegetative und kognitive Störungen meist erst später im Verlauf hinzu (135, 94).

Von der UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank wurden folgende Kriterien für das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms erstellt (48):

1) Ein Parkinson-Syndrom liegt vor bei Vorhanden sein von:

- Bradykinese (Akinese) und mindestens einem der folgenden Symptome:
- Rigor
- Ruhetremor (4-6 Hz)
- Posturale Instabilität

2) Diagnose stützende Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom sind:

- Einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- Progredienter Verlauf
- Persistierende Asymmetrie der Symptome
- Gutes Ansprechen auf L-Dopa
- L-Dopa induzierte Dyskinesien
- Positiver L-Dopa-Effekt über 5 Jahre
- Krankheitsverlauf über 10 Jahre

1.1.5 Differentialdiagnosen

Aufgrund ähnlicher Symptomatik sind von dem iPS differentialdiagnostisch eine Reihe anderer Erkrankungen abzugrenzen (59, 80). Dies sind vor allem die symptomatischen (sekundären) und die atypischen Parkinson-Syndrome. Beispiele für die symptomatischen Parkinson-Syndrome, bei denen es als Folge einer anderen Erkrankung mit nachweisbarer Ursache zu einem dem idiopathischen Parkinson-Syndrom ähnlichen Bild kommt, sind die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie oder der Normaldruckhydrozephalus mit Betonung der Symptomatik auf die unteren Extremitäten („lower body parkinsonism“). Auch Medikamente (z. B. Neuroleptika) können durch antidopaminerge Effekte die nigrostriatale Dopaminprojektion beeinträchtigen und so zu einem symptomatischen Parkinson-Syndrom führen. Die atypischen Parkinson-Syndrome sind neurodegenerative Erkrankungen mit Beeinträchtigungen der Basalganglienfunktionen, die jedoch über die typische Klinik des Parkinson-Syndroms hinausgehende Symptome aufweisen (z. B. Multisystematrophie, Corticobasalganglionäre Degeneration, Progressive supranukleäre Blickparese). Weitere Differentialdiagnosen können in Einzelfällen der Morbus Alzheimer oder der Essentielle Tremor sein, s. Tabelle 2.

Symptomatische Parkinson-Syndrome	Normaldruckhydrozephalus (NPH) Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) Cerebrale Raumforderungen Posttraumatisch Entzündliche Veränderungen Medikamente Toxine Metabolische Störungen
Atypische Parkinson-Syndrome	Multisystematrophie (MSA) Corticobasalganglionäre Degeneration (CBD) Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) Lewy-Body-Demenz (LBD) Spinocerebelläre Atrophie (SCA)
Andere Differentialdiagnosen	Dementielle Erkrankungen Essentieller Tremor (ET)

Tabelle 2: Differentialdiagnosen des idiopathischen Parkinson-Syndroms

1.1.6 Diagnostik

Das iPS kann wegen der vielfältigen und im Frühstadium oft unspezifischen Symptome schwer diagnostizierbar sein (47, 78, 134). So werden nicht-motorische Beschwerden vom Patienten zwar oft frühzeitig wahrgenommen, jedoch häufig erst bei späterem Auftreten der Kardinalsymptome adäquat eingeordnet und behandelt. Histopathologische post-mortem Untersuchungen zeigten, dass nur 76% der klinisch gestellten Diagnosen korrekt waren (64). Da für das iPS derzeit keine spezifischen Marker existieren (genetisch, neuroradiologisch oder biochemisch), basiert die Diagnose in erster Linie auf der Anamnese und der körperlich-neurologischen Untersuchung. Der Ausprägungsgrad der Erkrankung kann dabei anhand spezieller Rating Skalen, die sich auf unterschiedliche Krankheitsaspekte beziehen [z. B. Skala nach Hoehn und Yahr, Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS)], erfasst werden. Bildgebende Verfahren wie CT oder MRT können den Ausschluss häufiger Differentialdiagnosen (z. B. Subkortikale arteriosklerotische

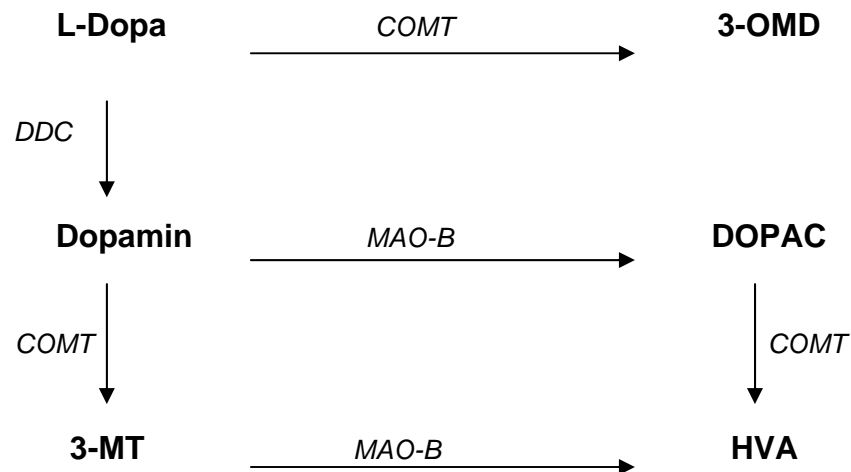
Enzephalopathie, Normaldruckhydrozephalus, frontale Raumforderung oder ein fortgeschrittenes Stadium der Multisystematrophie bzw. Progressiven supranukleären Blickparese) unterstützen. Mit Hilfe funktionell bildgebender Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) lässt sich mit verschiedenen Radionuklidtracern die Integrität des dopaminergen Systems prä- (Dopamintransporter / z. B. FP-CIT-SPECT) und postsynaptisch (dopaminerge Rezeptoren / z. B. IBZM-SPECT) darstellen. Sie sollen vor allem der Frühdiagnostik, differentialdiagnostischen Abklärung atypischer Parkinson-Syndrome und objektiven Beurteilung der Krankheitsprogression dienen (2, 15, 17). Die Verfahren, insbesondere die PET, sind jedoch relativ aufwendig. Verschiedene apparative Messverfahren (z. B. Motorische Leistungsserie, Fingertapping) können ebenfalls zu einer objektiven Bewertung motorischer bzw. nicht motorischer Störungen beitragen (78, 109, 126). Der L-Dopa-Test stellt als spezieller pharmakologischer Test ein schnelles und kostengünstiges Verfahren dar, um zu prüfen, ob ein Symptom L-Dopa sensitiv und somit auf eine Störung des dopaminergen Systems zurückzuführen ist. Aufgrund der besseren Verträglichkeit wird der L-Dopa-Test meist bei annähernd gleicher Sensitivität und Spezifität dem ebenfalls anwendbaren Apomorphin-Test, bei dem ein Dopaminagonist verabreicht wird, vorgezogen (62, 110, 151).

1.2 L-Dopa: Resorption, Metabolisierung und klinischer Effekt

Die Wirksamkeit von L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenyl-Alanin) auf die Symptomatik der Parkinson Erkrankung wurde erstmals 1961 von Hornykiewicz und Birkmayer (13) beschrieben und bildete damit die Grundlage für den auch heute noch wichtigsten Pfeiler der medikamentösen Therapie (75, 77). Das Prinzip der L-Dopa-Therapie ist die Substitution des verminderten Dopamingehalts im Striatum. Da Dopamin nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, wird L-Dopa, eine Vorstufe des Dopamins, gegeben, die nach Überwinden der Blut-Hirn-Schranke von präsynaptischen Nervenendigungen aufgenommen und zu Dopamin decarboxyliert wird. Dort wird es gespeichert, ähnlich dem natürlichen Dopamin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und an postsynaptischen D1-D5 Rezeptoren wirksam,

wobei die D1, D2 und D3 Rezeptoren die höchste Relevanz haben. Der Transport L-Dopas über biologische Membranen erfolgt über ein aktives, sättigbares System für aromatische und verzweigt-kettige (neutrale) Aminosäuren, dem sogenannten LNAA-System (30, 125, 159).

Allein verabreicht unterliegt L-Dopa, welches vorwiegend im proximalen Dünndarm resorbiert wird, einer ausgeprägten, peripheren Metabolisierung. Es existieren zwei Hauptwege der Metabolisierung von L-Dopa, die Decarboxylierung und die O-Methylierung, sowie zwei Nebenwege, die Transaminierung und die Oxidation (111). Ein Hauptweg ist die O-Methylierung Levodopas (etwa 10%) über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu dem Metaboliten 3-O-Methyldopa (3-OMD), der Anteil der ebenfalls gebildeten Paraform 4-O-Methyldopa (4-OMD) ist dabei zu vernachlässigen (66). Über den zweiten Hauptweg werden über 70% L-Dopas von der Dopa-Decarboxylase (DDC) zu Dopamin decarboxyliert (111). Das entstandene Dopamin wird über die Monoaminoxidase-B (MAO-B) zu Dihydroxyphenylacetat (DOPAC) abgebaut, welches trotz eines Alternativweges über 3-Methoxytyramin (3-MT) den Hauptmetaboliten von Dopamin darstellt (161). Im Anschluss wird DOPAC über die COMT zum Endprodukt Homovanillinsäure (HVA) verstoffwechselt. Die zentrale Metabolisierung L-Dopas erfolgt analog. Um den peripheren Abbau von L-Dopa zu Dopamin und die daraus resultierenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel oder die orthostatische Hypotension zu reduzieren, wird L-Dopa in Kombination mit peripheren Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren (Benserazid oder Carbidopa) gegeben, deren Wirkung 1967 von Birkmayer und Menasti (14) entdeckt wurde. Die Bioverfügbarkeit von L-Dopa konnte so von 1% auf 10% gesteigert werden was eine Dosisreduktion um etwa 75% ermöglichte (92). Besonders die Akinese und der Rigor, in geringerem Ausmaß auch der Tremor, und viele weitere Symptome, wie etwa kognitive Störungen, werden von L-Dopa positiv beeinflusst (12, 72).



L-Dopa:	L-3,4-Dihydroxyphenyl-Alanin
3-OMD:	3-O-Methyldopa
3-MT:	3-Methoxythyramin
MAO-B:	Monoaminoxidase-B
COMT:	Catechol-O-Methyltransferase
DOPAC:	Dihydroxyphenylelessigsäure
HVA:	Homovanillinsäure
DDC:	Dopa-Decarboxylase

Abbildung 1: Die Hauptwege der Metabolisierung von L-Dopa

Die Zusammenhänge zwischen Dosis, peripheren Plasmaspiegeln und klinischer (zentraler) Wirksamkeit von L-Dopa sind vor allem bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom frühzeitig untersucht worden und zeigten trotz großer interindividueller Unterschiede überwiegend positive Korrelationen (12, 118, 10, 146). Als einflussnehmende Faktoren gelten die Erkrankungsdauer, der damit einhergehende Schweregrad der Erkrankung und die Behandlungsdauer mit L-Dopa-Präparaten (28, 115, 155, 156).

Durch die chronische Medikamentenexposition und fortschreitende neuronale Degeneration kommt es nach einigen Jahren L-Dopa-Therapie zu Wirkungsverlust und -schwankungen. Die Fähigkeit, das exogen zugeführte L-Dopa zentral in Dopamin umzuwandeln, zu speichern und gleichmäßig

freizusetzen, nimmt ab (84). Ebenso reduziert sich die endogene Dopaminsynthese. Es werden immer höhere Dosen L-Dopa erforderlich, damit die Schwelle zum Erreichen eines motorischen Effekts überschritten wird (sog. motorische Schwellendosis, s. Abbildung 2). L-Dopa muss in immer kürzeren Abständen eingenommen werden, die Effizienz von L-Dopa wird zunehmend vom Plasmaspiegel abhängig (22, 132). Nach ca. 5-jähriger L-Dopa-Monotherapie leiden über die Hälfte der Parkinson-Patienten unter dem „L-Dopa-Langzeitsyndrom“ mit motorischen Fluktuationen (z. B. Dyskinesien, on-off Phänomenen, wearing-off etc.) und zu einem relevanten Anteil an psychiatrischen Komplikationen (z. B. Halluzinationen) (130).

Aufgrund der Zusammenhänge zwischen peripheren L-Dopa-Konzentrationen und klinischer Wirkung können auch Veränderungen der Resorption oder Metabolisierung die klinische Wirkung L-Dopas beeinträchtigen. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien des iPS zeigen Erkrankte als Zeichen vegetativer Störungen eine verlängerte Magenentleerungszeit (51), was dazu führt, dass L-Dopa einerseits verzögert und zum anderen vermindert resorbiert wird, da es zu einem Teil bereits durch Enzyme der gastralen Mucosa metabolisiert wird (99, 141). Die mit der Einnahme von L-Dopa gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt ebenso zu einer verzögerten Resorption (9, 27). Neutrale Aminosäuren proteinreicher Nahrung konkurrieren zudem im Dünndarm und an der Blut-Hirn-Schranke mit L-Dopa um den gleichen Transportmechanismus und können so die Aufnahme L-Dopas herabsetzen (30, 125, 159). Auch geschlechts-, gewichts-, und altersabhängige Unterschiede in der Pharmakokinetik L-Dopas und damit verbundener klinischer Wirkung sind beobachtet worden (4, 38, 95).

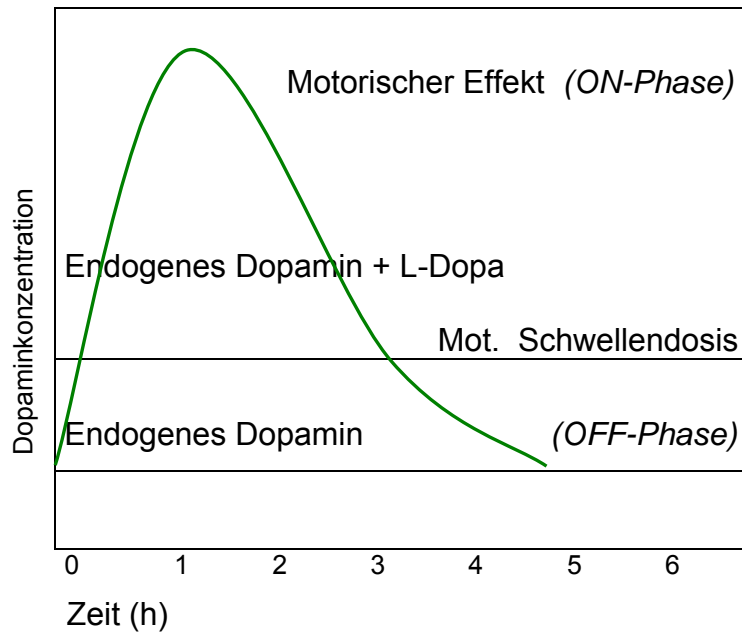


Abbildung 2: Modell zur Erklärung der L-Dopa-Plasmakonzentrationen unter L-Dopa-Therapie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

Untersuchungen zur peripheren Metabolisierung von L-Dopa im Rahmen klinischer Studien beschränkten sich in entsprechenden Arbeiten meist auf den Metaboliten 3-OMD (10, 20, 53, 90). In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass hohe Konzentrationen von 3-OMD aufgrund kompetitiver Hemmung des Transportmechanismus den Übertritt von L-Dopa über die Blut-Hirn-Schranke hemmen und somit Wirkungsfluktuationen verursachen können (45). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass unter therapeutischen Konditionen die hierfür erforderlichen Spiegel nicht erreicht werden (52, 114). Während DOPAC und insbesondere HVA bereits frühzeitig im Liquor als Marker für die Synthese und Verstoffwechslung von Dopamin untersucht wurden (6, 10, 12) und hier eine weitgehende Übereinstimmung der Konzentrationsbeziehungen vorliegt (6), ist über ihre periphere Pharmakokinetik relativ wenig bekannt.

1.3 Der L-Dopa-Test

Mit dem L-Dopa-Test als bestätigendes diagnostisches Kriterium für ein iPS wird untersucht, ob ein Symptom L-Dopa sensitiv ist und daher auf die nigrostriatale Funktionsstörung zurückgeht. Prinzip des Tests ist die orale Gabe einer definierten Dosis L-Dopa mit vorheriger und anschließender Untersuchung der motorischen Leistungsfähigkeit. Bei Vorliegen eines iPS kann so eine deutliche klinische Besserung erreicht (131) und die Ansprechbarkeit auf eine dopaminerge Therapie getestet werden (62, 101). Da die Wirksamkeit L-Dopas auf einem zentralen dopaminergen Defizit beruht, können auch die Symptome anderer neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. der Multisystematrophie oder Lewy-Body-Demenz) auf L-Dopa ansprechen (62). Dieser Effekt ist meist jedoch schwächer ausgeprägt, und in der Regel kürzer andauernd (123,133), was für differentialdiagnostische Überlegungen relevant ist. Der L-Dopa-Test ist in seiner Sensitivität und Spezifität als diagnostisch bestätigendes Kriterium für ein iPS bzw. für das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie bereits mehrfach untersucht worden (31, 62, 101, 110, 145, 151). Es zeigten sich jedoch große Unterschiede innerhalb der Studien bezüglich der Zeitpunkte, Art und Anzahl der motorischen Untersuchungen, der zugrunde gelegten Schwellenwerte als Kriterium für ein motorisches Ansprechen auf L-Dopa und der Auswahl der Patientenkollektive. Eine gleichzeitige Untersuchung der peripheren L-Dopa-Konzentrationen, die aufgrund ihrer Kopplung an die klinische Wirksamkeit für eine korrekte Interpretation des Tests wichtig erscheint, wurde in keiner der Studien vorgenommen.

2 Fragestellung

Der am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführte L-Dopa-Test umfasst die simultane Bestimmung der Plasmaspiegel von L-Dopa und seiner Metabolite 3-OMD, DOPAC und HVA sowie der klinischen Wirksamkeit L-Dopas anhand drei verschiedener motorischer Untersuchungsverfahren vor und nach der Gabe einer definierten L-Dopa-Dosis. Ziel dieser Arbeit war es, anhand der Daten der L-Dopa-Tests bei einem bislang mit L-Dopa unbehandelten, neurologischen Patientenkollektiv mit Parkinson-Symptomatik und primär unbekannter Diagnose

- i) Die periphere Pharmakokinetik von L-Dopa und seiner Metaboliten anhand verschiedener Dosierungen unter Einbeziehung einflussnehmender Parameter wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht zu untersuchen
- ii) Die motorische Wirksamkeit in Abhängigkeit von der peripheren Plasmakonzentration L-Dopas zu untersuchen
- iii) Die motorische Wirksamkeit in Abhängigkeit von der abschließend gestellten Diagnose (idiopathisches Parkinson-Syndrom oder andere neurologische Erkrankung) zu untersuchen
- iv) Die Qualität dieses Tests bezüglich seines methodischen Aufbaus sowie seiner Sensitivität und Spezifität als bestätigendes, diagnostisches Kriterium für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom zu überprüfen

3 Material und Methoden

3.1 Testaufbau und -durchführung

Die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten L-Dopa-Tests bestanden aus der Analyse der Plasmaspiegel von L-Dopa und seiner Metabolite 3-OMD, DOPAC, HVA und der Untersuchung der motorischen Wirksamkeit von L-Dopa anhand drei verschiedener motorischer Tests: Dem Fingertapping (FIT), der Pro- und Supination (P/S) der Hand, sowie dem Motor Score (MS) (siehe 3.3). Durchgeführt wurden die erforderlichen Blutentnahmen und motorischen Untersuchungen von geschulten, unabhängigen Untersuchern (meist durch eine/einen medizinisch technische/n Assistentin/en des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf), die keine Kenntnis über den Krankheitsverlauf oder die Verdachtsdiagnose hatten.

Um eine korrekte und vergleichbare Interpretation des Tests zu gewährleisten, wurde dieser morgens am nüchternen Patienten durchgeführt. Medikamente, die die Resorption und Verstoffwechslung von L-Dopa oder die motorische Leistungsfähigkeit und somit die Aussagefähigkeit des Tests beeinflussen (z. B. weitere Parkinsonmedikamente, Neuroleptika), wurden spätestens 12 h vor Testbeginn abgesetzt. Zur Vorbeugung dopaminerger Nebenwirkungen erhielten alle Patienten am Vortag 3x20 mg des peripher wirksamen Dopaminantagonisten Domperidon (Motilium®).

Nach einer initialen Blutentnahme und motorischen Untersuchung des Patienten erfolgte die orale Gabe eines L-Dopa-Präparates. Im Anschluss wurde der Patient über einen maximalen Zeitraum von 2,5 h bis zu zehn Mal untersucht, wobei ein Untersuchungszyklus aus einer Blutentnahme und den oben genannten drei motorischen Tests bestand. Die Zeitintervalle der Untersuchungszyklen nach der Gabe des L-Dopa-Präparates betragen 10–20–30–40–50–60–75–90–120–150 Minuten. Die Untersuchungsergebnisse wurden protokolliert und neurologisch befundet. Ein vollständiges, sechsseitiges Testprotokoll (s. Abbildung 32 im Anhang) enthielt hierbei folgende Angaben:

- S. 1: Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten, Fragestellung des Tests, Dauer der Parkinson-Symptomatik, Zeitpunkt und Dosis der verabreichten L-Dopa-Präparate, Einnahme dopaminagonistischer Medikamente und anderer Medikamente
- S. 2: (Verdachts-) Diagnose, Felder zur Aufzeichnung der Ergebnisse der motorischen Untersuchungen und Plasmaspiegel von L-Dopa und 3-OMD im Verlauf, Testbeurteilung durch einen Neurologen
- S. 3: Zeitpunkt der Einnahme, Art und Dosis des L-Dopa-Präparates, Zeitpunkte der Blutentnahmen mit entsprechenden Plasmaspiegeln von L-Dopa und Metaboliten
- S. 4-6: Zeitpunkte mit entsprechenden Ergebnissen des Fingertappings, der Pro-/Supination und des Motor Scores, Besonderheiten bezüglich des Patienten oder des Testverlaufs, Nahrungsaufnahme vor oder während des Tests

3.2 Untersuchung des Plasmas

Die Untersuchung des Plasmas auf L-Dopa, 3-OMD, DOPAC und HVA erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Im Rahmen einer Promotionsarbeit war es 1990 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gelungen, mit diesem Verfahren in einem Messschritt simultan die Konzentrationen von L-Dopa, 3-OMD, DOPAC und HVA zu messen (5). Diese Messungen werden seitdem routinemäßig durchgeführt.

3.2.1 Prinzip der HPLC mit elektrochemischer Detektion

Die HPLC ist ein Verfahren der Säulen-Flüssigkeitschromatographie, um ein Stoffgemisch von einer oder mehreren Substanzen zu trennen bzw. zu reinigen. Die Probenflüssigkeit wird dabei in einer flüssigen Phase (Eluent) unter hohem

Druck über eine stationäre Phase (Trennsäule) transportiert. Verschiedene Trennmechanismen, hauptsächlich die Adsorptions- und Verteilungschromatographie finden in der HPLC Anwendung. Bei der hier verwendeten Adsorptionschromatographie liegt das Trennprinzip in dem Polaritätsunterschied an der Phasengrenze zwischen stationärer (polarer) und mobiler (apolarer) Phase. Entsprechend ihren Eigenschaften wie Polarität und Molekulargewicht und damit unterschiedlich starken Wechselwirkungen mit der Oberfläche der stationären Phase ist die Verweildauer der Substanzen der flüssigen Phase an der stationären Phase unterschiedlich lang. Dadurch werden die einzelnen Komponenten des Stoffgemischs unterschiedlich schnell durch die Säule transportiert, in mehrere Fraktionen aufgeteilt und so quantitativ wie qualitativ mit Hilfe elektrochemischer Detektion (ECD) bestimmbar gemacht.

Das Verfahren der ECD beruht auf einem zwischen einer Referenzelektrode und einer Arbeitselektrode angelegten Spannungspotential, mit dem Substanzen in einer Messzelle oxidiert oder reduziert werden, was ihre Leitfähigkeit ändert. Das Ausmaß der Leitfähigkeitsänderung hängt ab von der Anzahl der oxidierten oder reduzierten Moleküle und ist somit abhängig von der Konzentration einer Substanz. Der dadurch fließende Strom kann von einem Messgerät erfasst, elektrisch verstärkt und als chromatographisches Signal aufgezeichnet werden.

3.2.2 Probenentnahme und -aufbereitung

Die Blutentnahmen erfolgten, nach Legen eines peripheren venösen Zugangs, jeweils in ein mit Stabilisierungsreagenz beschichtetes, geschlossenes Probenentnahme-System für Plasmakatecholamine (Fa Sartorius, Heidelberg). Zur Durchmischung von Blut und Stabilisierungsreagenz wurde das Entnahmeröhrchen über Kopf geschwenkt und anschließend für die verbleibende Zeit der Testdurchführung auf Eis gelegt. Nach jeder Blutentnahme erfolgte eine Spülung des peripheren venösen Zugangs mit NaCl, die Blutröhrchen wurden der Reihenfolge entsprechend nummeriert. Nach Abschluss des Tests wurden die Proben für 10 Minuten bei 600 g zentrifugiert (Laborfuge A, Fa Heraeus-Christ, Hanau) und 500 µl des Überstandes in ein Reagiergefäß (Fa Sarstedt, Nürmbrecht) abpipettiert, zu dem jeweils 100 µl

des internen Standards Dihydroxybenzylamin (DHBA, 100 ng/ml) und 400 µl HCL (0,1N) gegeben und dann für einige Sekunden über dem Vortex (Vortex Reax 1R, Fa Heidolph, Schwabach) gemischt wurde. Die anschließende Reinigung der Proben von Molekülen mit einem Molekulargewicht größer als 20.000 Dalton erfolgte durch Zentrifugalultrafiltration in einem speziellen System (Centrisart I-Röhrchen, Fa Recipe Chemicals, München). In diesem wurden die Proben bei 4 °C für insgesamt 10 Minuten, zunächst 2 Minuten bei 2500 U/min, dann für weitere 8 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert (Zentrifuge 302 K, Fa Sigma Laborzentrifugen, Osterode). Vom Ultrafiltrat wurden 50 µl abpipettiert, sofort weiterverarbeitet oder bei –70 °C in Microtubes (Fa Sarstedt, Nürnbrecht) eingefroren. Die Weiterverarbeitung erfolgte nach Aufwärmen der Proben auf Zimmertemperatur und anschließendem Mischen über dem Vortex.

3.2.3 Chromatographische Bedingungen und Berechnungen

3.2.3.1 Durchführung der HPLC

Bedingungen

HPLC-Pumpe:	constaMetric-Pumpe mit kontinuierlichem Fluß und Pulsationsdämpfung, Flussrate 0,45 ml/min
HPLC-Säule:	ODS 2 Spherisorb (250 x 4,6 mm) mit Vorsäule (25 x 4,6 mm), gefüllt mit Octadecyl (C18)-Partikeln, Säulentemperatur 30 °C
ECD-Detektion:	Oxidationspotential + 720 mV, Empfindlichkeitsbereich 50 nA
Eluent:	pH 3,02

Das Eluent (mobile Phase) wurde hergestellt aus 10,5 g Zitronensäure-Monohydrat, 17,8 g Di-Natriumhydrogenphosphatdihydrat, 185 mg EDTA, 351 mg Octansulfonsäure ad 1 l Aqua dest. plus 25 µl Triethylamin, 5,6 ml Methansulfonsäure, 110 ml Methanol, justiert auf einen pH von 3,02. Die Zugabe der Ionenpaarreagenzien Methansulfon- und Octansulfonsäure sowie

der organischen Zusätze EDTA, Triethylamin und Methanol diente der Unterdrückung unerwünschter Wechselwirkungen von Ionen der mobilen mit der stationären Phase mit folgender verbesserter Auswertbarkeit der Chromatogramme.

HPLC- Separation und Detektion

Das Eluent wurde durch Entgasen mit Helium sauerstofffrei gemacht und über einen 0,45 µm Milipore-Filter in das System gepumpt (Pumpe: Fa LDC Analytical, Riviera Beach, USA; Pulsationsdämpfer: LP-21, Scientific Systems, State College, USA). Die Elution fand unter isokratischen Bedingungen (konstanter Fließmittelzusammensetzung) und einer Flussrate von 0,45 ml/min statt. Die Proben wurden mit der Injektionsspritze (Fa Hamilton, Bonaduz, Schweiz) auf die Injektionsschleife (Fa Rheodyne, Rhonert Park, USA) gegeben und von dort durch Umschalten der Anschlüsse auf die Säule (Spherisorb II ODS, 250 x 4,6 mm, Vorsäule 25 x 4,6 mm, beide gefüllt mit Octadecyl C18 Partikeln, Porengröße 5 µm, Fa Bischoff, Leonberg) transportiert. Das Injektionsvolumen lag bei 20 µl. Für die elektrochemische Detektion wurde ein 641 VA-Detektor mit Glas-Carbon Elektrode und einer Ag/AgCL Bezugselektrode und die elektrochemische Detektorzelle 656 (Fa Metrohm, Herisau, Schweiz) verwendet. Das eingestellte Oxidationspotential war +720 mV, der Empfindlichkeitsbereich 50 nA.

Externe Vergleichstandards

Als externer Vergleichsstandard wurde alle 20 Messungen zur Kalibration 20 µl einer Standardlösung, bestehend aus 100 ng/ml L-Dopa, 500 ng/ml 3-OMD, 30 ng/ml DOPAC, 50 ng/ml HVA und 100 ng/ml DHBA eingesetzt.

Detektionsgrenzen

Minimale Detektionsgrenzen waren für L-Dopa 3 ng/ml, für 3-OMD 10 ng/ml, für DOPAC 1 ng/ml und für HVA 2 ng/ml. Da die Proben verdünnt werden konnten, waren maximale Detektionsgrenzen nicht vorhanden.

3.2.3.2 Berechnungen

Die Chromatogrammaufzeichnung und Berechnung der Plasmakonzentrationen von L-Dopa, 3-OMD, DOPAC und HVA erfolgte durch den ChromJetintegrator (Spectra-Physics, San Jose, USA). Berechnet wurden die jeweiligen Konzentrationen durch einen Vergleich der integrierten Flächenwerte der zu bestimmenden Substanzen und des internen Standards, und Multiplikation mit einem vorher durch Kalibrierungsschritte gefundenen Referenzfaktor für jede Substanz.

$$K_x = K_i \times RF_x \times AUC_x / AUC_i$$

K_x = Konzentration der zu bestimmenden Substanz

K_i = Konzentration des internen Standards

RF_x = Referenzfaktor der zu bestimmenden Substanz

AUC_x = Integrierter Flächenwert der zu bestimmenden Substanz

AUC_i = Integrierter Flächenwert des internen Standards

3.3 Untersuchung der motorischen Leistung

3.3.1 Fingertapping (FiT)

Zur Untersuchung des Fingertappings, mit dem sich die Geschwindigkeit und Genauigkeit zielgerichteter Willkürbewegungen der Hand erfassen lässt, wurde ein elektronisches Zähl- und Speichergerät für die mikroskopische Auswertung von Differentialblutbildern (Fa Hecht KG, Sondheim) verwendet. Die Patienten wurden dabei aufgefordert, mit ihrem Zeigefinger innerhalb von 20 Sekunden so häufig wie möglich eine bestimmte Zähltaste zu berühren, die erreichten Kontakte wurden vom Gerät registriert. Ausgewählt wurde bei Seitendifferenz der Symptome die jeweils stärker betroffene Hand. Fanden pro Untersuchungszeitpunkt zwei Durchläufe statt, wurde der jeweils höhere Wert in die Auswertung einbezogen.

3.3.2 Pro-/Supination (P/S)

Bei der Untersuchung der Pro-/Supination des Armes, einem Verfahren zur Beurteilung schnell alternierender Bewegungen (Diadochokinese), wurde die Anzahl der Wendebewegungen in horizontaler Stellung des Armes innerhalb von 20 Sekunden durch den Untersucher gezählt. Ausgewählt wurde bei Seitendifferenz der Symptome ebenfalls die jeweils stärker betroffene Seite, bei zwei Untersuchungsdurchläufen pro Messzeitpunkt wurde der jeweils höhere Wert in die Auswertung einbezogen.

3.3.3 Motor Score (MS)

Der Motor Score stellt eine im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für den L-Dopa-Test entwickelte, schnell durchführbare Untersuchungsbatterie verschiedener motorischer Teilaspekte mit weitgehender Übereinstimmung mit dem III. Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-Skala) dar.

Er besteht aus 11 Items, die jeweils mit einer Punktzahl (0=normal bis 4=stärkste Ausprägung) durch den Untersucher bewertet werden. Die Punkte der Items werden pro Untersuchungszeitpunkt zusammengerechnet (Range 0-44). Ohne Punktwert hinzugezogen wird pro Untersuchungszeitpunkt das Vorhandensein von Dyskinesien (keine, mittelgradig oder stark ausgeprägt). Die UPDRS, eine multidimensionale Fremdbeurteilungsskala die 1987 von Fahn (41) entwickelt wurde, hat sich international für die Beurteilung der klinischen Beeinträchtigung von Parkinson-Patienten durchgesetzt. Sie gilt als Skala mit guter Reliabilität und Validität (103, 136, 138, 150) und besteht aus 4 Subskalen mit insgesamt 42 Items (s. Tabelle 3), die Subskala UPDRS III entspricht dabei den Items 18-31. Die Art der Bewertung dieser Items entspricht der des Motor Scores.

Subskala	Schwerpunkt	Items
UPDRS I	Mentale Funktionen, Verhalten, Stimmung	1 - 4
UPDRS II	Aktivitäten des täglichen Lebens	5 - 17
UPDRS III	Motorik	18 - 31
UPDRS IV	Therapiebedingte und andere Komplikationen	32 - 42

Tabelle 3: UPDRS-Skala

Bei dem Vergleich des III. Teils der UPDRS-Skala mit dem Motor Score ergeben sich für die Items 20-22 (Ruhetremor, Bewegungstremor und Rigidität) Unterschiede im Hinblick auf die differenzierte Lokalisation der Symptome. Im Motor Score erfolgte zur Vereinfachung und schnelleren Durchführbarkeit der Testdurchläufe die Untersuchung dieser Symptome unter Einbeziehung aller genannten Körperregionen, wobei hier die jeweils stärkste Ausprägung bewertet wurde. Item 23 wird durch das Fingertapping, Item 25 durch die Pro-/Supination ersetzt.

