

**Neurologie des Universitätsklinikums Ulm,
Direktor: Prof. Dr. A. C. Ludolph**

**Therapeutische Wirksamkeit von
L-Dopa bei Amyotropher Lateralsklerose
Eine Analyse von 50 therapeutischen
Heilversuchen**

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von
Alexander Josef Meinrad Göldner
Riedlingen

Ulm 2007

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Albert Christian Ludolph
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Tobias Böckers
Tag der Promotion:	19. Juni 2008

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorwort	1
1.2	Die Amyotrophe Lateralsklerose	2
1.3	Substitution von Neurotransmittern	7
1.4	Dopaminagonistische Therapie im Tiermodell	8
1.5	Ziel der Arbeit	9
2	Material und Methoden	10
2.1	Patientenkollektiv	10
2.2	Testverfahren	11
2.3	Präparate und Dosisfindung	17
2.4	Testdurchführung	18
2.5	Auswertungen	24
2.6	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Schwab und England activities of daily living	28
3.2	CAPIT Timed Testing	28
3.3	UPDRS 3 Motor Examination	34
3.4	Subjektive Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit	35
3.5	Schriftprobe	36
3.6	Überprüfung der Wortverständlichkeit	37
3.7	Subjektive Beurteilung des Nutzens	37
3.8	Veränderung der Depressivität	38
3.9	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	39
3.10	Einfluss des Alters auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa	40
3.11	Einfluss der Erkrankungsdauer auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa	43
3.12	Einfluss von Rigor/Spastik auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa	46
4	Diskussion	52
4.1	Schwab und England activities of daily living	53
4.2	CAPIT Timed Testing	53
4.3	UPDRS 3 Motor Examination	55
4.4	Subjektive Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit	56
4.5	Schriftprobe	57

4.6	Wortverständlichkeit.....	58
4.7	Subjektive Beurteilung des Nutzens	59
4.8	Beurteilung der Depression	60
4.9	Beeinflussung des Therapieerfolges durch Alter, Erkrankungsdauer und Rigor/Spastik	62
4.10	Placebo.....	62
4.11	Missing Data	64
4.12	Apomorphin	66
4.13	L-Dopa	68
4.14	Fehlerbetrachtung.....	70
4.15	Schlussfolgerung	72
5.	Zusammenfassung	74
6.	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BDI	Beck's depression Inventory
CAPIT	Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations
CIPS	Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum
Cu/Zn-SOD1-G93A-Maus	Kupfer/Zink-Superoxiddismutase1-G93A-Maus, eine knockout-Maus, die derzeit das beste Tiermodell für die Amyotrophe Lateralsklerose beim Menschen darstellt
DDI	Dopa-Decarboxylaseinhibitor
EMG	Elektromyographie
fALS	familiäre Form der Amyotrophen Lateralsklerose
HAMD	Hamilton Depression Scale
ITT	intention to treat
L-Dopa	Levodopa
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
PBP	Progressive Bulbärparalyse
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenmissionstomographie
PLS	Primäre Lateralsklerose
PMA	Progressive Muskelatrophie
s.c.	subkutan
sALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TRH	thyrotropin releasing hormone
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VEGF	vascular endothelial growth factor

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich um eine degenerative Erkrankung der oberen und unteren Motoneurone, die interindividuell eine sehr große Variabilität sowohl der primären Manifestation als auch des Krankheitsverlaufs aufweisen kann. Obwohl seit der umfassenden Beschreibung der Erkrankung durch den französischen Neurologen Charcot in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wesentliche Fortschritte in der ALS-Forschung erzielt werden konnten, ist auch heute noch die möglicherweise multifaktorielle Ätiopathogenese der Erkrankung weitestgehend unklar.

Seit 1996 steht den an ALS erkrankten Menschen in Deutschland mit Riluzol (RILUTEK®) erstmalig ein Medikament zur Verfügung, das nachweislich einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Da die Wirkung des Präparats auf die Erkrankung jedoch bei Weitem noch nicht als befriedigend bezeichnet werden kann, wird in den nächsten Jahren der symptomatischen Therapie weiterhin eine Schlüsselrolle in der Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose zukommen.

Schon seit mehreren Jahrzehnten wird bei der ALS die Möglichkeit einer Substitution von Neurotransmittern diskutiert. Verschiedene Forschungsgruppen beschäftigten sich bereits mit diesem Therapieansatz insbesondere am Modell der Cu/Zn-SOD1 G93A-Maus, die momentan nach einhelliger Meinung das beste Modell für die Amyotrophe Lateralsklerose des Menschen darstellt.

Einen theoretischen Ansatz zur symptomatischen Behandlung der spastischen / rigorbedingten Muskeltonuserhöhung stellt eine orale Therapie mit L-Dopa dar. Darüber hinaus könnte die subkutane Anwendung von Apomorphin einen prädiktiven Wert für die Wirkung von L-Dopa haben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die motorischen Bewegungsabläufe der ALS-Patienten unter dieser Medikation sowohl hinsichtlich der Geschwindigkeit als auch der Kraftentfaltung zu untersuchen und die Verwendbarkeit von Apomorphin als Prädiktor für die Wirkung von L-Dopa zu überprüfen.

1.2 Die Amyotrophe Lateralsklerose

1.2.1 Definition

Die ALS ist eine progredient verlaufende und in der Regel innerhalb weniger Jahre zum Tode führende degenerative Erkrankung des motorischen Systems. Es werden definitionsgemäß sowohl α -Motoneurone (zweites Motoneuron) als auch Motoneurone des tractus corticospinalis und tractus corticobulbaris (erstes Motoneuron) in Mitleidenschaft gezogen. Dementsprechend kommt es im Verlauf der Krankheit durch Schädigung des zweiten Motoneurons zu schlaffen Paresen und Muskelatrophien einerseits, während die Beeinträchtigung des ersten Motoneurons sich vor allem durch spastische Tonuserhöhungen und pathologische Reflexe manifestiert.

Neben der klassischen ALS mit Manifestation auf allen drei möglichen Ebenen (bulbär, obere Extremität, untere Extremität) und jeweiligem Befall sowohl des ersten als auch des zweiten Motoneurons existieren weitere Krankheitsbilder mit zum Teil sehr ähnlicher Klinik. Die Progressive Muskelatrophie (PMA) zeichnet sich durch einen singulären Befall der α -Motoneurone aus, bei der Progressiven Bulbärparalyse (PBP) werden ebenfalls nur Zeichen des zweiten Motoneurons gefunden. Da davon ausgegangen werden kann, dass diese Formen im weiteren Verlauf in der Regel in eine klassische ALS münden, werden diese Krankheitsbilder von der Mehrzahl der Autoren lediglich als Sonderformen der ALS angesehen [21].

Demgegenüber wird die Primäre Lateralsklerose (PLS) aktuell nicht als zur oben genannten Entität zugehörig angesehen, sie zeichnet sich durch eine in der Regel beinbetonte Spastik ohne Hinweise auf einen Befall von α -Motoneuronen aus.

1.2.2 Geschichte

Erste Hinweise auf die Existenz einer Erkrankung, die ausschließlich die Motoneurone der Arm- und Beinmuskulatur sowie der Bulbärmuskulatur zu befallen schien, finden sich bereits in einer Darstellung Charles Bell's aus dem frühen 19. Jahrhundert [7], die erste umfassende Beschreibung der Erkrankung legte der französische Neurologe Jean-Martin Charcot jedoch erst im Jahre 1873 vor [17].

Bislang ist unklar, ob die Krankheit erst im Laufe der letzten Jahrhunderte entstanden ist, oder ob das relativ hohe Manifestationsalter und die in den letzten Jahrhunderten deutlich gestiegene Lebenserwartung sowie die relativ schwierige Diagnosestellung und das vergleichsweise seltene Auftreten der Krankheit dafür verantwortlich sind, dass bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts keine ausführliche Beschreibung der Krankheit stattfand.

1.2.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der ALS weltweit liegt etwa zwischen 0,8 und 2,6 pro 100.000 [27, 49], bei einer mittleren Erkrankungsdauer von ca. 2-4 Jahren entspricht das einer Prävalenz von etwa 3-8 pro 100.000. Es handelt sich bei der ALS also um eine verhältnismäßig seltene Erkrankung.

Das Haupterkrankungsalter liegt nach gängiger Lehrmeinung zwischen 50 und 70 Jahren, ein Gipfel findet sich bei ungefähr 60 Jahren [47]. In den 80er-Jahren zeigte sich demgegenüber in einige Studien eine deutlich erhöhte Inzidenz bei Patienten jenseits der 70-Jahres-Grenze [38, 40, 81]. Dies könnte auf eine oftmals mangelhafte Untersuchung älterer Patienten und höhere Erkrankungszahlen in dieser Altersgruppe als bisher angenommen wurde schließen lassen.

Jüngste Patienten erkranken mit 20 bis 30 Jahren, das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt bei ALS-Patienten im Schnitt etwa 1,6 : 1 mit variierenden Daten von 1,2 : 1 bis 2,9 : 1 [40, 78].

Die Krankheit verläuft unaufhaltsam progredient, wobei auch Plateauphasen, vor allem im späteren Krankheitsverlauf, vorkommen können. Die individuelle Lebenserwartung ist trotz der verhältnismäßig geringen durchschnittlichen Lebenserwartung bemerkenswert variabel, 8-22% der Patienten leben über 10 Jahre mit ihrer Krankheit [33, 46, 60, 61]. Hierbei haben besonders Patienten die in jungen Jahren an ALS erkranken Chancen auf einen langsamer progredienten Verlauf [26, 43].

Neben der hauptsächlich vorkommenden Form der sporadischen ALS (sALS) existiert auch eine familiäre, autosomal-dominant vererbte (fALS) und eine endemisch vorkommende Form der ALS. Endemiegebiete sind die Marianneninseln, Südwestneuguinea und die Kii-Halbinsel in Neuguinea. Krankheitsbild und Verlauf sind prinzipiell vergleichbar, wobei die familiäre Form sich durch einen früheren Krankheitsbeginn auszeichnet (durchschnittliches Erkrankungsalter 46 Jahre) und die endemische Form eine auffällige Häufung der Kombination ALS und Parkinson aufweist. Man spricht in diesem Zusammenhang deswegen auch vom ALS-Parkinson Symptomenkomplex.

Einzig wissenschaftlich belegte Risikofaktoren für eine Erkrankung an ALS sind bislang Alter, Geschlecht und Wohnsitz in einer der genannten Risikoregionen [43, 49]. Darüber hinaus wurden in den vergangenen Jahren von verschiedenen Autoren potentielle Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen [41, 63], glutamatreiche Ernährung [62], Trauma oder Hochleistungssport diskutiert. Meist zeigte sich aber im weiteren Verlauf, dass diese und ähnliche Theorien einer weiteren Überprüfung nicht standhalten konnten [2, 13, 48, 52].

1.2.4 Terminologie und Klassifikation

Die Terminologie und Klassifikation der ALS erfolgt gemäß den 1998 revidierten „El Escorial-Kriterien“ von 1994 [14]. Diese Klassifikation unterscheidet zwischen klinisch definitiver, klinisch wahrscheinlicher, klinisch wahrscheinlicher laborgestützter, klinisch möglicher und klinisch vermuteter ALS, wobei vor allem die Vollständigkeit der Symptomausprägung auf die drei möglichen Ebenen (bulbär, Arme, Beine) sowie die jeweilige Beeinträchtigung von erstem und

zweitem Motoneuron beurteilt werden muss. Je vollständiger die verschiedenen Etagen betroffen sind und je deutlicher Beeinträchtigungen sowohl des ersten als auch des zweiten Motoneurons festgestellt werden können, als desto gesicherter gilt die Diagnose.

Neben der Bezeichnung Amyotrophe Lateralsklerose sind in einigen Ländern vor allem der englisch- und französischsprachigen Welt auch die Bezeichnungen Charcot's disease oder maladie de Charcot (nach dem Erstbeschreiber der Erkrankung, Jean-Martin Charcot, 1825-1893, Neurologe an der Salpêtrière in Paris) sowie Lou Gehrig's disease (nach dem berühmten amerikanischen Baseballspieler Lou Gehrig, 1903-1941, der nach zweijähriger Krankheit an ALS verstarb) üblich.

1.2.5 Klinische Manifestation

Die Erkrankung beginnt in der Regel distal-fokal, als erste Symptome werden oft Schwäche oder Muskelatrophie in der betreffenden Körperregion wahrgenommen. Typischerweise treten die ersten Symptome asymmetrisch auf, Lokalisation der Erstmanifestation kann eine Hand (40-50%) oder ein Fuß (25-30%) sein, häufig wird auch ein primär bulbärer Beginn (25%) beobachtet [22]. In der Regel findet sich im weiteren Verlauf eine Ausbreitung auf benachbarte Gebiete und auch die kontralaterale Körperhälfte.

Letztendlich muss in fast allen Fällen im Laufe der Zeit mit einer Generalisierung der Symptomatik auf die gesamte quergestreifte Muskulatur mit Ausnahme der Augenmuskeln und Sphinkteren gerechnet werden [22].

Charakteristisch für die Erkrankung ist das gemeinsame Auftreten peripherer (Parese, Muskelatrophie, Faszikulationen) und zentraler (Spastik, Muskelkloni, gesteigerter Muskeltonus und gesteigerte Reflexe) Zeichen. Die in ihrer Ausprägung sehr variable Beteiligung der Bulbärmuskulatur kann sich ebenso als Kau- und Schluckschwäche wie als Zungenatrophie mit Faszikulationen oder als Sprechstörung bis hin zur Anarthrie manifestieren und kann vom Patienten als sehr belastend empfunden werden.

1.2.6 Bisherige Therapien und Therapieansätze

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose handelt es sich noch immer um eine nicht heilbare Krankheit. Dennoch standen dem Patienten auch schon vor der Entdeckung des Glutamatantagonisten Riluzol (RILUTEK®) verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, sich medikamentös und nichtmedikamentös ein gewisses Maß an Lebensqualität zu erhalten. Zu nennen sind hier vor allem physiotherapeutische Maßnahmen, ein immer vollständigeres Angebot an Hilfsmitteln wie Peronäusschienen, Schreibhilfen oder Kommunikatoren, palliative Maßnahmen wie PEG oder intermittierende Heimbeatmung und selbstverständlich auch die symptomorientierte Pharmakotherapie gegen Beschwerden wie Muskelkrämpfe, Spastiken, Dyspnoe oder Sialorrhoe.

Nichtsdestoweniger ist die Entwicklung der letzten Jahre als Eintritt in eine neue Ära der ALS-Therapie zu werten. Mit dem Glutamatantagonisten Riluzol steht nun erstmalig ein placebokontrolliert wirkungserprobtes Medikament zur Verfügung, das den Krankheitsverlauf der ALS nachweislich zu verzögern vermag.

In der Ätiopathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose spielt die sogenannte Exzitotoxizität eine zentrale Rolle. Der Begriff beschreibt die potentiell toxische Wirkung von Aminosäuren vom Glutamattyp auf Neuronen. Dieses Phänomen wurde nicht nur *in vitro* und *in vivo* betrachtet, sondern konnte auch beim Menschen im Rahmen von Intoxikationen und Erkrankungen belegt werden [53, 54, 77]. Um dieser Toxizität des Glutamats bei ALS-Patienten entgegenzuwirken wurde das Benzothiazolderivat Riluzol entwickelt, das sowohl eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes als auch eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirken kann. [8, 50, 51].

Berichte von positiven Effekten auf die Symptomatik bei ALS-Patienten unter Einnahme von Vitamin E [3, 36, 64] sowie krankheitsverzögernde Effekte bei Cu/Zn-SOD1 G93A-Mäusen unter Gabe von Vitamin E [36] führten dazu, dass in den letzten Jahren ein sehr hoher Prozentsatz der ALS-Patienten prophylaktisch mit Vitamin E behandelt wurde. Zugrunde lag die Annahme einer protektiven Rolle des Vitamin E vor oxidativem Stress durch Sauerstoffradikale. Neuere Studien [3,

23, 24, 32, 67] zeigten jedoch, dass der positive Effekt auf die Symptomatik, so er denn überhaupt nachweisbar war, weit hinter den hohen Erwartungen zurückblieb. Der Einsatz von Vitamin E bei der Amyotrophen Lateralsklerose musste demzufolge in letzter Zeit mehrfach neu diskutiert werden und wird seinen festen Platz in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen langfristig nur bei nachgewiesener Wirkung beibehalten können.