UPDRS III		Motor Score	
Nummer	Item	Nummer	Item
18	Sprechen	1	Sprache
19	Gesichtsausdruck	2	Gesichtsausdruck
20 a	Ruhetremor Gesicht	3	Ruhetremor
20 b	Ruhetremor rechter/linker Arm		
20 c	Ruhetremor rechtes/linkes Bein		
21	Bewegungstremor oder Haltetremor der Hände rechts/links	4	Aktions- oder Haltetremor
22 a	Rigidität Nacken	5	Steifigkeit
22 b	Rigidität obere Extremitäten rechts/links		
22 c	Rigidität untere Extremitäten rechts/links		
23	Fingertaps rechts/links		
24	Handbewegungen rechts/links		
25	Schnelle alternierende Bewegungen der Hände rechts/links		
26	Beinbeweglichkeit	6	Beinbeweglichkeit
27	Vom Stuhl aufstehen	7	Aufstehen vom Stuhl
28	Haltung	8	Stand
29	Gangbild	9	Gang
30	Standfestigkeit	10	Standstabilität
31	Körper-Bradykinesie und -Hypokinesie	11	Körperminderbewegungen

Tabelle 4: Vergleich der Skalen UPDRS III und Motor Score

3.4 Geräte und Reagenzien

Geräte

Blutbild-Differenziergeräte Counter 345:	Hecht KG, Sondheim
Elektrochemische Detektorzelle 656:	Metrohm, Herisau, Schweiz
Elektrochemischer Detektor 641 VA:	Metrohm, Herisau, Schweiz
HPLC-Injektionsschleife :	Rheodyne, Rhonert Park, USA
HPLC-Injektionsspritze :	Hamilton, Bonaduz, Schweiz
HPLC-Pumpe constaMetric 3200 Bio:	LDC Analytical, Riviera Beach, USA
HPLC-Pumpen Pulsationsdämpfer LP-21:	Scientific Systems, State College, USA
HPLC-Säule Spherisorb ODS 2:	Bischoff, Leonberg
Integrator ChromJet:	Spectra-Physics, San Jose, USA
Vortex Reax 1 R:	Heidolph, Schwabach
Zentrifuge Laborfuge A:	Heraeus-Christ, Hanau
Zentrifuge Sigma 302 K:	Sigma Laborzentrifugen, Osterode

Hilfsmittel und Einmalartikel

Braunülen	B. Braun, Melsungen
Centrisart I- Filtersystem	Sartorius, Göttingen
ClinRep Probe-Entnahmesystem für Plasmakatecholamine	Recipe Chemicals, München
Eppendorf-Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Microtubes	Sarstedt, Nürmbrecht
NaCl:	B. Braun, Melsungen
ReagiergefäÙe	Sarstedt, Nürmbrecht

Reagenzien

Helium:	Hausapotheke
Aqua dest.:	Hausapotheke
HCL:	Hausapotheke
Zitronensäure-Monohydrat:	Merck, Darmstadt
Di-Natriumhydrogenphosphatdihydrat:	Merck, Darmstadt
EDTA:	Serva, Heidelberg
Octansulfonsäure:	Serva, Heidelberg
Triethylamin:	Merck, Darmstadt
Methansulfonsäure:	Merck, Darmstadt
Methanol:	Mallinckrodt Baker, Deventer, Niederlande
L-Dopa:	Sigma, St. Louis, USA
DOPAC:	Sigma, St. Louis, USA
3-OMD:	Sigma, St. Louis, USA
HVA:	Sigma, St. Louis, USA
DHBA:	Sigma, St. Louis, USA

3.5 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien

Einbezogen wurden die Daten aller L-Dopa-Tests, die von Januar 2000 bis Dezember 2003 bei neurologischen Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurden. Die Patienten für diese Studie wurden nach den Testprotokollen anhand folgender Kriterien ausgewählt:

- i) Testanforderung bei Verdacht auf ein idiopathisches Parkinson-Syndrom bzw. zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Parkinson-Symptomatik unklarer Genese
- ii) Der Patient hat bislang keine L-Dopa- oder andere dopaminerge Therapie erhalten
- iii) Der Patient hat innerhalb von 12 h vor dem Test keine Medikamente eingenommen, die die Verstoffwechslung von L-Dopa oder die motorische Leistungsfähigkeit beeinträchtigen (z. B. Parkinsonmedikamente, Neuroleptika)
- iv) Der Patient hat während der Testdurchführung keine zusätzliche L-Dopa-Medikation oder eine von den Standarddosierungen abweichende Testdosis erhalten

Die für diese Arbeit benötigten Daten, die nicht aus den Testprotokollen hervorgingen, wurden vor der statistischen Auswertung aus den Patientenakten entnommen. Dies betraf die Parameter Körpergewicht sowie den Hoehn und Yahr Status (s. Tabelle 5), der auf der Grundlage des neurologischen Untersuchungsbefundes bei Aufnahme der Patienten festgelegt wurde.

Stadium	Symptome
I	Einseitige Manifestation
II	Beidseitige Manifestation
III	Klinisch erste Zeichen gestörter Haltereфлекse, anamnestisch Gleichgewichtsstörungen, Stürze
IV	Voll ausgebildete Symptomatik, schwere Behinderung
V	Bettlägrig oder Rollstuhlpflichtig

Tabelle 5: Skala von Hoehn und Yahr

3.6 Gliederung und Methoden der statistischen Analyse

Im ersten Teil wurde, unterteilt in die Gruppen der verschiedenen Testmedikationen ohne Kenntnis der Diagnose, die Pharmakokinetik von L-Dopa und seinen Metaboliten untersucht. Für die Auswertung der Plasmakonzentrationen von L-Dopa und seiner Metaboliten wurde zusätzlich der Einfluss von Alter, Geschlecht und Körpergewicht untersucht. Im zweiten Teil wurden die Ergebnisse der motorischen Tests ausgewertet. Dabei wurde deren Abhängigkeit von den peripheren L-Dopa-Konzentrationen und abschließend von den Diagnosen untersucht, die nach Abschluss des Klinikaufenthaltes aus den Arztberichten der Patientenakten entnommen wurden.

Da die Werte normalverteilt waren, wurden zur Auswertung der Ergebnisse parametrische Verfahren verwendet. Die statistische Signifikanz wurde durch den p-Wert festgelegt, wobei das übliche Signifikanzniveau $\leq 0,05$ angewendet wurde. Die Bewertung der Gleichheit zweier voneinander unabhängiger Gruppen erfolgte mit Hilfe des Student-t-Tests, bei mehr als zwei Gruppen mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Für den Vergleich nominaler Merkmale zwischen den Gruppen wurde die Chi-Quadrat-Statistik verwendet. Zur Untersuchung von Korrelationen zwischen einzelnen Werten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman verwendet. Die Beschreibung der Verteilung der Daten erfolgte anhand folgender statistischer

Größen: Mittelwert (MW), Standardabweichung (\pm SA), Standardfehler (\pm SEM), Median (MED), Minimum (MIN), Maximum (MAX), Range (MIN-MAX).

4 Ergebnisse

4.1 Testverläufe und Patientenkollektiv

Insgesamt 181 L-Dopa-Tests wurden von Januar 2000 bis Dezember 2003 an neurologischen Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Neun Patienten wurden doppelt und ein Patient dreifach untersucht. Berücksichtigt wurde jeweils der erste Test (n=170). Von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden wegen bereits gesicherter Diagnose n=51 Patienten, bereits erhaltener L-Dopa-Therapie n=57 oder abweichender Testdosis bzw. Zusatzmedikation während des Tests n=26. Aufgrund von Überschneidungen der oben genannten Ausschlusskriterien waren hiervon insgesamt 73 Patienten betroffen.

4.1.1 Testverläufe

Bei den verbleibenden 97 Patienten zeigte sich eine große Inhomogenität der Messzeitpunkte in den Testverläufen (s. Tabelle 34 im Anhang). Um eine Vergleichbarkeit innerhalb eines großen Patientenkollektivs zu erreichen, wurden nicht alle im Protokoll vorgesehenen Messzeitpunkte berücksichtigt, sondern die Zeitpunkte 0-30-60-90 Minuten ausgewählt und für die Zeitpunkte 30-60-90 Minuten eine Gliederung in Intervalle von ± 10 Minuten vorgenommen. Dies führte zu einer weiteren Reduktion der Patientenzahl auf n=80, da 17 Patienten nicht in allen oben genannten Zeitintervallen untersucht wurden. Lagen bei einem Patienten zwei Untersuchungen in einem der oben beschriebenen Intervalle vor, wurde der Untersuchungszeitpunkt gewählt, der dem idealen am nächsten war. Für die einzelnen Zeitpunkte der Blutentnahmen sowie der motorischen Untersuchungen wurden zum Teil der gleiche Zeitpunkt, zum Teil unterschiedliche Zeitpunkte dokumentiert. Die daraus resultierenden statistischen Kennwerte für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte sind in Tabelle 35 im Anhang dokumentiert.

Die Patienten erhielten als Testmedikation Madopar[®]-Präparate, die L-Dopa und den peripheren Decarboxylase-Inhibitor Benserazid im Verhältnis 4:1 enthielten. Verabreicht wurden die Dosen 100/25 mg und 200/50 mg jeweils in

der T- und der wasserlöslichen, nach Angaben des Herstellers (143) schneller resorbierbaren LT-Form.

Da die T- und die LT-Formen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften (143) besitzen, erfolgte eine Einteilung in folgende vier Gruppen:

Gruppe A:	Dosis 100/25 mg T	n= 47
Gruppe A-LT:	Dosis 100/25 mg LT	n= 6
Gruppe B:	Dosis 200/50 mg T	n=14
Gruppe B-LT:	Dosis 200/50 mg LT	n=13

Zwischen den Gruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte der exakten Untersuchungszeitpunkte der Blutentnahmen bzw. der motorischen Untersuchungen in den einzelnen Messintervallen, s. Tabelle 36 im Anhang.

4.1.2 Patientenkollektiv

An der folgenden Untersuchung nahmen insgesamt 43 Männer und 37 Frauen im Alter von 28 bis 91 Jahren teil. Die Erkrankungsdauer der Patienten lag im Bereich von 1 bis 588 Monaten, der Schweregrad der Erkrankung im Bereich von 1 bis 4 auf der Skala von Hoehn und Yahr, das Körpergewicht von 43 bis 100 Kilogramm. Eine Übersicht über die Kenndaten der einzelnen Gruppen gibt Tabelle 6. Um Unterschiede in den Testergebnissen zwischen den Gruppen aufgrund möglicher einflussnehmender Parameter wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Schweregrad der Erkrankung und Körpergewicht auszuschließen, erfolgte ein Vergleich dieser Parameter zwischen den Gruppen. Für den Vergleich des Schweregrades der Erkrankung zwischen den Gruppen wurden die Stadien nach Hoehn und Yahr (HY) in zwei Gruppen zusammengefasst (Gruppe 1: HY 1-2,5, Gruppe 2: HY 3-4).

Es zeigten sich zwischen den Gruppen A, A-LT, B und B-LT keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses ($p=0,22^{**}$), des Alters ($p=0,27^{*}$), der Erkrankungsdauer ($p=0,4^{*}$), des Schweregrades der Erkrankung ($p=0,14^{**}$) oder des Körpergewichts ($p=0,23^{*}$). * = einfaktorielle ANOVA, ** = Chi-Quadrat-Test

Gruppe	Geschlecht (m / w)	Alter (Jahre)	Dauer der Erkrankung (Monate)	Schwere- grad der Erkrankung (HY)	Körper- gewicht (Kg)
100/25 T (Gr.A) n=	22 / 25	47	46	40	44
MW		65,49	33,13	2,4	72,59
MED		67	24	2,25	73,5
SA		12,43	38,82	0,98	12,4
MIN		28	1	1	43
MAX		91	180	4	95
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	3 / 3	6	6	6	5
MW		74,17	43	3,25	69,6
MED		75	27	3,25	70
SA		11,07	56,97	0,76	14,98
MIN		55	6	2	48
MAX		87	156	4	84
200/50 T (Gr.B) n=	11 / 3	14	13	13	13
MW		68,14	54,77	2,73	80,08
MED		69,5	30	3	83
SA		8,77	64,68	0,88	13,86
MIN		48	6	1	50
MAX		80	240	4	100
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	7 / 6	13	13	12	12
MW		69	72,15	2,75	75,75
MED		72	24	2,5	77,5
SA		6,795	156,2	1,01	10,58
MIN		52	4	1,5	55
MAX		76	588	4	86

Tabelle 6: Übersicht über die Kenndaten der einzelnen Gruppen

4.2 L-Dopa: Resorption und Metabolisierung

Zunächst wurde für alle Parameter eine Verlaufsdarstellung der Plasmakonzentrationen vorgenommen sowie die maximale Konzentration (C_{max}), der Zeitpunkt der maximalen Konzentration (T_{max}) und die Area under the curve (AUC) bestimmt. C_{max} und T_{max} wurden direkt aus den Messwerten entnommen, die AUC für die jeweiligen Plasmakonzentrationen wurde nach der Trapezregel berechnet. Für die Berechnung der AUC wurden die jeweils ideellen Messwerte innerhalb der Zeitintervalle verwendet (d.h. Minute 30 für das Zeitintervall von 20-40 Minuten, Minute 60 für das Zeitintervall von 50-70 Minuten und Minute 90 für das Zeitintervall von 80-100 Minuten). Da bei einzelnen Patienten Werte aufgrund von Messfehlern fehlten, wurden diese in die jeweiligen Bestimmungen von C_{max}, T_{max} und AUC nicht einbezogen. Der Vergleich von C_{max}, T_{max} und AUC erfolgte für C_{max} und AUC mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), der Vergleich zweier Gruppen mit dem

Student-t-Test. Der Vergleich von T_{max} wurde aufgrund der Intervalleinteilung mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die Untersuchung des Einflusses von Alter und Körpergewicht auf die Plasmawerte von C_{max} und AUC innerhalb einer Dosisgruppe wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für T_{max}, aufgrund der Intervalleinteilung, nach Spearman verwendet. Der Einfluss des Geschlechts auf die Plasmawerte wurde jeweils durch einen Geschlechtervergleich der Werte innerhalb einer Dosisgruppe mit Hilfe des Student-t-Tests untersucht.

4.2.1 L-Dopa

L-Dopa-Konzentrationen im Verlauf

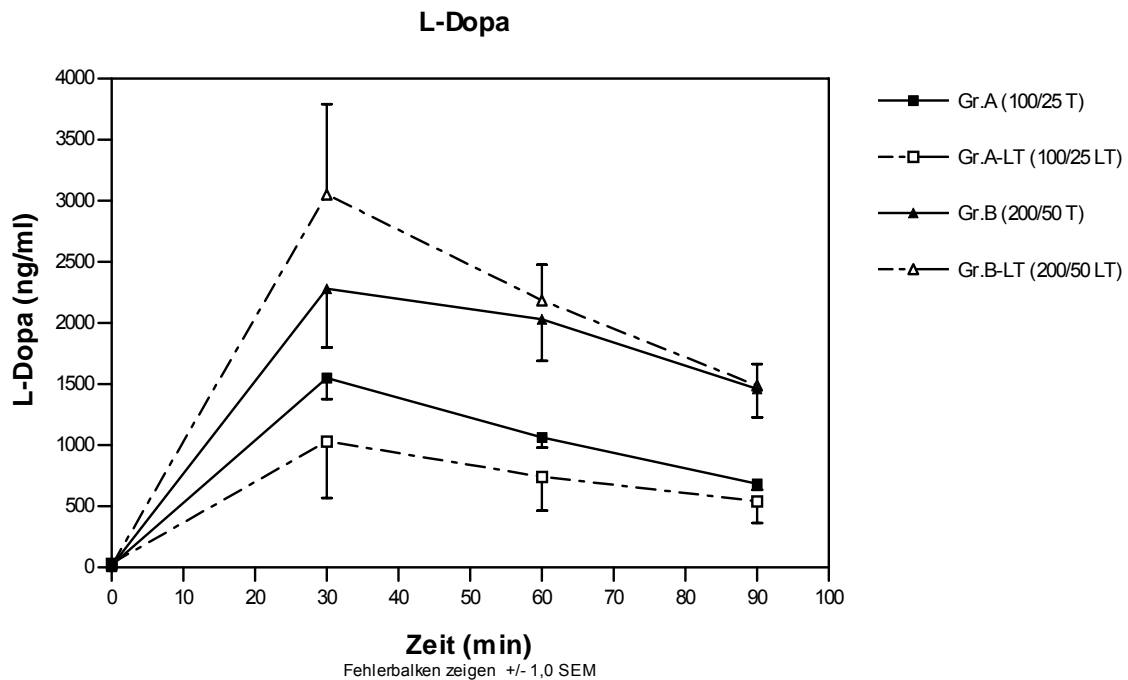


Abbildung 3: L-Dopa-Konzentrationen im Verlauf

Es zeigte sich im Verlauf der Mittelwerte bei allen Dosisgruppen zunächst ein Anstieg ab Minute 0 mit Maxima zwischen Minute 20 und 40. Anschließend kam es in allen Gruppen zu einem gleichmäßigen Abfall der Werte. Die Patientengruppen B und B-LT mit der Dosis 200/50 mg T bzw. LT zeigten gegenüber den Gruppen A und A-LT mit den 100/25 mg-Dosierungen zu allen Messzeitpunkten deutlich höhere Werte. Während für die Gruppe B-LT im Vergleich zur Gruppe B ein steilerer Anstieg und im Mittel höhere Messwerte zu

beobachten waren, war dies bei dem Vergleich zwischen den Gruppen A und A-LT nicht erkennbar, das Gegenteil war der Fall. In beiden Gruppen (A/A-LT bzw. B/B-LT) kam es im Verlauf jedoch zu einer Angleichung der Konzentrationsunterschiede.

Gruppe	Zeit (Min)			
	0	20-40	50-70	80-100
100/25 T (Gr.A) n=	46	46	46	46
MW	18,99	1552,68	1063,77	684,48
SEM	5,52	175,32	82,03	48,77
MED	4,95	1336,5	989,5	615,5
SA	37,44	1189,09	556,35	330,78
MIN	0	109	100,4	132,2
MAX	203	6204,6	2522	1789
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	5	5	5
MW	31,4	1032,06	742	542,3
SEM	24,6	462,5	275,01	178,2
MED	0	704	680	538,5
SA	55	1034,17	615,94	398,47
MIN	0	79,3	161	193
MAX	127	2290	1722	1163
200/50 T (Gr.B) n=	14	14	14	14
MW	12,84	2281,54	2031,97	1461,45
SEM	5,93	480,76	341,05	232,25
MED	0	2042	1549,5	1192,5
SA	22,17	1798,8536	1276,11	868,99
MIN	0	278	812	504
MAX	56,6	6749	4593	3047
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	12	13	13	13
MW	10,91	3050	2183,69	1489,15
SEM	4,78	740,5	295,27	176,89
MED	3,7	3084	1952	1343
SA	16,54	2669,91	1064,59	637,8
MIN	0	336	925	657
MAX	50	10754	4766	3267

Tabelle 7: L-Dopa-Konzentrationen im Verlauf

Cmax, AUC, Tmax

Cmax: Das Cmax lag für die Gruppe A im Mittel bei 1765,74 ng/ml (\pm 1505 SA), für A-LT bei 1165,6 ng/ml (\pm 704 SA), für B bei 2550,52 ng/ml (\pm 2417,55 SA), für B-LT bei 2760,67 ng/ml (\pm 1112,41 SA). Das niedrigste Cmax lag mit 194 ng/ml in der Gruppe A-LT, das höchste Cmax mit 6749 ng/ml in der Gruppe B-LT. Alle Gruppen zeigten, als Zeichen interindividueller Unterschiede, eine breite Streuung der Werte, sichtbar an der großen Standardabweichung vom jeweiligen Mittelwert, s. Abbildung 4.

AUC: Die Mittelwerte der AUC betragen für die Gruppen A und A-LT 89045,51 min*ng/ml (\pm 48948,88 SA), bzw. 61827,3 min*ng/ml (\pm 51612,91 SA), für die Gruppen B und B-LT 151527,11 min*ng/ml (\pm 99183,02 SA) bzw. 151601,13 min*ng/ml (\pm 56538,69 SA). Auch hier zeigten alle Gruppen eine breite Streuung der Werte, mit einem den Mittelwerten von Cmax entsprechenden deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen A/A-LT und B/B-LT, s. Abbildung 5.

Tmax: Das Tmax wurde für die Gruppen A, A-LT und B-LT zwischen 20 und 100 Minuten bestimmt mit dem prozentual häufigsten Tmax zwischen Minute 20 und 40 (A: 69,6%, A-LT: 60%, B-LT: 69,2%). Für die Gruppe B wurde das Tmax zwischen 20 und 70 Minuten bestimmt, zu jeweils 50% zwischen Minute 20 und 40 bzw. 50 und 70. Entsprechend der Verlaufsbeobachtung in Abbildung 3 ließ sich im Vergleich der T zu den LT-Formen lediglich für die Gruppen B/B-LT ein Unterschied erkennen. In der Gruppe B lag das Tmax zu 50%, in der Gruppe B-LT zu 69,2% zwischen 20 und 40 Minuten. Die Gruppen A und B-LT hatten eine annähernd gleiche prozentuale Verteilung, s. Abbildung 6.

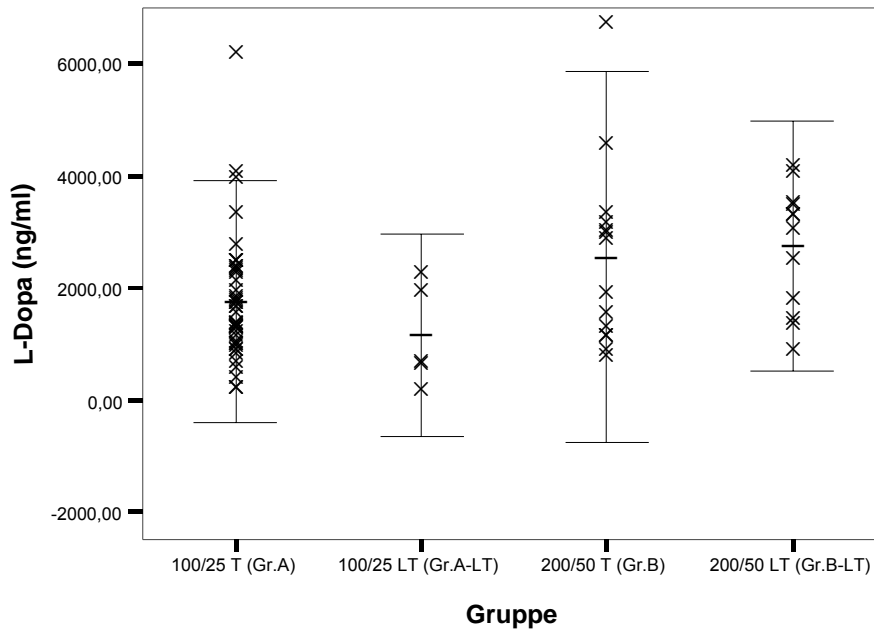
Gruppe		Cmax (ng/ml)	AUC (0-90) (min*ng/ml)
100/25 T (Gr.A)	n=	46	46
MW		1765,74	89045,51
MED		1505	87765
SA		1085,3	48948,88
MIN		237,7	13621,5
MAX		6204,6	278377,5
100/25 LT (Gr.A-LT)	n=	5	5
MW		1165,6	61827,3
MED		704	32950
SA		906,67	51612,91
MIN		194	11550
MAX		2290	128355
200/50 T (Gr.B)	n=	14	14
MW		2550,52	151527,11
MED		2417,55	140190
SA		1657,85	99183,02
MIN		812	40380
MAX		6749	374640
200/50 LT (Gr.B-LT)	n=	12	12
MW		2760,67	151601,13
MED		3198	158280,0
SA		1112,41	56538,69
MIN		925	68227,5
MAX		4203	229680

Tabelle 8: Cmax und AUC von L-Dopa

Gruppe		Tmax (min)					
		Gesamt	0	20-40	50-70	80-100	Range
100/25 T (Gr.A)	n=	46	0	32	11	2	20 - 100
Anteil in %			0%	69,6%	23,9%	6,5%	
100/25 LT (Gr.A-LT)	n=	5	0	3	1	1	20 - 100
Anteil in %			0%	60%	20%	20%	
200/50 T (Gr.B)	n=	14	0	7	7	0	20 - 70
Anteil in %			0%	50%	50%	0%	
200/50 LT (Gr.B-LT)	n=	12	0	9	3	1	20 - 100
Anteil in %			0%	69,2%	23,1%	7,7%	

Tabelle 9: Tmax von L-Dopa

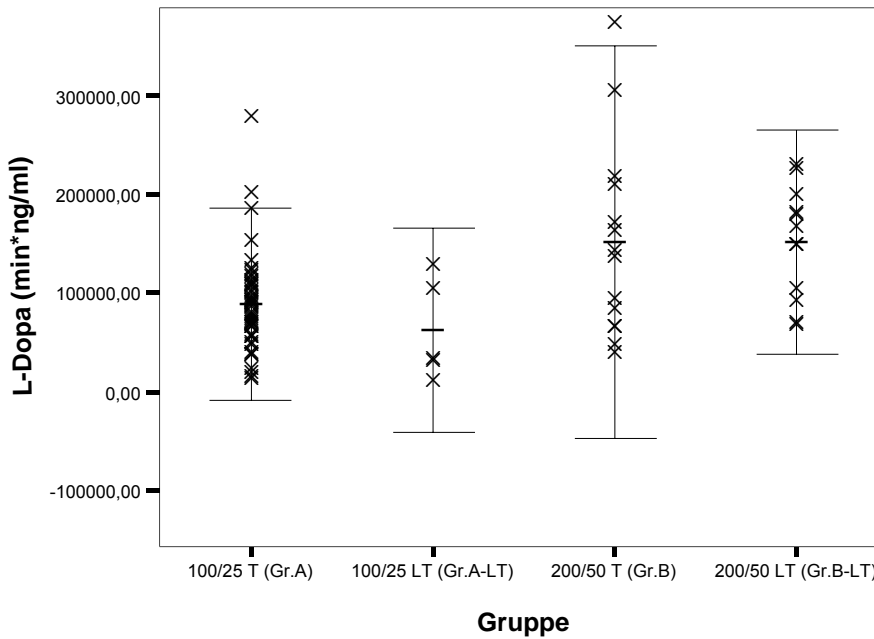
L-Dopa: Cmax



Fehlerbalken zeigen Mittelwert +/- 2,0 Standardabweichungen

Abbildung 4: Cmax von L-Dopa

L-Dopa: AUC (0-90)



Fehlerbalken zeigen Mittelwert +/- 2,0 Standardabweichungen

Abbildung 5: AUC von L-Dopa

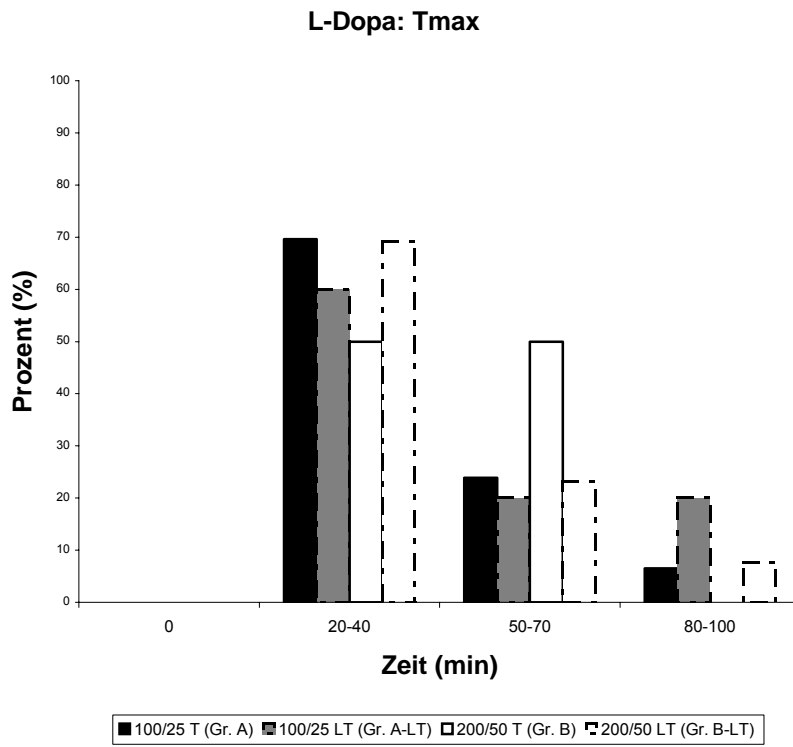


Abbildung 6: Tmax von L-Dopa

4.2.2 3-OMD

3-OMD-Konzentrationen im Verlauf

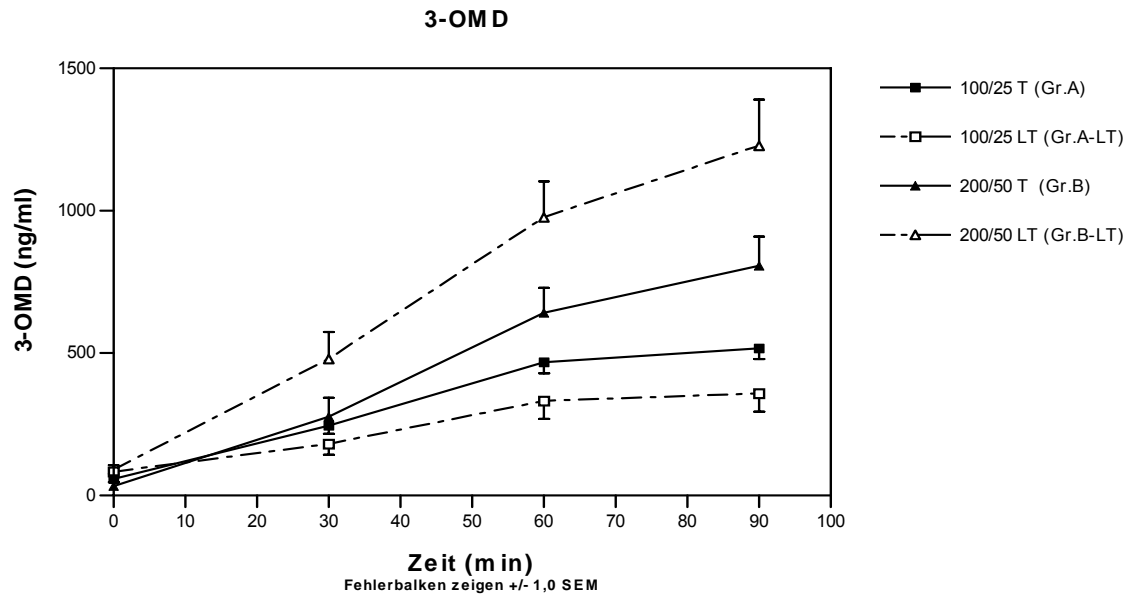


Abbildung 7: 3-OMD-Konzentrationen im Verlauf

Bei allen Dosisgruppen zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Werte im Verlauf. Dieser wurde in den letzten beiden Messzeitpunkten flacher bei insgesamt niedrigeren Konzentrationen für die Gruppen A und A-LT im Vergleich zu den Gruppen B und B-LT mit den höheren Dosierungen, die im Verhältnis ähnlich zu den Verlaufswerten von L-Dopa waren. Auffällig waren die deutlich höheren Werte für die Gruppe B-LT im Vergleich zu der Gruppe B.

Gruppe	Zeit (min)			
	0	20-40	50-70	80-100
100/25 T (Gr.A) n=	45	45	45	45
MW	58,06	245,55	468,744	517,43
SEM	9,24	28,88	39,49	37,74
MED	35	227	445	486
SA	62,01	193,73	264,91	253,16
MIN	0	22	35,8	103,9
MAX	263,2	740,1	1180,1	1308,5
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	5	5	5
MW	83,72	180,2	331,4	358,34
SEM	36,56	36,94	62,03	63,76
MED	93	205	272	269
SA	81,75	82,61	138,71	142,57
MIN	0	79	182	243,7
MAX	207	288	485	538
200/50 T (Gr.B) n=	13	14	14	14
MW	33,54	277,48	641,74	806,71
SEM	9,94	65,23	88,16	102,31
MED	24,1	184	657,5	827
SA	35,84	244,09	329,86	382,8
MIN	0	31,8	11,5	172
MAX	117	806	1108,7	1440
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	13	13	13	12
MW	90,75	478,84	977,46	1228,42
SEM	16,02	95,17	125,5	169,33
MED	88	394	938	1200,5
SA	57,77	343,13	452,5	586,67
MIN	20	146	305	216
MAX	221	1461	1978	2446

Tabelle 10: 3-OMD-Konzentrationen im Verlauf

Cmax, AUC, Tmax

Cmax: Die Mittelwerte von Cmax unterschieden sich zwischen den Dosisgruppen ähnlich den L-Dopa-Konzentrationen vor allem zwischen den Gruppen A/A-LT und B/B-LT mit einer Spanne der individuellen Konzentrationsmaxima von 103,9 ng/ml (Gruppe A) bis 2446 ng/ml (Gruppe B). Auffällig waren hier darüber hinaus, wie schon in den Verlaufswerten dargestellt, die verhältnismäßig höheren Cmax-Werte für die Gruppe B-LT im Vergleich zu Gruppe B.

AUC: Die Werte der AUC innerhalb der Gruppen verhielten sich im Verhältnis ähnlich zu den Cmax-Werten. Die im Mittel höchsten AUC-Werte hatte die Gruppe B-LT mit 63139,38 min*ng/ml (\pm 32111,69 SA), die niedrigsten die Gruppe A-LT mit 21978,9 min*ng/ml (\pm 6663,3 SA).

Gruppe		Cmax (ng/ml)	AUC (0-90) (min*ng/ml)
100/25 T (Gr.A)	n= 45		45
MW		538,71	30061,4
MED		506	29224,5
SA		260,28	16662,08
MIN		103,9	4611
MAX		1308,5	77733
100/25 LT (Gr.A-LT)	n= 5		5
MW		358,94	21978,9
MED		272	20580
SA		142,11	6663,3
MIN		243,7	12979,5
MAX		538	30510
200/50 T (Gr.B)	n= 13		13
MW		830,3	41254,39
MED		903	41731,5
SA		387,69	22264,14
MIN		172	5580
MAX		1440	73087,5
200/50 LT (Gr.B-LT)	n= 12		12
MW		1235,83	63139,38
MED		1200,5	57321
SA		573,01	32111,69
MIN		305	18645
MAX		2446	140232

Tabelle 11: Cmax und AUC von 3-OMD

Tmax: Bei unterschiedlichen Zeitspannen des Tmax zwischen 0-100 (Gruppe A), 50-100 (Gruppe A-LT und B-LT) und 80-100 (Gruppe B) Minuten zeigte sich für alle Gruppen, entsprechend dem Anstieg in der Verlaufsdarstellung, eine deutliche Häufung des Tmax im letzten Zeitintervall (68,9% - 84,6%).

Gruppe	Gesamt	Tmax (min)				Range
		0	20-40	50-70	80-100	
100/25 T (Gr.A) n=	45	1	1	12	31	0 - 100
Anteil in %		2,2%	2,2%	26,7%	68,9%	
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	0	0	1	4	50 - 100
Anteil in %		0%	0%	20%	80%	
200 /50 T (Gr.B) n=	14	0	0	0	14	80 - 100
Anteil in %		0%	0%	0%	100%	
200 /50 LT (Gr.B-LT) n=	13	0	0	2	11	50 - 100
Anteil in %		0%	0%	15,4%	84,6%	

Tabelle 12: Tmax von 3-OMD

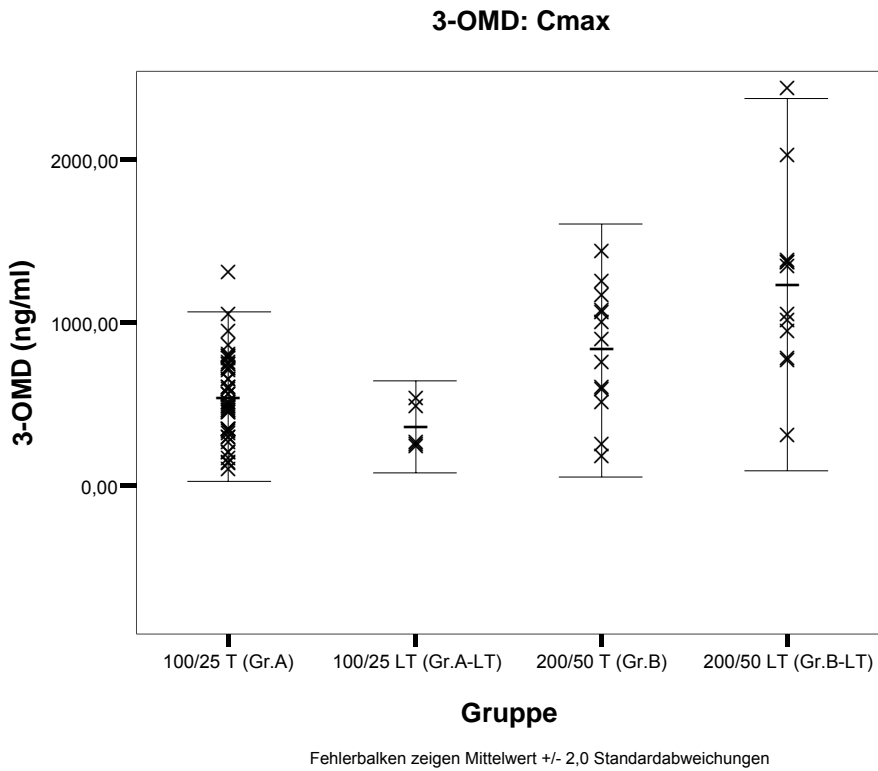


Abbildung 8: Cmax von 3-OMD

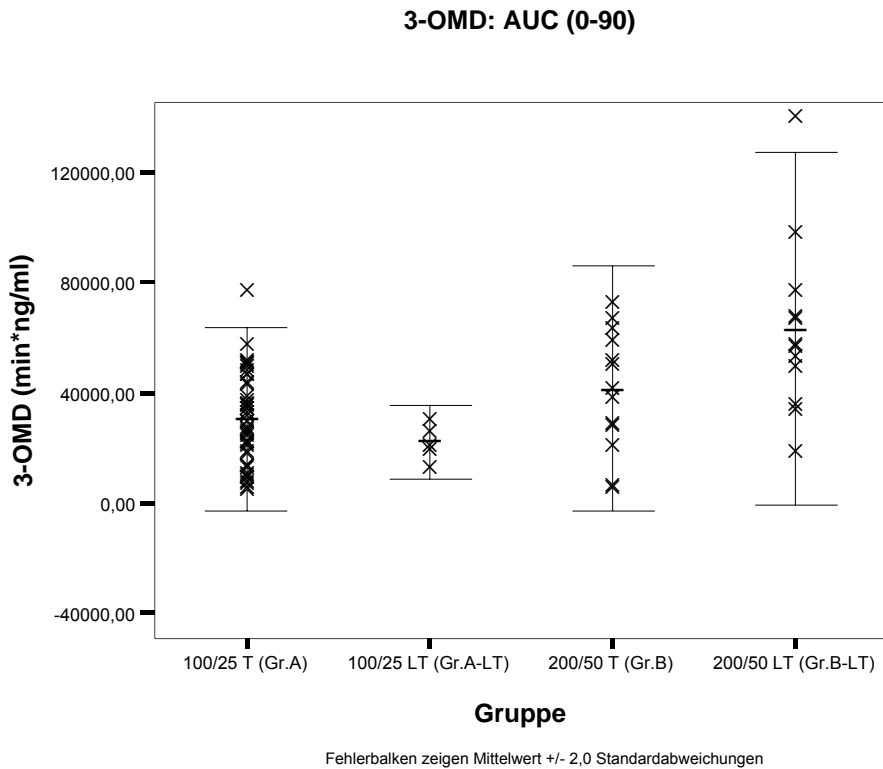


Abbildung 9: AUC von 3-OMD

3-OMD: Tmax

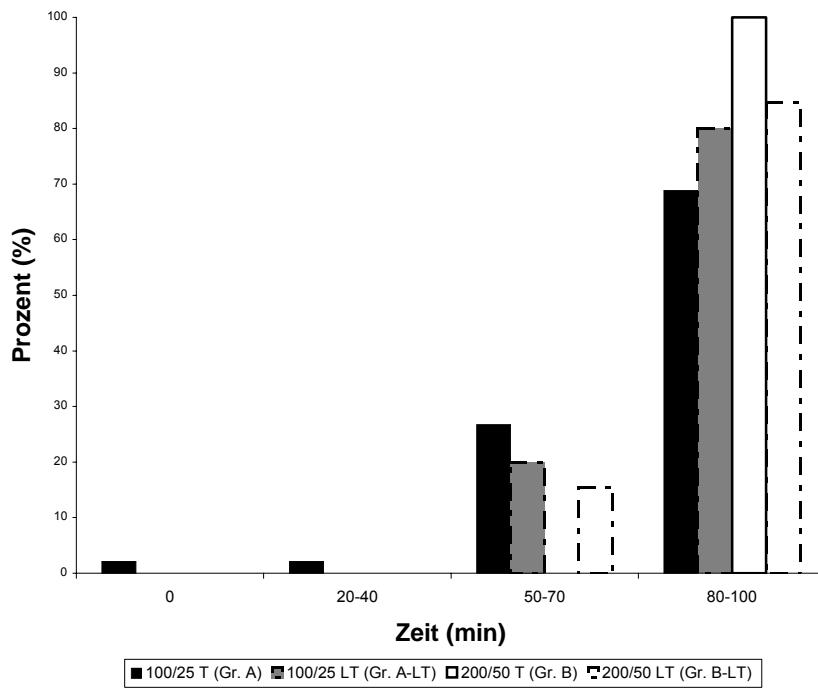


Abbildung 10: Tmax von 3-OMD

4.2.3 DOPAC

DOPAC-Konzentrationen im Verlauf

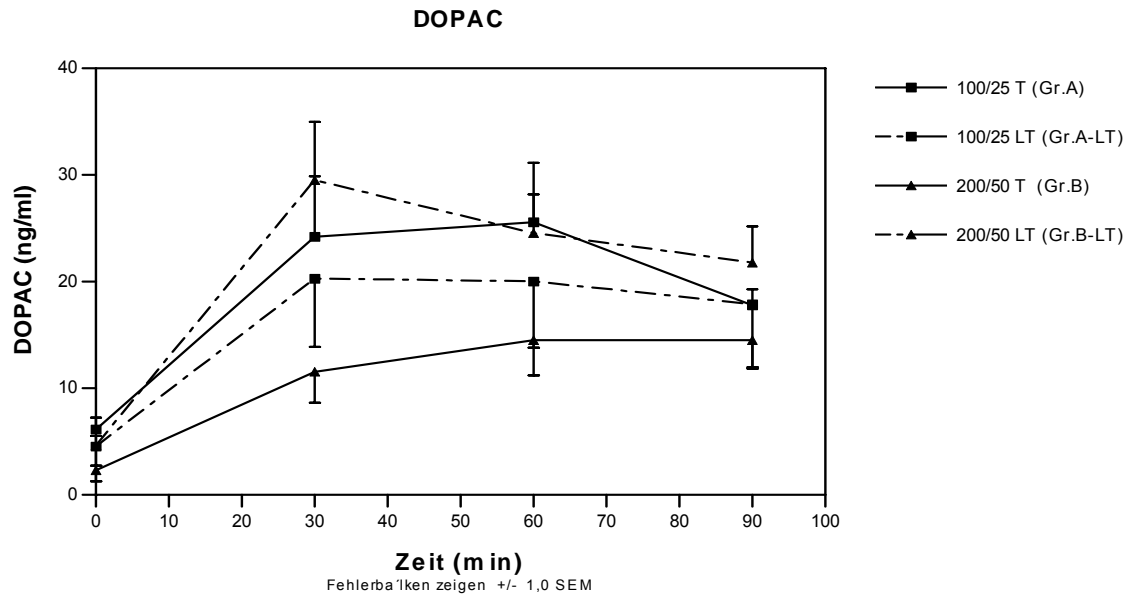


Abbildung 11: DOPAC-Konzentrationen im Verlauf

Die Plasmaspiegelkonzentrationen von DOPAC zeigten bei den Gruppen A und B zunächst einen Anstieg mit Maxima zwischen 50 und 70 Minuten, bzw. 20 und 40 Minuten für die Gruppen A-LT und B-LT und anschließendem diskreten, in der Gruppe A deutlicherem Abfall der Werte. Die Konzentrationen waren im Verlauf am niedrigsten in der Gruppe B und am höchsten in der Gruppe B-LT.

Gruppe	Zeit (min)			
	0	20-40	50-70	80-100
100/25 T (Gr.A) n=	43	42	41	41
MW	6,15	24,23	25,59	17,8
SEM	1,11	5,64	5,57	1,5
MED	4	17,4	19	17
SA	7,25	36,57	35,63	9,54
MIN	0	0	2,4	1
MAX	29	242,9	235,6	50,6
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	5	5	5
MW	4,56	20,28	20	17,88
SEM	1,8	6,38	6,2	5,9
MED	3,7	29	20	14
SA	4,02	14,27	13,86	13,19
MIN	1,4	4,1	3,8	4
MAX	11,4	32	39	37
200/50 T (Gr.B) n=	12	13	12	13
MW	2,31	11,54	14,53	14,5
SEM	1,01	2,88	3,3	2,66
MED	0	7,8	10,05	9,5
SA	3,51	10,39	11,42	9,59
MIN	0	3,8	5,3	4,4
MAX	8,5	40,6	41,5	32,6
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	13	12	13	12
MW	4,65	29,52	24,54	21,79
SEM	0,91	5,48	3,68	3,38
MED	4	23,35	20,65	17,8
SA	3,28	18,97	13,15	11,71
MIN	0	8,8	10,7	9,7
MAX	11,9	68,4	52	45

Tabelle 13: DOPAC-Konzentrationen im Verlauf

C_{max}, AUC, T_{max}

C_{max}: Im Vergleich zu den C_{max}-Werten von L-Dopa und 3-OMD zeigten die C_{max}-Werte von DOPAC keine deutlichen Unterschiede mehr zwischen den Gruppen A/A-LT und B/B-LT. Die Mittelwerte von C_{max} waren, der Verlaufsdarstellung entsprechend, in der Gruppe B mit 19,25 ng/ml (\pm 10,69 SA) am niedrigsten, in der Gruppe B-LT mit 31,09 ng/ml (\pm 19,19 SA) am höchsten und zwischen den Gruppen A und A-LT mit 23,79 ng/ml (\pm 12,55 SA) und 23,32 ng/ml (\pm 15,09 SA) nur gering verschieden.

AUC: Auch bei den AUC-Werten wurde ein Unterschied zwischen den Gruppen B und B-LT mit Mittelwerten von 1088,18 min*ng/ml (\pm 783,59 SA) bzw. 2070 min*ng/ml (\pm 1200,67 SA) deutlich, der Mittelwert für die AUC war für die Gruppe B, wie bereits das C_{max}, niedriger als in den Gruppen A/A-LT.

Gruppe		Cmax (ng/ml)	AUC (0-90) (min*ng/ml)
100/25 T (Gr.A)	n= 39		39
MW		23,79	1500,04
MED		21,2	1449
SA		12,55	837,67
MIN		2,4	72
MAX		62,6	4887
100/25 LT (Gr.A-LT)	n= 5		5
MW		23,32	1545
MED		31	1791
SA		15,09	1007,21
MIN		4,4	363
MAX		39	2650,5
200/50 T (Gr.B)	n= 11		11
MW		19,25	1088,18
MED		18,2	738
SA		10,69	785,27
MIN		7,1	397
MAX		41,5	2937
200/50 LT (Gr.B-LT)	n= 11		11
MW		31,09	2070
MED		25,4	1677
SA		19,19	1200,67
MIN		12,3	768
MAX		68,4	4465,5

Tabelle 14: Cmax und AUC von DOPAC

Tmax: Das Tmax für DOPAC lag zwischen 20 und 100 (Gruppe A, B, B-LT) bzw. 0 und 70 Minuten (Gruppe A-LT) und war innerhalb der einzelnen Gruppen unterschiedlicher verteilt als das Tmax für L-Dopa und 3-OMD. Während es in der Gruppe A/A-LT vor allem zwischen 20 und 40 (41% und 40%) bzw. 50 und 70 Minuten (43,6% und 49%) lag, war es in der Gruppe B zu 72,7% zwischen 80 und 100 Minuten und in der Gruppe B-LT zu 72,7% zwischen 20 und 40 Minuten.

Gruppe	Gesamt	Tmax (min)				Range
		0	20-40	50-70	80-100	
100/25 T (Gr.A)	n= 39	0	16	17	6	20 - 100
Anteil in %		0%	41%	43,6%	15,8%	
100/25 LT (Gr.A-LT)	n= 5	1	2	2	0	0 - 70
Anteil in %		20%	40%	40%	0%	
200 /50 T (Gr. B)	n= 11	0	1	2	8	20 - 100
Anteil in %		0%	9,1%	18,2%	72,7%	
200 /50 LT (Gr.B-LT)	n= 11	0	8	2	1	20 - 100
Anteil in %		0%	72,7%	18,2%	9,1%	

Tabelle 15: Tmax von DOPAC

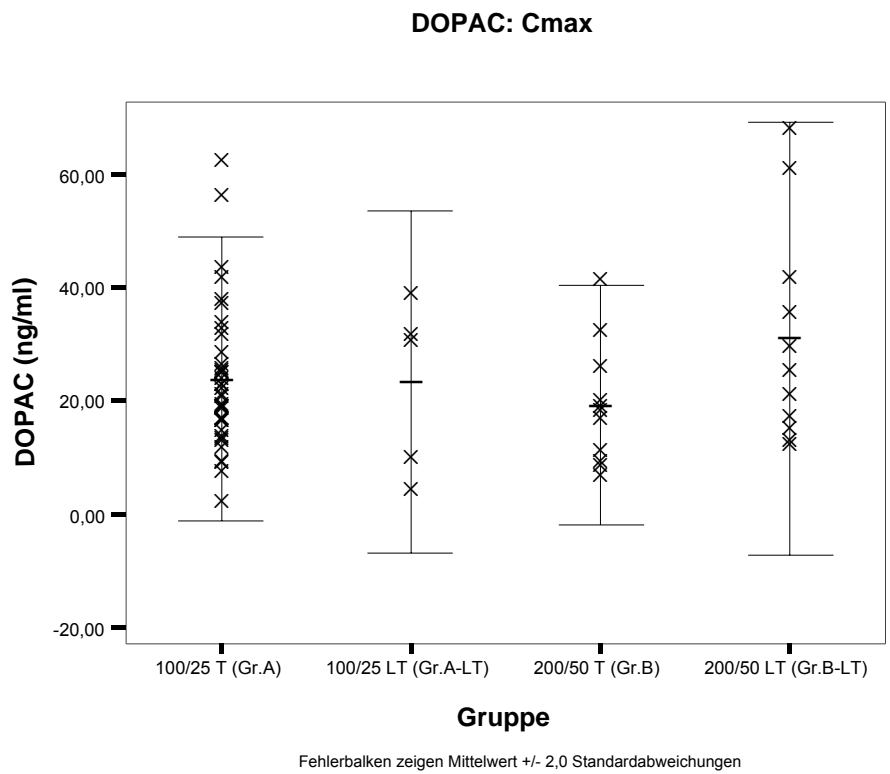


Abbildung 12: Cmax von DOPAC

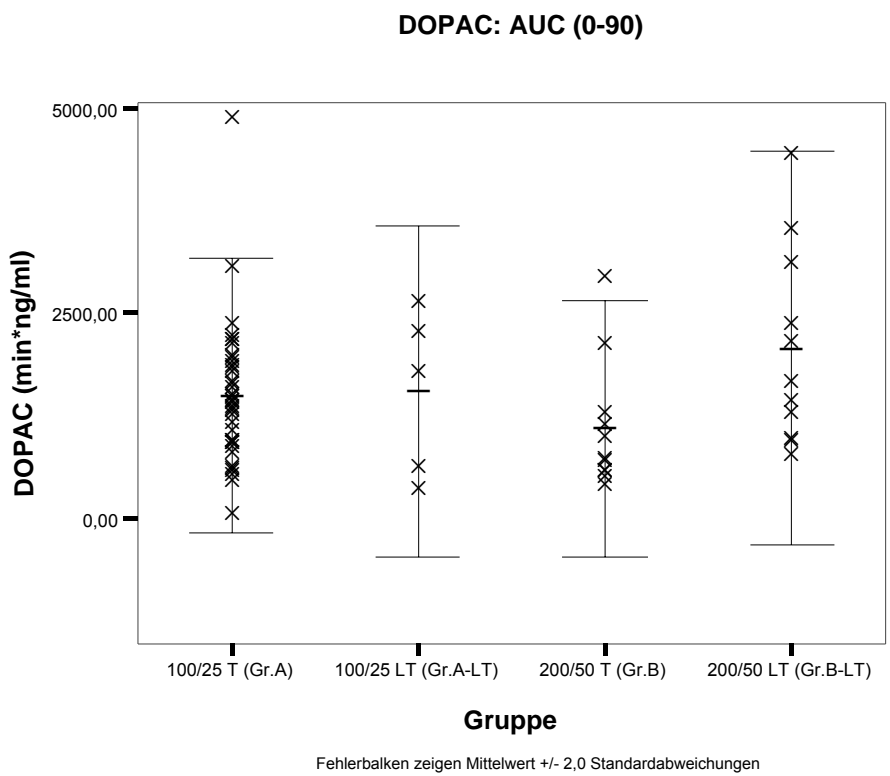


Abbildung 13: AUC von DOPAC

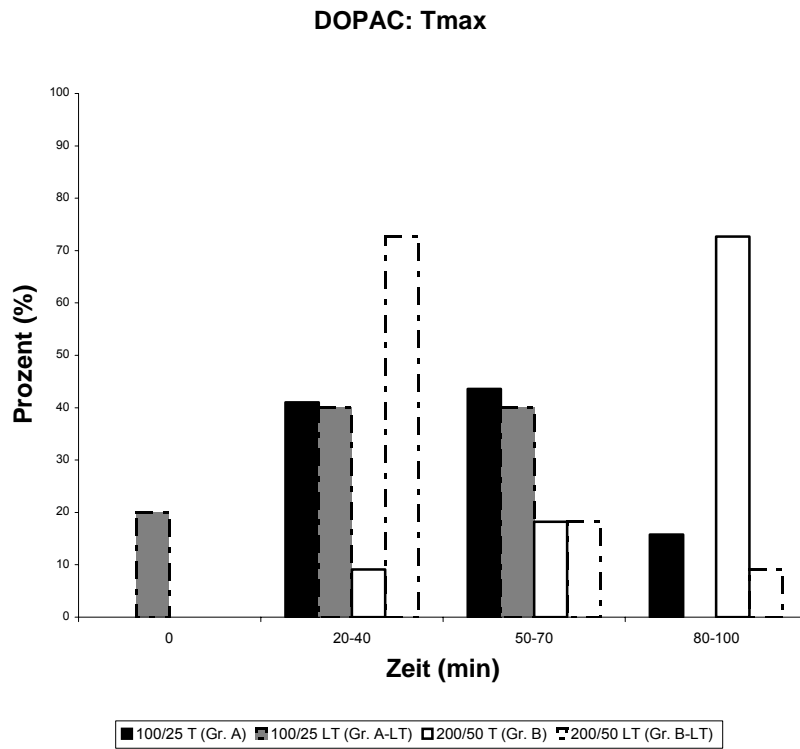


Abbildung 14: Tmax von DOPAC

4.2.4 HVA

HVA-Konzentrationen im Verlauf

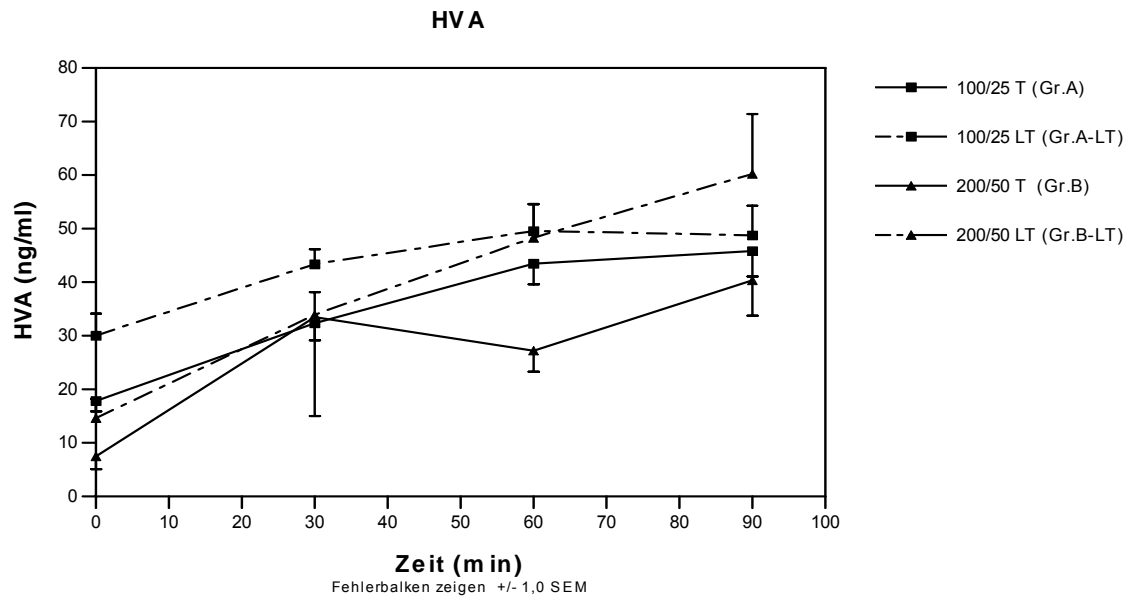


Abbildung 15: HVA-Konzentrationen im Verlauf

Die Plasmaspiegelkonzentrationen von HVA zeigten bei den Gruppen A, B und B-LT im Verlauf einen Anstieg, in der Gruppe B war zwischen Minute 50 und 70 ein leichter Abfall zu beobachten, mit Maxima zwischen 80 und 100 Minuten, in der Gruppe A-LT war der mittlere Maximalwert bereits zwischen Minute 50 und 70 erreicht. Die im Verlauf höchsten Mittelwerte wurden in der Gruppe B-LT erreicht.

Gruppe	Zeit (min)			
	0	20-40	50-70	80-100
100/25 T (Gr.A) n=	45	41	45	44
MW	17,84	32,36	43,53	45,83
SEM	1,93	3,16	3,88	4,72
MED	14	28,1	35	33,9
SA	12,94	20,24	26,04	31,31
MIN	0	0	7	13
MAX	46,4	98	141,5	188,7
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	5	5	5
MW	30	43,34	49,6	48,74
SEM	4,2	2,82	5	5,53
MED	28,7	45	48	50
SA	9,39	6,31	11,18	12,37
MIN	20	35,5	36,5	35,3
MAX	40,3	49,2	61	64
200/50 T (Gr.B) n=	13	11	14	13
MW	7,49	33,53	27,24	40,38
SEM	2,42	18,52	3,91	6,64
MED	2,4	16,1	26,7	31,3
SA	8,73	61,42	14,63	23,92
MIN	0	0	0	0
MAX	22,4	216	62,8	81,5
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	13	12	13	13
MW	14,61	33,92	48,32	60,23
SEM	3,65	4,28	6,29	11,18
MED	10,4	31	44,9	51,6
SA	13,18	14,82	22,69	40,31
MIN	0	15,6	18	27
MAX	43,7	66	86	182

Tabelle 16: HVA-Konzentrationen im Verlauf

Cmax, AUC, Tmax

Cmax: Die Cmax-Werte von HVA verhielten sich ähnlich den Cmax-Werten für DOPAC. Die Mittelwerte der Gruppen A/A-LT waren mit 53,55 ng/ml (\pm 31,81 SA) bzw. 52,32 ng/ml (\pm 10,6 SA) relativ gleich und niedriger als die der Gruppe B-LT mit 65,1 ng/ml (\pm 41,07 SA) jedoch höher als die der Gruppe B mit 44,23 ng/ml (\pm 25,99 SA).

AUC: Entsprechend der Verlaufsdarstellung hatte den höchsten AUC-Wert im Mittel mit 3969,3 min*ng/ml (\pm 581,74 SA) die Gruppe A-LT, den zweithöchsten die Gruppe B-LT mit 3717,63 min*ng/ml (\pm 1736,31 SA), den niedrigsten Wert die Gruppe B mit 2049,75 min*ng/ml (\pm 1185,13 SA), dazwischen lag mit 3347,66 min*ng/ml (\pm 1789,23 SA) die Gruppe A.

Gruppe		Cmax (ng/ml)	AUC (0-90) (min*ng/ml)
100/25 T (Gr.A)	n= 40		40
MW		53,55	3347,66
MED		43,95	2804,25
SA		31,81	1794,74
MIN		20	750
MAX		188,7	9538,5
100/25 LT (Gr.A-LT)	n= 5		5
MW		52,32	3969,3
MED		50	3870
SA		10,6	581,74
MIN		37,4	3151,5
MAX		64	4740
200/50 T (Gr.B)	n= 10		10
MW		44,03	2049,75
MED		39	1843,5
SA		26,36	1185,13
MIN		0	0
MAX		81,5	4032
200/50 LT (Gr.B-LT)	n= 12		12
MW		65,1	3717,63
MED		54,85	3364,5
SA		41,07	1742,35
MIN		28	1488
MAX		182	7755

Tabelle 17: Cmax und AUC von HVA

Tmax: Das Tmax lag für die Gruppe A zwischen 0 und 100 Minuten, für die anderen Gruppen zwischen 20 und 100 Minuten, wobei es vor allem in den letzten beiden Intervallen, mit jeweils höchstem prozentualen Anteil (48,8%-70%) zwischen 80 und 100 Minuten lag.

Gruppe	Gesamt	Tmax (min)				Range
		0	20-40	50-70	80-100	
100/25 T (Gr.A) n=	41	2	3	16	20	0 - 100
Anteil in %		4,9 %	7,3 %	39 %	48,8 %	
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	0	1	1	3	20 - 100
Anteil in %		0%	20%	20%	60%	
200/50 T (Gr.B) n=	10	1	0	2	7	0 - 100
Anteil in %		10%	0%	20%	70%	
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	12	0	0	4	8	20 - 100
Anteil in %		0%	0%	33,3%	66,7%	

Tabelle 18: Tmax von HVA

HVA: Cmax

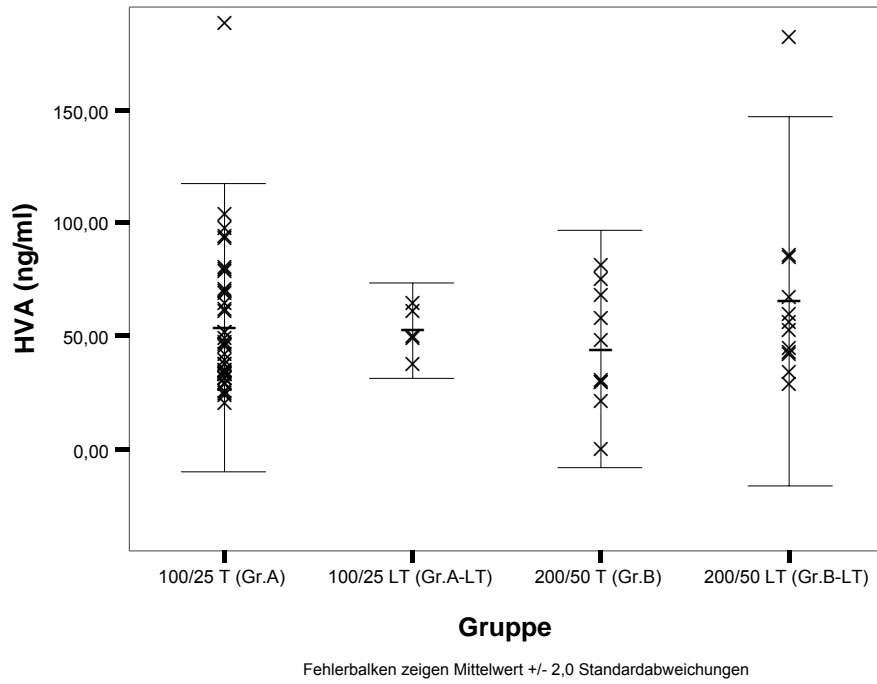


Abbildung 16: Cmax von HVA

HVA: AUC

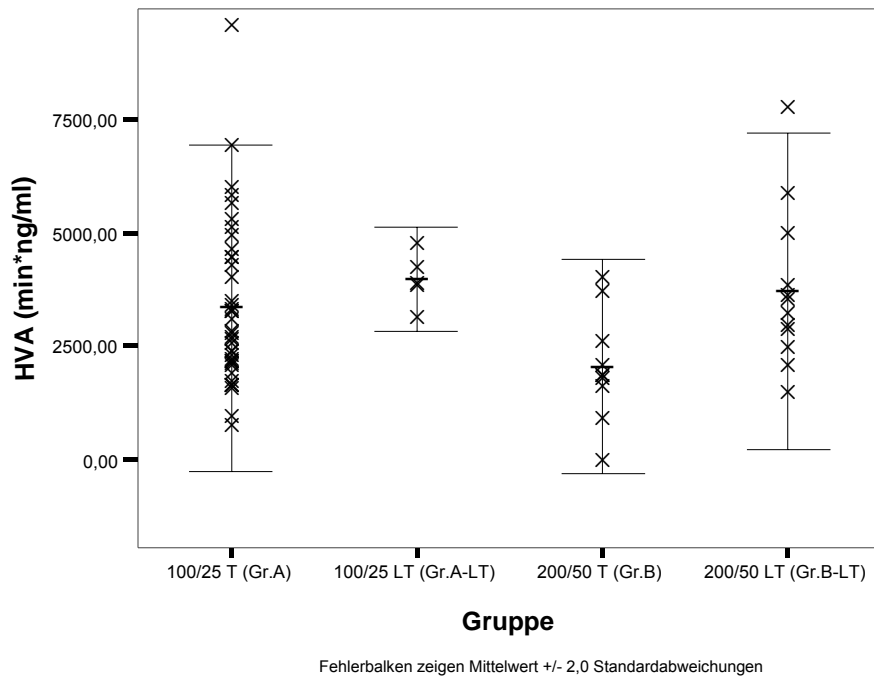


Abbildung 19: AUC von HVA

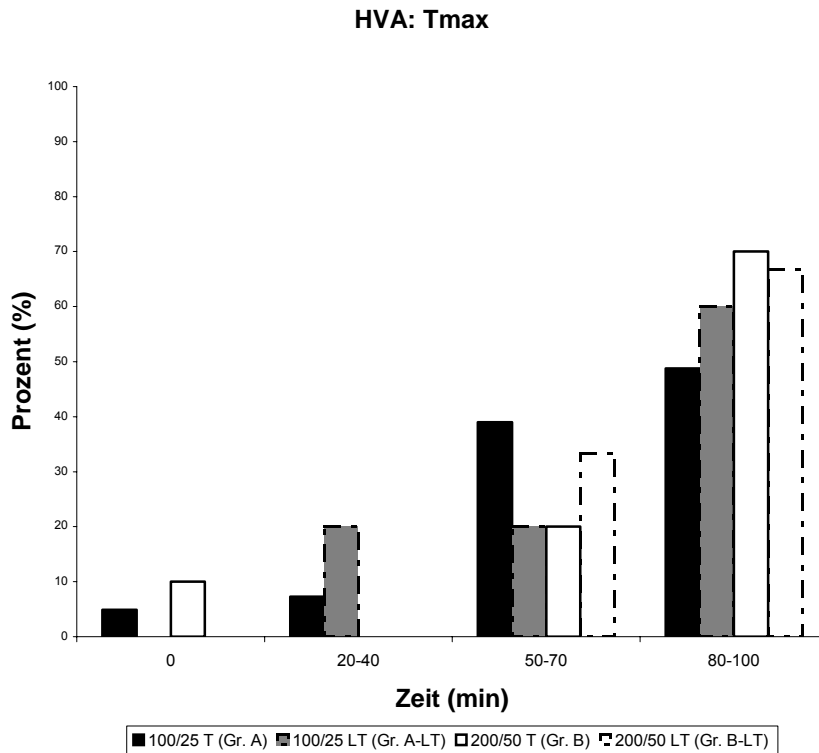


Abbildung 17: Tmax von HVA

4.2.5 Ausreißer und Definition einer Resorptionsstörung

Insgesamt neun Patienten aus allen Gruppen, darunter sechs Frauen und drei Männer, zeigten in einem oder mehreren der untersuchten Parameter über zwei Standardabweichungen vom Mittelwert erhöhte bzw. erniedrigte Cmax- oder AUC-Werte, s. Tabelle 19. Die aufgeführten Patienten zeigten innerhalb ihrer Gruppe keine auffälligen Abweichungen bezüglich klinischer Parameter wie Alter, Körpergewicht, Erkrankungsdauer oder Schweregrad der Erkrankung, s. Tabelle 20.

Pat.-Nr.	Gr.	L- Dopa		3-OMD		DOPAC		HVA	
		Cmax (ng/ml)	AUC (min*ng/ml)	Cmax (ng/ml)	AUC (min*ng/ml)	Cmax (ng/ml)	AUC (min*ng/ml)	Cmax (ng/ml)	AUC (min*ng/ml)
36	A	6204,6	278377,5						
11	A	3981,50	201394,5	1308,5	77733,00			188,7	9538,5
13	A	4101,00							
45	A					62,6	4887		
46	A					56,4			
59	B	6749	374640,0						0
54	B					41,50	2937		
68	B-LT			2446,00	140232				
78	B-LT							182	7755

Tabelle 19: Plasmakonzentrationen von L-Dopa und Metaboliten bei Patienten mit Ausreißern

Pat.-Nr.	Gr.	Geschlecht (w/m)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (Kg)	Erkrankungsdauer (Monate)	Schweregrad der Erkrankung (HY)
36	A	w	77	k.A.	4	3
11	A	w	91	52	24	1
13	A	w	51	65	12	1
45	A	w	78	75	3	2
46	A	m	38	73	12	k.A.
59	B	w	63	65	28	3
54	B-LT	m	67	74	6	1
68	B-LT	w	73	85	12	2,5
78	B-LT	m	65	85	36	4

Tabelle 20: Klinische Parameter der Patienten mit Ausreißern

Die zur Beschreibung von Ausreißern übliche Grenze von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert war für die Definition einer Resorptionsstörung L-Dopas nicht anwendbar. Aufgrund der breiten Streuung der Werte mit daraus resultierenden großen Standardabweichungen L-Dopas innerhalb jeder Gruppe hätte dieses Vorgehen zum Teil zu negativen Grenzwerten geführt. Wir entschieden uns daher, die Gruppen mit den gleichen Dosierungen A/A-LT sowie B/B-LT zusammenzuschließen und eine regelrechte Resorption ab einer negativen Standardabweichung vom Mittelwert des Cmax in Frage zu stellen. Dies ergab für die Gruppen A/A-LT einen Grenzwert von 630,64 ng/ml, für die Gruppen B/B-LT einen Grenzwert von 1238,58 ng/ml. Bei fünf Patienten der Gruppe A/A-LT (Cmax: 194-600 ng/ml) sowie fünf Patienten der Gruppe B/B-LT (Cmax: 812-1170 ng/ml), also insgesamt 12,5%, erschien anhand dieser Kriterien eine regelrechte Resorption fraglich, die Kennwerte dieser Patienten sind in Tabelle 21 dargestellt.

Pat.-Nr.	Gr.	Alter (Jahre)	Geschlecht (w/m)	Erkrankungsdauer (Monate)	Schweregrad der Erkrankung (HY)	Gewicht (Kg)	L-Dopa Cmax (ng/ml)
6	A	77	w	6	3	60	407
24	A	61	m	96	3	87	242,3
35	A	80	m	9	3	76	237,7
44	A	78	w	4	k.A.	70	600
51	A-LT	77	m	156	3	83	194
60	B	59	w	24	4	96	1170
61	B	63	m	120	4	92	1152,6
67	B	62	m	84	2	77	812
54	B	67	m	6	1	74	927
78	B-LT	65	m	36	4	85	925

Tabelle 21: Klinische Parameter und Cmax von L-Dopa bei Patienten mit Verdacht auf eine Resorptionsstörung

4.2.6 Nebenwirkungen

14 Patienten, darunter 3 von 43 Männern (6,98%) und 11 von 37 Frauen (29,73%) im Alter zwischen 28 und 91 Jahren klagten über dopaminerge Nebenwirkungen, davon n=10 über Schwindel und Benommenheit, jeweils n=1 über Kopfschmerz, Müdigkeit, Übelkeit mit Erbrechen sowie nicht näher definierte krampfartige Beschwerden. Von den Patienten gehörten n=9 zur Gruppe A (100/25 T), n=1 zur Gruppe A-LT (100/25 LT), n=1 zur Gruppe B (200/50 T) und n=4 zur Gruppe B-LT (200/50 LT). Ihre maximalen L-Dopa-Konzentrationen und AUC-Werte lagen jeweils innerhalb des Bereichs von Mittelwert und zweifacher Standardabweichung ihrer Gruppe. Die Ausnahme bildete eine Patientin der Gruppe A, die mit 201394,5 min*ng/ml eine deutlich höhere AUC als die anderen Patienten ihrer Gruppe hatte, s.Tabelle 22. Bei einem Patienten der Gruppe A war das Erbrechen vermutlich die Ursache für eine in 4.2.5 definierte Resorptionsstörung. Die unterschiedliche Verteilung auf die von Nebenwirkungen betroffenen Männern und Frauen erreichte eine statistische Signifikanz von $p=0,008$.