In den vergangenen Jahren wurden bereits mehrfach weitere Therapieansätze wie zum Beispiel Hormonsubstitution diskutiert [16, 28, 35], ebenso fanden mehrere Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von VEGF bei Amyotropher Lateralsklerose im Tiermodell statt [5, 66, 75, 82]. Die Ergebnisse dieser Studien verfügten in den meisten Fällen jedoch nur über eine eingeschränkte Signifikanz.

Weitere aktuelle Studien zur Verwendbarkeit von Medikamenten wie zum Beispiel Rofecoxib [4] oder Ceftriaxon [6, 15, 72] in der Therapie der ALS bedürfen zunächst eingehenderer Überprüfung, stellen aber grundsätzlich interessante Behandlungsansätze dar.

1.3 Substitution von Neurotransmittern

Die ALS-Forschung der letzten Jahre brachte viele neue Erkenntnisse über Ätiopathogenese und denkbare neue Therapieansätze der ALS hervor. In diesem Zusammenhang spielt die Cu/Zn-SOD1 G93A-Maus eine wichtige Rolle. Nach einer Mutation im Mausgenom (G93A-Mutation) entwickeln die Mäuse ein klinisches Bild, das dem der menschlichen ALS sehr nahe kommt. Die Tiere stellen damit momentan das beste Modell für die Amyotrophe Lateralsklerose des Menschen dar.

Unter anderem konnte in Experimenten mit Cu/Zn-SOD1 G93A-Mäusen festgestellt werden, dass in Analogie zur Parkinsonerkrankung auch bei der ALS eine Degeneration der Substantia nigra stattfinden kann [45]. Ähnliche Befunde hatten verschiedene Autoren bereits ab den späten 70er-Jahren auch beim Menschen beschrieben [1, 19, 34, 44, 58, 65, 68, 80]. Eine wichtige Rolle spielt in diesem Zusammenhang auch der seltene ALS-Parkinson-Komplex, der allerdings im ALS-Endemiegebiet Guam gehäuft auftritt und beweist, dass eine scharfe Trennung der verschiedenen Krankheitsbilder nicht immer möglich ist [9, 39, 83].

Neben einer Verminderung dopaminerger Neurone bei manchen ALS-Patienten [42] konnten außerdem in verschiedenen Studien substitutionswürdige Defizite bestimmter Neurotransmitter (unter anderem von Dopamin) festgestellt werden, die ebenfalls auf eine nigrostriatale Beteiligung der ALS schließen lassen [12, 56, 76].

In der Vergangenheit wurde bereits mehrfach über die Substitution von Neurotransmittern zur Therapie der ALS diskutiert und in verschiedenen Studien die Brauchbarkeit von Neurotransmittern, wie zum Beispiel Serotonin oder Dopamin, in der Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose überprüft. So berichtete der polnische Neurologe Domzal bereits 1971, noch vor dem routinemäßigen Einsatz von L-Dopa in der Parkinsontherapie, über viel versprechende Ergebnisse eines Therapieversuchs mit L-Dopa bei mehreren Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose [25].

1.4 Dopaminagonistische Therapie im Tiermodell

2004 untersuchten Waibel et al. [79] in einer Doppelblindstudie die Auswirkungen des MAO-B-Hemmers Rasagilin auf Überlebenszeit und motorische Aktivität bei Cu/Zn-SOD1 G93A-Mäusen.

Es zeigte sich ein signifikant dosisabhängiger Effekt auf die Überlebenszeit der Versuchstiere (Steigerung der Überlebenszeit gegenüber der Kontrollgruppe um 20%), wobei die Wirkung des höherdosierten Rasagilins der Wirkung des Riluzols als Einzeltherapie überlegen war. Die Kombination von Rasagilin und Riluzol bewirkte nochmals eine deutliche Verbesserung. Auch die motorische Aktivität konnte durch Rasagilin signifikant gesteigert werden.

Waibel et al. zogen aus ihren Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass bei der ALS neben der Degeneration der Vorderhornzellen auch dem Einfluss anderer Systeme auf die motorische Funktion Beachtung geschenkt werden müsste und forderten die Überprüfung der Wirksamkeit einer dopaminergen Therapie bei ALS auch beim Menschen.

1.5 Ziel der Arbeit

Ausgehend von den oben genannten Erkenntnissen zur Substitution von Neurotransmittern, insbesondere von dopaminerg wirksamen Substanzen [29, 74, 79], erschien es nahe liegend die Wirkung von L-Dopa bei Patienten mit ALS zu überprüfen. Im Sinne eines individuellen Heilversuchs wurden 50 Patienten mit L-Dopa behandelt und die Wirksamkeit der Therapie dokumentiert und ausgewertet.

Zunächst galt es zu klären, ob die Tonuserhöhung der Muskulatur mit Apomorphin oder L-Dopa therapeutisch beeinflusst werden kann und ob eines der beiden Therapeutika dem Anderen überlegen sein könnte. Darüber hinaus wurde versucht herauszufinden, ob es sich bei der therapeutisch beeinflussten Tonuserhöhung der Muskulatur um eine Spastik oder um einen spastisch überlagerten Rigor handelt. Diese Differenzierung ist vor allem für die Ableitung eines Erklärungsmodells für den Wirkmechanismus von L-Dopa bei ALS-Patienten essentiell. Als Spastik wird eine durch den Untergang des ersten Motoneurons verursachte Tonuserhöhung bezeichnet, die pathognomonisch für die ALS ist. Demgegenüber stellt der Rigor eine Tonuserhöhung dar, die durch eine Fehlfunktion des dopaminergen, nigrostriatalen Systems verursacht wird. Im Folgenden wird die spastische Tonuserhöhung als Rigor / Spastik bezeichnet, um einer eventuell vorhandenen, möglicherweise spastisch überlagerten, Rigorsymptomatik gerecht zu werden.

Wir verwendeten verschiedene Skalen und Tests aus dem Bereich der Parkinsonerkrankung, um insbesondere motorische Fähigkeiten der Patienten zu untersuchen. Diese erschienen uns zur Beurteilung der betrachteten Symptome als am günstigsten.

Um eine eventuelle therapeutische Überlegenheit von Apomorphin gegenüber L-Dopa feststellen zu können und um in diesem Zusammenhang auch die Verwendbarkeit von Apomorphin als Prädiktor für die Wirkung von L-Dopa überprüfen zu können, wurden die Patienten vor Beginn der Therapie mit L-Dopa einem Apomorphintest unterzogen, wie er auch in der Parkinsondiagnostik durchgeführt wird [31].

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 50 Patienten, davon 18 Frauen (36%) und 32 Männer (64%). Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1,78 : 1 (M : F).

Die Patienten hatten sich zuvor in der ALS-Sprechstunde der Universitätsklinik Ulm, Abteilung Neurologie, vorgestellt, dort fand die Aufklärung über die Möglichkeit eines Therapieversuches mit L-Dopa statt.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten mit sicherer (16 Patienten), wahrscheinlicher (24 Patienten) und möglicher (10 Patienten) ALS gemäß den revidierten El Escorial-Kriterien von 1998 [14] zusammen.

Es fanden sich im gesamten Patientenkollektiv n=9 Patienten mit Beeinträchtigung lediglich des zweiten Motoneurons, sowie n=41 Patienten, bei denen eine Beeinträchtigung des ersten Motoneurons festgestellt werden konnte.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Untersuchungszeitraum betrug 56,7 Jahre, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden konnte. Das Durchschnittsalter der Männer entsprach mit 56,7 Jahren (27,8-78,4 Jahre) in etwa dem der Frauen (56,6 Jahre, 45,3-72,2 Jahre) (Abb. 1).

Alter der Patienten

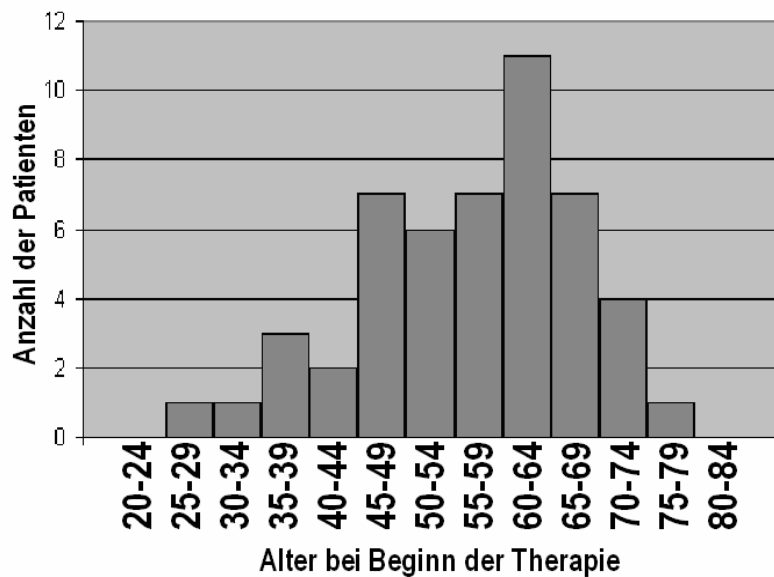


Abbildung 1: Alter der Patienten bei Beginn der Therapie, Angabe des Alters in Jahren

2.2 Testverfahren

2.2.1 Schwab und England Activities of Daily Living

Die Beurteilung der Selbstständigkeit bzw. Abhängigkeit der Patienten wurde anhand der *Schwab und England activities of daily living scale* (im Folgenden als *Schwab und England* bezeichnet) durchgeführt.

Die Patienten werden zu diesem Zwecke befragt, ob und inwiefern sie in alltäglichen Situationen wie z.B. beim Waschen, Essen oder Ankleiden auf Hilfe durch Familienangehörige oder sonstige Hilfskräfte angewiesen sind. Ebenso werden Angehörige oder Pflegekräfte, sofern möglich, hierzu befragt.

Mittels dieser Auskünfte und unter Einbeziehung eigener Beobachtungen während der Untersuchungen stuft der Untersucher die Patienten auf einer Skala zwischen 100% (vollständig selbstständiger und unabhängiger Patient) und 0%

(bettlägeriger Patient, vegetative Funktionen nicht mehr vorhanden) ein, wobei jeweils der aktuelle Zustand des Patienten festgestellt werden soll.

2.2.2 CAPIT Timed Testing

Beim *CAPIT Timed Testing* (im Folgenden als *CAPIT* bezeichnet) handelt es sich um einen standardisierten Test zur Überprüfung der Motorik insbesondere von Hand und Arm und der zum Aufstehen, Gehen und Hinsetzen benötigten Muskulatur.

Die Untersuchung setzt sich aus drei Tests zur Beweglichkeit von Hand und Arm sowie einem Aufsteh-Geh-Setzen-Test zusammen, mit dem vor allem die Beinmuskulatur überprüft werden kann.

Tests zur Beweglichkeit der Hand und des Armes:

- 1) Pronation-Supination: Der Patient führt auf einem Tisch in einer ihm bequemen sitzenden Position in maximaler Geschwindigkeit 20mal eine maximale Pronation gefolgt von einer maximalen Supination durch. Die hierzu benötigte Zeit wird gemessen.
- 2) Finger-Arm-Bewegung: Auf einem Tisch werden zwei Punkte in 30 cm Abstand markiert. Der Patient soll nun maximal schnell abwechselnd die beiden Punkte mit einem Finger berühren, dies insgesamt ebenfalls 20mal. Es wird die dazu benötigte Zeit gemessen.
- 3) Fingergeschicklichkeit: Der Patient soll in einer für ihn bequemen Haltung mit dem Daumen nacheinander Zeigefinger, Mittelfinger, Ringfinger und schließlich den kleinen Finger berühren, diese Bewegung soll insgesamt 10mal ausgeführt werden. Auch hier wird die benötigte Zeit notiert.

Die Tests wurden im Regelfall pro Hand jeweils zweimal durchgeführt, gewertet wurde das Bessere der beiden Ergebnisse. Die Tests wurden immer abwechselnd

an der rechten und linken Hand durchgeführt, um dem Patienten eine kurze Erholungsphase bei den oft als sehr anstrengend empfundenen Übungen zu ermöglichen.

Der erste der beiden Durchgänge wurde jeweils mit einer Videokamera aufgezeichnet.

Aufsteh-Geh-Setzen-Test:

Der Patient wird gebeten sich in einen Stuhl zu setzen. Er soll nun, sofern möglich, selbstständig aufstehen, eine markierte Strecke von 7 Metern zurücklegen, umdrehen und sich wieder auf denselben Stuhl setzen, aus dem er zuvor aufgestanden ist. Gemessen wird die Zeit von der ersten Bewegung, die das Aufstehen zur Intention hat, bis zum Zeitpunkt an dem der Patient wieder im Stuhl sitzt.

Sofern nötig, benutzen die Patienten Hilfsmittel (Gehstock / Rollator / Peronäusschiene) oder lassen sich von Hilfspersonen unterstützen, dies wird dann notiert und im Regelfall bei allen Testungen beibehalten, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Der Aufsteh-Geh-Setzen-Test wurde aufgrund der stärkeren Belastung des Patienten nur einmal pro Testung durchgeführt. Es fand ebenfalls eine Videoaufzeichnung statt.

2.2.3 UPDRS 3 Motor Examination

Die Untersuchung der Beweglichkeit der Patienten wurde mit Hilfe des *UPDRS 3 Motor Examination* (im Folgenden als *UPDRS 3* bezeichnet) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen aus der Parkinsondiagnostik stammenden Beurteilungsbogen, der vor allem die Beweglichkeit sowie die Ausprägung von Rigor, Spastik und Tremor an den Extremitäten berücksichtigt.

2.2.4 Subjektive Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit

Nach den motorischen Untersuchungen wurden die Patienten jeweils gebeten, auf einer zehn Zentimeter langen nichtskalierten Linie ihre momentane Beweglichkeit zu beurteilen.

Ganz links auf der Skala war jeweils völlig normale Beweglichkeit, ganz rechts komplette Bewegungsunfähigkeit aufgetragen. Der Patient ordnete sich dann zwischen diesen beiden Grenzen ein, ohne von Prozentzahlen irritiert zu werden. Dieser skalenlos aufgetragene Wert wurde nachfolgend ausgemessen und in Prozent umgerechnet, wobei hohe Prozentzahlen für gute und niedrige Prozentzahlen für schlechte Beweglichkeit stehen.

2.2.5 Schriftprobe

Um eine eventuelle Verbesserung oder auch Verschlechterung der Feinmotorik unter der Therapie registrieren zu können, wurden alle Patienten, deren Krankheitsstadium das Schreiben nicht unmöglich machte, aufgefordert auf einer horizontalen Linie eine Schriftprobe anzufertigen.

Standardisiert wurde allen Patienten der Satz

„Die Situation verschärft sich“

vorgegeben. Eine Vorgabe zur Schriftgröße wurde nicht gemacht, die Patienten konnten selbst entscheiden ob sie Druck- oder Schreibschrift anwenden wollten.

Aufgrund von bereits beträchtlich verschlechterten Kraftverhältnissen in der Schreibhand musste den Patienten zum Teil ein besonders präpariertes Schreibinstrument zur Verfügung gestellt werden. Ein am Schaft verdickter Kugelschreiber erleichterte hier vielen Patienten das Schreiben, manche Patienten

führten bereits einen so präparierten Stift mit sich. Diese Erleichterung wurde in diesen Fällen jedoch bei jeder der drei Schriftproben ermöglicht.

Da der Auswertende bei der Interpretation von Schriftproben mit dem Problem konfrontiert wird, ab wann eine Verbesserung der Schrift angenommen werden darf, entschieden wir uns bei der Interpretation des Schriftbildes für eine konservative Vorgehensweise und forderten für die Einstufung als Responder eine eindeutige und offensichtliche Verbesserungen des Schriftbildes hinsichtlich Schriftgröße, Linienführung und Leserlichkeit.

2.2.6 Überprüfung der Wortverständlichkeit

Um eventuelle Veränderungen der bulbären Symptomatik registrieren zu können, entschieden wir uns, auch die Wortverständlichkeit der Patienten zu erheben und zu quantifizieren. Hierzu bedienten wir uns der deutschen Version des 1983 im Frenchay Hospital (Bristol, England) entwickelten *Frenchay Dysarthria Assessments*.

Die Überprüfung der Fähigkeit der Patienten zu exakter und verständlicher Aussprache wurde anhand von 50 Wortkarten durchgeführt, von denen dem Patienten nacheinander pro Untersuchung jeweils zwölf beliebige Karten mit der Aufforderung vorgelegt wurden, sie laut und deutlich vorzulesen. Der Prüfer schrieb nun jeweils das Wort auf, das er verstanden hatte, ohne die Schrift auf den Karten gesehen zu haben.