Pat.-Nr.	Gr.	Alter (Jahre)	Geschlecht (w/m)	Erkrankungsdauer (Monate)	Schweregrad der Erkrankung (HY)	Gewicht (Kg)	L-Dopa AUC (min*ng/ml)	L-Dopa Cmax (ng/ml)
3	A	67	w	24	4	55	110175	1686
18	A	59	w	36	2	90	72090	1240
43	A	77	w	6	3	60	20325	407
85	A	91	w	24	1	52	201394,5	3981,5
122	A	71	w	2	2	74	125400	2784
21	A	28	w	12	2	k.A.	66969	1342
52	A	71	w	72	4	64	109557	2144,3
20	A	65	w	24	k.A.	68	k.A.	k.A.
98	A	51	w	24	3	64	77458,5	1161
22	A-LT	77	m	156	3	83	11550	194
89	B	48	w	36	1,5	50	136575	1949
45	B-LT	73	m	24	4	85	149265	2523
80	B-LT	76	w	60	4	85	104550	1463
54	B-LT	74	m	4	k.A.	75	179220	3314

Tabelle 22: Klinische Parameter, Cmax und AUC von L-Dopa bei Patienten mit peripheren Nebenwirkungen

4.2.7 Statistischer Vergleich von Cmax, AUC, Tmax

Verglichen wurden pro Parameter mittels einfaktorieller Varianzanalyse zunächst alle Gruppen miteinander. Für den Vergleich von Cmax und AUC wurden anschließend, entsprechend den gleichen Dosierungen noch die Gruppen A und A-LT bzw. B und B-LT zusammengefasst, für den Vergleich von Tmax, entsprechend den gleichen galenischen Formen, die Gruppen A und B bzw. A-LT und B-LT.

Parameter	Vergleich aller Gruppen	Vergleich zweier Gruppen
L-Dopa	p	p
Cmax	0,01*	0,002†
AUC ₍₀₋₉₀₎	0,001*	< 0,001†
Tmax	(x)	(ns **)
3-OMD		
Cmax	< 0,001*	< 0,001†
AUC ₍₀₋₉₀₎	< 0,001*	< 0,001†
Tmax	(x)	(x)
DOPAC		
Cmax	0,25*	0,70†
AUC ₍₀₋₉₀₎	0,10*	0,76†
Tmax	(x)	(x)
HVA		
Cmax	0,49*	0,80†
AUC ₍₀₋₉₀₎	0,07*	0,31†
Tmax	(x)	(x)

* = einfaktorielle ANOVA, ** = Chi-Quadrat-Test, † = Student-t-Test, x = statistisch aufgrund zu geringer Fallzahl pro Messzeitpunkt nicht auswertbar

Tabelle 23: Statistischer Gruppenvergleich von Cmax, AUC, Tmax

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen für die Parameter Cmax und AUC von L-Dopa ($p=0,01$ bzw. $p<0,001$) sowie Cmax und AUC von 3-OMD (jeweils $p<0,001$). Für das Cmax und die AUC von DOPAC und HVA lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Diese Ergebnisse ergaben sich ebenfalls nach Zusammenfassung der Gruppen A mit A-LT sowie B mit B-LT. Der Vergleich von Tmax aller Gruppen durch den Chi-Quadrat-Test konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen in den einzelnen Zeitintervallen statistisch nicht ausgewertet werden und erfolgte daher deskriptiv. Entsprechend den prozentualen Verteilungen von L-Dopa und Metaboliten ließen sich lediglich für das Tmax von DOPAC deutliche Unterschiede erkennen, s. Abbildung 14.

4.2.8 Korrelationen zwischen Cmax, AUC, Tmax

Es erfolgte pro Gruppe die Untersuchung von Korrelationen zwischen den Parametern Cmax, AUC und Tmax von L-Dopa, 3-OMD, DOPAC und HVA (s. Tabelle 37 bis Tabelle 47 im Anhang).

L-Dopa: Das Cmax und die AUC von L-Dopa waren in allen Gruppen positiv korreliert, ebenso zeigten sich positive Korrelationen des Cmax und der AUC von L-Dopa zum Cmax und der AUC von 3-OMD (mit Ausnahme der Gruppe A-LT), für die Gruppe A darüber hinaus zum Cmax und der AUC von DOPAC und HVA. In der Gruppe A-LT waren vereinzelt, in den Gruppen B und B-LT waren keine Korrelationen zu DOPAC und HVA zu beobachten. Das Tmax von L-Dopa korrelierte lediglich in der Gruppe A positiv mit dem Tmax DOPACs.

3-OMD: Das Cmax und die AUC von 3-OMD waren mit Ausnahme der Gruppe A-LT in allen Gruppen positiv korreliert. Keine signifikanten Korrelationen fanden sich zwischen den Cmax- und AUC-Werten von 3-OMD und DOPAC. In den Gruppen A und A-LT fanden sich positive Korrelationen zwischen dem Cmax und der AUC von 3-OMD und entsprechenden Parametern von HVA (Gruppe A bzw. Gruppe A und A-LT). Das Tmax von 3-OMD war in der Gruppe A positiv mit dem Tmax von HVA korreliert.

DOPAC: Das Cmax und die AUC von DOPAC waren in allen Gruppen positiv korreliert, in der Gruppe A fanden sich zudem positive Korrelationen zum Cmax und der AUC von L-Dopa und HVA.

HVA: Auch hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Cmax und AUC. Weitere Korrelationen zu L-Dopa, 3-OMD und HVA wurden bereits aufgeführt.

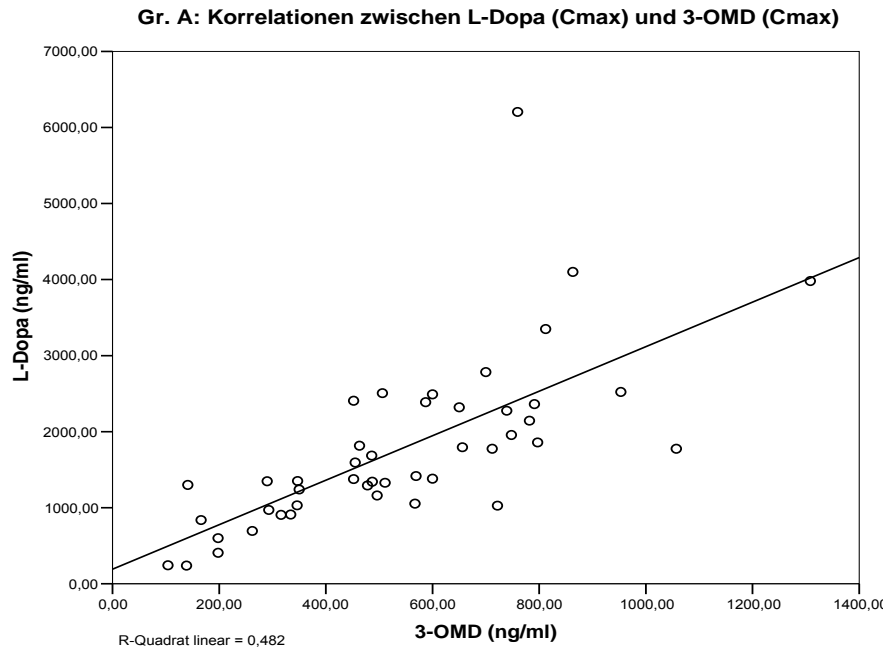


Abbildung 18: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax) und 3-OMD (Cmax) in der Gr. A

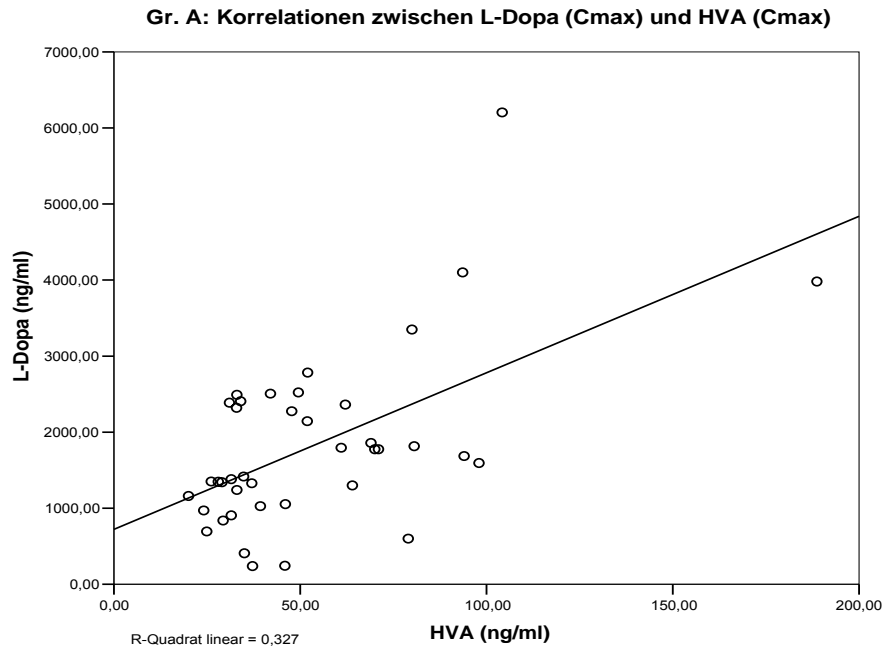


Abbildung 19: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax) und HVA (Cmax) in der Gr. A

4.2.9 Einfluss von Alter, Körpergewicht, Geschlecht

Alter: Es zeigten sich keinerlei Korrelationen zwischen Alter und C_{max}, AUC oder T_{max} von L-Dopa und seinen Metaboliten in den Gruppen A-LT und B-LT. In der Gruppe A war das Alter positiv mit dem C_{max} und der AUC von HVA korreliert ($r=0,33$, $p=0,04$ bzw. $r=0,34$, $p=0,03$), in der Gruppe B mit dem C_{max} von 3-OMD ($r=0,59$, $p=0,01$) und HVA ($r=0,63$, $p=0,049$). Keinen Einfluss hatte das Alter auf das T_{max} eines Parameters.

Körpergewicht: Das Körpergewicht war in der Gruppe A negativ korreliert mit dem C_{max} und der AUC von L-Dopa ($r=-0,35$, $p=0,02$ bzw. $r=-0,43$, $p=0,004$), ebenso in Gruppe B-LT ($r=-0,68$, $p=0,02$ bzw. $r=-0,73$, $p=0,01$), in der Gruppe A-LT zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation des Körpergewichts zum C_{max} von L-Dopa ($r=-0,91$, $p=0,03$). In der Gruppe A war das Körpergewicht darüber hinaus negativ zu dem C_{max} von 3-OMD ($r=-0,32$, $p=0,04$) und HVA ($r=-0,37$, $p=0,02$) und in der Gruppe A-LT der AUC von HVA ($r=-0,88$, $p=0,047$) korreliert.

Geschlecht: Bei den Vergleichen für die einzelnen Parameter ergaben sich hinsichtlich des Geschlechts signifikante Unterschiede in der Gruppe A für das C_{max} und die AUC von L-Dopa ($p=0,03$ bzw. $p=0,01$), das C_{max} von 3-OMD ($p=0,01$) sowie das C_{max} und der AUC von HVA ($p=0,02$ bzw. $p=0,01$). In der Gruppe A-LT fanden sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen dem C_{max} und der AUC von L-Dopa ($p=0,01$) sowie dem C_{max} von 3-OMD ($p=0,001$). In der Gruppe B war ein signifikanter Unterschied zwischen dem C_{max} von HVA ($p=0,02$), in der Gruppe B-LT zwischen dem C_{max} von 3-OMD ($p=0,04$). Mit Ausnahme des C_{max} von HVA in der Gr. B waren hierbei alle Parameter bei den Frauen höher. Der Einfluss des Geschlechts auf das T_{max} eines Parameters konnte aufgrund geringer Fallzahlen pro Messzeitpunkt nur in der Gruppe A für L-Dopa und DOPAC, sowie in der Gruppe B für L-Dopa statistisch untersucht werden, hier waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Ein signifikanter Unterschied vom Körpergewicht zwischen Männern und Frauen als mögliche Ursache der oben beschriebenen Unterschiede lag dabei nur in der Gruppe A vor ($p<0,001$).

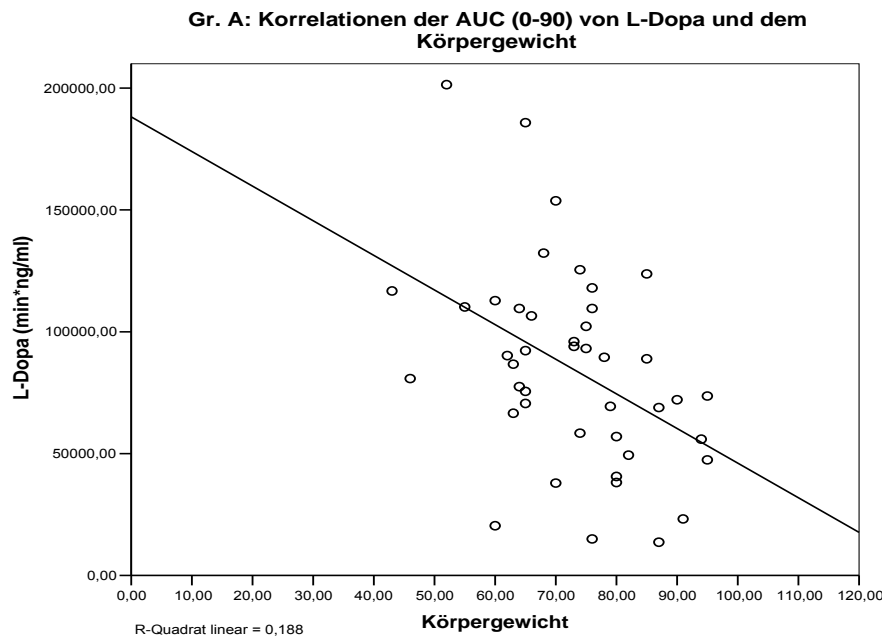


Abbildung 20: Korrelationen zwischen L-Dopa (AUC) und dem Körpergewicht in der Gr. A

L-DOPA: Geschlechtervergleich der AUC (0-90) (Gr. A)

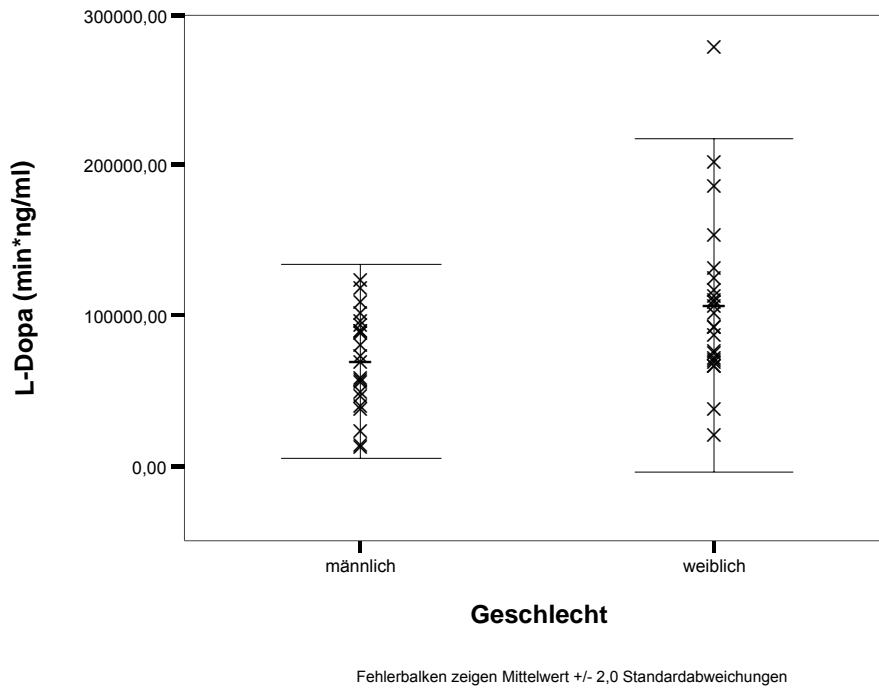


Abbildung 21: Geschlechtervergleich der AUC von L-Dopa in der Gr. A

Geschlechtervergleich des Körpergewichts (Gr. A)

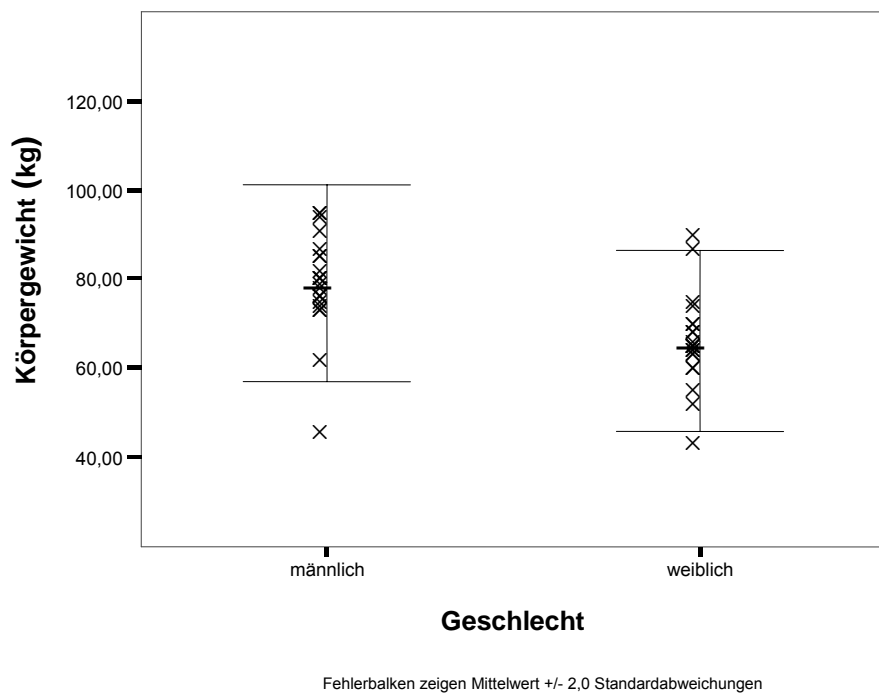


Abbildung 22: Geschlechtervergleich des Körpergewichts in der Gr. A

4.3 L-Dopa: Motorische Wirksamkeit

Dargestellt wurden zunächst deskriptiv, die Gruppeneinteilung nach L-Dopa Präparaten beibehaltend, die Ergebnisse der motorischen Tests im Verlauf, die Ermittlung der maximalen prozentualen Verbesserung (Emax) sowie die Untersuchung auf einen motorischen Response. Dieser wurde definiert als eine Verbesserung von > 30 % im Verhältnis zum Ausgangswert.

4.3.1 Fingertapping (FiT)

Fingertapping im Verlauf

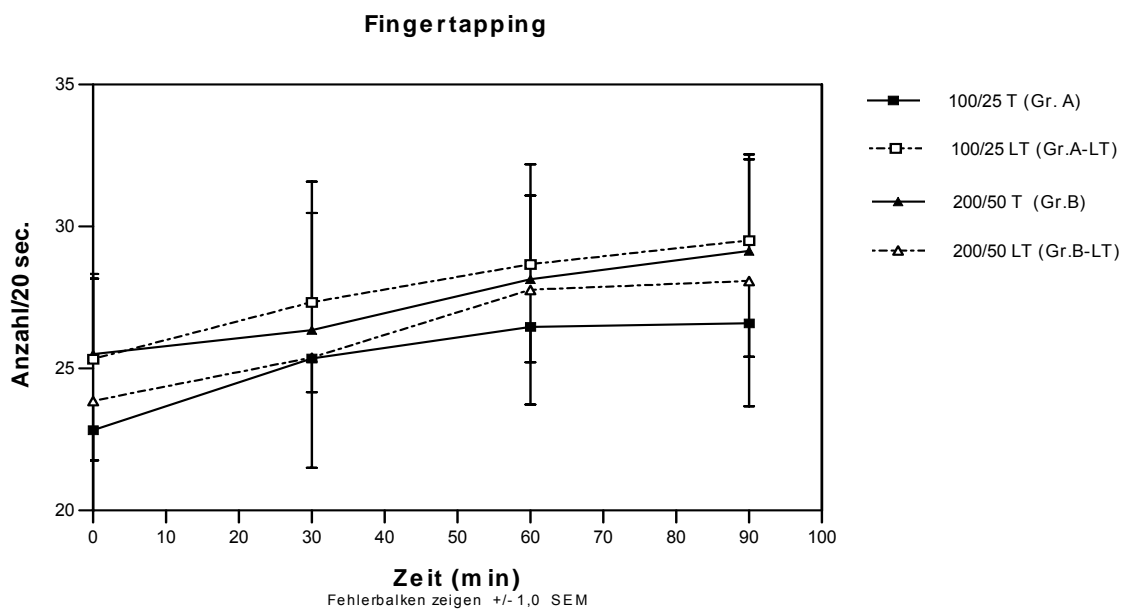


Abbildung 23: Fingertapping im Verlauf

Im Verlauf zeigte sich in allen Gruppen bei ähnlichen mittleren Ausgangswerten zwischen 22,83 Fingertaps/20 sec. in Gr. A und 25,5 Fingertaps/20 sec. in Gr. B ein kontinuierlicher Anstieg in der Fingertappinganzahl mit Maxima zwischen Minute 80 und 100, die Gruppe A-LT zeigte dabei im Verlauf die höchsten Mittelwerte, die höchste prozentuale Verbesserung (Emax) mit im Mittel 26,63% lag in der Gruppe B-LT vor, s. Tabelle 24.

N=19 (40,42%) in der Gruppe A, n=1 (16,67%) in der Gruppe A-LT, n=3 (21,43%) in der Gruppe B, n=3 (23,07%) in der Gruppe B-LT zeigten eine Verbesserung von > 30% im Fingertapping.

Parameter	Fingertapping im Verlauf (Anzahl / 20 sec.)				Emax (%)
	0	20-40	50-70	80-100	
Gruppe					
100/25 T (Gr.A) n=	47	47	47	46	46
MW	22,83	25,36	26,47	26,59	24,77
SEM	1,06	1,19	1,25	1,18	3,53
MED	22	25	26	27	21,83
SA	7,29	8,18	8,56	8,01	23,96
MIN	7	7	7	7	-11,11
MAX	40	47	48	45	100
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	6	6	6	6	6
MW	25,33	27,33	28,67	29,5	19,31
SEM	2,84	3,15	3,53	3,04	2,94
MED	26,5	30	31	31,5	18,28
SA	6,95	7,71	8,64	7,45	7,2
MIN	13	13	12	16	12,12
MAX	33	35	36	37	30,77
200/50 T (Gr.B) n=	14	14	14	14	14
MW	25,5	26,36	28,14	29,14	16,69
SEM	2,84	2,82	2,95	3,22	5,21
MED	26,5	28	29	30	9,2
SA	10,61	19,54	11,03	12,06	19,49
MIN	5	5	7	7	-7,32
MAX	42	41	43	47	66,66
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	13	13	13	13	13
MW	23,85	25,38	27,77	28,08	26,63
SEM	3,9	3,88	4,04	4,42	12,96
MED	21	23	26	26	13,04
SA	14,05	13,98	14,57	15,92	46,74
MIN	11	11	12	12	-7,69
MAX	66	64	70	74	172,72

Tabelle 24: Fingertapping im Verlauf, Emax

4.3.2 Pro-/Supination (P/S)

Pro-/Supination im Verlauf

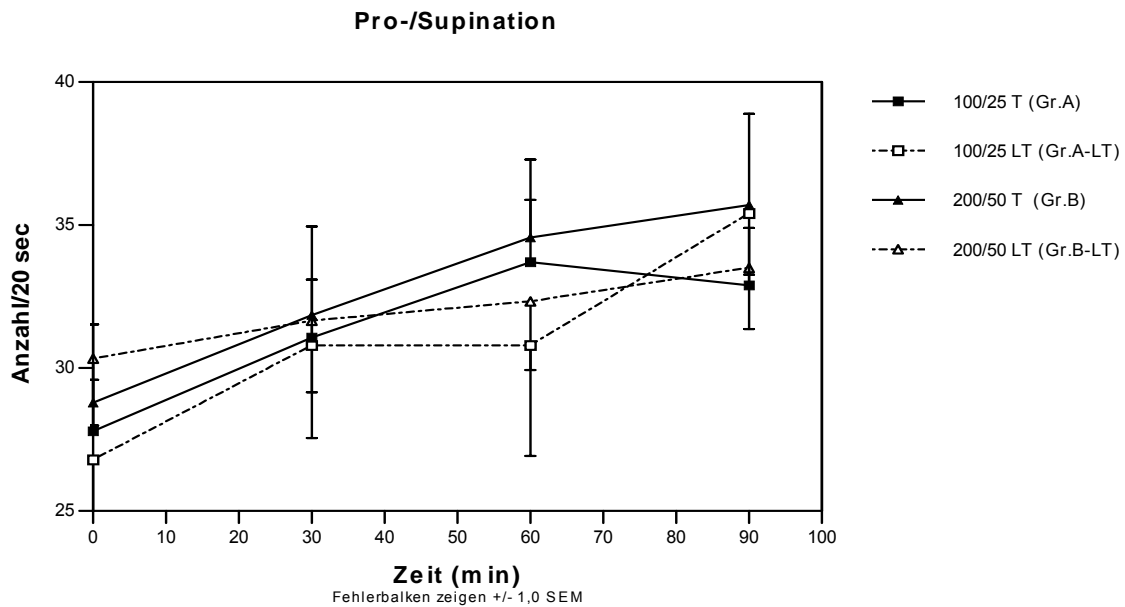


Abbildung 24: Pro-/Supination im Verlauf

Bei mittleren Ausgangswerten zwischen 26,8 Pro-/Supinationsbewegungen/20 sec. in Gruppe A-LT und 30,33 Pro-/Supinationsbewegungen/20 sec. in Gruppe B-LT war in allen Gruppen im Verlauf, wie beim Fingertapping, ein Anstieg der Werte, mit Maxima zwischen Minute 80 und 100 in Gruppe A-LT, B, B-LT bzw. Minute 50 und 70 in Gruppe A zu beobachten. Die höchsten Verlaufswerte zeigte Gruppe B, die höchsten Mittelwerte der maximalen prozentualen Verbesserung mit 36,98% die Gruppe A-LT, s. Tabelle 25.

Eine Verbesserung von > 30% im Verhältnis zum Ausgangswert in den Pro-/Supinationsbewegungen lag vor bei n=19 (40,2%) in der Gruppe A, n=4 (66,67%) in der Gruppe A-LT, n=5 (35,71%) in der Gruppe B, n=1 (7,69%) in der Gruppe B-LT. Bei insgesamt 4 Patienten wurde dieser Test nicht durchgeführt (Gruppe A: n=2, Gruppe A-LT: n=1, Gruppe B-LT: n=1).

Gruppe	Pro-/Supination im Verlauf (Anzahl / 20 sec.)				Emax (%)
	0	20-40	50-70	80-100	
100/25 T (Gr.A) n=	44	44	45	44	43
MW	27,79	31,07	33,71	32,89	32,56
SEM	1,8	2,03	2,18	2,02	4,95
MED	27,5	30,5	34	32	25
SA	11,93	13,44	14,6	13,41	32,43
MIN	8	12	12	13	0
MAX	60	76	80	70	187,5
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	5	5	5	5
MW	26,8	30,8	30,8	35,4	36,98
SEM	1,86	3,25	3,87	2,14	6,84
MED	27	32	29	38	33,33
SA	4,15	7,26	8,64	4,77	15,29
MIN	20	20	20	27	22,58
MAX	31	40	44	38	62,69
200/50 T (Gr.B) n=	14	14	14	14	14
MW	28,79	31,86	34,57	35,71	34,23
SEM	2,75	3,1	2,72	3,18	10,19
MED	26	31,5	32	34,5	16,38
SA	10,28	11,59	10,18	11,89	38,11
MIN	17	11	17	18	0
MAX	48	53	51	55	123,53
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	12	12	12	12	12
MW	30,33	31,66	32,33	33,5	15,37
SEM	2,34	2,51	2,4	2,14	3,34
MED	29	33	32,5	34	16,07
SA	8,09	8,69	8,3	7,4	11,56
MIN	18	20	22	22	-7,31
MAX	41	46	47	46	38,1

Tabelle 25: Pro-/Supination im Verlauf, Emax

4.3.3 Motor Score (MS)

Motor Score im Verlauf

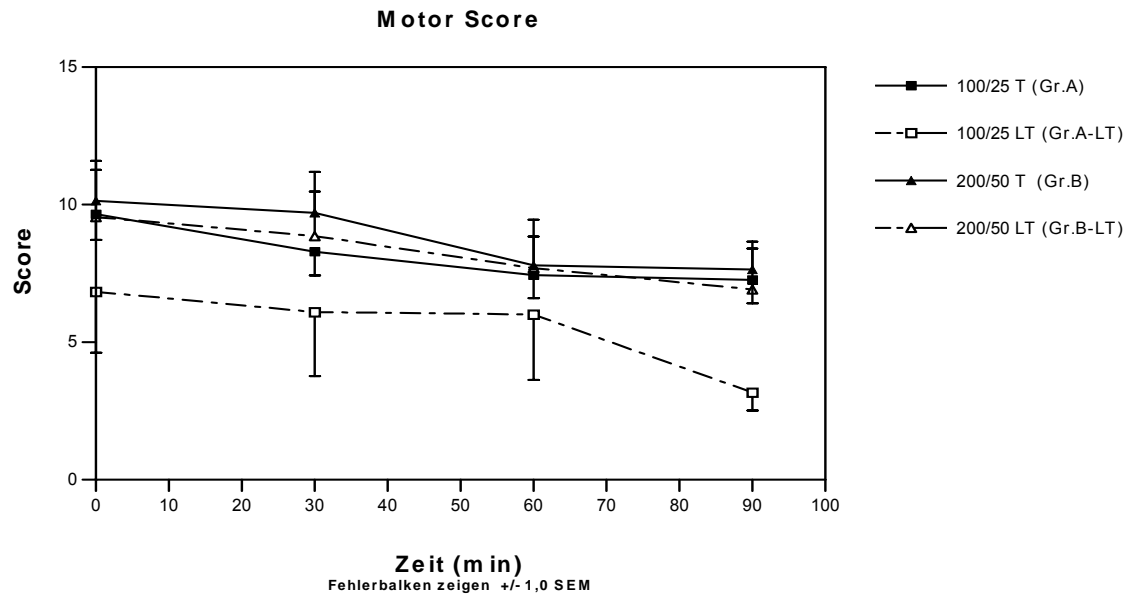


Abbildung 25: Motor Score im Verlauf

In allen Gruppen zeigte sich im Verlauf eine Verminderung der Scores, mit Minima zwischen Minute 80 und 100. Bei ähnlichen Verlaufswerten der Gruppen A, B und B-LT waren diese in der Gruppe A-LT im Vergleich niedriger. Die höchsten Mittelwerte der maximalen prozentualen Verbesserung lagen mit 44,53% in der Gruppe A-LT vor, s. Tabelle 26.

Eine Verbesserung von $> 30\%$ im Verhältnis zum Ausgangswert zeigten im Motor Score $n=20$ (42,55%) in der Gruppe A, $n=5$ (83,33%) in der Gruppe A-LT, $n=2$ (14,29%) in der Gruppe B und $n=6$ (46,15%) in der Gruppe B-LT.

Gruppe	Motor Score im Verlauf (Punktwert)				Emax (%)
	0	20-40	50-70	80-100	
100/25 T (Gr.A) n=	47	47	47	46	47
MW	9,66	8,29	7,44	7,27	30,03
SEM	0,94	0,86	0,84	0,85	4,17
MED	8	8	6	5	21,43
SA	6,43	5,91	5,73	5,81	28,58
MIN	0	0	0	0	0
MAX	29	27	26	26	100
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	6	6	6	6	6
MW	6,83	6,1	6	3,17	44,53
SEM	2,21	2,33	2,37	0,65	9,65
MED	5,5	3,5	3	3	50
SA	5,42	5,71	5,79	1,6	23,64
MIN	2	2	2	1	0
MAX	17	17	17	6	64,71
200/50 T (Gr.B) n=	14	14	14	14	14
MW	10,14	9,71	7,79	7,64	16,81
SEM	1,46	1,48	1,05	1,02	6,94
MED	8	7,5	6,5	6,5	6,25
SA	5,46	5,54	3,95	3,82	25,96
MIN	5	4	2	2	0
MAX	22	22	15	15	90,91
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	13	13	13	13	13
MW	9,54	8,85	7,69	6,92	30,34
SEM	1,72	1,63	1,76	1,48	8,7
MED	10	9	7	3	25
SA	6,22	5,89	6,36	5,35	31,37
MIN	3	2	2	2	0
MAX	27	24	24	17	81,82

Tabelle 26: Motor Score im Verlauf, Emax

4.3.4 Dyskinesien

Ein Patient der Gruppe A bekam während des Tests zu einem nicht dokumentierten Zeitpunkt Dyskinesien (Überbewegungen). Er war in keinem der klinischen Parameter (Alter: 70 Jahre, Erkrankungsdauer: 36 Monate, der Schweregrad der Erkrankung nach Hoehn und Yahr konnte nicht ermittelt werden, Körpergewicht: 78 Kilogramm) oder der peripheren L-Dopa-Konzentrationen (Cmax: 1957 ng/ml, AUC: 89520 min*ng/ml) entsprechend zwei Standardabweichungen innerhalb seiner Gruppe auffällig.

4.3.5 Responder und Non-Responder

Insgesamt gingen aus mindestens einem der drei motorischen Tests 51 von 80 Patienten (63,75%) als Responder hervor, davon in der Gruppe A n=33 (70,21%), in der Gruppe A-LT n=5 (83,33%), in der Gruppe B n=6 (42,86%) und in der Gruppe B-LT n=7 (53,85%). Von den 80 Patienten sprachen n=26 (32,5%) an im Fingertapping, n=29 (38,15%) in der Pro-/Supination und n=33 (41,25%) im Motor Score.

Gruppe	Responder				Non-Responder
	Fingertapping: n (%)	Pro- /Supination: n (%)	Motor Score: n (%)	Gesamt: n (%)	Gesamt: n (%)
100/25 T (Gr.A)	19 (40,42%)	19 (40,20%)	20 (42,55%)	33 (70,21%)	14 (29,79%)
100/25 LT (Gr.A-LT)	1 (16,67%)	4 (66,67%)	5 (83,33%)	5 (83,33%)	1 (16,67%)
200/50 T (Gr.B)	3 (21,43%)	5 (35,71%)	2 (14,29%)	6 (42,86%)	8 (57,14%)
200/50 LT (Gr.B-LT)	3 (23,07%)	1 (7,69%)	6 (46,15%)	7 (53,85%)	5 (46,15%)
Gesamt	26 (32,5 %)	29 *(38,15%)	33 (41,25%)	51 (63,75%)	29 (36,25%)

* = prozentuale Angabe bezogen auf n=76 Patienten, bei denen der Test durchgeführt wurde

Tabelle 27: Responder und Non-Responder

Die Kennwerte der Responder, die maximale prozentuale Verbesserung (E_{max}), die durchschnittliche prozentuale Verbesserung (E_Ø) und der Zeitpunkt der maximalen prozentualen Verbesserung (TE_{max}) der einzelnen Tests sind zur Veranschaulichung in Tabelle 49 und Tabelle 50 im Anhang dargestellt. E_{max} und E_Ø waren dabei innerhalb der Tests und Gruppen sehr variabel, die Zeitpunkte des maximalen motorischen Effekts erstreckten sich im Bereich von 20 und 100 Minuten und lagen, alle Tests und Gruppen einschließend, bei n=10 zwischen Minute 20-40, n=29 zwischen Minute 50-70 und n=48 zwischen Minute 80-100. Es wurde dabei kein Unterschied zwischen T und LT-Formen deutlich. Da das Vorliegen und Ausmaß des motorischen Response eines Patienten sowohl vom peripheren L-Dopa-Spiegel als auch von der Krankheitsursache (Diagnose) abhängt, wurde auf einen einfachen Gruppenvergleich der Kennwerte verzichtet und die Abhängigkeit des Responseverhaltens getrennt für beide Faktoren untersucht.