Die ersten zwei Karten wurden jeweils als Testdurchlauf definiert und dementsprechend nicht gewertet. Von den restlichen zehn Karten wurde jede Übereinstimmung mit dem Kärtchen als ein Punkt, jede Abweichung von dem auf den Kärtchen notierten Wort als kein Punkt gewertet. Maximal erreichbar waren also zehn Punkte, bei keiner Übereinstimmung innerhalb der Testung wurden null Punkte notiert.

Bei ausgeprägter bulbärer Symptomatik wurde in Einzelfällen auch eine ähnliche Überprüfung der Verständlichkeit anhand von Vierwortsätzen durchgeführt (Der Mann hat gelebt, der Mann hat gewebt, der Mann hat geklebt etc.) und in Analogie zum Test mittels Wortkarten ausgewertet.

2.2.7 Subjektive Beurteilung des Nutzens

Nach dreitägiger Behandlung mit L-Dopa sowie bei der Nachuntersuchung wurde dem Patienten jeweils die Möglichkeit gegeben, subjektiv die Auswirkung der Medikation auf seine Beweglichkeit zu beurteilen.

Diese Beurteilung erfolgte anhand folgender Skala:

- 1 Verschlechterung der Beweglichkeit nach Behandlung mit L-Dopa
- 0 keine Veränderung, weder Verschlechterung noch Verbesserung
- 1 leichte Verbesserung der Beweglichkeit
- 2 deutliche Verbesserung der Beweglichkeit
- 3 starke Verbesserung der Beweglichkeit

2.2.8 Hamilton Depression Scale und Beck's Depression Inventory

Um einen orientierenden Überblick über die Prävalenz von Depressivität im Patientenkollektiv zu Beginn der Therapie gewinnen zu können, sowie um eventuellen Veränderungen in der Depressivität der Patienten unter Therapie Rechnung tragen zu können, wurden zwei anerkannte Testverfahren angewandt. Während der *BDI* (Beck's Depression Inventory, ©1978 Aaron T. Beck, M.D.) von den Patienten selbst durchgearbeitet und ausgefüllt werden sollte, wurde die *HAMD Scale* (Hamilton Depression Scale) [73] des CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum) vom Untersucher ausgefüllt.

2.3 Präparate und Dosisfindung

Apomorphin:

Wirkstoff:	Apomorphinhydrochlorid
Darreichungsform:	Lösung zur i.v.- oder i.m.-Gabe, 1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid
Stoffgruppe:	Dopamin-Agonist, selektiv am D2-Rezeptor wirksam
Hersteller:	Teclapharm GmbH, 21335 Lüneburg, Deutschland

Madopar:

Wirkstoffe:	Levodopa, Benserazid
Darreichungsform:	Hartkapseln, 62,5 mg Madopar enthalten 50 mg Levodopa und 12,5 mg Benserazid, 125 mg Madopar enthalten 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid
Stoffgruppe:	Levodopa: Dopaminpräkursor, Benserazid: DDI (DOPA-Decarboxylaseinhibitor)
Hersteller:	Hoffmann-La Roche AG, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland

Motilium:

Wirkstoff:	Domperidon
Darreichungsform:	Filmtabletten, 1 Filmtablette Motilium enthält 10 mg Domperidon
Stoffgruppe:	selektiver peripherer Dopamin-Antagonist, Antiemetikum, Prokinetikum
Hersteller:	ALTANA Pharma, 78467 Konstanz, Deutschland

In der Dosierung der verschiedenen Präparate orientierten wir uns an den in der Klinik gängigen Dosen der Therapie von Parkinsonpatienten [11]. Bei Bedarf fand nach Beendigung des 3. Untersuchungstermins eine Dosisanpassung an die individuellen Bedürfnisse des Patienten statt.

Für die exakten Dosierungsschemata wird auf das Kapitel „Ablauf der Untersuchungen und therapeutische Handlungen“ verwiesen.

2.4 Testdurchführung

Die Untersuchungen und therapeutischen Handlungen wurden im Zeitraum von Juni 2004 bis Dezember 2004 durchgeführt. Bei gutem Ansprechen des Patienten auf L-Dopa wurde die Behandlung über diesen Zeitraum hinaus weitergeführt, bei ausbleibender oder als negativ empfundener Wirkung in der Folge abgesetzt.

Die ersten drei Untersuchungen fanden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes der Patienten statt, während die vierte und letzte systematische Untersuchung jeweils ambulant durchgeführt wurde.

Es wurde angestrebt alle Patienten einem standardisierten Untersuchungs- und Behandlungsschema zu unterziehen, um vergleichbare Ergebnisse in den verschiedenen Untersuchungen zu erhalten. Es mussten jedoch in der Standardisierung der Durchführung aufgrund der krankheitsbedingt eingeschränkten Flexibilität der Patienten von Fall zu Fall Abstriche gemacht werden. Dies gilt vor allem für die Nachuntersuchung, die nach ca. vier bis sechs Wochen im Sinne einer Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung angesetzt wurde. In einigen Fällen musste sie, abweichend vom vorgesehenen Zeitplan, etwas früher oder später stattfinden. Leider war es nicht möglich alle Patienten allen Untersuchungen zu unterziehen, so fehlen bei einigen Patienten Apomorphintest, 3-Tages-L-Dopa-Test, Follow-up-Untersuchung oder einzelne Teile der jeweiligen Untersuchungstermine. Hierbei handelt es sich aber um die Minderheit der Fälle.

2.4.1 Patientencharakterisierung

Zunächst wurde bei den in Frage kommenden Patienten eine ALS-Phänotypisierung gemäß ALS-Status-Bogen durchgeführt, um die notwendigen Daten über den Patienten zu erhalten und den momentanen Status des Krankheitsprozesses zu erheben.

2.4.2 Videodokumentation

Um über bloße Zahlenwerte hinaus weitere Veränderungen festhalten zu können wurden zahlreiche der Untersuchungen systematisch mit einer Videokamera dokumentiert. Wo dies sinnvoll erschien wurde auch über die standardisierten Untersuchungen hinaus aufgezeichnet, um Veränderungen im Befinden des Patienten möglichst sensitiv zu erfassen.

2.4.3 Testvorbereitung

Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Zweck, Erwartungen und Risiken des therapeutischen Heilversuchs wurde jedem Patienten zunächst über drei Tage Domperidon (Motilium®) in der Dosis 20 mg dreimal täglich zur Antiemese verordnet, um der relativ häufig auftretenden Übelkeit nach Gabe von Apomorphin und L-Dopa entgegenzuwirken. Diese Gabe von Motilium® wurde danach bei gleich bleibender Dosierung weitergeführt und je nach Ansprechen des Patienten im weiteren Verlauf sukzessive abgesetzt.

Im Anschluss an diese Vorbereitung erfolgten dann die eigentlichen Hauptuntersuchungen. Die einzelnen Messungen dieser Hauptuntersuchungen des jeweiligen Patienten wurden in der Regel von ein und derselben Person durchgeführt, um interpersonelle Schwankungen in der Erhebung der Messwerte zu eliminieren. Wenn möglich wurden die Testungen zur jeweils gleichen Tageszeit durchgeführt, in der Regel nach dem Frühstück oder vor dem Abendessen, immer jedoch entweder morgens oder in den frühen Abendstunden. Eventuelle tageszeitliche Schwankungen der Patienten sollten so ausgeglichen werden. Auch die Reihenfolge der verschiedenen Tests innerhalb einer Testung wurde stets beibehalten.

Vor und nach der Untersuchung fand eine Überprüfung verschiedener Laborparameter statt, um etwaige medikamenteninduzierte Veränderungen frühzeitig feststellen zu können. Erfasst wurden Blutbildveränderungen wie Leuko-

und Thrombopenien, Harnstoff und Harnsäure sowie SGOT, SGPT und alkalische Phosphatase.

Die erste Testung zur Erfassung des momentanen Status der Patienten diene als Referenz für die Ergebnisse unter Behandlung.

2.4.4 Apomorphintest

Der therapeutische Nutzen einer Therapie mit L-Dopa ist bei Parkinsonpatienten, insbesondere bei solchen mit relativ milden Symptomen, im Vorfeld der Therapie oft schwierig abzuschätzen. Um dennoch entscheiden zu können, ob Patienten von einer Therapie mit L-Dopa profitieren könnten, wurde in der Vergangenheit nach einem schnell und einfach durchzuführenden Test gesucht, mit Hilfe dessen die therapeutische Wirksamkeit von L-Dopa mit ausreichender Wahrscheinlichkeit antizipiert werden kann. Mit dem Apomorphintest wurde dem Kliniker ein solcher Test in die Hand gegeben [31]. Der Apomorphintest stellte seinen prädiktiven Wert in der Therapie von Parkinsonpatienten bereits in mehreren Studien unter Beweis [10, 11, 57] und stellt trotz zum Teil kritischer Stimmen [71] noch immer den Goldstandard zur Beurteilung der Sinnhaftigkeit einer Therapie mit L-Dopa dar.

Für den Apomorphintest wurde dem Patienten nach der Testung seiner motorischen Fähigkeiten mit Hilfe der *UPDRS 3 Motor Examination* und des *CAPIT* der schnell und kurz wirksame Dopaminagonist Apomorphin subkutan verabreicht. Nach 15 Minuten wurde dann jeweils die Wirkung durch Wiederholung derselben Tests geprüft.

2.4.5 Testablauf

1. Testung:

Zunächst wurde die Selbstständigkeit bzw. Unselbstständigkeit des jeweiligen Patienten bei den täglichen häuslichen Tätigkeiten anhand der *Schwab und England* scale erhoben. Hierbei wurden vor allem der Patient und Angehörige befragt, es flossen aber auch die Eindrücke des Untersuchers in den score mit ein. Bei tageszeitlichen Schwankungen wurde ein Mittelwert festgehalten.

Als erste Untersuchung wurden dann die motorischen Fähigkeiten der Patienten anhand des *CAPIT* (Pronation-Supination, Hand-Arm-Bewegung, Finger-geschicklichkeit, Aufsteh-Geh-Setzen-Test) überprüft.

Daraufhin wurde der Patient körperlich untersucht und der *UPDRS 3* erhoben.

Anschließend wurde der Patient gebeten, auf einer visuellen Analogskala seine momentane Beweglichkeit selbst einzuschätzen.

Die Sprachartikulation und Wortverständlichkeit wurde anhand des entsprechenden achten Teils der deutschsprachigen Ausgabe der *Frenchay Dysarthrieuntersuchung* erhoben und notiert.

Zuletzt wurde das Vorliegen einer Depression anhand des *BDI* (Beck's Depression Inventory) und der *HAMD* (Hamilton Depression Scale) erhoben.

Im Anschluss an die erste Testung wurde dem Patienten Apomorphin 4 mg s.c. injiziert, nach einer 15minütigen Pause wurde dann mit der zweiten Testung begonnen. Bei ausbleibender Wirkung 30 Minuten nach Gabe des Apomorphin-Bolus wurde dem Patienten erneut Apomorphin in einer höheren Dosis s.c. injiziert, zunächst 6 mg, bei Bedarf nach weiteren 30 Minuten 8 mg bzw. 10 mg.

Als ausbleibende Wirkung wurde die Abwesenheit einer positiven Reaktion bzw. das Ausbleiben von typischen Apomorphin-Nebenwirkungen wie Gähnen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit oder Kaltschweißigkeit definiert.

2. Testung

Die zweite Testung fand jeweils 15 Minuten nach Apomorphingabe statt. Sie entspricht in ihrer Durchführung der ersten Testung, allerdings ohne Einordnung auf der *Schwab und England* scale und ohne Beurteilung des Depressivitätsgrades des Patienten.

Nach Abschluss der zweiten Testung wurde systematisch L-Dopa (Madopar®) angesetzt. 125mg Madopar® entsprechen 100mg L-Dopa, im Folgenden werden Dosierungen für Madopar® angegeben.

Dosierung:

1. Tag (Tag der 1. und 2. Testung):	125 mg	0 – 0 – ½
2. Tag:	125 mg	½ – 0 – ½
3. Tag:	125 mg	1 – 1 – 1
4. Tag:	125 mg	2 – 2 – 2
5. Tag (und weiterführend):	125 mg	1 – 1 – 1

3. Testung

Die dritte Testung wurde, je nachdem, wann die erste und zweite Testung stattgefunden hatte, entweder am Abend des 4. Tages oder am Morgen des 5. Tages durchgeführt. Sie entspricht in ihrer Durchführung der zweiten Testung. Ergänzend wurde dem Patienten hier die Möglichkeit gegeben, subjektiv die Veränderung seiner Beweglichkeit ins Positive oder Negative festzuhalten.

Nach der dritten Testung unter L-Dopa-Medikation behielten die Patienten im Regelfall dieselbe Dosierung wie am fünften Tag bei.

4. Testung

Die vierte und letzte systematisch durchgeführte Testung wurde mit Rücksichtnahme auf die oft stark erschwerte Mobilität der Patienten ca. vier bis acht Wochen nach Entlassung aus der Klinik angesetzt. Trotz dieses variablen Zeitfensters gelang es nicht, alle Patienten in diesem Zeitraum zu untersuchen. Es wurde jedoch in jedem Falle versucht, die vierte Testung im Sinne einer Nachuntersuchung bei möglichst vielen Patienten und möglichst zeitnah zum gewählten Zeitpunkt durchzuführen.

Die vierte Testung entspricht in ihrer Durchführung der ersten Testung. Ergänzend wurde der Patient erneut aufgefordert, subjektiv die Veränderung seiner Beweglichkeit ins Positive oder Negative festzuhalten, dieses Mal im Bezug auf die Langzeitbehandlung.

Im Rahmen der vierten Testung wurden (sofern nicht schon zuvor geschehen) eventuell sinnvoll erscheinende Dosisänderungen vorgenommen bzw. die Weiterführung bzw. Absetzung der Therapie diskutiert. Bei guter Verträglichkeit und Hinweise auf eine mögliche weitere Verbesserung wurde den betreffenden Patienten eine Dosissteigerung auf bis zu 750mg täglich (drei mal täglich 200mg L-Dopa) angeboten.

Nach Ende der vierten Testung wurden mit dem Patienten weitere Termine zur Überwachung der Therapie vereinbart.

Die Ergebnisse der vierten Testung lagen zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Arbeit noch nicht vollständig vor und können daher in dieser Arbeit nicht besprochen werden.

2.5 Auswertungen

2.5.1 Therapeutischer Effekt

Bei der Beurteilung des therapeutischen Erfolgs fanden neben den absoluten Veränderungen im *UPDRS 3* und im *CAPIT* auch das Alter, die Erkrankungsdauer und das Symptom Rigor bzw. Spastik speziellen Eingang in die Auswertung. Als die am besten ausgefallene Untersuchung des *CAPIT* wurde diejenige Untersuchung definiert, bei der die größte Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung größer 18,5% reagiert hatten. Die speziellen Parameter Alter, Erkrankungsdauer und Rigor bzw. Spastik wurden mit der individuell jeweils am besten ausgefallenen Teiluntersuchung (maximale prozentuale Verbesserung im Bezug auf den Ausgangswert) des *CAPIT* korreliert.

2.5.2 Einfluss des Alters

Die Auftrennung des Patientenkollektivs bei 55 Jahren in ein jüngeres und ein älteres Teilkollektiv ergab eine Patientengruppe mit Patienten älter als 55 Jahre bestehend aus n=30 Patienten und eine Patientengruppe mit Patienten jünger als 55 Jahre bestehend aus n=20 Patienten. Der Altersdurchschnitt betrug innerhalb der jüngeren Patientengruppe 45,1 Jahre, innerhalb der älteren Patientengruppe 64,4 Jahre.

Um eine eventuelle Abhängigkeit des therapeutischen Ansprechens vom Alter erfassen zu können wurden diese beiden Gruppen vergleichend beurteilt.

2.5.3 Einfluss des ersten Motoneurons

Bewertung der Tonuserhöhung

Zur Beurteilung einer Beeinflussung der muskulären Tonuserhöhung durch die Beteiligung des 1. Motoneurons teilten wir das Patientenkollektiv in zwei Teilkollektive auf, wovon das erste eine klinisch relevante Beeinträchtigung des ersten Motoneurons zeigte, das zweite lediglich eine Beeinträchtigung des zweiten Motoneurons.

Zur Bestimmung des Rigor / Spastik - Gesamtwertes wurde die Summe aus den Rigor / Spastik - Werten für Kopf / Hals, rechte und linke obere Extremität sowie rechte und linke untere Extremität aus dem *UPDRS 3* bei Aufnahme des Patienten gebildet. Pro Körperregion können im *UPDRS 3* maximal 4 Punkte vergeben werden, maximal erreichbar waren insgesamt also 5 mal 4, d.h. 20 Punkte.

Weiterhin erfolgte die Bestimmung des Rigor / Spastik - Maximalwertes mit Hilfe des *UPDRS 3*, hier wurde der höchste Rigor / Spastik - Wert aus den Untersuchungen von Kopf / Hals, rechter und linker obere Extremität sowie rechter und linker untere Extremität bei Aufnahme des Patienten verwandt. Pro Körperregion können im *UPDRS 3* maximal 4 Punkte vergeben werden, maximal erreichbar waren hier also 4 Punkte.

Eine Dysarthrie war bei 36 der 50 Patienten vorhanden, bei diesen Patienten wurden entsprechend zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, um Auswirkungen der Therapie auf die Bulbärmotorik besonders sensitiv erfassen zu können.

2.6 Statistische Auswertung

Neben der Beurteilung der Therapie mit L-Dopa auf Grob- und Feinmotorik sowie Spastik bzw. Rigor sollte eine Beurteilung der Verwendbarkeit von Apomorphin als Prädiktor für die Wirkung von L-Dopa geprüft werden. Als Zielgrößen hierzu wurden die benötigten Zeiten für die Teiluntersuchungen des *CAPIT*, sowie der jeweils erreichte Punktwert des *UPDRS 3* untersucht.

Die statistische Beurteilung wurde mit Hilfe des Wilcoxon Vorzeichen - Rangtests (signed rank test) durchgeführt, es handelt sich hierbei um einen Rangsummentest für zwei verbundene Stichproben.

Als Nullhypothese (H_0) wurde eine ausbleibende Besserung der Symptomatik unter der jeweiligen Therapie definiert, als Alternative (H_1) eine Besserung der Symptomatik unter der jeweiligen Therapie.

Bei einseitiger Fragestellung („Ist unter Therapie eine Erhöhung der Geschwindigkeit in den untersuchten Arealen (*CAPIT*) bzw. eine Erniedrigung des Scores (*UPDRS 3*) zu verzeichnen?“) wurde bei der Einzeltestung ab einem $p < 0,025$ von einer signifikanten Wirkung ausgegangen.

Da das *CAPIT* sich aus sieben Untertestungen zusammensetzt und zudem eine Bestimmung des *UPDRS 3* scores durchgeführt wurde, wurden insgesamt also acht Untersuchungen statistisch geprüft. Weil diese Teiluntersuchungen nicht zu einem Test zusammengefasst werden können, wurde eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni durchgeführt, ausgehend von einem $\alpha=0,025$ kann in unserem Fall folglich ab einem $p < \alpha^*=0,003125$ von einer nicht zufälligen statistisch Verbesserung der Testergebnisse ausgegangen werden.

Von einer statistischen Testung gemäß den strengen Kriterien des Intention-To-Treat (ITT) sahen wir in Anbetracht des nicht konfirmatorischen Charakters der Untersuchung ab, eine Komplettierung unvollständiger Datensätze wurde dementsprechend nicht durchgeführt. Wir entschieden uns nach kritischer Prüfung der Sachlage vielmehr zur Durchführung einer Complete Case Analysis, das heißt

zur Auswertung aller verfügbarer Werte ohne Reproduktion etwaiger fehlender Daten. Bezüglich der Repräsentativität der im Per-Protocol-Verfahren erhobenen Daten verweisen wir auf das Kapitel „missing data“.

Die erhobenen Daten wurden im Rahmen des Per-Protocol-Verfahrens zweistufig statistisch ausgewertet. In einem ersten Durchgang wurden alle verfügbaren Daten einer Auswertung unterzogen. Es wurde hierbei jeweils der Nüchternwert mit dem Wert nach Gabe von Apomorphin bzw. der Nüchternwert mit dem Wert nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa verglichen; ausgewertet wurden alle Patienten, die in der jeweiligen Untersuchung zumindest den Nüchternwert und einen der beiden anderen Werte vorweisen konnten. Für die einzelnen Testungen (nüchtern - Apomorphin bzw. nüchtern - L-Dopa) wurde so eine größtmögliche Fallzahl erzielt.

In einem zweiten Durchgang wurden dann im bei entsprechend kleinerer Fallzahl nur die Patienten untersucht, die alle drei Untersuchungstermine (nüchtern - Apomorphin - L-Dopa) der jeweiligen Teiluntersuchung durchgeführt hatten, auch hier wurden jeweils die Nüchternwerte mit den Werten unter Therapie mit Apomorphin bzw. L-Dopa verglichen.

Zur statistischen Beurteilung der Korrelation des Therapieerfolges mit dem Alter der Patienten, der Erkrankungsdauer und der Beteiligung des 1. Motoneurons wurde die lineare Korrelation nach Spearman verwendet, ab einem $r > 0,8$ wurde von einer Korrelation der untersuchten Parameter ausgegangen.

3 Ergebnisse

Die relativ große Anzahl der Untersuchungen macht eine graphische Darstellung aller Ergebnisse in einem angemessenen Rahmen unmöglich, Grafiken zu den durchgeführten Untersuchungen werden im Folgenden daher exemplarisch aufgeführt.

3.1 Schwab und England activities of daily living

Das Patientenkollektiv umfasste Patienten mit Werten zwischen 20% und 100% und einem durchschnittlichen Wert von 63%.

Der Vergleich des Schwab und England score in der ersten Untersuchung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ergab bei zwei von 16 Patienten eine Verbesserung um 10%, hingegen verschlechterten sich 8 Patienten um bis zu 30%. 6 Patienten konnten ihren bisherigen Punktwert halten. Von den restlichen Patienten lagen nicht beide Untersuchungsbefunde vor, ein Vergleich konnte also nicht stattfinden.

Der durchschnittliche Abfall des Punktwertes der 16 Patienten, die sowohl bei Beginn der Untersuchungen als auch im Rahmen der Follow-up-Untersuchung beurteilt wurden, betrug 12%.

3.2 CAPIT Timed Testing

Die vergleichende Untersuchung standardisierter Bewegungsabläufe vor und nach Gabe von Apomorphin bzw. dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa anhand des *CAPIT* zeigte insgesamt sehr gute Ergebnisse. Die benötigten Zeiten für exakt dieselben Bewegungen konnten nach Gabe von Apomorphin bzw. L-Dopa teilweise auf bis zu 50% der ursprünglich benötigten Zeit reduziert werden, eine Verschlechterung der Zeiten unter Therapie mit L-Dopa wurde nur in sehr wenigen Ausnahmefällen verzeichnet.

Auf Gabe von Apomorphin zeigte sich bei nicht wenigen Patienten (n=12) eine Verschlechterung der Geschwindigkeit größer 18,5% in einer oder mehrerer der Teiluntersuchungen, Abbrecher wegen Apomorphin-Nebenwirkungen nicht mit eingeschlossen. Diese Verschlechterung korrelierte stark mit Nebenwirkungen des Apomorphins wie Schwindel, Übelkeit und Kaltschweiß.

Die Ergebnisse der Testungen an den oberen Extremitäten (Pronation-Supination, Finger-Arm-Bewegung, Fingergeschicklichkeit) lieferten, interessanterweise mit Ausnahme der Pronation-Supination links, nach Apomorphingabe einheitlich sehr gute Ergebnisse. Es zeigte sich, sowohl im Apomorphintest, als auch auf Gabe von L-Dopa (Abb. 2), im Durchschnitt eine deutlich erhöhte Geschwindigkeit in der Ausführung der Bewegungsabfolgen. Neben der Senkung des Mittelwertes in den verschiedenen Teiluntersuchungen um bis zu 4,9% (im Falle der Pronation / Supination rechts) ist vor allem eine Homogenisierung des Patientenkollektivs, das heißt eine Verbesserung vor allem der anfänglich besonders stark beeinträchtigten Patienten, zu beobachten. Dieser Effekt trat vornehmlich unter Gabe von L-Dopa in Erscheinung. Die zum Teil bereits beträchtliche Verbesserung im Apomorphintest konnte nach dreitägiger Therapie mit L-Dopa in vielen Fällen nochmals deutlich gesteigert werden (Abb. 3, 4).

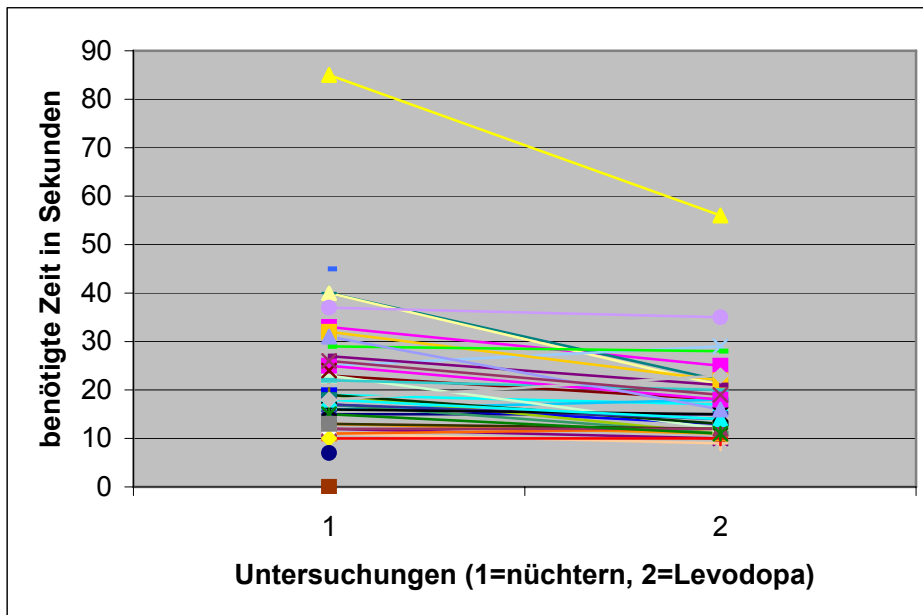


Abbildung 2: Verbesserungen im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing, Pronation-Supination rechts nach dreitägiger Aufdosierung von Levodopa gegenüber dem Wert bei Aufnahme der Patienten, n=47.

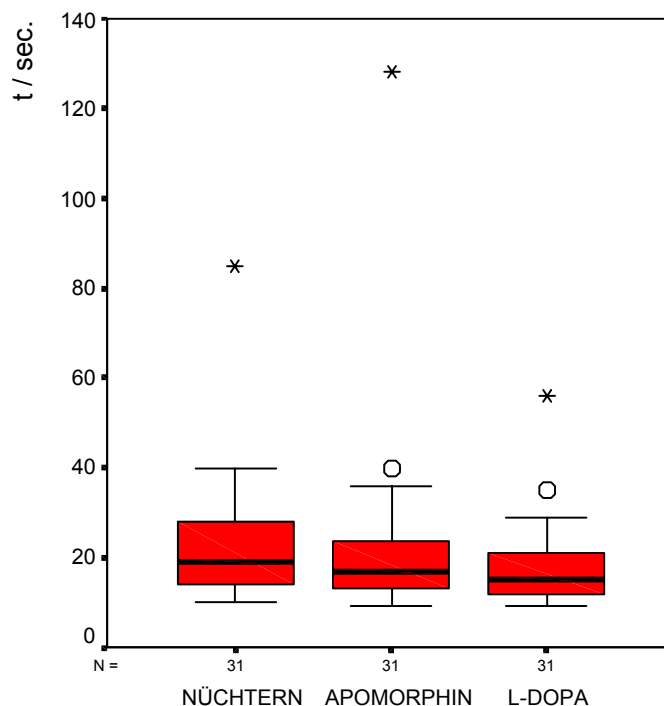


Abbildung 3: Abnahme der benötigten Zeit im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing Pronation-Supination rechts nach Gabe von Apomorphin 4 mg subkutan bzw. nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa (=Levodopa) bezogen auf den Wert bei Aufnahme der Patienten. n=31, Die Box enthält 50% der Patienten, Angabe des Medians durch die fettgedruckte Horizontallinie. Angabe der Werte auf der Y-Achse in t/sec. (=Zeit in Sekunden). Angabe von Ausreißern mit * bzw. °.

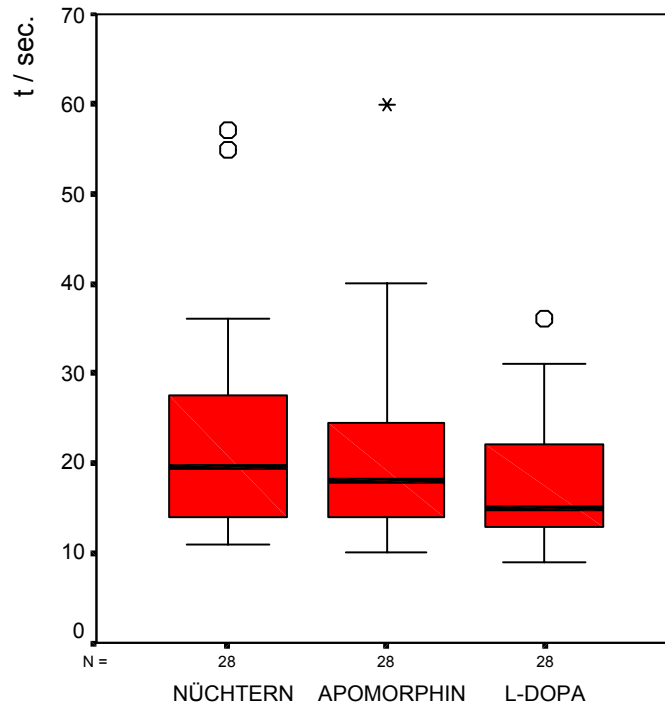


Abbildung 4: Abnahme der benötigten Zeit im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing Finger-Arm-Bewegung links nach Gabe von Apomorphin 4 mg subkutan bzw. nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa (=Levodopa) bezogen auf den Wert bei Aufnahme der Patienten. n=28, Die Box enthält 50% der Patienten, Angabe des Medians durch die fettgedruckte Horizontallinie. Angabe der Werte auf der Y-Achse in t/sec. (=Zeit in Sekunden). Angabe von Ausreißern mit * bzw. °.

Deutlich anders verhielt es sich mit den Ergebnissen des Aufsteh-Geh-Setzen-Tests. Hier zeigte sich, vor allem nach Gabe von Apomorphin, bei einigen Patienten (n=6) eine wesentliche Verlängerung (Verlängerung um > 18,5% der benötigten Zeit in der ersten Untersuchung) der benötigten Zeit, wohingegen Verbesserungen meist weniger deutlich ausfielen (Abb. 5). Der Mittelwert der benötigten Zeit stieg um 5,8% an.

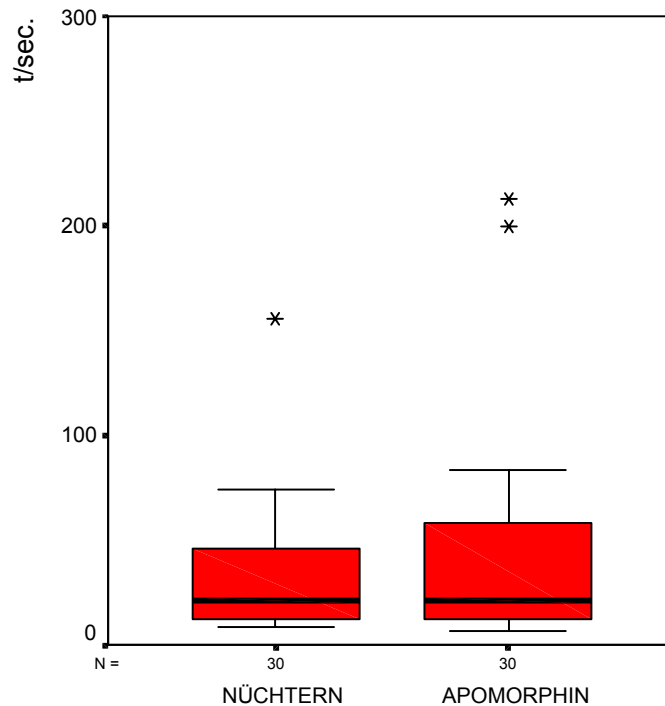


Abbildung 5: Zunahme der benötigten Zeit im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing Aufsteh-Geh-Setzen-Test nach Gabe von Apomorphin 4 mg sukutan bezogen auf den Wert bei Aufnahme der Patienten. n=30, Die Box enthält 50% der Patienten, Angabe des Medians durch die fettgedruckte Horizontallinie. Angabe der Werte auf der Y-Achse in t/sec. (=Zeit in Sekunden).