4.4 Responseverhalten und periphere L-Dopa-Konzentrationen

4.4.1 Vergleich von Cmax, AUC und den Verläufen von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern

Um zu untersuchen, ob geringe periphere L-Dopa-Konzentrationen oder atypische Verläufe die primäre Ursache für ein Nichtansprechen waren, wurden jeweils pro Gruppe Cmax, AUC und die Verläufe von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern verglichen. In der Gruppe A-LT konnte dieser Vergleich nicht durchgeführt werden, da bei dem einzigen Non-Responder dieser Gruppe keine Blutentnahmen erfolgten. In den Gruppen A und B zeigten die Non-Responder etwas niedrigere Mittelwerte im Cmax und der AUC von L-Dopa als die Responder. In der Gruppe B-LT verhielt es sich umgekehrt, die Responder der Gruppe A-LT hatten insgesamt die niedrigsten Werte. In keiner der Gruppen zeigten sich zwischen Respondern und Non-Respondern statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Cmax oder der AUC von L-Dopa, s. Tabelle 28.

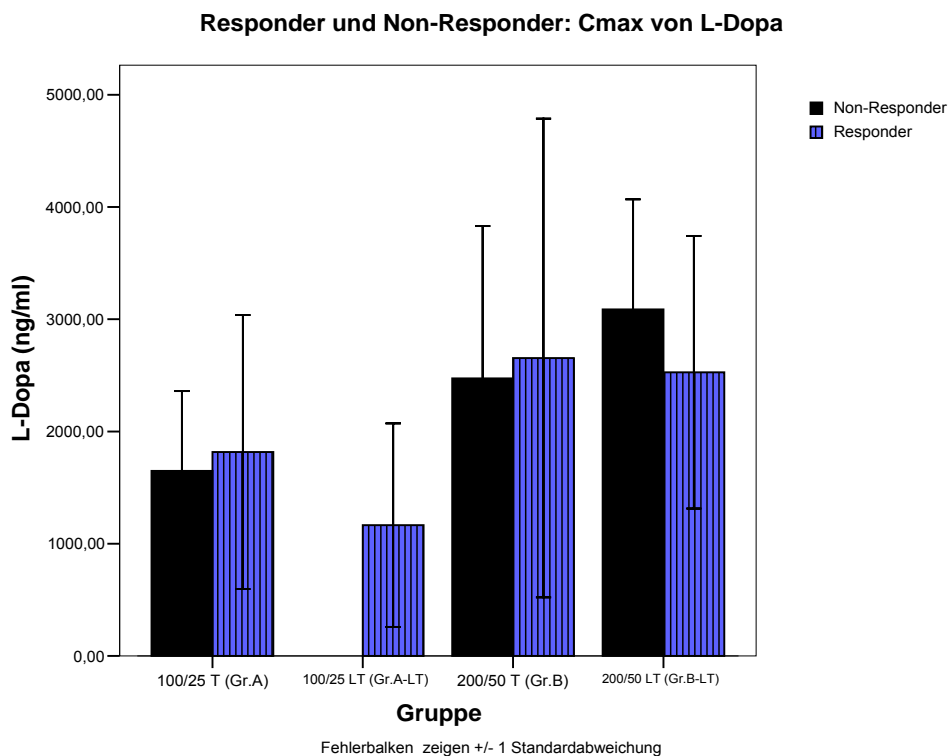


Abbildung 26: Vergleich des Cmax von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern

Responder und Non-Responder: AUC (0-90) von L-Dopa

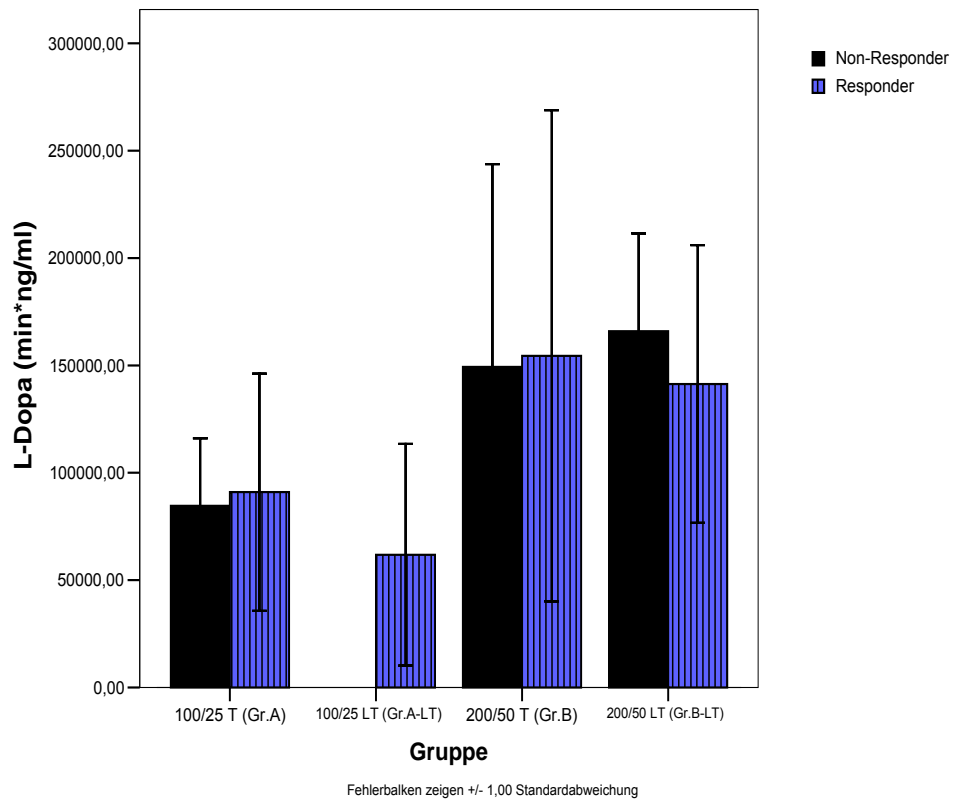


Abbildung 27: Vergleich der AUC von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern

Gruppe	L-Dopa: Cmax (ng/ml)			L-Dopa: AUC ₍₀₋₉₀₎ (min*ng/ml)		
	Responder	Non-Responder	p	Responder	Non-Responder	p
100/25 T (Gr.A) n=	32	14	0,63†	32	14	0,69†
MW	1817,11	1648,36		90965,44	84657,11	
MED	1505	1585,5		88102,5	82155	
SA	1219,99	711,87		55247,42	31392,7	
MIN	237,7	407		13621,5	20325	
MAX	6204,6	2522		278377,5	132225	
100/25LT (Gr.A-LT) n=	5	0	x	5	0	x
MW	1165,6			61827,3		
MED	704			32895		
SA	906,67			51612,91		
MIN	194			11550		
MAX	2290			128355		
200/50 T (Gr.B) n=	6	8	0,85†	6	8	0,93†
MW	2654,2	2472,76		154462,5	149325,56	
MED	1759	2943,55		115177,5	1536418,75	
SA	2132,13	1356,84		114378,9	94401,41	
MIN	1152,6	812		65694	40380	
MAX	6749	4593		374640	305715	
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	7	5	0,49†	7	5	0,42†
MW	2527,71	3086,8		141353,35	165948	
MED	2523	3314		149265	167295	
SA	1214,65	980,83		64680,92	45543,51	
MIN	925	1463		68227,5	104550	
MAX	4203	4087		226560	229680	

† = Student-t-Test, x = Test konnte nicht durchgeführt werden

Tabelle 28: Vergleich von Cmax und AUC von L-Dopa pro Gruppe zwischen Respondern und Non-Respondern

Auch schienen innerhalb der einzelnen Gruppen die Verläufe L-Dopas zwischen Respondern und Non-Respondern recht ähnlich, die im Mittel höchsten Konzentrationen im Verlauf lagen bei den Non-Respondern der Gruppe B-LT vor, die niedrigsten bei den Respondern der Gruppe A-LT. In den Gruppen A und B lagen die Verlaufskonzentrationen der Non-Responder geringfügig unterhalb denen der Responder, wobei in der Gruppe B die Non-Responder ein etwas späteres Maximum zeigen. Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nur in der Gruppe B-LT vor und betraf das Intervall zwischen 80 und 100 Minuten (p=0,03). Die statistischen Kennwerte sind in Tabelle 51 im Anhang aufgeführt.

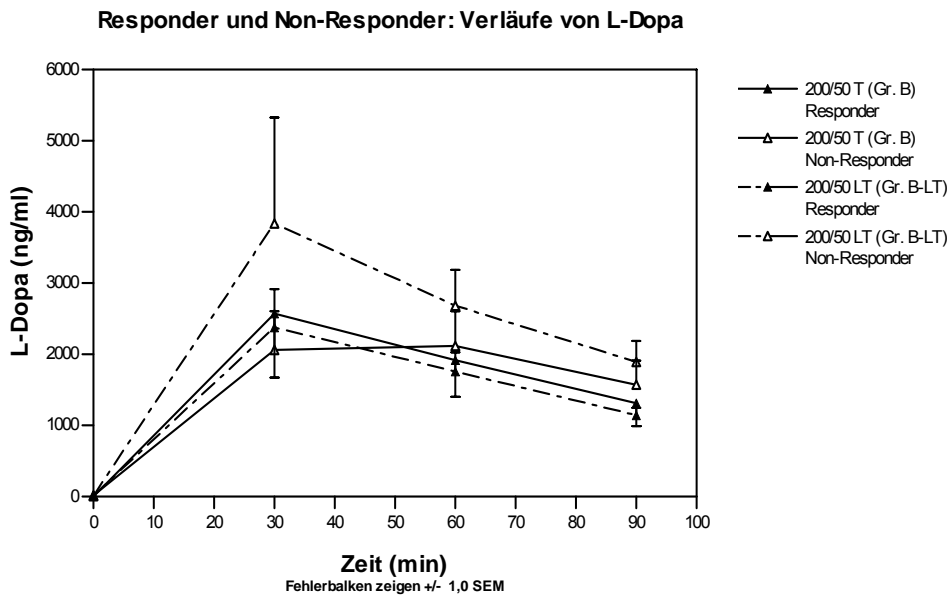
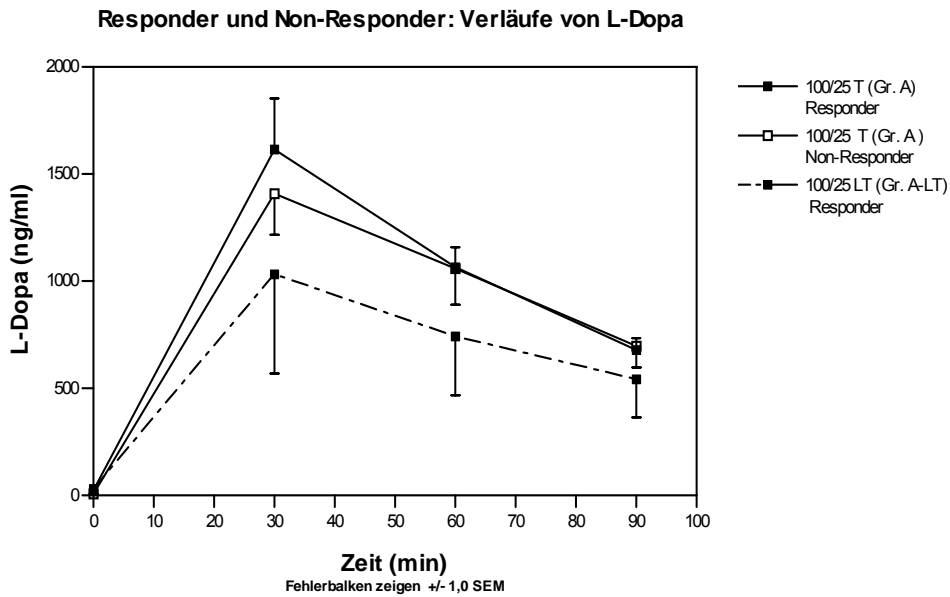


Abbildung 28 und Abbildung 29: Verläufe von L-Dopa-Konzentrationen bei Respondern und Non-Respondern

4.4.2 Korrelationen zwischen der motorischen Wirksamkeit und den peripheren L-Dopa-Konzentrationen

Bei den Respondern fanden sich positive Korrelationen nur zwischen dem C_{max} und der AUC von L-Dopa und der prozentualen maximalen Verbesserung (E_{max}) im Motor Score ($p=0,03$, $r=0,38$ bzw. $p=0,04$, $r=0,37$), s. Tabelle 52 bis Tabelle 54 im Anhang.

4.5 Responseverhalten und Diagnose

Ermittelt wurden nach Abschluss aller klinisch-diagnostischen Maßnahmen die Diagnosen der Patienten aus einer retrospektiven Analyse der Patientenakten inklusive aller klinischen und technisch apparativen Daten sowie aus den jeweils aktuellsten Arztberichten, entsprechend den jeweils gültigen Kriterien (s.u.). Es erfolgte eine Zusammenfassung der Einzeldiagnosen in folgende Diagnosegruppen und die Ermittlung der Responder:

Idiopathisches Parkinson-Syndrom: 32 der 80 Patienten hatten nach Gibb und Lees ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (48), davon n=2 mit einer zentralnervösen Zweiterkrankung, der SAE (144).

Responder waren n=23 (71,9%) der Patienten.

Atypisches Parkinson-Syndrom: Ein atypisches Parkinson-Syndrom hatten 21 Patienten, davon n=9 nicht näher klassifiziert, n=5 nach Gilman et al. eine MSA (50), n=3 eine CBD (für die CBD existieren derzeit keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien, klinische Charakteristika werden u.a. von Oertel angegeben (121)), n=3 nach Litvan et al. eine PSP (89), n=1 nach McKeith et al. eine LBD (98).

12 (57,1%) der Patienten gingen aus dem Test als Responder hervor, davon n=6 nicht näher klassifizierte, n=2 mit einer MSA, n=2 mit einer CBD, n=1 mit einer PSP, n=1 mit einer LBD .

Symptomatisches Parkinson-Syndrom: Ein symptomatisches Parkinson-Syndrom lag bei 12 Patienten vor, davon n=3 nicht näher klassifiziert, n=4 aufgrund einer SAE, jeweils n=2 aufgrund einer SAE plus NPH bzw. SAE plus ET (34, 8) sowie n=1 aufgrund eines NPH (56).

8 (66,7%) der Patienten waren Responder, davon n=3 nicht näher klassifizierte, jeweils n=2 mit einer SAE bzw. SAE plus ET sowie n=1 mit einer SAE plus NPH.

Essentieller Tremor: Einen essentiellen Tremor hatten 2 Patienten, einer von beiden (50%) war Responder.

Unklassifizierbar: Bei 9 Patienten konnte nach Abschluss der Untersuchungen keine eindeutige Diagnose gestellt werden, dabei bestanden differentialdiagnostische Überlegungen bei jeweils n=1 Patienten zwischen IPS und MSA, IPS und LBD, IPS und ET und bei n=2 Patienten zwischen LBD und einer Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) (148), n=4 Patienten hatten eine unklare Gangstörung.

Responder waren 5 (55,6%) der Patienten, davon jeweils n=1 mit der Differentialdiagnose IPS DD MSA, IPS DD LBD, IPS DD ET, IPS DD DAT sowie der Diagnose einer unklaren Gangstörung.

Sonstige: 4 Patienten hatten andere Erkrankungen, davon jeweils n=1 eine Cerebrale Vaskulitis (98), eine molekulargenetisch gesicherte Mitochondriale Encephalopathie (MERRF) (60, 105), einen psychogener Tremor (35) und einen Torticollis spasmodicus (157).

Responder waren 2 (50%) Patienten, jeweils n=1 mit einem Torticollis spasmodicus bzw. einem psychogenem Tremor.

Diagnose	Responder n (%)	Non-Responder n (%)	Gesamt n (%)
Idiopatisches PS	23 (71,9%)	9 (28,1%)	32 (40%)
Atypisches PS	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (26,3%)
Symptomatisches PS	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (15%)
Essentieller Tremor	1 (50%)	1 (50%)	2 (2,5%)
Unklassifizierbar	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (11,3%)
Sonstige	2 (50%)	2 (50%)	4 (5%)

Tabelle 29: Diagnosegruppen und Responder

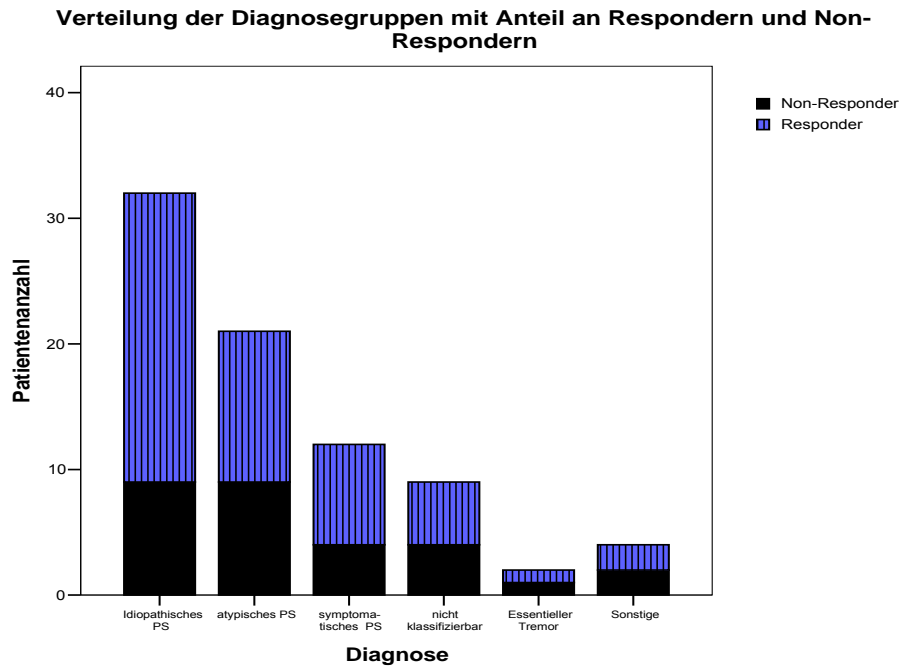


Abbildung 30: Anteil an Respondern und Non-Respondern pro Diagnosegruppe

4.5.1 Vergleich des Responseverhaltens von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (iPS) und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (Non-iPS)

Es erfolgte eine Untersuchung auf Unterschiede im Response zwischen iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten, bezogen auf den Anteil an Respondern, die prozentuale Verteilung des Response in den einzelnen Tests sowie die maximale prozentuale Verbesserung und durchschnittliche Verbesserung in %.

Parameter	Response n (%)		Non-Response n %		p
	iPS	Non-iPS	iPS	Non-iPS	
Responder Gesamt	23 (71,9%)	28 (58,3%)	9 (28,1%)	20 (41,7%)	0,22**
Responderverteilung pro Test					
Fingertapping	11 (47,8%)	15 (53,6%)	12 (52,2%)	13 (46,4%)	0,68**
Pro-/Supination	9 (45 %)	20 (74,1%)	11 (55 %)	7 (25,9%)	0,04**
Motor Score	16 (69,6%)	17 (60,7%)	7 (30,4%)	11 (39,3%)	0,51**

** = Chi-Quadrat-Test

Tabelle 30: Responder pro Test bei iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten (Responseschwelle: > 30% Verbesserung)

Die insgesamt 23 (71,9%) Responder der iPS-Patienten sprachen mit n=16 (69,6%) am häufigsten im Motor Score an, am zweithäufigsten im Fingertapping mit n=11 (47,8%) und am dritthäufigsten in der Pro-/Supination mit n=9 Patienten (45% von n=20, bei denen der Test durchgeführt wurde). N=11 (47,8%) sprachen dabei in nur einem Test an, n=9 (39,1%) in zwei und n=3 (13%) in drei Tests. Die Responder unter den Non-iPS-Patienten hingegen sprachen in der Pro-/Supination mit n=20 (74,1% von n=27, bei denen der Test durchgeführt wurde) am häufigsten an, am zweithäufigsten mit n=17 (60,7%) im Motor Score und am seltensten mit n=15 (53,6%) im Fingertapping. Insgesamt sprachen hier n=10 (35,7%) in nur einem Test an, n=12 (42,9%) in zwei und n=6 (21,4%) in drei Tests.

Die mit idiopathischem Parkinson-Syndrom hatten somit im Motor Score einen höheren prozentualen Anteil an Respondern, im Fingertapping und deutlicher in der Pro-/Supination war es jedoch umgekehrt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen hinsichtlich der prozentualen Anteile an Respondern pro Test konnte nur für den Pro-/Supinations-Test nachgewiesen werden ($p=0,04$). Unerwarteterweise zeigten hier mehr Non-iPS-Patienten als iPS-Patienten einen motorischen Response. Der Vergleich des Anteils an Respondern bei iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten insgesamt erreichte keine statistische Signifikanz, s. Tabelle 30. Speziell für die differentialdiagnostisch am schwierigsten abzugrenzenden atypischen Parkinson-Syndrome zeigte sich im Vergleich zu iPS-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied am Responderanteil der Diagnosegruppe ($p=0,27$).

Im Folgenden wurde untersucht, ob in den einzelnen Tests Unterschiede zwischen iPS- und Non-iPS-Patienten hinsichtlich der Stärke des Response bestanden. Verglichen wurden jeweils die maximale sowie die durchschnittliche prozentuale Antwort pro Test. Ein stärkerer maximaler prozentualer Response war bei den iPS-Patienten im Fingertapping zu beobachten: 61,34% ($\pm 41,18$ SA) vs. 44,56% ($\pm 13,82$ SA), ebenso verhielt es sich in diesem Test mit dem durchschnittlichen Response: 44,97% ($\pm 31,13$ SA) vs. 31,39% ($\pm 10,28$ SA). In der Pro-/Supination waren hingegen die Mittelwerte der Non-iPS-Patienten etwas höher. Im Motor Score war der maximale prozentuale Response der Non-iPS-Patienten im Vergleich zu den iPS-Patienten höher mit 61,33% (\pm

18,01 SA) vs. 56,69% (\pm 14,68 SA), der durchschnittliche prozentuale Response jedoch niedriger: 38,54% (\pm 19,5 SA) vs. 43% (\pm 17,78 SA). Keiner der aufgeführten Unterschiede erreichte eine statistische Signifikanz.

Parameter	Maximaler Response (Rmax%)			Durchschnittlicher Response (RØ%)		
	iPS	Non-iPS	p	iPS	Non- iPS	p
Fingertapping	11	15	0,16†	11	15	0,13†
MW	61,3371	44,5609		44,9702	31,39	
MED	50	40		38,1	29,63	
SA	42,18	13,82		31,13	10,28	
MIN	30,56	30,43		15,74	12,5	
MAX	172,73	80		115,15	57,78	
Pro-/Supi- nation	8	20	0,52†	8	20	0,68†
MW	52,6	59,89		37,6	42,81	
MED	52,27	42,73		40,06	34,17	
SA	14,7	39,65		13,52	33,6	
MIN	31,43	30,77		16,05	11,67	
MAX	71,88	187,5		53,33	162,5	
Motor Score	16	17	0,69†	16	17	0,90†
MW	56,69	61,33		43	38,54	
MED	53,57	60		50	37,04	
SA	14,68	18,01		17,78	19,5	
MIN	33,33	33,33		16,67	19,75	
MAX	81,82	100		66,67	100	

† = Student-t-Test

Tabelle 31: Maximaler und durchschnittlicher Response bei iPS- und Non-iPS-Patienten

Da die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms steigt, je ausgeprägter die motorische Antwort auf L-Dopa ist (123), wurde zusätzlich überprüft, ob sich bei einer höheren Responseschwelle von \geq 50% im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikante Unterschiede im Responseverhalten zwischen iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten ergeben. Weder insgesamt, noch in den einzelnen motorischen Tests konnten auch bei dieser Responseschwelle statistisch signifikante Unterschiede im Responseverhalten aufgezeigt werden. Sowohl bei den iPS- als auch bei den Non-iPS-Patienten kam es zu einem Rückgang des Responderanteils von über 20%, was zwar zu einer Erhöhung der Spezifität, jedoch auch zu einer deutlichen Abnahme der Sensitivität des Tests geführt hätte, s. Tabelle 32 und Tabelle 33.

Parameter	Response n (%)		Non-Response n (%)		p
	iPS	Non-iPS	iPS	Non-iPS	
Responder Gesamt	16 (50,0%)	18 (37,5%)	16 (50,0%)	30 (62,5%)	0,27**
Responderverteilung pro Test					
Fingertapping	6 (18,8%)	4 (8,3%)	26 (81,3%)	44 (91,7%)	0,17**
Pro-/Supination	5 (15,6%)	7 (17,2%)	24 (82,8%)	39 (84,8%)	0,82**
Motor Score	11 (34,4%)	13 (27,1%)	21 (65,6%)	35 (72,9%)	0,49**

Tabelle 32: Responder pro Test bei iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten (Responseschwelle: $\geq 50\%$ Verbesserung)

4.6 Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests

Abschließend lag die Sensitivität des L-Dopa-Tests für die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms anhand des vorliegenden Kollektivs bei 71,9%, die Spezifität betrug 41,7%.

Diagnose	Responder (%)	Non-Responder (%)
iPS	71,9	28,1
Non-iPS	58,3	41,7

Tabelle 33: Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests

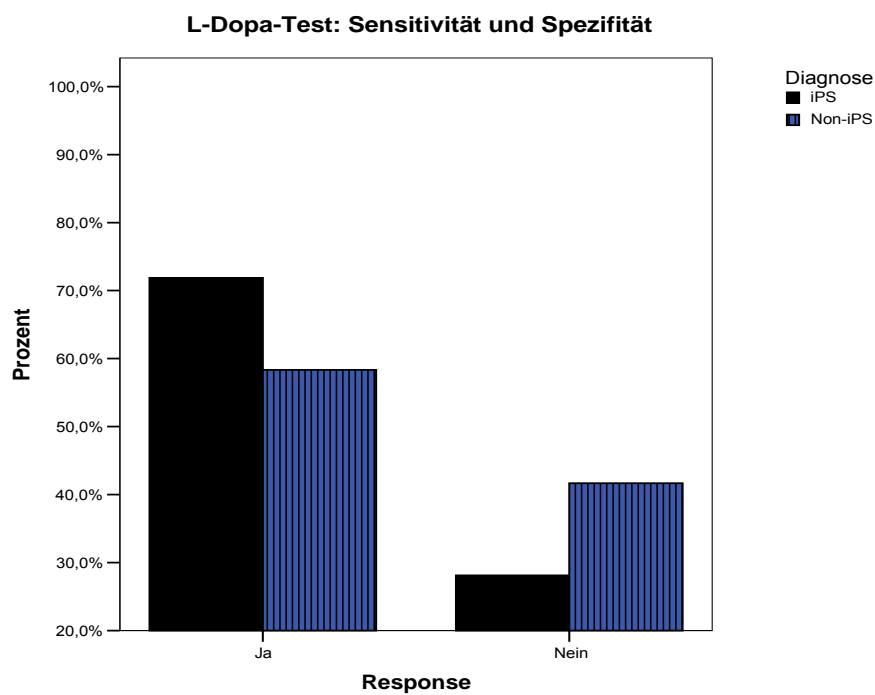


Abbildung 31: Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests

5 Diskussion

Die Diskussion erfolgt in Anlehnung an die Gliederung der Ergebnisse.

5.1 Testverläufe und Patientenkollektiv

Die vom Protokoll des L-Dopa-Tests vorgegebenen engmaschigen Untersuchungszyklen sollten ein möglichst genaues Abbild der Resorption, Metabolisierung sowie der motorischen Leistungsfähigkeit von L-Dopa, mit entsprechend exakter Interpretation der Testergebnisse geben. Tatsächlich hatten die initial ausgewählten 97 Patienten im Mittel neun Untersuchungen pro Test. Die einzelnen Messzeitpunkte unterschieden sich dabei jedoch so erheblich, dass ein Vergleich nur durch Reduktion der vorhandenen Messdaten möglich war. Dies weist auf die Schwierigkeit hin, diese engmaschigen Untersuchungen im Klinikalltag exakt durchzuführen, was als Folge die Vergleichbarkeit individueller Verläufe und somit die richtige Einordnung der Ergebnisse erschweren kann. Zwar scheint es sinnvoll, wiederholte Untersuchungen der Motorik und auch der L-Dopa-Konzentrationen durchzuführen, um möglichst genaue Informationen zu erhalten und so die Aussagekraft des Tests zu erhöhen (110), doch könnte dies auch möglicherweise durch eine geringere und mit größeren Zeitabständen durchgeführte Anzahl an Messungen erfolgen. Das Patientenkollektiv war hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses mit 43 Männern und 37 Frauen (1,16 :1) recht ausgeglichen. Bei Testdurchführung waren die Patienten durchschnittlich 65,49 (Gr. A) bis 74,14 (Gr. A-LT) Jahre alt und bereits seit 33,13 (Gr. A) bis 72,15 (Gr. B-LT) Monaten erkrankt. Das Geschlechterverhältnis und das Manifestationsalter waren somit gut übereinstimmend mit den epidemiologischen Daten des idiopathischen Parkinson-Syndroms (58, 96, 133, 135), welches mit Hilfe des Tests differentialdiagnostisch abgeklärt werden sollte. Der Schweregrad der Erkrankung, mit Mittelwerten zwischen 2,4 (Gr. A) bis 3,25 (Gr. A-LT) auf einer Skala von 1 bis 5 nach Hoehn und Yahr entsprach einer mittelgradigen Beeinträchtigung der Patienten. Durch den Nachweis, dass Unterschiede zwischen den Gruppen A, A-LT, B und B-LT hinsichtlich des Alters,

Geschlechts, Gewichts, der Erkrankungsdauer und des Schweregrades der Erkrankung statistisch nicht signifikant waren, konnten diese Parameter als Ursache gruppenspezifischer Unterschiede in den anschließenden Untersuchungen weitgehend ausgeschlossen werden.

5.2 L-Dopa: Resorption und Metabolisierung

Seit Einführung der L-Dopa-Therapie wurde die periphere Pharmakokinetik L-Dopas unter vielen verschiedenen Aspekten, wie Zusammenhängen zwischen Dosis, peripheren L-Dopa-Spiegeln, klinischem Effekt und dem Auftreten motorischer Komplikationen vor allem bei iPS-Patienten untersucht. Gleichzeitige Untersuchungen der peripheren Pharmakokinetik der Metaboliten L-Dopas wurden jedoch nur in sehr geringer Anzahl durchgeführt. Durch die simultane Bestimmung von L-Dopa, 3-OMD, DOPAC und HVA gelang es, für ein bislang unbehandeltes, neurologisches Patientenkollektiv mit Parkinson-Syndrom anhand vier verschiedener Dosierungen diesbezügliche Richtwerte zu erhalten und dabei den Einfluss klinischer Parameter wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht zu untersuchen.

5.2.1 L-Dopa

Nach Resorption in den oberen Dünndarmabschnitten zeigt L-Dopa eine ausgeprägte periphere Metabolisierung, seine Halbwertszeit liegt im Bereich von 1,5 bis 2 h (53, 71, 143). Es besteht eine positive Korrelation zwischen der verabreichten Dosis und den Plasmakonzentrationen, die schon frühzeitig nachgewiesen werden konnte (12, 106, 118, 140). Diese wird für den Bereich niedrigerer Dosierungen (50 bis 200 mg) als proportional angegeben (143), bei höheren Dosierungen kommt es jedoch zu einer überproportionalen Zunahme der Plasmakonzentrationen (71), was auf die Sättigung metabolisierender Enzyme zurückzuführen sein könnte (111). Der Zeitpunkt der maximalen Konzentration eines L-Dopa-Standardpräparates liegt etwa bei 20-60 Minuten (72) bzw. 60 Minuten (143). Das 1996 eingeführte, wasserlösliche LT-Präparat soll gegenüber der Standardform schneller resorbiert und somit schneller wirksam werden (102, 143).

In den vorliegenden Ergebnissen unterschieden sich die Dosisgruppen A/A-LT (100/25 mg) und B/B-LT (200/50 mg) hinsichtlich der Area under the curve (AUC) und der maximalen Konzentrationen (C_{max}) signifikant voneinander, das Verhältnis der Mittelwerte für C_{max} betrug 1:1,8, einer proportionalen Zunahme etwa entsprechend. Es fällt jedoch ebenfalls eine Diskrepanz innerhalb der jeweiligen Dosisgruppen zwischen den galenischen Formen, besonders im Anstieg der Verlaufskurven, auf. Während hier für die Gruppen A/A-LT die AUC und das C_{max} in der Gr. A-LT niedriger waren als bei der Gr. A, war dies für die Gruppen B/B-LT umgekehrt der Fall, allerdings weniger deutlich. Bei allen Gruppen zeigten sich für das C_{max}, die AUC und in den Verlaufswerten hohe Standardabweichungen vom Mittelwert. Diese Beobachtungen großer interindividueller Schwankungen decken sich mit denen anderer Veröffentlichungen (5, 10, 37, 118, 146, 158) und könnten somit die zum Teil sehr unterschiedlichen L-Dopa-Werte innerhalb der Dosisgruppen erklären.

Das T_{max} von L-Dopa unterschied sich zwischen den beiden galenischen Formen (Gruppe A/B sowie A-LT/B-LT) nicht, es lag am häufigsten zwischen 20 und 40 Minuten. Ein Grund hierfür könnte die Auswahl der Messzeitpunkte gewesen sein. Möglicherweise lag das reale T_{max} der LT- Formen bei einem früheren Zeitpunkt, das der Standardform bei einem späteren. Insbesondere der flachere Verlauf der Resorptionskurve von L-Dopa in der Gruppe B im Vergleich zu der Gruppe B-LT könnte auf ein T_{max} zwischen dem zweiten und dem dritten Messintervall schließen lassen (das T_{max} lag hier zu jeweils 50% zwischen Minute 20 und 40 bzw. 50 und 70) und somit auch die Unterschiede im C_{max} und der AUC zwischen den beiden Gruppen erklären. Dieser Ansatz hat jedoch keine Gültigkeit für den Vergleich der Gruppen A und A-LT. Eine andere Erklärung wäre, dass die zeitliche Differenz der Resorptionsgeschwindigkeit der beiden galenischen Formen und somit des T_{max} ohnehin nicht ausreichend stark differieren, und beide dadurch in das gleiche Intervall fallen. Eine Vergleichsstudie des Herstellers an 18 männlichen und weiblichen gesunden Probanden im Alter von 18 bis 30 Jahren zu der Pharmakokinetik des Standardpräparates und der wasserlöslichen LT-Form ergab für das Standardpräparat T_{max}-Werte zwischen 39,6 min. (± 25,8 SA), für die wasserlösliche LT-Form 25,8 min. (± 10,8 SA) (143). Die Mittelwerte fallen somit in ein Intervall (20-40 Minuten), darüber hinaus überschneiden sich

die breiten Standardabweichungen - ein Hinweis auf die interindividuellen Unterschiede. Insgesamt decken sich die Kennwerte von L-Dopa innerhalb des Patientenkollektivs weitgehend mit den Daten anderer Veröffentlichungen mit der Tendenz zu etwas niedrigeren C_{max}- und AUC-Werten bei zeitgerechter Absorption (5, 36, 53, 143).