Erst auf Gabe von L-Dopa zeigte sich die erwartete Verbesserung auch im Aufsteh-Geh-Setzen-Test bei der großen Masse (n=18), eine meist diskrete Verschlechterung konnte hingegen nur noch bei wenigen Patienten (n=6) beobachtet werden. Einige Patienten (n=7) hielten ihren Nüchternwert, von den übrigen Patienten, die imstande waren die Untersuchung durchzuführen (n=9), lagen die Werte unvollständig vor (Abb. 6). Nach Gabe von L-Dopa konnte auch hier eine Senkung des Mittelwertes um 4,9% gezeigt werden.

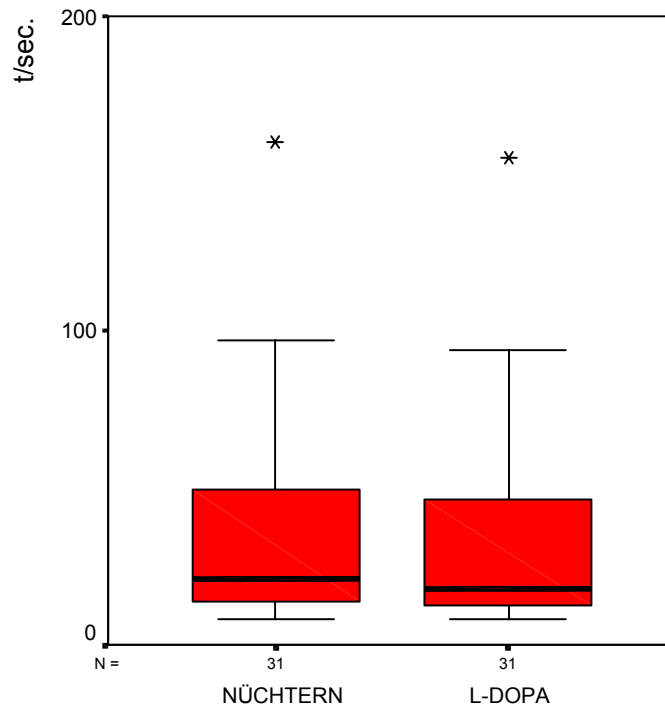


Abbildung 6: Abnahme der benötigten Zeit im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing Aufsteh-Geh-Setzen-Test nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa (=Levodopa) bezogen auf den Wert bei Aufnahme der Patienten. n=31, Die Box enthält 50% der Patienten, Angabe des Medians durch die fettgedruckte Horizontallinie. Angabe der Werte auf der Y-Achse in t/sec. (=Zeit in Sekunden).

Die Signifikanzwerte der verschiedenen Teiluntersuchungen sind in Tabelle 1 festgehalten (Abb. 7). Das Vorliegen von multiplen Testungen bewegte uns dazu, eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni durchzuführen. Bei einseitiger Fragestellung kann im vorliegenden Fall ausgehend von einem $\alpha = 0,025$ ab einem $p < \alpha^* = 0,003125$ von einer nicht zufälligen statistisch Verbesserung der Testergebnisse ausgegangen werden.

Nach Gabe von Apomorphin konnte bei drei von sechs durchgeführten Untersuchungen an der oberen Extremität von einer nicht zufälligen Verbesserung ausgegangen werden. Nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa verbesserten sich die Ergebnisse in allen Testungen nochmals deutlich, für die obere Extremität ergab sich in allen sechs Testungen eine signifikante Verbesserung ($p < \alpha^* = 0,003125$). Alle Testungen der oberen Extremität konnten also einer Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni standhalten.

Für die Testung der unteren Extremität anhand des Aufsteh-Geh-Setzen-Tests ergab sich mit einem $p = 0,012$ nach Aufdosierung von L-Dopa zwar die deutlichste Verbesserung gegenüber der Testung unter Apomorphinwirkung, einer Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni konnten die Ergebnisse jedoch weder nach Gabe von Apomorphin noch nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa standhalten.

Signifikanzwerte des CAPIT Timed Testings nach Gabe von Apomorphin bzw. L-Dopa

Tabelle 1: Signifikanzwerte der statistischen Untersuchung des Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testings nach Gabe von Apomorphin 4 mg subkutan sowie nach dreitägiger Aufdosierung von Levodopa bezogen auf die Werte bei Aufnahme der Patienten. Von einer nicht zufälligen statistischen Verbesserung kann nach Bonferroni ab einem $p < \alpha^* = 0,003125$ ausgegangen werden.

	Apomorphin	Levodopa
Pronation-Supination rechts	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Pronation-Supination links	$p < 0,085$	$p < 0,001$
Finger-Arm-Bewegung rechts	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Finger-Arm-Bewegung links	$p < 0,011$	$p < 0,001$
Fingergeschicklichkeit rechts	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Fingergeschicklichkeit links	$p < 0,007$	$p < 0,001$
Aufsteh-Geh-Setzen Test	$p < 0,472$	$p < 0,012$

3.3 UPDRS 3 Motor Examination

Während der Apomorphintestung, sowie nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa, zeigte die überwiegende Mehrheit der Patienten Verbesserungen im *UPDRS 3 score* (Abb. 8). Die Verbesserung betrug, sowohl für Apomorphin als auch für L-Dopa, im Mittel 3 Punkte. Der Median verbesserte sich nach Gabe von Apomorphin im Vergleich zum Nüchternwert von 32 auf 28 Punkte, nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa kam es nochmals zu einer Verbesserung um sechs Punkte auf 22 Punkte. Im Wilcoxon-Test ergab sich für beide Testungen

jeweils ein $p < 0,001$. Auch die Verbesserung im *UPDRS 3* hielt also einer Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni stand.

Verbesserungen waren vor allem in den Bereichen Rigor / Spastik zu verzeichnen. Zum Teil ermöglichte die Gabe von Apomorphin oder L-Dopa den Patienten weitere Amplituden oder höhere Geschwindigkeiten in den durchgeführten Bewegungen.

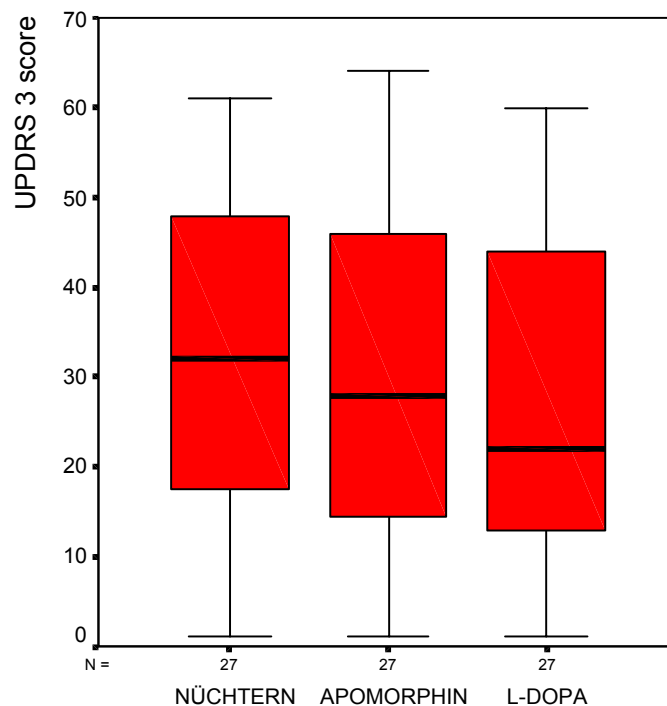


Abbildung 7: Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 score nüchtern, nach Gabe von Apomorphin und nach Gabe von L-Dopa (=Levodopa). $n=27$, Die Box enthält 50% der Patienten, Angabe des Medians durch die fettgedruckte Horizontallinie.

3.4 Subjektive Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit

Die skalenlos aufzutragende subjektive Beurteilung der Beweglichkeit nüchtern, auf Gabe von Apomorphin und nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa wurde von 30 Patienten vollständig an allen drei Terminen durchgeführt. Innerhalb dieser Patientengruppe ergab sich eine Verbesserung von im Mittel 47,4% (nüchtern) auf 50,2% (Apomorphin) bzw. 53,2% (L-Dopa). Im Vergleich nüchtern - Apomorphin

ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,085$), wohl aber im Vergleich nüchtern - L-Dopa ($p < 0,001$) (Abb. 9).

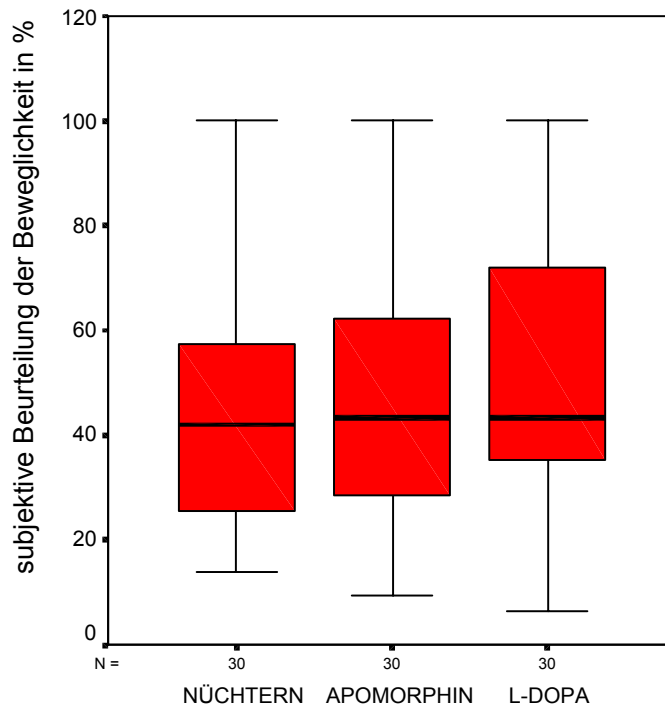


Abbildung 8: Subjektive Beurteilung der Beweglichkeit nüchtern, nach Gabe von Apomorphin und nach Gabe von L-Dopa (=Levodopa). $n=30$, Die Box enthält 50% der Patienten, Angabe des Medians durch die fettgedruckte Horizontallinie.

3.5 Schriftprobe

Der Vergleich der Schriftproben vor und nach Therapie mit Apomorphin bzw. L-Dopa ergab keine eindeutige und offensichtliche Verbesserung der Schriftgenauigkeit. Ebenso wenig konnte eine Veränderung der Schriftgröße festgestellt werden.

Allerdings konnte bei einigen Patienten eine erhöhte Schreibgeschwindigkeit bei gleich bleibender Qualität der Schrift festgestellt werden, die in einigen Fällen deswegen auf Video dokumentiert wurde. Dies korrelierte häufig mit Äußerungen dieser Patienten, dass das Schreiben ihnen etwas leichter gefallen sei. So fühlte

sich ein Patient (Patient Nr. 50) unter Therapie mit L-Dopa erstmals seit langem wieder in der Lage, Schreibrift statt Druckbuchstaben zu verwenden.

3.6 Überprüfung der Wortverständlichkeit

Eine Dysarthrie war bei 36 der 50 Patienten vorhanden. Die Überprüfung der Wortverständlichkeit vor und nach Gabe von Apomorphin bzw. L-Dopa anhand der deutschen Version des *Frenchay Dysarthria Assessments* brachte keine statistisch aussagekräftigen Ergebnisse.

Nur in zwei von 36 Fällen konnte nach Gabe von Apomorphin eine Verbesserung der Wortverständlichkeit um mehr als zwei von zehn Punkten verzeichnet werden. Ebenso viele Patienten verschlechterten sich unter Apomorphineinwirkung um mehr als zwei Punkte. Keiner der Patienten verbesserte sich nach dreitägiger Aufdosierung mit L-Dopa um mehr als zwei Punkte, allerdings verschlechterten sich zwei Patienten um mehr als zwei Punkte.

Die stärkste Verbesserung war mit 40% (sechs auf zehn korrekt erkannte Wörter) auf Apomorphin zu verzeichnen, die schwerste Verschlechterung mit 60% (neun auf drei korrekt erkannte Wörter) manifestierte sich ebenso nach Gabe von Apomorphin.

Eine zusätzliche Überprüfung der Verständlichkeit anhand von Vierwortsätzen erschien uns nur in einem Fall interessant (Patient 35), allerdings zeigte sich auch in dieser zusätzlichen Untersuchung kein deutlicher Effekt auf die Sprachverständlichkeit.

3.7 Subjektive Beurteilung des Nutzens

36 von 50 Patienten (72%) nutzten die Möglichkeit, die Verbesserung ihrer Beweglichkeit durch die dreitägige Therapie mit L-Dopa subjektiv zu beurteilen. Dabei gaben 2 Patienten (6%) eine Verschlechterung der Beweglichkeit an, 11 Patienten (31%) nahmen keine Veränderung ihrer Beweglichkeit wahr. Dagegen erfuhren 23 Patienten (64%) durch die Therapie mit L-Dopa eine Verbesserung

ihrer Beweglichkeit, davon gaben 19 (53%) eine leichte Verbesserung und 4 (11%) eine deutliche Verbesserung der Beweglichkeit an.

17 von 50 Patienten beurteilten die Veränderung ihrer Beweglichkeit zum Follow-up-Termin. Es gaben 5 Patienten (29%) eine Verschlechterung, 6 (35%) keine Veränderung und je 3 Patienten (18%) eine leichte bzw. deutliche Verbesserung an.

Ein Zusammenhang zwischen subjektivem Nutzen und objektiv messbarem Nutzen war hierbei nicht immer zu finden, so bewerteten gelegentlich Patienten, die sich in *CAPIT* und *UPDRS 3* um bis zu 50 % verbessert hatten, den Therapieerfolg dennoch mit 0 Punkten (keine Veränderung) und umgekehrt.

3.8 Veränderung der Depressivität

Die Untersuchung der Depressivität zu Beginn der Untersuchungen ergab ein relativ homogenes Patientenkollektiv von Patienten mit meist geringer Neigung zur Depressivität, nur wenige Patienten zeigten eine stärker ausgeprägte Depression. Bei 40 Patienten konnte die Depressivität anhand des *HAMD* (Hamilton Depression Scale) [73] erhoben werden, 41 Patienten legten einen vollständig ausgefüllten und damit verwertbaren *BDI*-Bogen (Beck's Depression Inventory) vor. Die Ergebnisse der *HAMD* lagen zwischen 0 und 33 Punkten, der Durchschnittswert war 10. Ebenso verhielt es sich beim *BDI*, die Werte lagen ebenfalls zwischen 0 und 33 mit dem Durchschnittswert von 10.

Bei der Beurteilung der Veränderung der Depressivität im Verlauf der Therapie konnte keine Veränderung festgestellt werden. Zwar verbesserten sich manche Patienten im Laufe der Therapie um einige Punkte, gleichzeitig verschlechterten sich aber auch einige Patienten unter Therapie, was angesichts des progressiven Charakters der Erkrankung nicht verwunderlich erscheint.

Insgesamt überrascht der relativ niedrige Anteil an depressiven Patienten angesichts der Schwere der Erkrankung. Lediglich 17 von 40 Patienten erreichten

bei Beginn der Untersuchungen in der *HAMD* scale zweistellige Werte bei einem durchschnittlichen Wert von 10 Punkten, 4 Patienten erreichten 25 und mehr Punkte. Im *BDI* erreichten nur 17 von 42 Patienten den zweistelligen Bereich bei einem Durchschnittswert von ebenfalls 20 Punkten. Die Auswertung des *BDI* ergab 8 leichte, 4 mäßige und lediglich 2 schwere Depressionen in unserem Patientenkollektiv.

3.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Gabe von Apomorphin 4 mg s.c. führte bei vielen Patienten zu teilweise als äußerst unangenehm empfundenen Nebenwirkungen, zu nennen sind hier in erster Linie Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit aber auch Kaltschweißigkeit, Blässe und vermehrtes Gähnen. Überempfindlichkeitsreaktionen, Dyskinesien oder optische Halluzinationen traten in unserem Kollektiv nicht auf, ebenso wenig lokale Verhärtungen und Hautrötungen an der Einstichstelle oder Erbrechen. Neun Patienten (19%) wurden durch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen so stark beeinträchtigt, dass die Testung nach Apomorphin entweder abgebrochen werden musste oder im Extremfall gar nicht durchgeführt werden konnte. In diesen Fällen wurde die Testung nach Apomorphin nicht in die Statistik einbezogen. Weitere 6 Patienten (13%) zeigten zwar stärkere Nebenwirkungen, konnten die Testung aber dennoch zu Ende führen. Diese Werte wurden regulär in die Statistik einbezogen. Die Patienten wurden grundsätzlich dazu angehalten soweit irgend möglich die Testung zu Ende zu führen. Bei subjektiv als nicht mehr erträglich empfundener Belastung stand es den Patienten allerdings frei die Testung jederzeit zu beenden. Im Sinne eines statistisch konservativen Ansatzes wurden die Messungen auch dann in die Statistik miteinbezogen, wenn eine negative Beeinflussung der Ergebnisse durch die Nebenwirkungen offensichtlich war. Erst bei Abbruch durch den Patienten wurden die Werte der Apomorphintestung aus der Statistik genommen.