5.2.2 3-OMD

3-OMD, welches über O-Methylierung von der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gebildet wird, ist neben Dopamin, das durch die periphere Decarboxylase (DDC) entsteht, das zweite Hauptabbauprodukt L-Dopas. Durch die Kombination L-Dopas mit peripheren Decarboxylase-Inhibitoren wie in diesem Fall Benserazid, verschiebt sich der Abbau von L-Dopa zugunsten der O-Methylierung mit Anhäufung des Metaboliten 3-OMD (19, 20). Es hat eine lange Halbwertszeit von 15-17 h, weshalb insbesondere Patienten, die eine Langzeit-Therapie mit L-Dopa erhalten, zum Teil sehr hohe 3-OMD-Spiegel aufweisen (72, 88, 143). Die Spiegel von 3-OMD zeigen eine positive Korrelation zu den L-Dopa-Spiegeln bzw. der eingenommenen L-Dopa-Dosis (10, 20, 90, 100). Dieser Zusammenhang konnte auch in dieser Arbeit in allen Gruppen bestätigt werden. Die Gruppen B/B-LT zeigten gegenüber den Gruppen A/A-LT signifikant höhere C_{max}- und AUC-Werte. Auch stimmten hinsichtlich der Proportionen die Verlaufskurven, C_{max} und AUC von L-Dopa und 3-OMD zwischen den Gruppen weitgehend miteinander überein. Das T_{max} für 3-OMD lag dabei in allen Gruppen größtenteils im letzten Messintervall zwischen 80 und 100 Minuten, gemäß den pharmakokinetischen Eigenschaften von 3-OMD. Es ist davon auszugehen, dass es im Verlauf zu einem weiteren Anstieg der 3-OMD-Werte gekommen wäre. Bergmann fand für 3-OMD nach L-Dopa Gabe - ohne Zusatz eines peripheren Decarboxylaseinhibitors wie Benserazid oder Carbidopa - ein T_{max} bei 4h (10). Es zeigten sich in allen Gruppen, für das C_{max}, die AUC und die Verlaufswerte entsprechend der Tatsache, dass alle Patienten bislang mit L-Dopa nicht vorbehandelt waren, niedrige 3-OMD-Werte (5, 74). Im Vergleich zu den Ergebnissen von Haarder und Baas (53), die ebenfalls unbehandelte Patienten untersuchten, liegen die C_{max}-Werte dieser Arbeit allerdings relativ niedrig, was jedoch durch deren

längeren Beobachtungszeitraum von dreieinhalb Stunden erklärt werden könnte.

5.2.3 DOPAC

DOPAC ist das Hauptabbauprodukt von Dopamin, welches seinerseits durch Decarboxylierung aus L-Dopa entsteht. Der Abbau des Dopamins zu DOPAC erfolgt durch die Monoaminoxidase-B (MAO-B). DOPAC wiederum wird über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu HVA, dem Endprodukt von Dopamin, abgebaut. Im vorliegenden Patientenkollektiv schien im Gegensatz zu dem Metaboliten 3-OMD die Abhängigkeit DOPACs von den L-Dopa-Konzentrationen aufgehoben. Lediglich in der Gruppe A und vereinzelt in der Gruppe A-LT fanden sich Korrelationen zwischen dem C_{max} und der AUC beider Parameter. Während die Gruppe B-LT, wie schon für L-Dopa und 3-OMD die im Mittel höchsten Werte für das C_{max}, die AUC und im Verlauf zeigte, waren diese in der Gruppe B am niedrigsten. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Dethy et al. (33) überein, die bei iPS-Patienten keine Korrelationen zwischen den Konzentrationen von DOPAC und der verabreichten L-Dopa-Dosis herstellen konnten. Ebenfalls sehr variabel war das T_{max} in den einzelnen Gruppen. Während Armbrust (5) zu L-Dopa synchrone Veränderungen der Konzentrationen DOPACs nachweisen konnte, korrelierten die T_{max}-Werte von L-Dopa und DOPAC nur in der Gruppe A positiv miteinander. Eine Erklärung für die teilweise Entkopplung DOPACs von der Pharmakokinetik L-Dopas könnte durch interindividuelle Unterschiede in der Restaktivität der durch Benserazid gehemmten peripheren Decarboxylase (DDC), der Aktivität der Monoaminoxidase-B (MAO-B) oder der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), die auf einem Nebenweg entstandenes Dopamin zu 3-Methoxythyramin (3-MT) abbaut, erklärt werden (s. Abbildung 1). Da bislang nur wenige Studien die periphere Pharmakokinetik DOPACs unter ähnlichen Bedingungen untersucht haben, war es schwierig, die gewonnenen Ergebnisse zu vergleichen. Unser Wertespektrum DOPACs lag jedoch zum Teil im Bereich der von Armbrust gefundenen Werte eines gemischten, unbehandelten Patientenkollektivs (5).

5.2.4 HVA

Ähnlich wie die Konzentrationen DOPACs hatten die des Metaboliten HVA keine eindeutigen Korrelationen zu den Konzentrationen L-Dopas. Lediglich in den Gruppen A und A-LT waren die C_{max}- und AUC-Werte von HVA positiv mit denen von L-Dopa korreliert. Das T_{max} von HVA war homogener verteilt als das von DOPAC, es lag größtenteils in den letzten beiden Messintervallen. Diese zeitlichen Verzögerungen der maximalen HVA-Konzentrationen im Verhältnis zu den maximalen L-Dopa-Konzentrationen stimmen mit den Angaben anderer Untersucher überein (5, 33, 107). Korrelationen von HVA zu DOPAC konnten lediglich in der Gruppe A nachgewiesen werden. Insgesamt bestand eine Tendenz zur stärkeren Bindung der HVA-Konzentrationen an L-Dopa im Vergleich zu DOPAC, wie bereits beschrieben wurde (33). Möglicherweise könnte dies auf die gleichzeitige, über einen Nebenweg verlaufende Verstoffwechslung Dopamins zu 3-Methoxythyramin (3-MT) zurückzuführen sein, dessen Endprodukt ebenfalls HVA ist.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Werte der peripheren Konzentrationen von L-Dopa, 3-OMD, DOPAC und HVA können eine wichtige Grundlage für weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit Veränderungen des peripheren und gegebenenfalls auch zentralen L-Dopa-Metabolismus, wie sie etwa durch den Einsatz von COMT-Hemmern in der Parkinson-Therapie verursacht werden, liefern. COMT-Hemmer verschieben den Metabolisierungsweg L-Dopas zugunsten des oxidativen Abbauweges über die Monoaminoxidase-B (MAO-B), was mit einem Anstieg des Metaboliten DOPAC, sowie einem Abfall des Metaboliten HVA einhergeht (119). In der Zellkultur kann die gesteigerte Aktivität der MAO-B durch Produktion von Hydroxyl-Radikalen zu einer Induktion von oxidativem Stress und konsekutivem Absterben dopaminerger Zellen führen (70, 124). Inwieweit tatsächlich die Verschiebung des Abbauweges von L-Dopa durch den Einsatz von COMT-Hemmern zu oxidativem Stress in vivo bei Patienten führt, bedarf weiterer Untersuchungen.

5.2.5 Ausreißer und Resorptionsstörungen

Die beschriebenen vereinzelt Ausreißer in den Kennwerten von L-Dopa und Metaboliten waren auf keine klinischen Besonderheiten der jeweiligen Patienten zurückzuführen und werden damit als interindividuelle Variationen betrachtet. Die Definition eines Grenzwertes zur Bestimmung einer Resorptionsstörung für L-Dopa, für den es in der Literatur keine Angaben gibt, gestaltete sich aufgrund der breiten Streuung der Werte als schwierig. Die von uns verwendete Grenze von einer Standardabweichung vom Mittelwert des C_{max} war damit möglicherweise zu hoch angesetzt. Bis auf einen Patienten, der während der Testdurchführung erbrach, konnten anhand der unauffälligen klinischen Daten der anderen Patienten keine besonderen Ursachen für eine Resorptionsstörung gefunden werden. Die Diagnosegruppen der Patienten mit einer fraglich gestörten Resorption umfassten das idiopathische, atypische und symptomatische Parkinson-Syndrom, den essentiellen Tremor sowie unklare Gangstörungen. Während für das iPS und die atypischen Parkinsonsyndrome Resorptionsstörungen aufgrund einer verlängerter Magenentleerungszeit als Zeichen einer vegetativen Störung diskutiert werden könnten (38, 54, 154), konnten für die anderen Patienten keine besonderen Ursachen gefunden werden.

5.2.6 Einfluss des Alters, Körpergewichts und Geschlechts

Einflüsse des Alters auf die periphere Pharmakokinetik von L-Dopa bei Parkinson-Patienten wie bei gesunden Probanden sind in der Literatur beschrieben worden (24, 38, 142). So fanden Contin et al. bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom eine positive Korrelation des Alters mit den AUC-Werten und der Halbwertszeit L-Dopas (24). Robertson et al. fanden bei gesunden, älteren Probanden höhere AUC- und C_{max} -Werte für L-Dopa im Vergleich zu jüngeren (142), Evans et al. stellten bei älteren Patienten mit verlängerter Magenentleerungszeit eine gesteigerte Absorption L-Dopas fest und diskutierten als Ursache eine altersabhängige Beeinträchtigung der peripheren Decarboxylase (38). In dieser Studie konnten in keiner Gruppe Korrelationen zwischen dem Alter und dem C_{max} , der AUC oder dem T_{max} L-Dopas gefunden werden. Dies könnte darin begründet sein, dass trotz einer

Spanne von 21-91 Jahren für den Großteil der Patienten die Altersunterschiede innerhalb der Gruppen hierfür zu gering waren, die Mittelwerte aller Gruppen lagen im Bereich zwischen 65,49 (Gr. A) und 74,17 (Gr. A-LT) Jahren. Allerdings zeigten sich in den Gruppen A und B positive Korrelationen des Alters zu den C_{max}- und AUC-Werten von HVA. In der Gruppe B war das Alter zusätzlich mit dem C_{max} von 3-OMD positiv korreliert. Beides könnte für eine altersbedingte, herabgesetzte Clearance der Abbauprodukte L-Dopas sprechen.

Es ist bekannt, dass Veränderungen des Körpergewichts die Pharmakokinetik von Medikamenten beeinflussen können (149), was auch für L-Dopa bestätigt wurde (4, 108, 163). Das Körpergewicht war in drei Gruppen negativ korreliert mit dem C_{max} bzw. dem C_{max} und der AUC von L-Dopa, wobei in der Gruppe A zusätzlich negative Korrelationen zu dem C_{max} von 3-OMD und HVA vorlagen. Diese Beobachtungen des Einflusses des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik L-Dopas stimmen mit den Ergebnissen vorhergehender Untersuchungen bei iPS-Patienten überein (4, 108, 163). Die in der Gruppe A zusätzlichen, negativen Korrelationen zu 3-OMD und HVA könnten sich aus deren hier nachgewiesenen Abhängigkeiten von den L-Dopa-Konzentrationen erklären. Leichtere Patienten erreichen demnach bei gleicher Dosierung höhere Konzentrationen von L-Dopa, was insbesondere in der Dauertherapie mit L-Dopa berücksichtigt werden sollte, da eine hohe kumulative Dosis das Risiko motorischer Spät komplikationen erhöht (137).

Geschlechtsunterschiede fanden sich in allen Gruppen in unterschiedlicher Konstellation für das C_{max} und die AUC von L-Dopa, dem C_{max} von 3-OMD sowie dem C_{max} und der AUC von HVA. Mit Ausnahme des C_{max} von HVA in der Gruppe B waren alle Parameter dabei bei den Frauen höher. Ein signifikanter Unterschied des Körpergewichts zwischen Männern und Frauen als mögliche Ursache dieser Unterschiede konnte dabei nur in der Gruppe A gefunden werden. Diese Ergebnisse deuten auf gewichtsunabhängige, geschlechtsspezifische Differenzen in der peripheren Pharmakokinetik L-Dopas hin und sollten weiter untersucht werden. Martinelli et al. konnten bereits 2003 (95) höhere AUC-Werte L-Dopas bei weiblichen iPS-Patienten im Vergleich zu männlichen feststellen, obgleich in den Berechnungen die verabreichte Dosis auf das Körpergewicht umgerechnet werden konnte.

5.2.7 Periphere Nebenwirkungen und Dyskinesien

Die bei 3 von 43 Männern (6,98%) und 11 von 37 Frauen (29,73%) beobachteten Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen waren dem Nebenwirkungsprofil L-Dopas entsprechend (133, 143). Dabei wies nur eine Patientin einen im Vergleich zu ihrer Gruppe um mehr als zwei Standardabweichungen erhöhten AUC-Wert für L-Dopa auf. Dies lässt einerseits vermuten, dass das Auftreten von Nebenwirkungen bei primär unbehandelten Patienten bei den hier verabreichten Dosierungen nicht eng an die peripheren L-Dopa-Konzentrationen gekoppelt zu sein schien und die Sensibilität für Nebenwirkungen individuell verschieden war. Auffällig in diesem Zusammenhang ist jedoch das Geschlechterverhältnis, nachdem Frauen statistisch signifikant stärker betroffen waren. In der Literatur gibt es zur Häufung dopaminerger Nebenwirkungen bei weiblichen Patienten keine Angaben, bekannt ist jedoch, dass Frauen häufiger von L-Dopa bedingten Dyskinesien betroffen sind (57, 91). Als mögliche Ursache hierfür wurden die höheren AUC-Werte L-Dopas bei Frauen diskutiert, die im Therapieverlauf das Auslösen von Dyskinesien begünstigen (163). Höhere periphere Konzentrationen L-Dopas bei Frauen konnten auch in dieser Arbeit bestätigt werden und somit eine mögliche Ursache für das Überwiegen peripherer Nebenwirkungen bei Frauen gewesen sein. Korrelationen zwischen peripheren L-Dopa-Konzentrationen und Nebenwirkungen konnten schon 1973 von Rinne et al. hergestellt werden (140).

Dyskinesien, die vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des idiopathischen Parkinson-Syndroms als Zeichen zunehmender Denervierung mit Verlust der dopaminergen Speicherkapazität auftreten, können sowohl bei hohen L-Dopa-Konzentrationen (on-dose-Dyskinesie) als auch seltener bei niedrigen L-Dopa-Konzentrationen (off-dose-Dyskinesie) auftreten. Ein Patient mit der Diagnose iPS, der als Responder aus dem Test hervorging und von Dyskinesien zu einem nicht dokumentierten Zeitpunkt betroffen war, zeigte im Verhältnis zu den Werten seiner Gruppe vollkommen unauffällige L-Dopa-Werte. Zum Zeitpunkt des Tests bestand die Parkinson-Symptomatik seit 36 Monaten, das Hoehn und Yahr Stadium konnte retrospektiv nicht ermittelt

werden. Dies deutet darauf hin, dass das Auftreten von Dyskinesien unter der L-Dopa-Medikation hier vom Ausmaß der Denervierung bestimmt wurde, die bei diesem Patienten vermutlich ausgeprägt vorhanden war.

5.3 L-Dopa: Motorische Wirksamkeit

Die initiale motorische Beeinträchtigung und die Verläufe der einzelnen Tests waren in den einzelnen Gruppen recht ähnlich. Die anfänglichen Mittelwerte des Motor Scores im Bereich von 6,83 (Gr. A-LT) und 10,14 Scores (Gr. B) auf einer Skala von 0-44 spiegelten dabei eine relativ geringe motorische Beeinträchtigung des Kollektivs wider. Die Anteile der Responder innerhalb der Gruppen variierte zwischen 42,86% in Gruppe B und 83,33% in Gruppe A-LT. Es kann somit spekuliert werden, dass bei bislang mit L-Dopa unbehandelten, nicht stark motorisch beeinträchtigten Patienten ein Präparat mit 100 mg L-Dopa für das Erreichen eines motorischen Response ausreichend ist.

Die möglichen Ursachen für das Responseverhalten der Patienten werden im Folgenden diskutiert, unter Einbeziehung der peripheren L-Dopa-Konzentrationen inklusive vorliegender Resorptionsstörungen, der Diagnose, des Schweregrades der Erkrankung, der Möglichkeit eines Placeboeffekts, oder einer Fehldiagnose.

5.3.1 Responseverhalten und periphere L-Dopa-Konzentrationen

Um festzustellen, ob unzureichende periphere L-Dopa-Konzentrationen die Hauptursache für ein Nichtansprechen der Patienten waren, wurden die C_{max}- und AUC-Werte der Responder und Non-Responder, sowie deren Verläufe pro Gruppe miteinander verglichen. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Dies deutet darauf hin, dass das Responseverhalten primär abhängig ist von den entsprechenden Diagnosen und nicht von den peripheren L-Dopa-Konzentrationen. Interessanterweise fanden sich Responder wie Non-Responder unter den Patienten mit einer nach unseren Definitionen vorliegenden Resorptionsstörung mit relativ niedrigen C_{max}-Werten für L-Dopa. Diese werden im Zusammenhang mit den jeweiligen Diagnosen in Teil 5.3.2

diskutiert und könnten in einzelnen Fällen die Ursache eines negativen oder eines falsch-positiven Testergebnisses im Sinne eines motorischen Response gewesen sein. Diesbezügliche Interpretationen sind jedoch vorsichtig vorzunehmen, da die erforderlichen peripheren Konzentrationen zum Erreichen einer motorischen Wirkung sowohl von der Art (Diagnose) als auch von dem Ausmaß (Schweregrad) der zentralen dopaminergen Beeinträchtigung abhängen. Bei iPS-Patienten erhöhen sich etwa die L-Dopa-Konzentrationen zum Erreichen eines halbmaximalen motorischen Effekts (EC 50), der von Harder und Baas (53) als Anhaltspunkt für einen erforderlichen Schwellenwert für einen motorischen Response betrachtet wurde, mit der Dauer und dem Schweregrad der Erkrankung (25, 28, 53).

Die bei den Respondern zusätzlich durchgeführte Untersuchung der Abhängigkeit der Responsestärke von den peripheren L-Dopa-Konzentrationen ergab lediglich für den Motor Score eine positive Korrelation zwischen der maximalen prozentualen Verbesserung (E_{max}) und dem C_{max} und der AUC von L-Dopa. Dies könnte zum einen an den gemischten Diagnosen der Responder pro Test gelegen haben. Hierfür spricht, dass im Motor Score die iPS-Patienten anteilig am stärksten vertreten waren. Bei iPS-Patienten ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der neuronalen Degeneration die Korrelation zwischen peripheren Plasmaspiegeln und klinischer Wirksamkeit bekannt (10, 12, 118, 146), wobei nach einigen Verfassern hiervon weniger die Stärke, als das Auftreten und die Dauer des klinischen Effekts betroffen zu sein scheint (25, 53, 113). Eine weitere Ursache für die unzureichenden Zusammenhänge zwischen der Stärke des motorischen Response und den peripheren L-Dopa-Konzentrationen könnte, wie es die initialen Werte des Motor Scores vermuten lassen, eine insgesamt eher geringe motorische Beeinträchtigung der Responder gewesen sein. Bei klinisch wenig betroffenen Patienten ist die Synthese- und Speicherkapazität für Dopamin noch weitgehend erhalten. Relativ geringe L-Dopa-Konzentrationen waren somit für eine maximale motorische Wirksamkeit bereits ausreichend.

Die Zeitpunkte der maximalen Verbesserung der Responder lagen in allen Gruppen anteilig am stärksten im Bereich zwischen 80 und 100 Minuten und damit hinter den maximalen L-Dopa-Konzentrationen, wie schon in anderen Studien bei Parkinson-Patienten berichtet (33, 53, 113, 146). Im Vergleich der

beiden galenischen Formen T und LT zeigten sich dabei keine auffallenden Unterschiede. Es zeigte sich somit ein analoges Verhalten wie bei der Pharmakokinetik von L-Dopa, wo bereits keine schnellere Resorption der LT-Form nachweisbar war. Es fanden sich keine Korrelationen zwischen dem Zeitpunkt der maximalen L-Dopa-Konzentrationen und dem Zeitpunkt des maximalen Response pro Test. Ähnliche Ergebnisse fanden Contin et al. bei iPS-Patienten, die den Zeitpunkt der maximalen motorischen Wirksamkeit nach L-Dopa Gabe zwischen 45 und 240 Minuten bestimmten, ohne Korrelation zu dem Tmax von L-Dopa und negativ korreliert mit der Dauer und dem Schweregrad der Erkrankung (26). Aufgrund dieser weiten Spanne mit großen Unterschieden selbst in einer Diagnosegruppe erscheint es daher wichtig, die motorischen Tests wiederholt und ausreichend lange durchzuführen, um eine maximale motorische Antwort zu erfassen, deren Wert für die Diagnosestellung relevant ist (110).

5.3.2 Responseverhalten und Diagnose

Die ermittelten Diagnosen des gemischten Patientenkollektivs gaben ein typisches differentialdiagnostisches Spektrum des Parkinson-Syndroms wider (96, 133). Den größten prozentualen Responderanteil stellten dabei erwartungsgemäß die iPS-Patienten mit 71,9%. Für das initiale Nichtansprechen auf L-Dopa von 28,1% der iPS-Patienten kann zum einen eine unzureichende Resorption diskutiert werden. Eine nach unseren Kriterien gestörte Resorption L-Dopas könnte bei einem Patienten der Gruppe A (Cmax: 407 ng/ml, HY: 3, Erkrankungsdauer: 6 Monate) und einem Patienten der Gruppe B (Cmax: 927 ng/ml, HY: 1, Erkrankungsdauer: 6 Monate) die Ursache eines mangelnden motorischen Response gewesen sein. Nach Harder und Baas können als Anhaltspunkt für erforderliche Schwellenwerte für einen klinischen Effekt die Konzentrationen für einen halbmaximalen motorischen Effekt (EC 50) betrachtet werden (53). Bei Contin et al. variierten die EC 50-Konzentrationen von L-Dopa in Abhängigkeit der Hoehn und Yahr Stadien zwischen 200 und 900 ng/ml (28), Harder und Baas beobachteten bei unbehandelten Patienten nach Gabe von 100/25 mg L-Dopa EC 50-Werte von 398 ng/ml (\pm 138 SA) (53). Eine Resorptionsstörung mit verminderter peripherer L-Dopa-Konzentration erscheint damit für den Patienten aus Gruppe A als Ursache für ein

mangelndes Ansprechen wahrscheinlich. Bei dem Patienten der Gruppe B könnte dies jedoch, aufgrund des geringen Schweregrades der Erkrankung fraglich erscheinen. Ein weiterer Grund für einen ausbleibenden motorischen Response nach L-Dopa-Einnahme könnte eine nur geringfügige motorische Beeinträchtigung der iPS-Patienten gewesen sein, wie schon Hughes et al. und weitere Autoren diskutierten (44, 61, 62, 76). Auch spricht das Symptom Tremor in vielen Fällen nicht auf L-Dopa an (123).

Desweiteren können trotz initial negativer Ergebnisse im L-Dopa-Test iPS-Patienten von einer L-Dopa-Therapie profitieren. Der prädiktive Wert des Tests für einen langfristigen therapeutischen Erfolg wird mit 80% bis 94% angegeben (31, 62, 162). Als Ursache für ein initial vermindertes Ansprechen bislang unbehandelter Patienten werden zentrale Mechanismen diskutiert (36, 62, 110), wie etwa ein Priming postsynaptischer Rezeptoren durch die erste L-Dopa-Gabe, durch welches dann deren Sensitivität erhöht wird (36). Müller et al. diskutierten als Ursache eine anfängliche, durch L-Dopa über präsynaptische Autorezeptoren ausgelöste Down-Regulation der endogenen Dopaminproduktion bei unbehandelten iPS-Patienten (110).

Besonders im Anfangsstadium der Erkrankung ist zudem eine Fehldiagnose nicht selten (42, 78, 80). Darüberhinaus wurde im Rahmen einer Fallstudie auch bei pathologisch gesichertem iPS in einigen Fällen klinisch kein L-Dopa-Effekt beobachtet (147). Eine hierfür möglicherweise ursächliche Resorptionsstörung wurde hier allerdings nicht überprüft. Ähnliche Ergebnisse des L-Dopa-Tests mit unterschiedlichem Studiendesign bezüglich der L-Dopa-Dosis, motorischen Untersuchungsverfahren und Responseschwellen erhielten D'Costa et al., Hughes et al. und Zappia et al. mit positiven Testergebnissen in 64,4% bis 77% bei bislang unbehandelten iPS-Patienten (31, 62, 162).

Es fanden sich zu hohen prozentualen Anteilen auch Responder in allen anderen Diagnosegruppen. In der Gruppe der Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom waren darunter die Diagnosen MSA, CBD, LBD und PSP. Sechs Patienten konnten klinisch nicht näher klassifiziert werden. Es ist bekannt, dass ein Teil der MSA-Patienten auf eine L-Dopa-Gabe anspricht (120, 123), wobei es im Frühstadium bis zu 30%, im späteren Verlauf jedoch etwa nur 10% der Patienten (133, 160) sind. Die Stärke der motorischen

Antwort ist meist schwächer ausgeprägt und kürzer andauernd (63, 123) als beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Bei etwa 10% kann jedoch eine ähnlich starke Besserung wie beim iPS beobachtet werden (123), so dass auch ein ausgeprägter Response im L-Dopa-Test nicht unwahrscheinlich ist. Ebenfalls können die extrapyramidalmotorischen Symptome einer Lewy Body Demenz (LBD) auf L-Dopa ansprechen (18, 46, 104, 164). Die Angaben zur Häufigkeit variieren hierzu von einem Drittel (104) bis zu 70% (46) der Patienten, wobei die Antwort auf L-Dopa jedoch nicht so stark ausfällt wie bei einem iPS (104). Die Wirkung von L-Dopa auf die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) ist als sehr gering einzustufen. Maximal 10% der PSP-Patienten profitieren von einer L-Dopa-Therapie (122, 123), wobei dieser Effekt ebenfalls gering ausgeprägt ist und nicht lange andauert. Ein Response in diesem Test scheint somit unwahrscheinlich. Die Symptome einer CBD sind medikamentös nur sehr schwer therapierbar, auch L-Dopa hat keinen bzw. nur einen äußerst geringen Einfluss (121). Obwohl es dennoch derzeit als effektives Medikament gilt (123, 81), ist eine Verbesserung der motorischen Leistung von >30% im Verhältnis zum Ausgangswert in diesem Zusammenhang überraschend. Eine nach unserer Definition vorliegende Resorptionsstörung hatten unter den Respondern ein Patient der Gruppe A (Cmax: 242,3 ng/ml, HY: 3, Erkrankungsdauer: 96 Monate, Diagnose: nicht näher klassifiziertes atypisches Parkinson-Syndrom) sowie ein Patient der Gruppe B (Cmax: 1152,6 ng/ml, HY: 4, Erkrankungsdauer: 120 Monate, Diagnose: PSP). Für atypische Parkinson-Syndrome liegen keine Schwellenwerte für das Erreichen eines motorischen Effekts vor. Allerdings werden bei den meisten Patienten höhere therapeutische Dosen L-Dopa als bei iPS-Patienten benötigt (123). So handelt es sich vermutlich im Falle des PSP-Patienten um ein falsch positives Ergebnis, z. B. durch einen Placebo-Effekt oder eine Fehldiagnose. Insgesamt zeigte sich zwischen den differentialdiagnostisch nur sehr schwer abgrenzbaren atypischen Parkinson-Syndromen kein statistisch signifikanter Unterschied im Responderanteil dieser Diagnosegruppe im Vergleich zu den Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

Als Responder der Gruppe der symptomatischen Parkinson-Syndrome gingen drei nicht näher klassifizierte Patienten hervor. Die anderen Diagnosen der Responder waren die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE),

in drei Fällen als Mischform mit einem Normaldruckhydrozephalus (NPH) oder einem essentiellen Tremor (ET). Eine Wirkung von L-Dopa auf die symptomatischen Parkinson-Syndrome wird im Allgemeinen nicht angenommen (46). Dennoch ist in einzelnen Studien über Fälle eines positiven L-Dopa-Response bei Patienten mit SAE (32, 93, 165), in Abhängigkeit von der Lokalisation der vaskulären Schädigung und auch bei Patienten mit NPH (29) berichtet worden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Angaben über einen L-Dopa-Effekt auf den essentiellen Tremor, der medikamentös mit anderen Wirkstoffen behandelt wird (133, 139), sind in der Literatur nicht bekannt, trotzdem ging ein Patient mit essentiellen Tremor als Responder hervor. Hier könnte eine Fehldiagnose vorgelegen haben, eine der häufigsten Fehldiagnosen des ET ist das iPS (67). Oder es hat bei bekannter erhöhter Komorbidität (79) ein Mischtyp von essentiellen Tremor und iPS vorgelegen.

Bei vier der fünf Responder mit unklassifizierbarer Symptomatik bestanden differentialdiagnostische Überlegungen, die ein iPS einschlossen. Dies könnte der Grund des deutlichen L-Dopa-Effekts gewesen sein. Zwei der Responder mit unklassifizierbarer Symptomatik zeigten eine verminderte L-Dopa-Resorption, darunter ein Patient der Gruppe A-LT (C_{max} 194 ng/ml, HY: 3, Erkrankungsdauer: 156 Monate, Diagnose: iPS DD ET) und ein Patient der Gruppe B-LT (C_{max}: 925, HY: 4, Erkrankungsdauer 36 Monate, Diagnose: Unklare Gangstörung). Aufgrund unserer Grenzwerte spricht dies für ein falsch-positives Testergebnis. Weiterhin waren ein Patient mit der Diagnose Torticollis spasmodicus und ein Patient mit psychogenem Tremor Responder. Der Torticollis spasmodicus als eine meist idiopathische fokale Dystonie ist nicht als L-Dopa responsiv bekannt. Jedoch gibt es in der Gruppe der Dystonien eine L-Dopa responsive Form (sog. Segawa-Syndrom), die autosomal-rezessiv vererbt wird und meist schon im Kindesalter in generalisierter Form auftritt (116, 117, 157). Weiterhin können auch einige sekundäre (symptomatische) Dystonien, die häufig mit Läsionen im Bereich der Basalganglien assoziiert sind, auf L-Dopa ansprechen (157). In diesem Fall handelte es sich um eine 78 Jahre alte Patientin, die fremdanamnestisch seit dem Kindesalter unter ihrer fokalen Dystonie litt und zusätzlich seit einigen Monaten Parkinsonsymptome in Form von Rigor und Haltetremor zeigte. Aufgrund dieser Konstellation lag hier eher

keine L-Dopa responsive Dystonie sondern vielmehr eine nicht entdeckte Komorbidität vor. Im Falle des Patienten mit psychogenem Tremor, der ebenfalls nicht auf L-Dopa ansprechen sollte, war am ehesten ein Placeboeffekt die Ursache für den motorischen Response.

Dass Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen als dem idiopathischen Parkinson-Syndrom auf L-Dopa ansprechen können, ist in Kap. 1.3 bereits erläutert und im Rahmen anderer Studien zum L-Dopa-Test bestätigt worden. So fanden Merello et al. und Rossi et al. L-Dopa-Responder mit anderen Diagnosen, darunter MSA, PSP, SAE und das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom (101, 145).

Überraschend in dieser Arbeit war allerdings, dass sich die iPS-Patienten in keinem der Tests, entgegen bisherigen Untersuchungsergebnissen (63, 104, 145), von den anderen Patienten in der Stärke des Response unterschieden. Auch eine Erhöhung der Responseschwelle auf $\geq 50\%$ im Verhältnis zum Ausgangswert führte zu keinerlei statistisch signifikanten Unterschieden im Responseverhalten. Es erhöhte zwar die Spezifität des Tests, verminderte jedoch gleichzeitig seine Sensitivität, s. Tabelle 32. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass sich bei eher geringer motorischer Beeinträchtigung der iPS-Patienten keine deutlichere motorische Antwort produzieren lässt.

In der Verteilung der Responder auf die einzelnen Tests ergab sich nur in der Pro-/Supination ein signifikanter Unterschied. Die meisten Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom sprachen im Motor Score an. Seine Ursprungsskala, der III. Teil der UPDRS, gilt als Skala mit guter Validität und Reliabilität zur Erfassung motorischer Störungen (103, 136, 138, 150). Im Motor Score ist jedoch nur die durchschnittliche motorische Antwort der iPS-Patienten stärker. Lediglich im Fingertapping, das neben der Bradykinese auch die Feinmotorik überprüft, scheint bei den iPS-Patienten eine deutlichere Antwort produzierbar, erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Das Fingertapping, in dieser Arbeit als einziges apparatives und somit objektivstes Instrument, wurde bereits von Suppan im Vergleich motorischer Tests als aussagekäftigster Test für die Bewertung einer dopaminergen Reaktion bei Parkinson-Patienten beschrieben (152). Weiterhin auffällig ist der signifikant höhere Anteil an Respondern der Non-Parkinson-Patienten im Pro-/Supinationstest im Vergleich

zu den iPS-Patienten. Möglicherweise kommt hier, stärker als in den anderen Tests, ein Übungs- oder Placeboeffekt zum Ausdruck. Es sollte deshalb erwogen werden, die Anzahl an Pro-/Supinationsbewegungen pro Zeiteinheit nicht mehr als einzelnen Test zu bewerten, um die Spezifität des Tests für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom zu erhöhen. Allerdings erscheint es aufgrund der individuell unterschiedlichen Symptomatik wichtig, mehrere Tests zur Erfassung eines motorischen Response durchzuführen (152). Dies wurde auch in dieser Arbeit bestätigt. Möglicherweise könnte ein anderes objektives Testverfahren, wie etwa die Bewegungszeit (Movement Time), welche insbesondere bei der Erfassung eines L-Dopa-Effekts bei bislang unbehandelten und nur geringfügig motorisch beeinträchtigten Patienten hilfreich zu sein scheint (101, 162), den Pro-/Supinationstest ersetzen.

Die Sensitivität des L-Dopa-Tests für die Diagnose „idiopathisches Parkinson-Syndrom“ entsprach abschließend den Ergebnissen anderer Studien. Die Spezifität dieses Tests, die bei anderen Autoren bei 71,7% bzw. 81,4% lag, war hier mit 41,7% allerdings wesentlich geringer (101, 145). Neben den oben genannten Erklärungen könnte dies vor allem an dem kurzen und unterschiedlichen Zeitraum für eine mögliche Reevaluierung der Diagnose gelegen haben. Dieser lag abhängig vom Zeitpunkt der Testdurchführung und der Datenauswertung zwischen 0 und 3 Jahren.

6 Zusammenfassung

Das Ansprechen auf L-Dopa, welches mit dem L-Dopa-Test geprüft wird, gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. In dieser Arbeit wurden erstmalig im Rahmen des L-Dopa-Tests die Resorption L-Dopas, seine Metabolisierung in die drei Hauptmetabolite 3-OMD, DOPAC und HVA, seine motorische Wirksamkeit sowie die Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom bei bislang unbehandelten Patienten mit Parkinson-Syndrom untersucht. Als Testdosis wurden zwei verschiedene Dosierungen (100 mg und 200 mg) sowie zwei galenische Formen (T und LT-Form) des Präparates Madopar[®] verabreicht. Der Einfluss klinischer Parameter wie Alter, Gewicht und Geschlecht wurde in die Untersuchung der Pharmakokinetik L-Dopas einbezogen. Es zeigte sich eine regelrechte Resorption und Metabolisierung L-Dopas mit großen interindividuellen Unterschieden. Die LT-Form war der Standardform von Madopar[®] in der Resorptionsgeschwindigkeit nicht überlegen. L-Dopa und 3-OMD waren eng miteinander korreliert. L-Dopa Korrelationen zu den anderen Metaboliten sowie der Metaboliten untereinander waren schwächer ausgeprägt und variabel, der von L-Dopa unabhängigste Metabolit war DOPAC. Frauen erreichten, unabhängig von ihrem Körpergewicht höhere Plasmaspiegel von L-Dopa als Männer und wiesen auch mehr L-Dopa induzierte Nebenwirkungen auf. Dies bedarf weiterer Untersuchungen.

Der motorische Response, definiert als eine Verbesserung von >30% im Verhältnis zum Ausgangswert, wurde anhand drei verschiedener Tests, dem Fingertapping, der Pro-/Supination und dem Motor Score in Abhängigkeit der peripheren L-Dopa-Konzentrationen und den abschließend gestellten Diagnosen untersucht. Die Zeitpunkte der maximalen motorischen Antwort lagen hinter den maximalen Konzentrationen L-Dopas und waren sehr variabel. Patienten, die die LT-Form erhielten, zeigten keine schnellere motorische Antwort. Es zeigte sich kein höherer Anteil an Respondern in den Gruppen, die 200 mg L-Dopa erhielten. Es ist daher anzunehmen, dass bei de novo Patienten eine 100 mg Dosis zur Provokation einer motorischen Antwort ausreicht und die Gabe der LT-Form hier keine Vorteile ergibt.