Die Therapie mit L-Dopa wurde grundsätzlich sehr gut vertragen, nur ein kleiner Teil der Patienten berichtete über Nebenwirkungen wie Übelkeit, leichtere gastrointestinale Beschwerden oder Schlafstörungen. Blutbildveränderungen oder

Herz-Kreislauf-Beeinträchtigungen konnten ebenso wenig beobachtet werden wie negative Auswirkungen auf Psyche oder Nervensystem, hämolytische Anämie oder Desorientiertheit.

Ein Patient berichtete über eine passagere Erhöhung der Leberwerte nach Aufdosierung mit L-Dopa, diese normalisierten sich jedoch im Laufe der Therapie unter weiterer Kontrolle der Laborparameter und der Patient führte die Einnahme von L-Dopa weiterhin fort.

Kein Patient zeigte unter L-Dopa Nebenwirkungen, die ihn in der Durchführung der Kontrolluntersuchungen behindert hätten.

Auch die bei einigen Patienten durchgeführte nochmalige Dosissteigerung auf bis zu 600mg L-Dopa im Rahmen der Nachuntersuchung wurden in der Regel sehr gut vertragen, es traten keine zusätzlichen Nebenwirkungen in dieser Patientengruppe auf.

Längerfristige Nebenwirkungen der Therapie mit L-Dopa konnten in unserem begrenzten Beobachtungszeitraum bislang nicht beobachtet werden. Dies wird im Rahmen der weiteren Patientenbeobachtung jedoch weiterhin verfolgt.

3.10 Einfluss des Alters auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa

1. UPDRS 3 Motor Examination

Es zeigte sich in der vergleichenden Beurteilung der beiden Teilkollektive keine Überlegenheit einer Untergruppe gegenüber der anderen.

Die über 55jährigen erreichten im *UPDRS 3* unter L-Dopa im Durchschnitt eine Verbesserung um 17,1%, die jüngeren Patienten konnten sich durchschnittlich um 19,5% verbessern.

Der Vergleich der prozentualen Verbesserungen der Pronations-Supinations-Bewegung der rechten Hand ergab bei den älteren Patienten eine

durchschnittliche Verbesserung von 30,6%, die jüngere Patientengruppe verbesserte sich im Durchschnitt um 29,8%.

Die vergleichende Beurteilung der jeweils besten Untersuchung des *CAPIT* eines jeden Patienten ergab schließlich in der älteren Patientengruppe eine Verbesserung um durchschnittlich 30,6%, die jüngere Gruppe verbesserte sich durchschnittlich um 29,8%.

Die Korrelation der prozentualen Verbesserung im *UPDRS* 3 mit dem Erkrankungsalter der Patienten zu Beginn der Therapie ergab keine Hinweise auf einen Einfluss des Therapieerfolges durch das Patientenalter (Abb. 10).

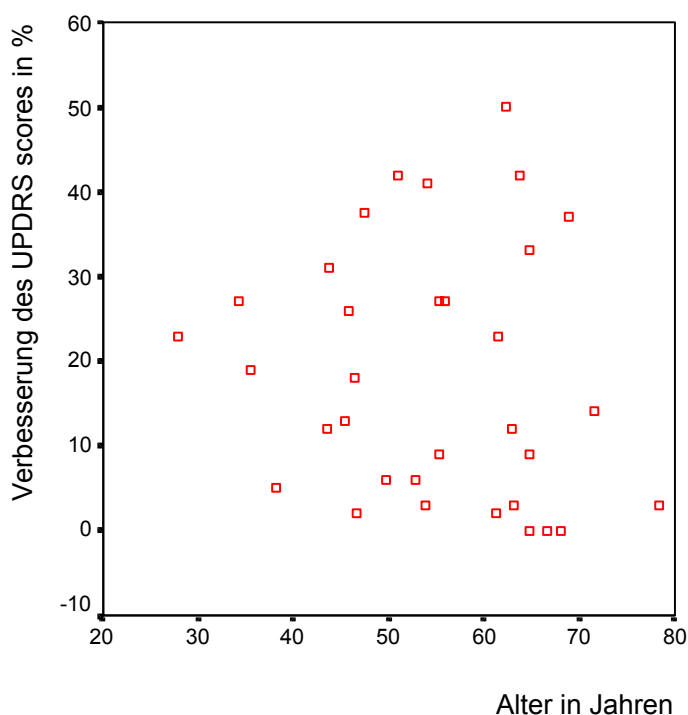


Abbildung 9: Prozentuale Verbesserung des Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 scores in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter bei Beginn der Therapie mit Levodopa. n = 33, Korrelationskoeffizient $r = -0,177$, Signifikanz $p = 0,325$.

2. *CAPIT* Timed Testing

Als insgesamt am besten ausgefallene Untersuchung innerhalb des *CAPIT* stellte sich die Pronations-Supinations-Bewegung der rechten Hand heraus. In dieser

Untersuchung konnte in 18 von 36 durchgeführten und dokumentierten Fällen (50%) eine Verbesserung von mindestens 18,5% beobachtet werden.

Auch konnte kein Zusammenhang zwischen der insgesamt am besten ausgefallenen Untersuchung, der Pronations-Supinations-Bewegung der rechten Hand, mit dem Alter der Patienten zu Beginn der Therapie, festgestellt werden (Abb. 11).

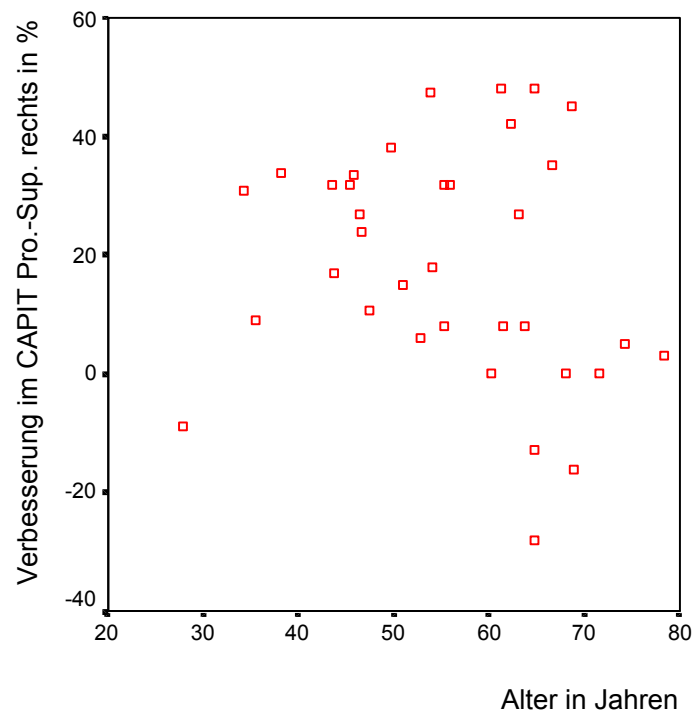


Abbildung 10: Prozentuale Verbesserung in der Pronations-Supinations-Bewegung (Pro.-Sup.) des Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testings in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter bei Beginn der Therapie mit Levodopa. n = 35, Korrelationskoeffizient $r = -0,239$, Signifikanz $p = 0,167$.

Wie bereits in den beiden zuvor erwähnten Untersuchungen zeigte sich bei der Beurteilung der individuell jeweils besten Verbesserung innerhalb des *CAPIT* keine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Patientenalter (Abb. 12).

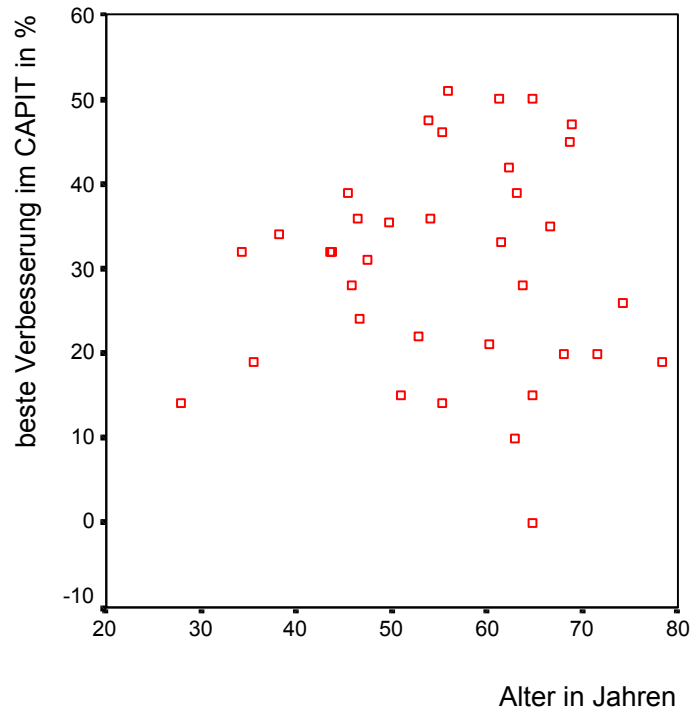


Abbildung 11: Prozentualer Wert der individuell jeweils deutlichsten Verbesserung im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter bei Beginn der Therapie mit Levodopa. $n = 36$, Korrelationskoeffizient $r = 0,021$, Signifikanz $p = 0,902$.

3.11 Einfluss der Erkrankungsdauer auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa

1. UPDRS 3 Motor Examination

Die Untersuchung der motorischen Veränderung im *UPDRS 3* als Funktion der Erkrankungsdauer ließ keinen Zusammenhang erkennen (Abb. 13).

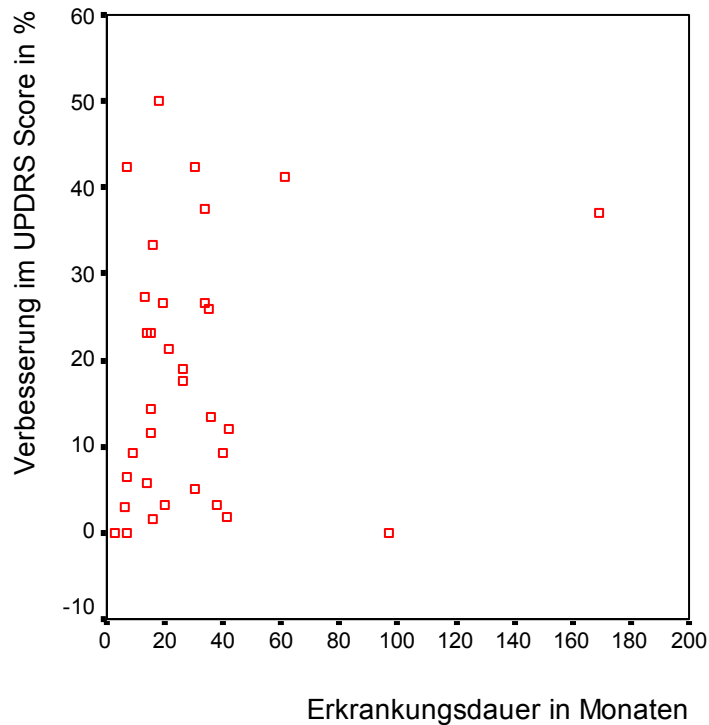


Abbildung 12: Prozentuale Verbesserung des Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 Scores in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zu Beginn der Therapie mit Levodopa. n = 33, Korrelationskoeffizient $r = 0,151$, Signifikanz $p = 0,401$.

2. CAPIT Timed Testing

Die Pronations-Supinations-Bewegung der rechten Hand als insgesamt am besten ausgefallene Untersuchung war die Untersuchung, bei der die größte Anzahl der Patienten ($n = 16$) eine prozentuale Verbesserung von mehr als 18,5% zeigte.

Die Untersuchung der Pronations-Supinations-Bewegung der rechten Hand des *CAPIT* ließ keine signifikante Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zu Beginn der Therapie mit L-Dopa erkennen (Abb. 14).

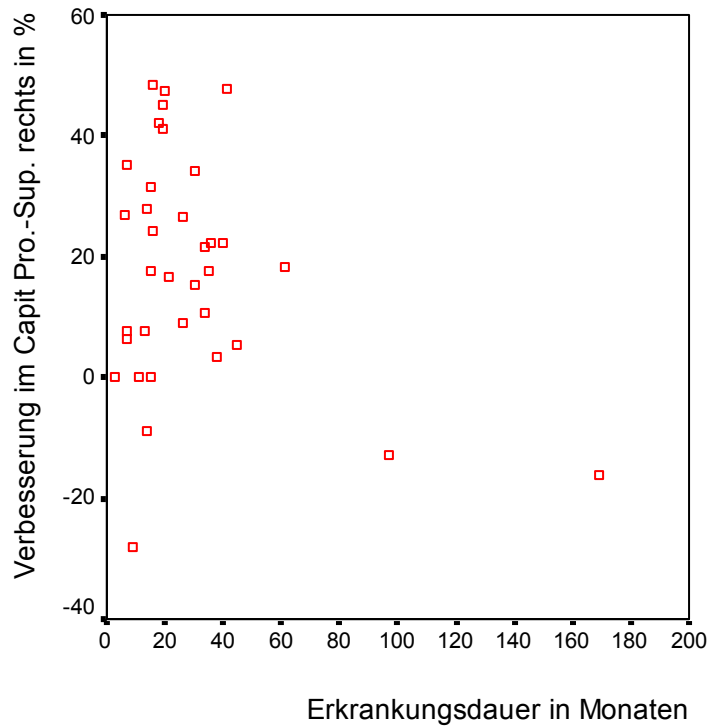


Abbildung 13: Prozentuale Verbesserung in der Pronations-Supinations-Bewegung (Pro-Sup.) des Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testings in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei Beginn der Therapie mit Levodopa. n = 35, Korrelationskoeffizient $r = 0,031$, Signifikanz $p = 0,859$.

Auch die Auswertung der individuell jeweils deutlichsten Verbesserung im *CAPIT* ergab keinen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und einer Veränderung des Testergebnisses (Abb. 15).

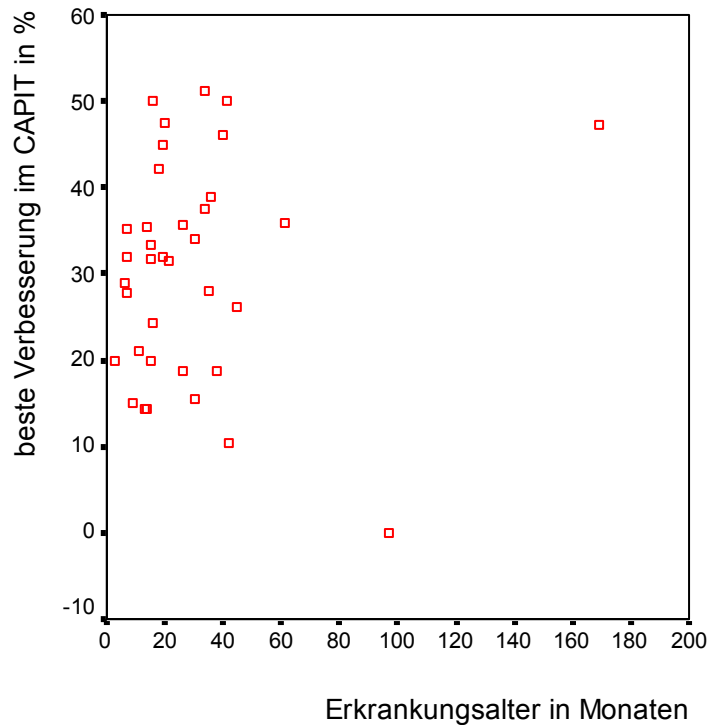


Abbildung 14: Prozentualer Wert der individuell jeweils deutlichsten Verbesserung innerhalb des Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testings in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei Beginn der Therapie mit Levodopa. n = 36, Korrelationskoeffizient $r = 0,167$, Signifikanz $p = 0,330$.