Responder und Non-Responder unterschieden sich nicht in den peripheren L-Dopa-Konzentrationen. Der Response war somit primär von der abschließend

erhobenen Diagnose der Patienten abhängig. Es zeigten sich unter den Respondern zwischen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Patienten mit anderen Ursachen für ein Parkinson-Syndrom keine signifikanten Unterschiede in der Stärke des Response, jedoch in der Häufigkeit der motorischen Antwort in den einzelnen Tests.

Die abschließende Sensitivität des Tests für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom lag bei 71,9%, die Spezifität war mit 41,7% relativ gering. Eine Veränderung in der Auswahl der motorischen Testverfahren könnte möglicherweise die Sensitivität und Spezifität des Tests erhöhen. Unterschiedliche motorische Untersuchungsverfahren sowie mehrfache Wiederholungen der motorischen Untersuchungen über einen längeren Zeitraum erscheinen in jedem Fall sinnvoll. Die gleichzeitige Betrachtung der peripheren L-Dopa-Konzentrationen erscheint bei unbehandelten und relativ gering beeinträchtigten Patienten nicht unbedingt erforderlich und sollte eher speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben, da unzureichende periphere Konzentrationen, z. B. aufgrund einer Resorptionsstörung, bei diesen Patienten unwahrscheinlich sind. Abschließend kann der L-Dopa-Test in der Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms auch hier nur als bestätigendes Kriterium betrachtet werden, wobei insbesondere das Ausbleiben einer motorischen Reaktion eine andere Erkrankung wahrscheinlicher macht.

7 Literaturverzeichnis

1. Agid Y (1991) Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 337:1321-1324
2. Antonini A, DeNotaris R (2004) PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. *Sleep Med* 5:201-206
3. Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margouleff C, Eidelberg D (1998) Differential diagnosis of parkinsonism with [18F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 13:268-274
4. Arabia G, Zappia M, Bosco D, Crescibene L, Bagala A, Bastone L, Caracciolo M, Scornaienghi M, Quattrone A (2002) Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 23:53-54
5. Armbrust M (1990) Bestimmung von L-Dopa, DOPAC, OMD und HVA in Serum und Liquor bei Referenzpersonen und Parkinson-Patienten. Med Dissertation. Universität Hamburg
6. Bagdy G, Arato M, Baraczka K, Fekete MI (1983) Comparative analysis of indices of central dopaminergic functions in man. *Life Sci* 32:2667-2676
7. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, Marsden CD (1994) A study of hereditary essential tremor. *Brain* 117:805-824
8. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, Koller WC, Pahwa R (2000) Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 54:7
9. Baruzzi A, Contin M, Riva R, Procaccianti G, Albani F, Tonello C, Zoni E, Martinelli P (1987) Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 10:527-537
10. Bergmann S (1974) The absorption and metabolism of a standard oral dose of Levodopa in Patients with Parkinsonism. *Br J Clin Pharmacol* 1:417-424
11. Berlit P (2005) Zerebrale Vaskulitis. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH,

- Reichmann H, Rieckmann P, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M; Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 3. überarbeitete Auflage, 268-283
12. Bianchine JR, Shaw GM (1976) Clinical pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 1:313-338
 13. Birkmeyer W, Hornykiewicz O (1961) Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie. *Wien Klin Wochenschr* 73: 787-788
 14. Birkmeyer W, Menasti M (1967) Weitere experimentelle Untersuchungen über den Katecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson- und Chorea-Syndrom). *Arch Psych Ges Neurol* 210:787-788
 15. Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN (1995) Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Suppl. 46)*:15-31
 16. Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen H, Bohl J (1996) New aspects of pathology in Parkinson's disease with concomitant insipient Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Suppl. 48)*:1-6
 17. Brooks DJ (1997) Advances in imaging Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 10:327-331
 18. Campbell S, Stephens S, Ballard C (2001) Dementia with Lewy bodies: clinical features and treatment. *Drugs Aging* 18:397-407
 19. Cedarbaum JM (1987) Clinical pharmacokinetics of anti-Parkinsonian drugs. *Clin Pharmacokinet* 13:141-178
 20. Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH (1988) Clinical significance of the relationship between O-methyldopa levels and levodopa intake. *Neurology* 38:533-536
 21. Cedarbaum JM (1989) The promise and limitations of controlled-release oral levodopa administration. *Clin Neuropharmacol* 12:147-166
 22. Chase TN, Oh JD, Blanchet PJ (1998) Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 51:30-35

23. Clarke CE, Davies P (2000) Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:590-594
24. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A (1991) Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 41:463-466
25. Contin M, Riva R, Martinelli P, Cortelli P, Albani F, Baruzzi A (1994) Longitudinal monitoring of the levodopa concentration-effect relationship in Parkinson's disease. *Neurology* 44:1287-1292
26. Contin M, Riva R, Martinelli P, Triggs EJ, Albani F, Baruzzi A (1996) Rate of motor response to oral levodopa and the clinical progression of Parkinson's disease. *Neurology* 46:1055-1058
27. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A (1998) Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 54:303-308
28. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Avoni P, Baruzzi A (2001) Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: a kinetic-dynamic approach. *Ther Drug Monit* 23:621-629
29. Curran T, Lang AE (1994) Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 9:508-520
30. Daniel PM, Moorhouse RS, Pratt OE (1976) Letter: Do changes in blood levels of other aromatic aminoacids influence levodopa therapy? *Lancet* 1:95
31. D'Costa DF, Sheehan LJ, Phillips PA, Moore-Smith B (1995) The levodopa test in Parkinson's disease. *Age Ageing* 24:210-212
32. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y (2001) Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 104:63-67
33. Dethy S, Laute MA, Van Blercom N, Damhaut P, Goldman S, Hildebrand J (1997) Microdialysis-HPLC for plasma levodopa and metabolites monitoring in parkinsonian patients. *Clin Chem* 43:740-744

34. Deuschl G, Bain P, Brin M (1998) Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 13:2-23
35. Deuschl G (2005) Tremor. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Rieckmann P, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M; Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 3. überarbeitete Auflage, 98-120
36. Djaldetti R, Rosmarin V, Ziv I, Melamed E (2001) The pharmacokinetic profile of the "first ever" oral dose of levodopa in de novo patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 24:95-98
37. Evans MA, Triggs EJ, Broe GA, Saines N (1980) Systemic activity of orally administered L-dopa in the elderly Parkinson patient. *Eur J Clin Pharmacol* 17:215-221
38. Evans MA, Broe GA, Triggs EJ, Cheung M, Creasey H, Paull PD (1981) Gastric emptying rate and the systemic availability of levodopa in the elderly parkinsonian patient. *Neurology* 31:1288-1294
39. Fabbrini G, Juncos JL, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN (1987) Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 21:370-376
40. Fabbrini G, Juncos JL, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN (1987) 3-O-methyldopa and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 37:856-859
41. Fahn S, Elton RL and Members of the UPDRS Development Comitee (1987) Unified Parkinson`s Disease Rating Scale. In: Recent developments in Parkinson`s disease II. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds.), New York, McMillan:153-304
42. Fearnley JM, Lees AJ (1990) Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain* 113:1823-1842
43. Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114:2283-2301
44. Gancher ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG (1989) Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol* 26:232-238

45. Gervas JJ, Muradas V, Bazan E, Aguado EG, de Yebenes JG (1983) Effects of 3-OM-dopa on monoamine metabolism in rat brain. *Neurology* 33:278-282
46. Ghawche F, Durif F (2003) Dopaminergic treatment and parkinsonian syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 159:3S83-86
47. Gibb WR (1988) Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad Med J* 64:345-351
48. Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745-752
49. Gibb WR, Lees AJ (1991) Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:388-396
50. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK (1999) Consensus on the diagnosis of multi-system atrophy. *Neurologia* 14:425-428
51. Goetze O, Wiczorek J, Müller T, Przuntek H, Schmidt WE, Voitalla D (2005) Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using ¹³C-sodium octanoate breath test. *Neurosci Lett* 375:170-173
52. Guttman M, Leger G, Cedarbaum JM, Reches A, Woodward W, Evans A, Diksic M, Gjedde A (1992) 3-O-methyldopa administration does not alter fluorodopa transport into the brain. *Ann Neurol* 31:638-643
53. Harder S, Baas H (1998) Concentration-response relationship of levodopa in patients at different stages of Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 64:183-191
54. Hardoff R, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, Honigman S, Giladi N (2001) Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 16:1041-1047
55. Hare TA, Beasley BL, Chambers RA, Boehme DH, Vogel WH (1973) DOPA and amino acid levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease before and during treatment with L-DOPA. *Clin Chim Acta* 45:273-280

56. Hebb AO, Cusimano MD (2001) Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 49:1166-1184
57. Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Broe GA, Adena MA (1995) Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 92:455-463
58. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442
59. Hopfensperger K, Koller WC (1991) Recognizing early Parkinson's disease. *Postgrad Med* 90:49-50, 55-56, 59
60. Howell N (1999) Human mitochondrial diseases: answering questions and questioning answers. *Int Rev Cytol* 186:49-116
61. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM (1990) Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet* 336:32-34
62. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM (1991) Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 41:1723-1725
63. Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ (1992) The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:1009-1013
64. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-184
65. Hughes AJ (1997) Clinicopathological aspects of Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38:13-20
66. Ishimitsu T, Hirose S (1985) Determination of m- and p-0-methylated products of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine using high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *Anal Biochem* 150:300-308
67. Jain S, Lo SE, Louis ED (2006) Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 63:1100-1104

68. Jellinger KA (1991) Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 14:153-197
69. Jellinger KA (1999) Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm (Suppl 56)*:1-29
70. Jenner P, Schapira AH, Marsden CD (1992) New insights into the cause of Parkinson's disease. *Neurology* 42:2241-2250
71. Jorga K, Fotteler B, Schmitt M, Nielsen T, Zürcher G, Aitken J (1997) The effect of COMT inhibition by tolcapone on tolerability and pharmacokinetics of different levodopa/benserazide formulations. *Eur Neurol* 38:59-67
72. Jost W (2000) Levodopa. In: *Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms*, UNI-MED, Bremen, 1. Auflage, 28-36
73. Kaakkola S, Männistö PT, Nissinen E, Vuorela A, Mäntylä R (1985) The effect of an increased ratio of carbidopa to levodopa on the pharmacokinetics of levodopa. *Acta Neurol Scand* 72:385-391
74. Kaakkola S, Gordin A, Järvinen M, Wikberg T, Schultz E, Nissinen E, Pentikäinen PJ, Rita H et al (1990) Effect of a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, nitecapone, on the metabolism of L-dopa in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 13:436-447
75. Katzenschlager R, Lees AJ (2002) Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 249:119-24
76. Kempster PA, Frankel JP, Bovingdon M, Webster R, Lees AJ, Stern GM (1989) Levodopa peripheral pharmacokinetics and duration of motor response in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:718-723
77. Koller WC, Hubble JP (1990) Levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 40:40-47
78. Koller WC (1992) How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 42:6-16
79. Koller WC, Busenbark K, Miner K (1994) The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 35:717-723

80. Koller WC, Montgomery EB (1997) Issues in the early diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 49:10-25
81. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, Bhatia KP, Greene PE, Przedborski S, Seal EC, Burns RS, Hauser RA, Gauger LL, Factor SA, Molho ES, Riley DE (1998) Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 55:957-961
82. Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, Jellinger K, Verny M (1998) Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 55:1099-1102
83. Kraus PH, Przuntek H, Kegelmann A, Klotz P (2000) Motor performance: normative data, age dependence and handedness. *J Neural Transm* 107:73-85
84. Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, Clark JC, Firnau G, Garnett ES, Nahmias C, Jones T, Marsden CD (1986) Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:853-860
85. Leenders KL, Poewe WH, Palmer AJ, Brenton DP, Frackowiak RS (1986) Inhibition of L-[18F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol* 20:258-262
86. Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, Jones T, Marsden CD, Frackowiak RS (1990) The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 47:1290-1298
87. Lees A (1994) Levodopa substitution: the gold standard. *Clin Neuropharmacol* 17:1-6
88. LeWitt PA (1989) The pharmacology of levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an update. In: Calne DB (ed) *Handbook of experimental pharmacology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, Vol 88, 325-384
89. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP,

- Tolosa E, Zee DS (1996) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47:1-9
90. Luquin MR, Vaamode J, Obeso JA (1989) Levodopa and 3-O-methyldopa plasma levels in parkinsonian patients with stable and fluctuating motor response. *Clin Neuropharmacol* 12:46-54
91. Lyons KE, Hubble JP, Tröster AI, Pahwa R, Koller WC (1998) Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 21:118-121
92. Mannisto PT, Kaakkola S (1990) Rationale for selective COMT inhibitors as adjuncts in the drug treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Toxicol* 66:317-323
93. Mark MH, Sage JI, Walters AS, Duvoisin RC, Miller DC (1995) Binswanger's disease presenting as levodopa-responsive parkinsonism: clinicopathologic study of three cases. *Mov Disord* 10:450-454
94. Marsden CD (1994) Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:672-681
95. Martinelli P, Contin M, Scaglione C, Riva R, Albani F, Baruzzi A (2003) Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? *Neurol Sci* 24:192-193
96. Masuhr K, Neumann M (1998) Parkinson-Krankheit. In: Bob A, Bob K (Hrsg) *Duale Reihe Neurologie*, Hippokrates, Stuttgart, 4. Auflage, 189-196
97. McGeer PL, McGeer EG, Suzuki JS (1977) Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol* 34:33-35
98. McKeith I, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113-1124
99. Mearrick PT, Wade DN, Birkett DJ, Morris J (1974) Metoclopramide, gastric emptying and L-dopa absorption. *Aust N Z J Med* 4:144-148

100. Mena MA, Muradas V, Bazan E, Reiriz J, de Yebenes JG (1987) Pharmacokinetics of L-dopa in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:481-486
101. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R (2002) Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord* 17:795-798
102. Metman LV, Mouradian MM, Chase TN (1994) Fluctuations in plasma levodopa and motor responses with liquid and tablet levodopa/carbidopa. *Mov Disord* 9:463-465
103. Metman LV, Myre B, Verwey N, Hassin-Baer S, Arzbaecher J, Sierens D, Bakay R (2004) 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* 19:1079-1084
104. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ (2005) The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1200-1203
105. Morgan-Hughes JA, Hanna MG (1999) Mitochondrial encephalomyopathies: the enigma of genotype versus phenotype. *Biochim Biophys Acta* 1410:125-145
106. Muentzer MD, Tyce GM (1971) L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 46:231-239
107. Muentzer MD, Sharpless NS, Tyce GM (1972) Plasma 3-O-methyldopa in L-dopa therapy of Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 47:389-395
108. Muller T, Woitalla D, Saft C, Kuhn W (2000) Levodopa in plasma correlates with body weight of parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord* 6:171-173
109. Muller T, Benz S, Przuntek H (2002) Tapping and peg insertion after levodopa intake in treated and de novo parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci* 29:73-77

110. Muller T, Benz S, Börnke C, Russ H, Przuntek H (2003) Repeated rating improves value of diagnostic dopaminergic challenge tests in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 110:603-609
111. Nutt JG, Fellmann JH (1984) Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 7:35-49
112. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL (1984) The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 310:483-488
113. Nutt JG, Woodward WR (1986) Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 36:739-744
114. Nutt JG, Woodward WR, Gancher ST, Merrick D (1987) 3-O-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 21:584-588
115. Nutt JG (1995) Pharmacodynamics of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:837-840
116. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC (1988) Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 50:377-384
117. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S (1991) Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 41:174-81
118. Nyholm D, Lennernäs H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM (2002) Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations. *Clin Neuropharmacol* 25:89-96
119. Oechsner M, Buhmann C, Strauss J, Stuerenburg HJ (2002) COMT-inhibition increases serum levels of dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 109:69-75
120. Oertel W (1996) Multisystematrophie (MSA). In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg) *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart New York, 1. Auflage, 69-77
121. Oertel W (1996) Kortikobasalganglionäre Degeneration (CBGD). In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg) *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart New York, 1. Auflage, 85-88

122. Oertel W (1996) Progressive supranukleäre Blickparese (PSP). In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg) Bewegungsstörungen in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 1. Auflage, 78-84
123. Oertel W (2005) Parkinson-Syndrome. In : Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Rieckmann P, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M; Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 3. überarbeitete Auflage, 48-71
124. Olanow CW (1990) Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology* 40:32-37
125. Oldendorf WH (1971) Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol* 221:1629-1639
126. Pal PK, Lee CS, Samii A, Schulzer M, Stoessl AJ, Mak EK, Wudel J, Dobko T, Tsui JK (2001) Alternating two finger tapping with contralateral activation is an objective measure of clinical severity in Parkinson's disease and correlates with PET. *Parkinsonism Relat Disord* 7:305-309
127. Parkinson J (1817) An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, and Jones, London
128. Pilling JB, Baker J, Iversen LL, Iversen SD, Robbins T (1975) Plasma concentrations of L-dopa and 3-methoxydopa and improvement in clinical ratings and motor performance in patients with Parkinsonism treated with L-dopa alone or in combination with amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:129-135
129. Poeck K (1990) Krankheiten der Stammganglien. Parkinson'sche Krankheit. In: Poeck K (Hrsg) Neurologie. Springer Berlin, 7. Auflage, korrigierter Nachdruck, 318-322
130. Poewe W, Lees AJ, Stern GM (1986) Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 36:1528-1530
131. Poewe W, Oertel W (1992) Neue Entwicklungen in Diagnostik, Klinik und Therapie des Parkinson-Syndroms. In: Elger C, Dengler R (Hrsg) Jahrbuch der Neurologie 1992. Biermann, Zülpich
132. Poewe W (1993) Clinical and pathophysiologic aspects of late levodopa failure. *Neurology* 43:28-30

133. Poewe W, Ceballos-Baumann AO, Conrad B (1996) Parkinson-Krankheit. In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg) Bewegungsstörungen in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 1. Auflage, 30-67
134. Poewe W, Wenning G (2002) The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 9:23-30
135. Pruntzek H (1994) Krankheiten der Basalganglien: Parkinsonsyndrom. In: Kunze K (Hrsg) Lehrbuch der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 1. Auflage, 376-381
136. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ (2002) Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:867-876
137. Rascol O (1999) L-dopa-induced peak-dose dyskinesias in patients with Parkinson's disease: a clinical pharmacologic approach. *Mov Disord* 14:19-32
138. Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R (1994) Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 9:89-91
139. Rincon F, Louis ED (2005) Benefits and risks of pharmacological and surgical treatments for essential tremor: disease mechanisms and current management. *Expert Opin Drug Saf* 4:899-913
140. Rinne UK, Sonninen V, Siirtola T (1973) Plasma concentration of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 10:301-310
141. Rivera-Calimlim L, Dujovne CA, Morgan JP, Lasagna L, Bianchine JR (1971) Absorption and metabolism of L-dopa by the human stomach. *Eur J Clin Invest* 1:313-320
142. Robertson DR, Wood ND, Everest H, Monks K, Waller DG, Renwick AG, George CF (1989) The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. *Br J Clin Pharmacol* 28:61-69
143. Roche Pharma AG (2005) Madopar®. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®:1-5
144. Rockwood K, Parhad I, Hachinski V, Erkinjuntti T, Rewcastle B, Kertesz A, Eastwood MR, Phillips S (1994) Diagnosis of vascular dementia:

- Consortium of Canadian Centres for Clinical Cognitive Research
consensus statement. *Can J Neurol Sci* 21:358-364
145. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A (2000) Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol* 43:95-101
 146. Rossor MN, Watkins J, Brown MJ, Reid JL, Dollery CT (1980) Plasma levodopa, dopamine and therapeutic response following levodopa therapy of Parkinsonian patients. *J Neurol Sci* 46:385-392
 147. Sage JI, Miller DC, Golbe LI, Walters A, Duvoisin RC (1990) Clinically atypical expression of pathologically typical Lewy-body parkinsonism. *Clin Neuropharmacol* 13:36-47
 148. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (1996) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-DSM-IV. Hogrefe, Göttingen
 149. Sheiner LB (1992) Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32:185-209
 150. Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I; Parkinson Study Group (2002) Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 17:758-763
 151. Steiger MJ, Quinn NP (1992) Levodopa challenge test in Parkinson's disease. *Lancet* 339:751-752
 152. Suppan K (1999) Die Wertigkeit verschiedener Verfahren zur Beurteilung des dopaminergen Provokationstest bei Patienten mit Parkinson-Syndromen. Med. Dissertation. Universität Graz
 153. Thanvi B, Lo N, Robinson T (2005) Vascular parkinsonism-an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 34:114-119
 154. Thomaidis T, Karapanayiotides T, Zoukos Y, Haeropoulos C, Kerezoudi E, Demacopoulos N, Floodas G, Papageorgiou E, Armakola F, Thomopoulos Y, Zaloni I (2005) Gastric emptying after semi-solid food in multiple system atrophy and Parkinson disease. *J Neurol* 252:1055-1059
 155. Triggs EJ, Charles BG, Contin M, Martinelli P, Cortelli P, Riva R, Albani F, Baruzzi A (1996) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral levodopa in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 51:59-67

156. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA (1989) Levodopa consumption reduces dopaminergic receptor responsiveness in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 12:271-284
157. Volkmann J (2005) Dystonie. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Rieckmann P, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M; Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York, 3. überarbeitete Auflage, 76-81
158. Wade DN, Mearrick PT, Birkett DJ, Morris J (1974) Variability of L-dopa absorption in man. *Aust N Z J Med* 4:138-143
159. Wade LA, Katzman R (1975) 3-O-methyldopa uptake and inhibition of L-dopa at the blood-brain barrier. *Life Sci* 17:131-136
160. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP (1994) Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 117:835-845
161. Westerink BHC, Korf J (1976) Turnover of acid dopamin metabolites in striatal and mesolimbic tissue of the rat brain. *European Journal of Pharmacology* 37:249-255
162. Zappia M, Montesanti R, Colao R, Branca D, Nicoletti G, Aguglia U, Quattrone A (1997) Short-term levodopa test assessed by movement time accurately predicts dopaminergic responsiveness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 12:103-106
163. Zappia M, Crescibene L, Arabia G, Nicoletti G, Bagala A, Bastone L, Caracciolo M, Bonavita S, Di Costanzo A, Scornaienchi M, Gambardella A, Quattrone A (2002) Body weight influences pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 25:79-82
164. Zesiewicz TA, Baker MJ, Dunne PB, Hauser RA (2001) Diffuse Lewy Body Disease. *Curr Treat Options Neurol* 3:507-518
165. Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ (2004) The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:545-547

8 Anhang

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf		288
Klinik u. Poliklinik für Neurologie, Kernklinik, Prof. Dr. Weiller		
<p>08.02.01/La/ 403.1</p>		
09080	Neurologie Station	09370 Neurologie Liquor-Labor
Fall-Nr. : _____	Name : _____	Datum / Zeitpunkt der Leistungserbringung
Vorname : _____	Geschlecht : _____	Stunde
Geb.-Datum : _____	PLZ, Ort : _____	Tag
Abrechnungsart : _____	Status : _____	Monat
Ansprechpartner : _____	Tel. : _____	Jahr
Datum der Anforderung : _____	Fax : _____	
Zweitbefund an: _____		
L-DOPA Tagesprofil		Tel. 3789 Fax 5788
Klinische Angaben		
Die Parkinson-Symptomatik besteht seit: _____		
Fragestellung: _____		
Zeitpunkt und Dosis der verabreichten L-Dopa-Präparate: (Die Verabreichung aller Medikamente für den Test erfolgt durch die MTA)		
Dopaminagonistische Medikamente und andere Medikamente:		
Datum : _____	Anfordernder Arzt : _____ (Unterschrift)	Telefon : _____ Pieper : _____ FAX : _____

L-Dopa-Testprotokoll, S.1

Abbildung 32: Das L-Dopa-Testprotokoll

L-DOPA Profil

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klin. Neuropharmakologie

Martinstraße 52
D-20246 Hamburg
Telefon: 4 28 03-27 88

Absender:

Patient:

Tel.:

Proben-Nr.: Verlaufskontrolle: ja nein anfordernder Arzt: Datum

Diagnose:

L-DOPA / Uhrzeit

Motorik:

Tests: Tapping
Pro-/Supination
Motor. Score

Dyskinesien

subj. Beschwerden

PLASMA-Spiegel

L-Dopa (ng/ml)

3-OMD (ng/ml)

LNAA nmol/ml

3000

2000

1000

6000

4000

2000

Beurteilung:

Hamburg, den _____

Unterschrift _____



L-DOPA

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
 Neurologische Klinik und Poliklinik
 Klin. Neuropharmakologie
 Martinistraße 52
 D-20246 Hamburg
 Telefon: 4 28 03-27 88

Absender: _____

Patient:

Tel.: _____

Proben-Nr.: _____

Verlaufskontrolle: ja nein anfordernder Arzt: _____

Datum _____

Diagnose: _____

Therapiemonitoring L-DOPA

L-Dopa-Medikation	
Uhrzeit	Dosis

Blutentnahme		Plasmaspiegel von L-Dopa und seinen Metaboliten			
Uhrzeit	L-Dopa (ng/ml)	3-OMD (ng/ml)	DOPAC (ng/ml)	HVA (ng/ml)	Dopamin (pg/ml)

Hamburg, den _____

Unterschrift _____



	Tapping 1	Tapping 2	Pro-Supination 1	Pro-Supination 2
Vor der Blutentnahme				
Nach 10 Minuten				
Nach 20 Minuten				
Nach 30 Minuten				
Nach 40 Minuten				
Nach 50 Minuten				
Nach 60 Minuten				
Nach 75 Minuten				
Nach 90 Minuten				
Nach 2 Stunden				
Nach 2,5 Stunden				

Name des Patienten:

Geb. Datum:

Station:

Besonderheiten:

Medikamenteneinnahme um:

Essen um:

Patient:

Datum:

Uhrzeit:

Sprache:

0 = Normal

1 = Geringer Verlust des Ausdruckes, der Lautstärke oder der Deutlichkeit

2 = Monotone Sprache, mäßiger Verlust des Ausdruckes, der Lautstärke oder der Deutlichkeit

3 = Deutliche Einschränkung, schwierig zu verstehen

4 = unverständlich

Gesichtsausdruck:

0 = Normal

1 = Minimale Einschränkung der Mimik, könnte auch normal sein („Pokerface“)

2 = Geringe aber sicher unnormale Beeinträchtigung des Gesichtsausdruckes

3 = Mäßige Beeinträchtigung des Gesichtsausdruckes, teilweise mit Beteiligung der Lippen

4 = Maskengesicht oder fixiertes Gesicht mit schwerem oder vollständigem Verlust des Gesichtsausdruckes

Ruhetremor:

0 = Fehlend

1 = Gering und nur gelegentlich

2 = Geringe Amplitude aber fast ständig, oder mittlere Amplitude aber nur gelegentlich

3 = Mittlere Amplitude und fast ständig

4 = Große Amplitude und fast ständig

Aktions- oder Haltetremor:

0 = Fehlend

1 = Gering, nur bei Aktion

2 = Mittlere Amplitude bei Aktion

3 = Mittlere Amplitude bei Aktion und Halten

4 = Große Amplitude, behindert beim Essen

Steifigkeit:

0 = Fehlend

1 = Gering oder nur nachweisbar bei Aktivierung durch gegenseitige oder andere Bewegung

2 = Gering bis mittel

3 = Deutlich, aber die volle Bewegung kann leicht erreicht werden

4 = Schwer

Beinbeweglichkeit (Patient soll in schneller Folge mit den Hacken auf den Boden schlagen, das ganze Bein soll dabei bewegt werden, die Amplitude soll größer als 10 cm sein):

0 = Normal

1 = Geringe Verlangsamung

2 = Mittlere Beeinträchtigung, frühe Ermüdung, macht gelegentlich Pausen

3 = Schwer beeinträchtigt, häufiges Zögern beim Beginn der Bewegung, Stoppen bei laufender Bewegung

4 = Kann nur angedeutet die Aufgabe erfüllen

Aufstehen vom Stuhl:

0 = Normal

1 = Langsam oder braucht mehr als einen Versuch

2 = Drückt sich selbst mit den Armen vom Stuhl hoch

3 = Tendiert dazu, zurückzufallen, versucht es mehr als einmal, schafft es aber ohne Hilfe

4 = Unfähig ohne Hilfe

Stand:

0 = Normal, aufrecht

1 = Nicht ganz aufrecht, könnte für ältere Person normal sein

2 = Mittel gebückter Stand, sicher abnormal, leichte Neigung zu einer Seite möglich

3 = Schwer gebückt mit Kyphose, mittlere Neigung zu einer Seite möglich

4 = Deutliche und schwere Beugung der Wirbelsäule, extreme Abnormalität des Stehens

Gang:

0 = Normal

1 = Geht langsam, kann Schlurfen mit kleinen Schritten

2 = Geht mit Schwierigkeiten, braucht keine oder nur geringe Hilfe

3 = Schwere Beeinträchtigung des Gangbildes, benötigt Hilfe

4 = Kann nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

Standstabilität:

0 = Normal

1 = Fallneigung nach hinten, Korrektur ohne Hilfe

2 = Würde ohne Hilfe fallen

3 = Sehr instabil, tendiert dazu, die Balance spontan zu verlieren

4 = Kann ohne Hilfe nicht stehen

Körperminderbewegungen (Langsamkeit, Zögern, Armschwingung, geringe Amplitude der Bewegungen):

0 = Keine

1 = Geringe Verlangsamung, könnte noch normal sein

2 = Geringes Ausmaß der Verlangsamung und Bewegungsarmut, definitiv abnormal oder gewisse reduzierte Amplitude der Bewegungen

3 = Mittlere Verlangsamung, Bewegungsarmut oder verminderte Amplitude der Bewegungen

4 = Deutliche Verlangsamung, Bewegungsarmut oder verminderte Amplitude der Bewegungen

Dyskinesien (ohne Punktwertung):

Keine

Mittel

Stark

Gesamtpunkte:

	0	Tp1	Tm1	Tp2	Tm2	Tp3	Tm3	Tp4	Tm4	Tp5	Tm5	Tp6	Tm6
N	96	96	96	96	96	95	94	93	93	89	91	85	87
MW	0,00	15,15	12,36	28,89	25,91	42,06	38,49	54,11	51,86	65,52	63,30	75,45	74,34
MED	0,00	14,00	10,00	25,00	24,00	39,00	35,00	52,00	48,00	63,00	59,00	74,00	70,00
SA	0,00	6,50	5,98	10,34	8,93	13,73	11,23	13,73	14,75	14,42	14,08	12,16	13,08
MIN	0	5	3	18	15	25	25	34	37	42	40	52	52
MAX	0	41	35	93	63	123	93	130	123	130	130	114	117

	Tp7	Tm7	Tp8	Tm8	Tp9	Tm9	Tp10	Tm10
N	82	83	68	69	34	38	2	2
MW	92,56	90,33	110,46	108,46	129,32	126,13	188,00	175,50
MED	90,00	88,00	108,00	105,00	126,00	121,50	188,00	175,50
SA	13,45	13,25	15,91	15,98	13,96	14,70	9,90	27,58
MIN	67	67	77	82	113	103	181	156
MAX	139	135	174	174	170	170	195	195

n=97; Tp= Zeitpunkte der Blutentnahmen; Tm= Zeitpunkte der motorischen Untersuchungen

Tabelle 34: Untersuchungszeitpunkte des initialen Patientenkollektivs

	Tp1	Tm1	Tp2	Tm2	Tp3	Tm3
N	78	80	78	80	78	79
MW	30,41	29,70	60,03	59,45	89,12	89,81
MED	30,00	30,00	60,00	59,00	89,00	90,00
SA	4,14	3,51	3,71	3,71	5,14	5,54
MIN	24	20	53	53	80	80
MAX	40	36	69	70	99	100

n=80; Tp= Zeitpunkte der Blutentnahmen; Tm= Zeitpunkte der motorischen Untersuchungen

Tabelle 35: Untersuchungszeitpunkte des untersuchten Patientenkollektivs

Gruppe	T0 – Med.	Tp1	Tm1	Tp2	Tm2	Tp3	Tm3
100/25 T (Gr.A) n=	46	46	47	46	47	46	46
MW	6,52	30,59	29,77	59,93	58,83	89,24	90,26
MED	5,00	31,00	30,00	60,00	58,00	89,50	90,00
SA	6,14	4,09	3,64	3,71	3,58	5,07	5,66
MIN	1	24	20	53	53	80	80
MAX	23	40	35	65	70	99	100
100/25 LT (Gr.A-LT) n=	5	5	6	5	6	5	6
MW	12,60	30,60	30,33	61,00	61,00	85,80	91,17
MED	2,00	32,00	29,50	60,00	61,50	85,00	94,00
SA	21,28	5,98	3,98	5,57	4,86	4,21	7,17
MIN	0	24	25	53	55	82	80
MAX	50	38	35	68	67	93	99
200/50 T (Gr.B) n=	14	14	14	14	14	14	14
MW	9,71	31,50	29,07	59,86	61,57	90,00	88,14
MED	3,00	31,00	29,00	59,50	62,00	90,50	88,00
SA	14,44	4,49	2,81	3,30	3,86	5,33	5,08
MIN	1	25	23	53	55	80	81
MAX	52	39	36	64	70	98	98
200/50 LT (Gr.B-LT) n=	13	13	13	13	13	13	13
MW	5,31	28,54	29,85	60,15	58,69	89,00	89,38
MED	4,00	29,00	30,00	60,00	59,00	90,00	90,00
SA	4,73	2,90	3,76	3,76	2,69	5,55	4,94
MIN	1	25	24	56	55	80	82
MAX	15	33	35	69	63	96	97
p**	0,34	0,30	0,88	0,94	0,06	0,48	0,58

** = einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

Tabelle 36: Gruppenvergleich der Untersuchungszeitpunkte

		L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DO-PAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DO-PAC Cmax	HVA Cmax	Alter	Gewicht
L-Dopa AUC	r	1	,740	,391	,582	,975	,728	,376	,608	,243	-,434
	p		<,001	,014	<,001	<,001	<,001	,018	<,001	,103	,004
	N	46	45	39	40	46	45	39	40	46	43
3-OMD AUC	r	,740	1	,187	,582	,729	,933	,182	,571	,151	-,191
	p	<,001		,255	<,001	<,001	<,001	,269	<,001	,323	,220
	N	45	45	39	40	45	45	39	40	45	43
DOPAC AUC	r	,391	,187	1	,406	,412	,168	,925	,252	,146	-,191
	p	,014	,255		,017	,009	,308	<,001	,150	,375	,244
	N	39	39	39	34	39	39	39	34	39	39
HVA AUC	r	,582	,582	,406	1	,578	,533	,448	,920	,339	-,292
	p	<,001	<,001	,017		<,001	<,001	,008	<,001	,032	,075
	N	40	40	34	40	40	40	34	40	40	38
L-Dopa Cmax	r	,975	,729	,412	,578	1	,694	,394	,572	,200	-,346
	p	<,001	<,001	,009	<,001		<,001	,013	<,001	,182	,023
	N	46	45	39	40	46	45	39	40	46	43
3-OMD Cmax	r	,728	,933	,168	,533	,694	1	,153	,557	,135	-,321
	p	<,001	<,001	,308	<,001	<,001		,351	<,001	,377	,036
	N	45	45	39	40	45	45	39	40	45	43
DOPAC Cmax	r	,376	,182	,925	,448	,394	,153	1	,346	,165	-,229
	p	,018	,269	<,001	,008	,013	,351		,045	,315	,162
	N	39	39	39	34	39	39	39	34	39	39
HVA Cmax	r	,608	,571	,252	,920	,572	,557	,346	1	,328	-,374
	p	<,001	<,001	,150	<,001	<,001	<,001	,045		,039	,021
	N	40	40	34	40	40	40	34	40	40	38
Alter	r	,243	,151	,146	,339	,200	,135	,165	,328	1	-,263
	p	,103	,323	,375	,032	,182	,377	,315	,039		,084
	N	46	45	39	40	46	45	39	40	47	44
Gewicht	r	-,434	-,191	-,191	-,292	-,346	-,321	-,229	-,374	-,263	1
	p	,004	,220	,244	,075	,023	,036	,162	,021	,084	
	N	43	43	39	38	43	43	39	38	44	44