3.12 Einfluss von Rigor / Spastik auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa

3.12.1 Einfluss der Beteiligung des 1. Motoneurons

Im Vergleich verbesserten sich die Patienten mit Beteiligung des ersten Motoneurons im *UPDRS 3* score unter L-Dopa um durchschnittlich 19,6%. Die Patienten, bei denen keine Beeinträchtigung des 1. Motoneurons diagnostiziert worden war, verbesserten sich im Durchschnitt um 13,3%.

Bei der Untersuchung des besten Testergebnisses des *CAPIT* ergab sich bei den Patienten mit Beteiligung des ersten Motoneurons eine durchschnittliche

Verbesserung von 17,3%. Die Patientengruppe ohne Zeichen des ersten Motoneurons verbesserte sich im Durchschnitt um 22,9%.

Der Vergleich der individuell jeweils besten Verbesserung im *CAPIT* ergab schließlich in der Patientengruppe mit Beeinträchtigung des 1. Motoneurons eine durchschnittliche Verbesserung um 29,7%, in der Patientengruppe ohne Beteiligung des 1. Motoneurons konnte eine Verbesserung um 32% verzeichnet werden.

Es resultiert ein je nach Untersuchung wechselnd besseres Ansprechen entweder der Patienten mit Beteiligung des 1. Motoneurons oder der Patienten ohne Beteiligung des 1. Motoneurons.

3.12.2 Einfluss des Rigor / Spastik - Gesamtwertes auf den Therapieerfolg

Der Einfluss des Rigor / Spastik - Gesamtwertes auf den Erfolg der Therapie mit L-Dopa erfolgte im Wesentlichen analog zu den Untersuchungen zu Alter bzw. Erkrankungsdauer. So wurden jeweils die Verbesserung im *UPDRS 3*, das beste Testresultat des *CAPIT* und die individuell beste Verbesserung im *CAPIT* als Funktion des Rigor / Spastik - Gesamtwertes des *UPDRS 3* auf eine mögliche Korrelation untersucht.

In keiner der drei Untersuchungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Rigor / Spastik - Gesamtwertes auf den therapeutischen Erfolg durch L-Dopa (Abb. 16-18).

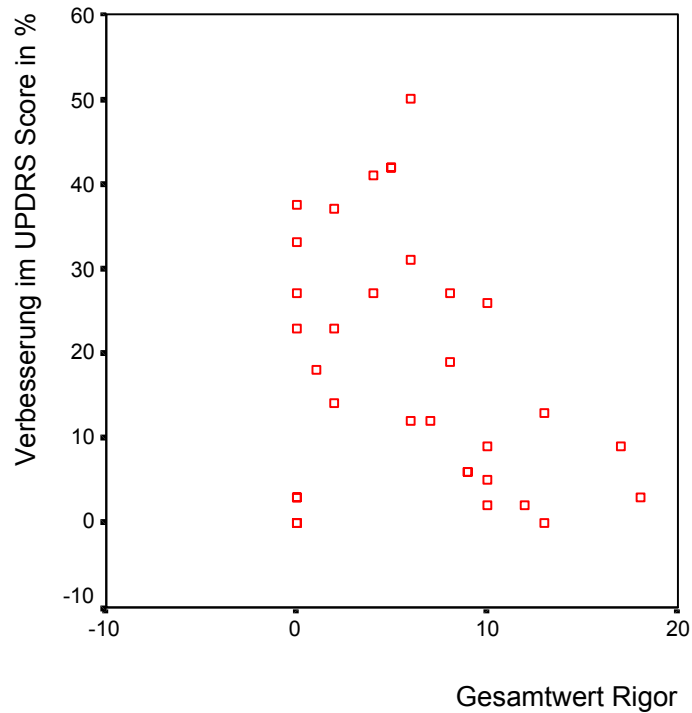


Abbildung 15: Prozentuale Verbesserung des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) 3 Motor Examination Scores als Funktion des im UPDRS 3 erreichten Rigor / Spastik – Gesamtwertes. n = 33, Korrelationskoeffizient $r = -2,17$, Signifikanz $p = 0,127$.

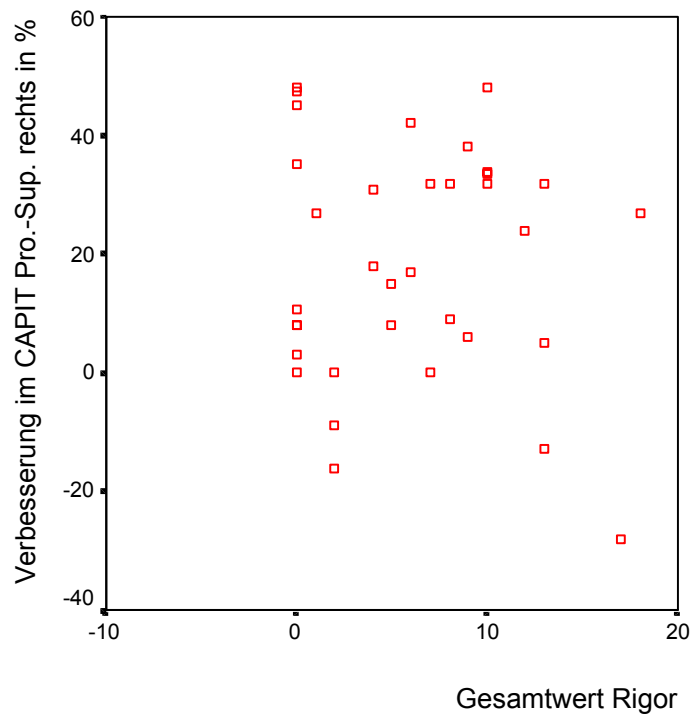


Abbildung 16: Prozentuale Verbesserung im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing Pronation-Supination (Pro.-Sup.) rechts als Funktion des im Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 erreichten Rigor / Spastik – Gesamtwertes. n = 35, Korrelationskoeffizient $r = -0,016$, Signifikanz $p = 0,926$.

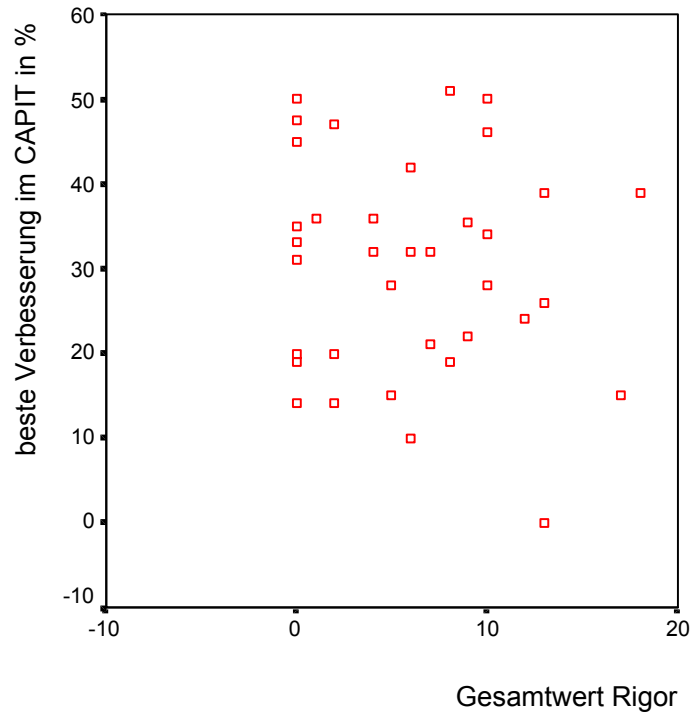


Abbildung 17: Prozentualer Wert der individuell jeweils besten Verbesserung im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing als Funktion des im Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 erreichten Rigor / Spastik – Gesamtwertes. n = 36, Korrelationskoeffizient $r = -0,47$, Signifikanz $p = 0,786$.

3.12.3 Einfluss des Rigor / Spastik - Maximalwertes auf den Therapieerfolg

Der Maximalwert des Rigors / der Spastik im *UPDRS 3* wurde analog zu den oben erwähnten Untersuchungen hinsichtlich einer Verbesserung im *UPDRS 3*, des besten Testergebnisses des *CAPIT* und der individuell besten Verbesserung im *CAPIT* korreliert.

In keiner der drei Untersuchungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Rigor / Spastik - Maximalwertes auf den therapeutischen Erfolg durch L-Dopa (Abb. 19-21).

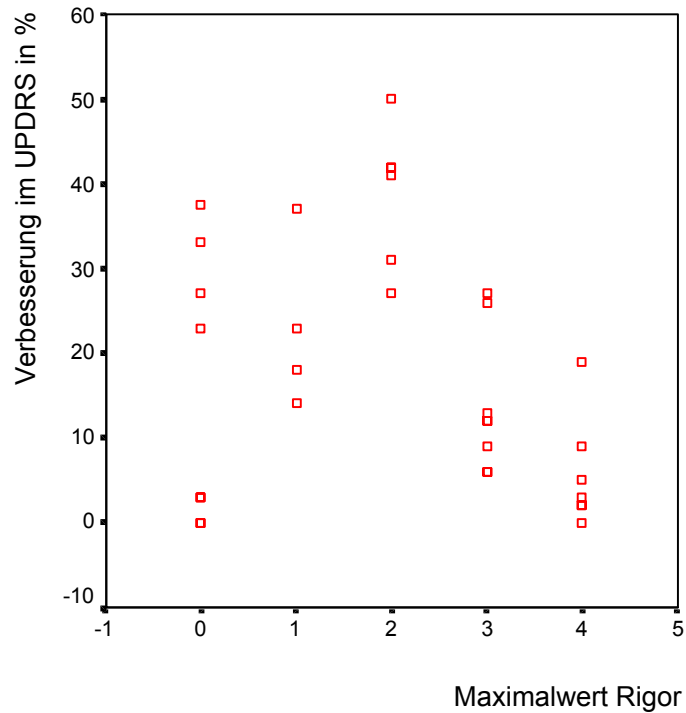


Abbildung 18: Prozentuale Verbesserung des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) 3 Motor Examination Scores als Funktion des im UPDRS 3 erreichten Rigor / Spastik – Maximalwertes. n = 33, Korrelationskoeffizient $r = -0,289$, Signifikanz $p = 0,103$.

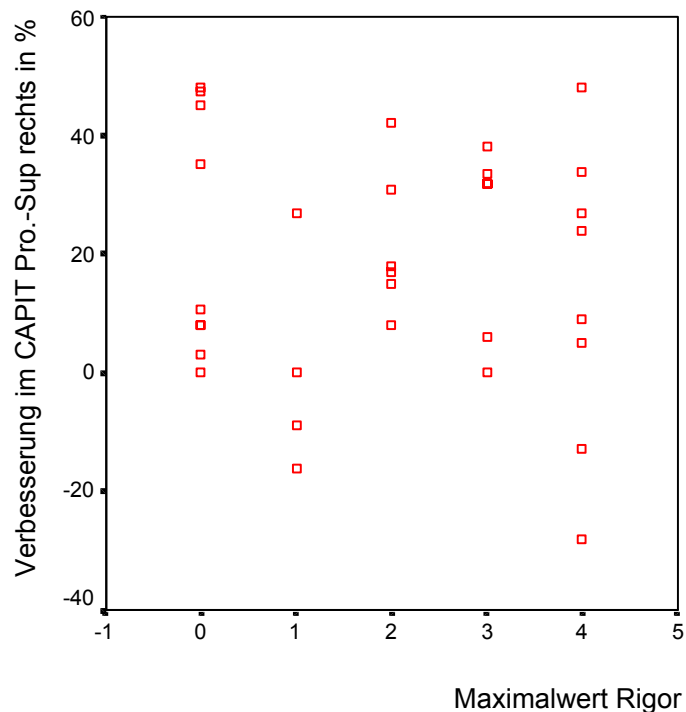


Abbildung 19: Prozentuale Verbesserung im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing Pronation-Supination (Pro.-Sup.) rechts als Funktion des im Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 erreichten Rigor / Spastik – Maximalwertes. n = 35, Korrelationskoeffizient $r = -0,018$, Signifikanz $p = 0,918$.

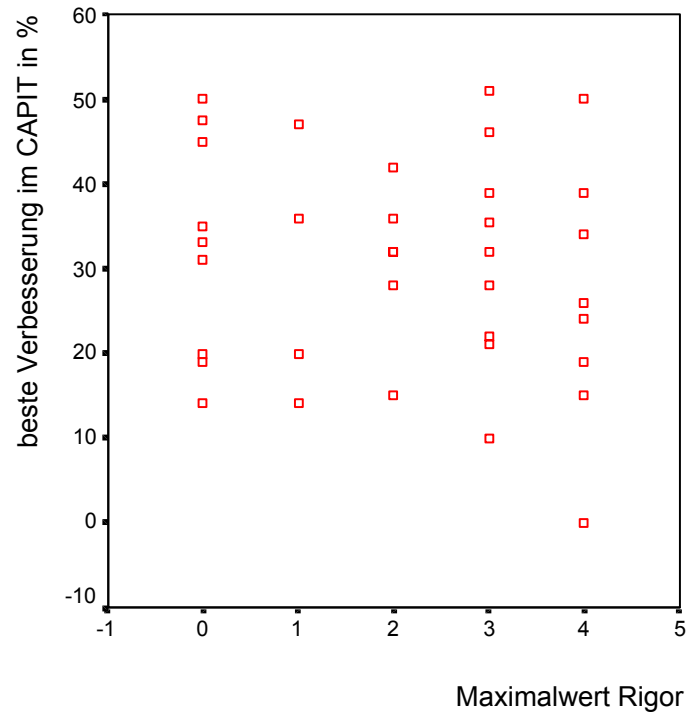


Abbildung 20: Prozentualer Wert der individuell jeweils besten Verbesserung im Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations Timed Testing als Funktion des im Unified Parkinson Disease Rating Scale 3 erreichten Rigor / Spastik – Maximalwertes. n = 36, Korrelationskoeffizient $r = -0,108$, Signifikanz $p = 0,532$.

4 Diskussion

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine Erkrankung, bei der der Untergang von motorischen Neuronen sowohl zu einem irreversiblen Verlust von Muskelmasse und –kraft führen, als auch einen erhöhten Muskeltonus im Sinne eines Rigors / einer Spastik bedingen kann. In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass in diesem Zusammenhang nicht nur der Untergang von Neuronen des Rückenmarks eine Rolle spielt, sondern bei einigen Patienten zusätzlich auch eine Degeneration der Substantia nigra stattfindet [1, 19, 34, 44, 58, 65, 68, 80]. Bei diesen Patienten ist demnach folgerichtig auch die Entstehung eines substitutionswürdigen dopaminergen Defizits möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es erstens, die therapeutische Verwendbarkeit von L-Dopa bzw. Apomorphin bei ALS zu überprüfen. Darüber hinaus sollte die Wirksamkeit der beiden Therapeutika vergleichend beurteilt werden, vor allem auch im Hinblick auf eine eventuelle Verwendbarkeit von Apomorphin als Prädiktor für die Wirkung von L-Dopa. Schließlich sollte geklärt werden, ob der vermutete therapeutische Effekt auf die medikamentöse Beeinflussung einer vorhandenen Spastik oder aber auf den Ausgleichen eines dopaminergen Defizits bei Beteiligung des nigrostriatalen Systems zurückzuführen ist.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten konnte durch die Therapie mit L-Dopa eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. Dabei fiel auf, dass innerhalb des untersuchten Kollektivs von einem unterschiedlichen Ansprechen auf die Behandlung mit L-Dopa ausgegangen werden muss. Es zeigte sich, dass der Effekt auf die untersuchten Parameter bei einem großen Teil der Patienten nur mäßig ausgeprägt war, während bei einigen Patienten eine deutlich positive Beeinflussung der untersuchten Parameter resultierte. Abgesehen von den durch Apomorphin-Nebenwirkungen bedingten Verschlechterungen waren negative Auswirkungen der Therapie insgesamt selten und nur schwach ausgeprägt.

Verbesserungen ergaben sich vor allem in *CAPIT* und *UPDRS 3*, Sprache und Schriftbild konnten kaum gebessert werden. Ein Zusammenhang zwischen subjektiver Beurteilung und Erfolg bzw. Misserfolg bei objektiv messbaren Untersuchungen konnte nicht festgestellt werden. Patienten, die nach Gabe von Apomorphin mit einer Verbesserung reagierten, behielten die Verbesserung in der Regel auch während der Therapie mit L-Dopa bei.

4.1 Schwab und England activities of daily living

Die Beurteilung der körperlichen Unabhängigkeit im täglichen Leben zu Beginn der Untersuchungen zeigte mit Werten zwischen 20% und 100% ein heterogenes Patientenkollektiv.