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

Tabelle 37: Korrelationen in der Gr. A (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa Tmax	3-OMD Tmax	DOPAC Tmax	HVA Tmax	Alter	Gewicht
L-Dopa Tmax	rs	1,000	,203	,456	,132	,040	-,154
	p	.	,182	,004	,410	,792	,323
	N	46	45	39	41	46	43
3-OMD Tmax	rs	,203	1,000	,210	,435	-,013	-,195
	p	,182	.	,199	,004	,930	,211
	N	45	45	39	41	45	43
DOPAC Tmax	rs	,456	,210	1,000	,328	,243	-,293
	p	,004	,199	.	,054	,136	,070
	N	39	39	39	35	39	39
HVA Tmax	rs	,132	,435	,328	1,000	,081	,004
	p	,410	,004	,054	.	,615	,978
	N	41	41	35	41	41	39
Alter	rs	,040	-,013	,243	,081	1,000	-,210
	p	,792	,930	,136	,615	.	,171
	N	46	45	39	41	47	44
Gewicht	rs	-,154	-,195	-,293	,004	-,210	1,000
	p	,323	,211	,070	,978	,171	.
	N	43	43	39	39	44	44

rs= Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 38: Korrelationen in der Gr. A (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

	L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DOPAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DOPAC Cmax	HVA Cmax	Ge- wicht	Alter
Männer										
n=	22	22	21	19	22	22	21	19	22	22
MW	69720	25891,50	1302,57	2620,66	1414,05	437,11	21,68	41,18	79,18	64,14
MED	71467,5	26302,5	1275	2361	1349,5	452	19	34	79,5	67
SA	32383,39	15184,33	699,42	1045,25	695,87	214,26	12,15	18,47	11,01	12,31
MIN	13621,5	4611	72	985,5	237,7	103,9	2,4	24,1	46	38
MAX	123720	51690	3066	4623	2506	797	56,4	98	95	80
Frauen										
n=	24	23	18	21	24	23	18	21	22	25
	106760,56	34050,00	1730,42	4005,43	2088,13	635,90	26,25	64,73	66,00	66,68
MW	97277,25	31440	1550,25	3465	1776	650,1	22,65	61	65	68
MED	55187,08	17353,56	942,67	2083,61	1278,93	267,34	12,91	37,28	10,12	12,66
SA	20325	6720	568,5	750	407	198	9	20	43	28
MIN	278377,5	77733	4887	9538,5	6204,6	1308,5	62,6	188,7	90	91
Max	278377,5	77733	4887	9538,5	6204,6	1308,5	62,6	188,7	90	91
p=	0,01†	0,10†	0,11†	0,13†	0,03†	0,01†	0,26†	0,17†	<0,001†	0,49†

† = Student-t-Test

Tabelle 39: Geschlechtervergleich in der Gr. A (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DO-PAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DO-PAC Cmax	HVA Cmax	Alter	Gewicht
L-Dopa AUC	r	1	,770	,896	,820	,957	,987	,798	,946	,624	-,804
	p		,128	,039	,089	,011	,002	,106	,015	,261	,101
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
3-OMD AUC	r	,770	1	,751	,648	,812	,849	,634	,623	,635	-,666
	p	,128		,144	,237	,095	,069	,250	,261	,250	,219
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DOPAC AUC	r	,896	,751	1	,813	,873	,877	,978	,919	,261	-,596
	p	,039	,144		,094	,053	,051	,004	,027	,672	,289
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
HVA AUC	r	,820	,648	,813	1	,934	,770	,744	,913	,413	-,884
	p	,089	,237	,094		,020	,128	,149	,030	,489	,047
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
L-Dopa Cmax	r	,957	,812	,873	,934	1	,944	,765	,940	,631	-,909
	p	,011	,095	,053	,020		,016	,132	,018	,254	,032
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
3-OMD Cmax	r	,987	,849	,877	,770	,944	1	,765	,888	,682	-,785
	p	,002	,069	,051	,128	,016		,132	,044	,205	,115
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DOPAC Cmax	r	,798	,634	,978	,744	,765	,765	1	,864	,058	-,446
	p	,106	,250	,004	,149	,132	,132		,059	,927	,451
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
HVA Cmax	r	,946	,623	,919	,913	,940	,888	,864	1	,410	-,786
	p	,015	,261	,027	,030	,018	,044	,059		,493	,115
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Alter	r	,624	,635	,261	,413	,631	,682	,058	,410	1	-,767
	p	,261	,250	,672	,489	,254	,205	,927	,493		,130
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	6	5
Gewicht	r	-,804	-,666	-,596	-,884	-,909	-,785	-,446	-,786	-,767	1
	p	,101	,219	,289	,047	,032	,115	,451	,115	,130	
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

Tabelle 40: Korrelationen in der Gr. A-LT (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa Tmax	3-OMD Tmax	DOPAC Tmax	HVA Tmax	Alter	Gewicht
L-Dopa Tmax	rs	1,000	,395	-,354	-,125	-,224	,335
	p	.	,510	,559	,841	,718	,581
	N	5	5	5	5	5	5
3-OMD Tmax	rs	,395	1,000	,186	-,395	,707	-,707
	p	,510	.	,764	,510	,182	,182
	N	5	5	5	5	5	5
DOPAC Tmax	rs	-,354	,186	1,000	-,412	,000	-,369
	p	,559	,764	.	,490	1,000	,541
	N	5	5	5	5	5	5
HVA Tmax	rs	-,125	-,395	-,412	1,000	-,112	,447
	p	,841	,510	,490	.	,858	,450
	N	5	5	5	5	5	5
Alter	rs	-,224	,707	,000	-,112	1,000	-,900
	p	,718	,182	1,000	,858	.	,037
	N	5	5	5	5	6	5
Gewicht	rs	,335	-,707	-,369	,447	-,900	1,000
	p	,581	,182	,541	,450	,037	.
	N	5	5	5	5	5	5

rs= Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 41: Korrelationen in der Gr. A-LT (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

	L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DOPAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DOPAC Cmax	HVA Cmax	Ge- wicht	Alter
Männer										
n=	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
MW	25100,5	17766,5	929,5	3625,5	526	256,23	15,53	45,53	79	67,67
MED	30856,5	19740	634,5	3855	680	253	10,2	49,2	83	71
SA	11779,26	4166,88	758,33	410,57	287,77	14,42	14,55	7,06	7,81	11,37
MIN	11550	12979,5	363	3151,5	194	243,7	4,4	37,4	70	55
MAX	32895	20580	1791	3870	704	272	32	50	84	77
Frauen										
n=	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3
	116917,5	28297,5	2468,25	4485	2125	513	35	62,5	55,5	80,67
MW	116917,5	28297,5	2468,25	4485	2125	513	35	62,5	55,5	82
MED	16175,07	3128,95	257,74	360,62	233,35	35,36	5,66	2,12	10,61	7,09
SA	105480	26085	2286	4230	1960	488	31	61	48	73
MIN	128355	30510	2650,5	4740	2290	538	39	64	63	87
Max	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3
p=	0,01†	0,06†	0,08†	0,1†	0,01†	0,001†	0,18†	0,51†	0,06†	0,17†

† = Student-t-Test

Tabelle 42: Geschlechtervergleich in der Gr. A-LT (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DO-PAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DO-PAC Cmax	HVA Cmax	Alter	Gewicht
L-Dopa AUC	r	1	,598	-,095	-,430	,976	,623	,013	-,419	,247	-,262
	p		,031	,781	,215	<,001	,023	,969	,228	,395	,388
	N	14	13	11	10	14	13	11	10	14	13
3-OMD AUC	r	,598	1	-,351	-,183	,625	,928	-,285	-,246	,480	,243
	p	,031		,290	,613	,022	<,001	,395	,493	,097	,447
	N	13	13	11	10	13	13	11	10	13	12
DOPAC AUC	r	-,095	-,351	1	,203	-,093	-,369	,928	,298	,220	-,094
	p	,781	,290		,600	,786	,264	<,001	,436	,515	,796
	N	11	11	11	9	11	11	11	9	11	10
HVA AUC	r	-,430	-,183	,203	1	-,533	-,110	,193	,918	,481	,305
	p	,215	,613	,600		,113	,763	,618	<,001	,159	,392
	N	10	10	9	10	10	10	9	10	10	10
L-Dopa Cmax	r	,976	,625	-,093	-,533	1	,591	-,013	-,542	,205	-,199
	p	<,001	,022	,786	,113		,033	,971	,106	,483	,515
	N	14	13	11	10	14	13	11	10	14	13
3-OMD Cmax	r	,623	,928	-,369	-,110	,591	1	-,216	-,094	,592	,262
	p	,023	<,001	,264	,763	,033		,524	,796	,033	,410
	N	13	13	11	10	13	13	11	10	13	12
DOPAC Cmax	r	,013	-,285	,928	,193	-,013	-,216	1	,290	,304	,051
	p	,969	,395	<,001	,618	,971	,524		,449	,364	,889
	N	11	11	11	9	11	11	11	9	11	10
HVA Cmax	r	-,419	-,246	,298	,918	-,542	-,094	,290	1	,541	,166
	p	,228	,493	,436	<,001	,106	,796	,449		,106	,647
	N	10	10	9	10	10	10	9	10	10	10
Alter	r	,247	,480	,220	,481	,205	,592	,304	,541	1	,382
	p	,395	,097	,515	,159	,483	,033	,364	,106		,198
	N	14	13	11	10	14	13	11	10	14	13
Gewicht	r	-,262	,243	-,094	,305	-,199	,262	,051	,166	,382	1
	p	,388	,447	,796	,392	,515	,410	,889	,647	,198	
	N	13	12	10	10	13	12	10	10	13	13

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

Tabelle 43: Korrelationen in der Gr. B (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa Tmax	3-OMD Tmax	DOPAC Tmax	HVA Tmax	Alter	Gewicht
L-Dopa Tmax	rs	1,000	.	-,553	,258	,000	,041
	p	.	.	,078	,471	1,000	,893
	N	14	13	11	10	14	13
3-OMD Tmax	rs
	p
	N	13	13	11	10	13	12
DOPAC Tmax	rs	-,553	.	1,000	,068	,289	-,520
	p	,078	.	.	,862	,390	,123
	N	11	11	11	9	11	10
HVA Tmax	rs	,258	.	,068	1,000	,283	-,271
	p	,471	.	,862	.	,429	,448
	N	10	10	9	10	10	10
Alter	rs	,000	.	,289	,283	1,000	,122
	p	1,000	.	,390	,429	.	,692
	N	14	13	11	10	14	13
Gewicht	rs	,041	.	-,520	-,271	,122	1,000
	p	,893	.	,123	,448	,692	.
	N	13	12	10	10	13	13

rs= Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 44: Korrelationen in der Gr. B (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

	L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DOPAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DOPAC Cmax	HVA Cmax	Ge- wicht	Alter
Männer										
n=	11	10	8	7	11	10	8	7	10	11
MW	140401,19	43540,95	1180,5	2496,43	2349,03	876,99	19,78	55,69	83	71,27
MED	143805	46328,25	716,25	1854	2886,1	1033,5	17,6	58,2	84	73
SA	83163,27	24033,03	895,15	983,85	1240,50	425,19	11,61	20,93	9,63	6,12
MIN	40380	5580	511,5	1650	812	172	8,8	29,1	65	62
MAX	305715	73087,5	2937	4032	4593	1440	41,5	81,5	100	80
Frauen										
n=	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	192319,5	33632,5	842	1007,5	3289,33	674,67	17,83	16,83	70,33	56,67
MW	136575	27951	990	939	1949	605	20,2	21,4	65	59
MED	161817,32	16178,12	392,04	1043,44	3021,37	202,69	9,77	15,08	23,46	7,77
SA	65743,5	21061,5	397,5	0	1170	516	7,1	0	50	48
MIN	374640	51885	1138,5	2083,5	6749	903	26,2	29,1	96	63
Max	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
p =	0,44†	0,52†	0,55†	0,63†	0,41†	0,45†	0,80†	0,02†	0,18†	0,004†

† = Student-t-Test

Tabelle 45: Geschlechtervergleich in der Gr. B (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DO-PAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DO-PAC Cmax	HVA Cmax	Alter	Gewicht
L-Dopa AUC	r	1	,757	,063	,008	,964	,761	,092	-,179	,554	-,668
	p		,007	,855	,982	<,001	,007	,788	,598	,062	,025
	N	12	11	11	11	12	11	11	11	12	11
3-OMD AUC	r	,757	1	-,080	-,328	,730	,967	-,110	-,372	,281	-,157
	p	,007		,826	,324	,011	<,001	,762	,260	,377	,646
	N	11	12	10	11	11	12	10	11	12	11
DOPAC AUC	r	,063	-,080	1	,365	,031	-,147	,987	,538	,054	-,009
	p	,855	,826		,269	,927	,686	<,001	,088	,875	,981
	N	11	10	11	11	11	10	11	11	11	10
HVA AUC	r	,008	-,328	,365	1	-,102	-,355	,371	,927	,131	,005
	p	,982	,324	,269		,765	,284	,261	<,001	,684	,988
	N	11	11	11	12	11	11	11	12	12	11
L-Dopa Cmax	r	,964	,730	,031	-,102	1	,781	,057	-,235	,404	-,755
	p	<,001	,011	,927	,765		,005	,867	,487	,193	,007
	N	12	11	11	11	12	11	11	11	12	11
3-OMD Cmax	r	,761	,967	-,147	-,355	,781	1	-,200	-,394	,309	-,374
	p	,007	<,001	,686	,284	,005		,581	,231	,328	,258
	N	11	12	10	11	11	12	10	11	12	11
DOPAC Cmax	r	,092	-,110	,987	,371	,057	-,200	1	,525	,070	,059
	p	,788	,762	<,001	,261	,867	,581		,098	,839	,871
	N	11	10	11	11	11	10	11	11	11	10
HVA Cmax	r	-,179	-,372	,538	,927	-,235	-,394	,525	1	,001	,026
	p	,598	,260	,088	<,001	,487	,231	,098		,997	,939
	n	11	11	11	12	11	11	11	12	12	11
Alter	r	,554	,281	,054	,131	,404	,309	,070	,001	1	-,104
	p	,062	,377	,875	,684	,193	,328	,839	,997		,749
	n	12	12	11	12	12	12	11	12	13	12
Gewicht	r	-,668	-,157	-,009	,005	-,755	-,374	,059	,026	-,104	1
	p	,025	,646	,981	,988	,007	,258	,871	,939	,749	
	n	11	11	10	11	11	11	10	11	12	12

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

Tabelle 46: Korrelationen in der Gr. B-LT (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

		L-Dopa Tmax	3-OMD Tmax	DOPAC Tmax	HVA Tmax	Alter	Gewicht
L-Dopa Tmax	rs	1,000	-,352	,367	,561	-,201	,183
	p	.	,289	,266	,073	,532	,590
	N	12	11	11	11	12	11
3-OMD Tmax	rs	-,352	1,000	,167	-,194	,221	-,256
	p	,289	.	,645	,568	,490	,448
	N	11	12	10	11	12	11
DOPAC Tmax	rs	,367	,167	1,000	-,038	-,582	-,341
	p	,266	,645	.	,911	,060	,335
	N	11	10	11	11	11	10
HVA Tmax	rs	,561	-,194	-,038	1,000	,052	,061
	p	,073	,568	,911	.	,873	,858
	N	11	11	11	12	12	11
Alter	rs	-,201	,221	-,582	,052	1,000	-,043
	p	,532	,490	,060	,873	.	,893
	N	12	12	11	12	13	12
Gewicht	rs	,183	-,256	-,341	,061	-,043	1,000
	p	,590	,448	,335	,858	,893	.
	N	11	11	10	11	12	12

rs= Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 47: Korrelationen in der Gr. B-LT (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

	L-Dopa AUC	3-OMD AUC	DOPAC AUC	HVA AUC	L-Dopa Cmax	3-OMD Cmax	DOPAC Cmax	HVA Cmax	Ge- wicht	Alter
Männer n=	7	6	6	6	7	6	6	6	7	7
MW	136316,79	49112	2356	3666,5	2462,86	913,17	36,75	66,95	79,43	66,57
MED	149265	53533,5	2024,25	3224,25	2523	981,5	30,65	49	79	65
SA	60490,88	20543,24	1410,97	2165,2	1162,66	354,69	23,22	57,55	6,13	7,96
MIN	68227,5	18645	768	1488	925	305	12,3	28	70	52
MAX	226560	77610	4465,5	7755	4203	1374	68,4	182	86	74
Frauen n=	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6
MW	172999,2	77166,75	1726,8	3768,75	3177,6	1558,5	24,3	63,27	70,6	71,83
MED	181686	67514,25	1441,5	3415,5	3486	1380	21,3	61,8	68	72,5
SA	48174,96	37071,37	919,56	1408,67	1001,42	588,79	11,86	19,77	13,94	4,12
MIN	104550	35775	945	2068,5	1463	771	13	41,5	55	64
Max	229680	140232	3123	5871	4087	2446	42	86	85	76
p =	0,29†	0,13†	0,41†	0,93†	0,29†	0,04†	0,31†	0,89†	0,16†	0,17†

† = Student-t-Test

Tabelle 48: Geschlechtervergleich in der Gr. B-LT (Cmax und AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)

Parameter	Fingertapping		Pro-/Supination		Motor Score	
	Emax (%)	EØ (%)	Emax (%)	EØ (%)	Emax (%)	EØ (%)
100/25 T (Gr. A) n=	19	19	18	18	20	20
MW	47,98	34,81	57,58	44,31	59,06	43,49
MED	43,75	29,62	46,26	34,31	58,57	42,22
SA	18,13	17,13	36,76	33,27	17	17,99
MIN	30,43	12,5	30,77	15,38	33,33	19,05
MAX	100	84,62	187,5	162,5	100	100
100/25 LT (Gr. A-LT) n=	1	1	4	4	5	5
MW	30,77	23,08	40,58	23,32	53,44	28,48
MED	30,77	23,08	34,17	15,49	50	21,57
SA	x	23,08	15,01	18,29	10,16	13,53
MIN	30,77	23,08	31,03	11,67	40	16,67
MAX	30,77	23,08	62,96	50,62	64,71	50
200/50 T (Gr. B) n=	3	3	5	5	2	2
MW	45,74	28,02	76,34	49,41	70,45	43,84
MED	40	26,67	63,63	48,48	70,45	43,84
SA	18,73	13,02	34,44	14	28,93	23,7
MIN	30,56	15,74	40	35	50	27,08
MAX	66,67	41,67	123,53	64,71	90,91	60,61
200/50 LT (Gr. B-LT) n=	3	3	1	1	6	6
MW	87,86	65,69	38,1	19,05	60,05	40,52
MED	52,38	46,03	38,1	19,05	60	45,83
SA	73,83	43,13	x	x	16,93	15,25
MIN	38,46	35,9	38,1	19,05	37,04	19,75
MAX	172,73	115,15	38,1	19,05	81,82	54,55

Tabelle 49: Emax, EØ der Responder pro Test und Gruppe

Parameter	TEmax (min)				
	0	20-40	50-70	80-100	Range
100/25 T (Gr. A) n=	0	8 (14,03%)	19 (33,33%)	30 (52,63%)	
Fingertapping	0	2 (10,53%)	6 (31,58%)	11 (57,89%)	20-100
Pro-/Supination	0	1 (5,26%)	7 (36,84%)	10 (52,63%)	20-100
Motor Score	0	5 (25,00%)	6 (30,00%)	9 (45,00%)	20-100
100/25 LT (Gr. A-LT) n=	0	1 (10,00%)	2 (20,00%)	7 (70,00%)	
Fingertapping	0	0	0	1 (100,00%)	80-100
Pro-/Supination	0	0	1 (25,00%)	3 (75,00%)	50-100
Motor Score	0	1 (20,00%)	1 (20,00%)	3 (60,00%)	20-100
200 /50 T (Gr. B) n=	0	0	4 (40,00%)	6 (60,00%)	
Fingertapping	0	0	1 (66,67%)	1 (33,33%)	80-100
Pro-/Supination	0	0	1 (20,00%)	4 (80,00%)	80-100
Motor Score	0	0	1 (50,00%)	1 (50,00%)	80-100
200 /50 LT (Gr. B-LT) n=	0	1 (10,00%)	4 (40,00%)	5 (50,00%)	
Fingertapping	0	0	1 (33,33%)	2 (67,67%)	80-100
Pro-/Supination	0	0	0	1 (100,00%)	100
Motor Score	0	1 (16,60%)	3 (50,00%)	2 (33,33%)	20-100
Gesamt	0	10 (10,76%)	29 (34,12%)	48 (54,12%)	

Tabelle 50: TEmax der Responder pro Test und Gruppe

Gruppe		Zeit (min)			
		0	20-40	50-70	80-100
100/25 T (Gr. A)					
Responder n=32	MW	23,68	1615,11	1065,96	678,55
	SEM	7,67	238,65	94,42	55,81
	MED	7	1336,5	1024	660,5
	SA	43,38	1350	534,09	315,68
	MIN	0	124	100,4	132,2
	MAX	203	6204,6	2264,1	1575,9
Non-Responder n=14	MW	8,27	1409,99	1058,76	698,04
	SEM	3,66	192,15	167,16	100,3
	MED	0	1321,5	864	602
	SA	13,68	718,97	625,44	375,27
	MIN	0	109	365	354
	MAX	38	2491	2522	1789
	p=	0,20**	0,60**	0,97**	0,86**
100/25 LT (Gr. A-LT)					
Responder n=5	MW	31,4	1032,06	742	542,3
	SEM	24,6	462,5	275,01	178,2
	MED	0	704	680	538,5
	SA	55	1034,17	614,94	398,47
	MIN	0	79,3	161	193
	MAX	127	2290	1722	1163
200/50 T (Gr. B)					
Responder n=6	MW	3,73	2574,23	1915,27	1314,77
	SEM	3,01	901,16	510,44	322,58
	MED	0	1759	1532,45	1192,5
	SA	7,36	2207,38	1250,32	790,16
	MIN	0	672,8	981,1	570,8
	MAX	18,4	6749	4349	2780
Non-Responder n=8	MW	19,68	2062,01	2119,5	1572,34
	SEM	9,68	547,79	485,69	339,84
	MED	0	2510,55	1549,5	1241,85
	SA	27,38	1549,38	1373,75	961,22
	MIN	0	278	812	504
	MAX	56,6	4430	4593	3047
	p=	0,19**	0,62**	0,78**	0,60**
200/50 LT (Gr. B-LT)					
Responder n=7	MW	12,56	2375,71	1757,86	1143,86
	SEM	7,23	540,02	271,16	101,65
	MED	3,4	2523	1796	1270
	SA	19,12	1428,75	717,42	268,94
	MIN	0	336	925	657
	MAX	50	4203	2714	1373
Non-Responder n=6	MW	8,6	3838,5	2680,5	1892
	SEM	6,21	1487,50	508,65	296,6
	MED	4	3199	2275	1670,5
	SA	13,89	3643,62	1245,94	726,52
	MIN	0	488	1463	1343
	MAX	33	10754	4766	3267
	p=	0,70**	0,35**	0,12**	0,03**

**= einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

Tabelle 51: Vergleich der Konzentrationsverläufe von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern der einzelnen Gruppen

		L-Dopa AUC	L-Dopa Cmax	L-Dopa Tmax	FiT Emax (%)	FiT EØ (%)	FiT TEmax
L-Dopa AUC	r	1			0,09	0,13	
	p				0,66	0,53	
	N	25			25	25	
L-Dopa Cmax	r		1		0,12	0,17	
	p				0,55	0,42	
	N		25		25	25	
L-Dopa Tmax	r			1			0,08
	p						0,7
	N			25			25
FiT Emax (%)	r	0,09	0,12		1		
	p	0,66	0,55				
	N	25	25		25		
FiT EØ (%)	r	0,13	0,17			1	
	N	25	25			25	
FiT TEmax	rs			0,08			1
	p			0,7			
	N			25			25

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 52: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax, Tmax, AUC) und Fingertapping (Emax, E Ø, TEmax) bei Fingertapping-Respondern

		L-Dopa AUC	L-Dopa Cmax	L-Dopa Tmax	P/S Emax (%)	P/S EØ (%)	P/S TEmax
L-Dopa AUC	r	1			0,32	0,15	
	p				0,10	0,45	
	N	28			27	27	
L-Dopa Cmax	r		1		0,32	0,18	
	p				0,10	0,37	
	N		28		27	27	
L-Dopa Tmax	r			1			-0,26
	p						0,19
	N			28			27
P/S Emax (%)	r	0,32	0,32		1		
	p	0,10	0,10				
	N	27	27		28		
P/S EØ (%)	r	0,15	0,18			1	
	p	0,45	0,37				
	N	27	27			28	
P/S TEmax	rs			-0,26			1
	p			0,19			
	N			27			28

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 53: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax, Tmax, AUC) und Pro-/Supination (Emax, E Ø, TEmax) bei Pro-/Supination-Respondern

		L-Dopa AUC	L-Dopa Cmax	L-Dopa Tmax	MS Emax (%)	MS EØ (%)	MS TEmax
L-Dopa AUC	r	1			0,38	0,26	
	p				0,03	0,15	
	N	33			33	33	
L-Dopa Cmax	r		1		0,37	0,26	
	p				0,04	0,14	
	N		33		33	33	
L-Dopa Tmax	r			1			0,32
	p						0,68
	N			33			33
MS Emax (%)	r	0,38	0,37		1		
	p	0,03	0,04				
	N	33	33		33		
MS EØ (%)	r	0,26	0,26			1	
	p	0,15	0,14				
	N	33	33			33	
MS TEmax	rs			0,32			1
	p			0,68			
	N			33			33

r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; rs = Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 54: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax, Tmax, AUC) und Motor Score (Emax, E Ø, TEmax) bei Motor Score-Respondern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Hauptwege der Metabolisierung von L-Dopa	9
Abbildung 2: Modell zur Erklärung der L-Dopa-Plasmakonzentrationen unter L-Dopa-Therapie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson- Syndrom	11
Abbildung 3: L-Dopa-Konzentrationen im Verlauf	31
Abbildung 4: C _{max} von L-Dopa.....	35
Abbildung 5: AUC von L-Dopa	35
Abbildung 6: T _{max} von L-Dopa	36
Abbildung 7: 3-OMD-Konzentrationen im Verlauf.....	37
Abbildung 8: C _{max} von 3-OMD	40
Abbildung 9: AUC von 3-OMD.....	40
Abbildung 10: T _{max} von 3-OMD	41
Abbildung 11: DOPAC-Konzentrationen im Verlauf	42
Abbildung 12: C _{max} von DOPAC.....	45
Abbildung 13: AUC von DOPAC	45
Abbildung 14: T _{max} von DOPAC	46
Abbildung 15: HVA-Konzentrationen im Verlauf.....	47
Abbildung 16: C _{max} von HVA.....	50
Abbildung 17: T _{max} von HVA	51
Abbildung 18: Korrelationen zwischen L-Dopa (C _{max}) und 3-OMD (C _{max}) in der Gr. A.....	56
Abbildung 19: Korrelationen zwischen L-Dopa (C _{max}) und HVA (C _{max}) in der Gr. A.....	56
Abbildung 20: Korrelationen zwischen L-Dopa (AUC) und dem Körpergewicht in der Gr. A.....	58
Abbildung 21: Geschlechtervergleich der AUC von L-Dopa in der Gr. A.....	59
Abbildung 22: Geschlechtervergleich des Körpergewichts in der Gr. A	59
Abbildung 23: Fingertapping im Verlauf	60
Abbildung 24: Pro-/Supination im Verlauf.....	62
Abbildung 25: Motor Score im Verlauf.....	64
Abbildung 26: Vergleich des C _{max} von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern	67

Abbildung 27: Vergleich der AUC von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern	68
Abbildung 28 und Abbildung 29: Verläufe von L-Dopa-Konzentrationen bei Respondern und Non-Respondern	70
Abbildung 30: Anteil an Respondern und Non-Respondern pro Diagnosegruppe	73
Abbildung 31: Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests	78
Abbildung 32: Das L-Dopa-Testprotokoll.....	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms.....	3
Tabelle 2: Differentialdiagnosen des idiopathischen Parkinson-Syndroms	6
Tabelle 3: UPDRS-Skala	21
Tabelle 4: Vergleich der Skalen UPDRS III und Motor Score.....	22
Tabelle 5: Skala von Hoehn und Yahr.....	26
Tabelle 6: Übersicht über die Kenndaten der einzelnen Gruppen	30
Tabelle 7: L-Dopa-Konzentrationen im Verlauf.....	32
Tabelle 8: Cmax und AUC von L-Dopa	34
Tabelle 9: Tmax von L-Dopa	34
Tabelle 10: 3-OMD-Konzentrationen im Verlauf.....	38
Tabelle 11: Cmax und AUC von 3-OMD	39
Tabelle 12: Tmax von 3-OMD	39
Tabelle 13: DOPAC-Konzentrationen im Verlauf.....	43
Tabelle 14: Cmax und AUC von DOPAC	44
Tabelle 15: Tmax von DOPAC	44
Tabelle 16: HVA-Konzentrationen im Verlauf.....	48
Tabelle 17: Cmax und AUC von HVA.....	49
Tabelle 18: Tmax von HVA.....	49
Tabelle 19: Plasmakonzentrationen von L-Dopa und Metaboliten bei Patienten mit Ausreißern	51
Tabelle 20: Klinische Parameter der Patienten mit Ausreißern	52
Tabelle 21: Klinische Parameter und Cmax von L-Dopa bei Patienten mit Verdacht auf eine Resorptionsstörung	52
Tabelle 22: Klinische Parameter, Cmax und AUC von L-Dopa bei Patienten mit peripheren Nebenwirkungen.....	53
Tabelle 23: Statistischer Gruppenvergleich von Cmax, AUC, Tmax	54
Tabelle 24: Fingertapping im Verlauf, Emax	61
Tabelle 25: Pro-/Supination im Verlauf, Emax.....	63
Tabelle 26: Motor Score im Verlauf, Emax.....	65
Tabelle 27: Responder und Non-Responder	66
Tabelle 28: Vergleich von Cmax und AUC von L-Dopa pro Gruppe zwischen Respondern und Non-Respondern.....	69

Tabelle 29: Diagnosegruppen und Responder	72
Tabelle 30: Responder pro Test bei iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten (Responseschwelle: > 30% Verbesserung)	73
Tabelle 31: Maximaler und durchschnittlicher Response bei iPS- und Non-iPS- Patienten	75
Tabelle 32: Responder pro Test bei iPS-Patienten und Non-iPS-Patienten (Responseschwelle: \geq 50% Verbesserung)	76
Tabelle 33: Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Tests	78
Tabelle 34: Untersuchungszeitpunkte des initialen Patientenkollektivs	119
Tabelle 35: Untersuchungszeitpunkte des untersuchten Patientenkollektivs .	119
Tabelle 36: Gruppenvergleich der Untersuchungszeitpunkte	120
Tabelle 37: Korrelationen in der Gr. A (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	121
Tabelle 38: Korrelationen in der Gr. A (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)	122
Tabelle 39: Geschlechtervergleich in der Gr. A (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	122
Tabelle 40: Korrelationen in der Gr. A-LT (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	123
Tabelle 41: Korrelationen in der Gr. A-LT (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	124
Tabelle 42: Geschlechtervergleich in der Gr. A-LT (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	124
Tabelle 43: Korrelationen in der Gr. B (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	125
Tabelle 44: Korrelationen in der Gr. B (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht)	126
Tabelle 45: Geschlechtervergleich in der Gr. B (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	126
Tabelle 46: Korrelationen in der Gr. B-LT (Cmax, AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	127
Tabelle 47: Korrelationen in der Gr. B-LT (Tmax von L-Dopa und Metaboliten, Alter,.....	128

Tabelle 48: Geschlechtervergleich in der Gr. B-LT (Cmax und AUC von L-Dopa und Metaboliten, Alter, Körpergewicht).....	128
Tabelle 49: Emax, EØ der Responder pro Test und Gruppe.....	129
Tabelle 50: TEmax der Responder pro Test und Gruppe.....	129
Tabelle 51: Vergleich der Konzentrationsverläufe von L-Dopa zwischen Respondern und Non-Respondern der einzelnen Gruppen.....	130
Tabelle 52: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax, Tmax, AUC) und Fingertapping (Emax, E Ø, TEmax) bei Fingertapping-Respondern.....	131
Tabelle 53: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax, Tmax, AUC) und Pro-/Supination (Emax, E Ø, TEmax) bei Pro-/Supination-Respondern	131
Tabelle 54: Korrelationen zwischen L-Dopa (Cmax, Tmax, AUC) und Motor Score (Emax, E Ø, TEmax) bei Motor Score-Respondern	132

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
CBD	Cortikobasalganglionäre Degeneration
Cmax	Maximale Konzentration
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DDC	Dopa-Decarboxylase
DHBA	Dihydroxybenzylamin
DOPAC	Dihydroxyphenylethylsäure
3-OMD	3-O-Methyldopa
3-MT	3-Methoxythyramin
ECD	Elektrochemische Detektion
EC 50	Effektive Konzentration zur Erlangung eines halbmaximalen motorischen Effekts
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
E _{max}	Maximaler motorischer Effekt
E ₀	Durchschnittlicher motorischer Effekt
ET	Essentieller Tremor
FiT	Fingertapping
HCL	Salzsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitchromatographie
HVA	Homovanillinsäure
HY	Hoehn und Yahr
Hz	Hertz
iPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
LBD	Lewy-Body-Demenz
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenyl-Alanin
LNAAs	Large Neutral Amino Acid
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MAX	Maximum
MED	Median
MERFF	Myoclonic Epilepsy With Ragged Red Fibers
µg	Microgramm

MIN	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Motor Score
MSA	Multisystematrophie
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
nA	Nanoampere
ng	Nanogramm
NPH	Normaldruckhydrocephalus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNP	Polyneuropathie
PS	Parkinson-Syndrom
P-/S	Pro-/Supination
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
SA	Standardabweichung
SCA	Spinocerebelläre Atrophie
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie
SPECT	Single Photon-Emissions-Tomographie
TEmax	Zeitpunkt des maximalen motorischen Effekts
Tmax	Zeitpunkt der maximalen Konzentration
UPDRS	Unified Parkinson`s disease rating scale
4-OMD	4-O-Methyldopa
vs.	versus

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Maren Ebers
Geburtsdatum/-ort: 06. Mai 1977 in Bremen

Schulabschluss

05/1996 Allgemeine Hochschulreife
Gymnasium Osterholz-Scharmbeck, Niedersachsen

Universitärer Werdegang

Studium der Tiermedizin

10/1996-03/1997 Tierärztliche Hochschule Hannover

Studium der Humanmedizin

10/1997-03/2002 Medizinische Fakultät, Christian-Albrechts-
Universität zu Kiel

08/1999 Physikum

08/2000 I. Staatsexamen

04/2002-12/2004 Medizinische Fakultät, Universität Hamburg

03/2003 II. Staatsexamen

10/2003-09/2004 Praktisches Jahr
Allgemeines Krankenhaus Altona, Hamburg und
Royal Cornwall Hospital, Truro, Großbritannien
(Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und
Geburtshilfe)

12/2004 III. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

Seit 09/2005 Assistenzärztin in der Frauenklinik des Diakonie
Klinikums Hamburg, Elim Krankenhaus

Promotion

Seit 06/2003 „Der Levodopa-Test: Retrospektive Analyse der
Resorption, Metabolisierung und motorischen
Wirksamkeit von Levodopa bei Patienten mit
Parkinson-Syndrom“

10 Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn PD Dr. med. Carsten Buhmann und Herrn PD Dr. med. Axel Methner für die freundliche Überlassung des Themas und ihren fachlichen Rat.

Den Medizinisch-Technischen Assistentinnen und Assistenten des Liquorlabors der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, namentlich Herrn Appel, Frau Dieu, Frau Schmidt, Frau Tessmer, und Frau Weihnacht, die durch Ihre Arbeit die erforderlichen Messdaten und somit die Grundlage für diese Dissertation geliefert haben und auch für die Darstellung der Methodik hilfreich zur Seite standen.

Frau Elfriede Fritzer für Ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie, die mir meine Ausbildung ermöglicht hat.

Und meinen Freunden, insbesondere Kristin Koop, den Kieler Mädels, Bernhard Schoensee und meiner Schwester Julia Ebers für ihre moralische Unterstützung.

11 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.