Der Charakter der Amyotrophen Lateralsklerose als unaufhaltsam progrediente Erkrankung lässt im Verlauf eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und demzufolge eine Abnahme des *Schwab und England* scores erwarten. Die Therapie mit L-Dopa ist grundsätzlich den symptomatischen Therapieansätzen zuzuordnen, mit einer Verbesserung des *Schwab und England* scores kann demzufolge bestenfalls in der Anfangsphase der Therapie gerechnet werden. Im weiteren Verlauf wird die Progression der Erkrankung früher oder später unweigerlich zu einem weiteren Abfall des scores führen.

Eine zusätzliche Beurteilung des *Schwab und England* scores nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa bzw. nach Apomorphingabe erschien nicht sinnvoll, da wegen der relativ groben Einteilung des scores innerhalb weniger Tage keine wesentlichen Veränderungen der körperlichen Unabhängigkeit zu erwarten waren. Der Tests diene daher primär zur initialen Patientencharakterisierung.

Die Beurteilung längerfristiger Effekte der Therapie war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Zur Beurteilung einer länger andauernden Therapie sind weitere Studien mit längerer Beobachtung des Patientenkollektivs vonnöten.

4.2 CAPIT Timed Testing

Die Ergebnisse des *CAPIT* müssen offensichtlich für obere und untere Extremität getrennt beobachtet werden. Bei der Untersuchung der oberen Extremitäten ergab sich bei fünf von sechs Testungen bereits im Apomorphintest ein $p < 0,025$. Trotz zum Teil starker Beeinträchtigung der Patienten durch Apomorphin-Nebenwirkungen konnten drei von sechs Testungen der Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni standhalten und wurden damit signifikant. Die

Aufdosierung von L-Dopa ergab für sämtliche Untersuchungen der oberen Extremität hochsignifikante Ergebnisse.

Demgegenüber ergab sich in der Untersuchung der unteren Extremität mittels Aufsteh-Geh-Setzen-Tests im Apomorphintest zunächst keine Verbesserung ($p = 0,427$). Die Diskrepanz zwischen guter Wirksamkeit in Hand und Arm und nur sehr mäßiger Verbesserung bezüglich des Gehens muss in erster Linie auf Nebenwirkungen des Apomorphins zurückgeführt werden, die Patienten berichteten nach Apomorphingabe vor allem über Übelkeit, Gangunsicherheiten oder Schwindel. Diese Beobachtungen decken sich mit denen anderer Studien zum Apomorphintest, in denen Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Gangunsicherheiten ebenfalls zu den klassischen dokumentierten Nebenwirkungen nach Apomorphingabe zählen [11, 31, 57, 69]. Diese Nebenwirkungen wirken sich selbstverständlich deutlicher auf das Gehen aus, als auf Untersuchungen von Hand und Arm, die in sitzender Position durchgeführt werden. Entsprechende Effekte beschrieb 1992 bereits Gasser et al. in einer Studie zur prädiktiven Verwendbarkeit von Apomorphin bei Patienten mit *de novo* Parkinson Syndrom [31].

Auffallend sind die zum Teil drastischen Verbesserungen im Aufsteh-Geh-Setzen-Test nach Gabe von L-Dopa um bis zu 50%, während Verschlechterungen mit maximal 16 % insgesamt eher diskret ausfielen. Die deutliche Verbesserung der Ergebnisse des Aufsteh-Geh-Setzen-Tests unter L-Dopa im Vergleich zu Apomorphin stützt die These einer negativen Beeinflussung des Tests durch Nebenwirkungen des Apomorphins. Das weiterhin bestehende Phänomen der wesentlich besseren Wirksamkeit der Therapie an der oberen Extremität kann damit jedoch nicht erklärt werden. In diesem Zusammenhang muss bedacht werden, dass es sich hierbei nicht zwangsläufig um ein pharmakologisches Phänomen handeln muss. Es ist vielmehr denkbar, dass hier auch anatomische Gegebenheiten eine Rolle spielen, wie das auch von anderen neurologischen Erkrankungen bekannt ist. Die Tatsache, dass die untere Extremität innervierenden Neuronen über deutlich längere Axone verfügen, als das bei der oberen Extremität der Fall ist, lässt vermuten, dass diese Axone dadurch im Rahmen der Erkrankung auch stärker geschädigt wurden. Ein weniger deutliches

Ansprechen der Therapie an der unteren Extremität wäre demnach auf eine bereits weiter fortgeschrittene Pathologie an der unteren Extremität und eine dementsprechend reduzierte therapeutische Beeinflussbarkeit in diesem Gebiet zurückzuführen.

4.3 UPDRS 3 Motor Examination

Wie aufgrund des angenommenen Wirkmechanismus der Therapeutika zu erwarten war, ergaben sich Verbesserungen innerhalb des *UPDRS 3* vor allem dort, wo die Patienten zuvor eine mehr oder minder starke Tonuserhöhung präsentiert hatten. In vielen Fällen konnte diese unter dopaminergem Therapie bis zu einem gewissen Grad gelöst werden. Verbesserungen in der Beweglichkeit der Patienten sind wohl hauptsächlich als Folgeeffekte der Lösung von Rigor / Spastik zu interpretieren.

Der *UPDRS 3* stellt eine semiquantitative Untersuchung der motorischen Gegebenheiten des Patienten dar. Die Vergabe von Punkten ist von der Beurteilung des Untersuchenden abhängig, dementsprechend können divergierende Beurteilungen verschiedener Untersucher zu einer relevanten Verfälschung der Untersuchungsergebnisse in beide Richtungen führen.

Zur Vermeidung dieses Fehlers wurde hier, wie auch in den anderen Untersuchungen, angestrebt, die verschiedenen Untersuchungen eines Patienten stets von derselben Person vornehmen zu lassen. Nichtsdestoweniger kann selbstverständlich auch bei ein und derselben Untersuchungsperson die Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes variieren und zu Fehlern führen.

Die hervorragenden Ergebnisse im *UPDRS 3*, die mit einem $p < 0,001$ sowohl nach Gabe von Apomorphin als auch nach Gabe von L-Dopa der Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni standhalten konnten, müssen unter diesem Aspekt zwar vorsichtig beurteilt werden, dennoch sprechen die durchgehend positiven Tendenzen in der Untersuchung des *UPDRS 3* eine deutliche Sprache.

4.4 Subjektive Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit

Jedwede subjektive Beurteilung eines Therapiererfolgs ist naturgemäß besonders anfällig für psychotrope Effekte und bietet daher Angriffsfläche für Kritik am postulierten Effekt. Die subjektive Meinung des Patienten ist jedoch von außerordentlicher Wichtigkeit für die Beurteilung einer neuen Therapie und wurde deshalb von uns in die Untersuchungen miteinbezogen.

Eine objektivierbare, evidenzbasiert wirksame Therapie wird letztlich Ziel jeder ernsthaft betriebenen medizinischen Forschung sein. Wichtigste Zielgröße nicht primär kurativ ausgerichteter Therapien muss jedoch die Beurteilung des therapeutischen Nutzens durch den Patienten sein. Eine Befragung zur subjektiven Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit als Parameter für die Entwicklung der Symptomatik unter Therapie macht also durchaus Sinn.

Es ist darüber hinaus anzumerken, dass ein Zusammenhang zwischen subjektivem Nutzen und den objektivierbaren Daten der verschiedenen Untersuchungen nicht zwangsläufig anzutreffen war. Die schlechte subjektive Beurteilung eines messbaren deutlichen therapeutischen Erfolges spricht in diesem Zusammenhang ebenso für eine Unabhängigkeit von psychischer und physischer Komponente, wie die gute Beurteilung eines Patienten ohne feststellbare Verbesserung im Verlauf der Therapie.

Es zeigte sich bei der subjektiven Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit eine deutlich positive Tendenz im Vergleich nüchtern zu Apomorphin und im Vergleich nüchtern zu L-Dopa. Der maximale Effekt wurde, in Analogie zu den Untersuchungen von Beweglichkeit und Kraftentfaltung, auch hier nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa festgestellt.

4.5 Schriftprobe

Gemessen an den Kriterien Schriftgröße, Linienführung und Leserlichkeit ergaben sich in der Überprüfung des Schriftbildes als potentieller Indikator für die Feinmotorik der oberen Extremität in unserem Patientenkollektiv weder nach Apomorphingabe noch nach Aufdosierung von L-Dopa signifikante Veränderungen. Es ist daher zu diskutieren, ob die ausbleibende Veränderung des Schriftbildes auf ungenügende Effektivität der Therapie, oder aber auf eine mangelnde Sensitivität des angewandten Testverfahrens zurückzuführen ist.

Tatsächlich scheint die alleinige Betrachtung des erstellten Schriftbildes für die Beurteilung eines therapeutischen Effekts in dieser Untersuchung nicht ausreichend zu sein. Es zeigte sich im Verlauf der Untersuchungen vielmehr, dass hierfür die Berücksichtigung weiterer Informationen vonnöten ist. So konnte im Rahmen der Videodokumentation dieser Untersuchung bei einigen Patienten eine deutliche Steigerung der Schreibgeschwindigkeit beobachtet werden, ohne dass sich dies auf das Schriftbild selbst auswirkte. Analog dazu berichteten Patienten teilweise über ein subjektiv sichereres Gefühl beim Schreiben. Ein Patient fühlte sich unter Therapie mit L-Dopa erstmals wieder in der Lage, die Schreibschrift zu benutzen, im Vergleich der Druckschrift vor und nach Therapie mit L-Dopa zeigte sich allerdings auch in diesem Fall keine eindeutige Veränderung.

Insgesamt lassen sich bei einigen Patienten also durchaus positive Einwirkungen der Behandlung mit L-Dopa auf die Schreibfähigkeit der Patienten feststellen, was durch die ausschließliche Beurteilung des Schriftbildes jedoch nicht erfasst wurde. Bei zukünftigen Untersuchungen sollte dementsprechend sowohl der zur Erstellung der Schriftprobe benötigten Zeit als auch der subjektiven Beurteilung des Nutzens durch den Patienten Beachtung geschenkt werden. Außerdem wäre es unter Umständen sinnvoll, die Schriftproben zukünftig standardmäßig in Schreibschrift anfertigen zu lassen, da diese Schrift anscheinend einen sensitiveren Indikator für Änderungen in der Schreibfähigkeit der Patienten darstellt.

4.6 Wortverständlichkeit

Die Überprüfung der Sprachverständlichkeit ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Zwar konnte in wenigen Fällen eine leichte Verbesserung erreicht werden, andererseits wurden aber mindestens ebenso häufig Verschlechterungen des Sprechens registriert.

Zumindest im Falle der deutlichsten Verschlechterung (Abfall des Punktwertes von 9 im Nüchternzustand auf 3 nach Gabe von Apomorphin bei Patient Nr. 4) muss von einem Artefakt ausgegangen werden, da der Patient während der Untersuchung unter starken Apomorphin-Nebenwirkungen litt. Neben den Apomorphin-Nebenwirkungen kommen gerade bei dieser Untersuchung aber noch weitere Fehlerquellen in Betracht, so zum Beispiel starker Dialekt (als möglicher Fehler bei Patient Nr. 31 dokumentiert), ungleiche Beurteilung der Sprachverständlichkeit durch einen zweiten Untersucher, oder auch Lerneffekte seitens der Patienten bei beschränktem Repertoire an Wortkarten.

Die zusätzliche Überprüfung der Wortverständlichkeit anhand von kurzen Sätzen könnte eine Verbesserung in der Beurteilbarkeit bewirken, allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass durch das Verständnis aus dem Kontext erneut Unsicherheiten in der Beurteilung entstehen können. Diese Art der Untersuchung wurde nur bei einem Patienten durchgeführt, der aufgrund seiner klinisch besonders imponierenden bulbären Komponente besonders beeinträchtigt war. In diesem Fall jedoch konnte kein zusätzlicher Informationsgewinn erzielt werden.

Einige Patienten berichteten nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa über eine subjektiv verbesserte Artikulation. Dies deckte sich in vielen Fällen mit der Meinung von Angehörigen oder anderen Kontaktpersonen, die ebenfalls eine deutlichere Artikulation bei den Patienten feststellen konnten.

Insgesamt trat der Effekt auf die Sprachverständlichkeit somit zwar sicherlich weniger ausgeprägt als die Effekte auf die Motorik der Extremitäten in Erscheinung, die Beobachtungen weisen jedoch darauf hin, dass eventuell auch

von einer gewissen Wirkung auch auf die bulbäre Symptomatik ausgegangen werden darf.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Testergebnisse vor allem aufgrund einer nur geringen Eignung des Tests für das Krankheitsbild der Amyotrophen Lateralsklerose in Frage zu stellen. Wünschenswert wäre ein sensitiverer Test zur Erfassung eventueller Veränderungen bezüglich der Artikulationsfähigkeit der Patienten. Geeignet dazu wäre zum Beispiel eine Videoaufzeichnung des Tests mit einer von der Reihenfolge her zufällig angeordneten und hinsichtlich des Testmedikaments verblindeten nachträglichen Auswertung. Die Auswertung sollte am Besten von einer unabhängigen, zweiten Person stattfinden.

Lerneffekten seitens der Patienten könnte bereits mit einer größeren Anzahl von Wortkarten effektiv entgegengewirkt werden.

4.7 Subjektive Beurteilung des Nutzens

Für die subjektive Beurteilung des Nutzens wird auch auf das Kapitel „Subjektive Beurteilung der aktuellen Beweglichkeit“ verwiesen.

Die subjektive Beurteilung ist sicherlich ein relativ schwierig zu interpretierender Parameter. Dazu trägt vor allem der progrediente Verlauf der Erkrankung bei, der einen therapeutischen Erfolg überlagern und so die Ergebnisse negativ beeinflussen kann. Dieser Effekt spielt aber aufgrund der in Relation zum Untersuchungszeitraum relativ langsamen Progredienz der Erkrankung vor allem bei der Beurteilung der Langzeitergebnisse eine Rolle. Die Ergebnisse nach Gabe von Apomorphin bzw. nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa werden hiervon weitestgehend unbeeinflusst bleiben.

Die sehr unterschiedlichen Ergebnisse der subjektiven Beurteilung des Nutzens lassen auf ein individuell sehr unterschiedliches Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit L-Dopa schließen. Dies deckt sich hervorragend mit den Resultaten im *CAPIT*, in dem einzelne Patienten außergewöhnliche Erfolge verzeichnen konnten, während andere Patienten keine oder nur unwesentliche Verbesserungen erzielten.

Ein Zusammenhang zwischen subjektivem Nutzen und den objektivierbaren Daten der verschiedenen motorischen Tests war auch in dieser Untersuchung nicht zwangsläufig anzutreffen. Einerseits kann eine Divergenz zwischen erwartetem und eingetretenem Therapieerfolg zu einer verhältnismäßig schlechten Beurteilung auch bei relativ guter objektiver Verbesserung des Patienten führen. Ebenso kann aber auch eine mangelnde Sensitivität der Testergebnisse im Vergleich zum subjektiven Empfinden des Patienten in einer guten Beurteilung des therapeutischen Erfolges bei objektiv nicht nachvollziehbarer Verbesserung resultieren. Außerdem kann selbstverständlich auch der Wunsch des Patienten nach Erfolg die subjektive Beurteilung ins Positive beeinflussen.

4.8 Beurteilung der Depression

Die orientierende Beurteilung der Depressivität im Patientenkollektiv wurde anhand des *BDI* und der *HAMD* scale durchgeführt, wobei der *BDI* vom Patienten selbst, die *HAMD* scale vom Untersucher ausgefüllt wurde. Vor allem aufgrund teils mangelhafter Compliance bezüglich einer Evaluation der Depressivität konnten nur bei 40 von 50 untersuchten Patienten beide Bögen vollständig ausgewertet werden. Einige Patienten weigerten sich generell an den Untersuchungen zur Beurteilung der Depressivität teilzunehmen, andere füllten die Bögen nur unvollständig aus bzw. beantworteten die vom Untersucher im Rahmen der *HAMD* scale gestellten Fragen nicht adäquat. Grund hierfür war in den meisten Fällen eine mangelnde Notwendigkeit der Untersuchung aus Sicht der Patienten. Darüber hinaus wurden einige Fragen, besonders diejenigen betreffend Sexualität, paranoider Symptome oder Suizidalität, von einigen Patienten als zu persönlich empfunden und führten zu nicht korrekt ausgefüllten und somit nicht verwertbaren Fragebögen.

Einige der in den standardisierten Bögen verwendeten Fragen stellten sich im Verlauf der Untersuchungen als weniger geeignet für den Gebrauch bei ALS-Patienten heraus. So wird in den Bögen beispielsweise nach Leistungsfähigkeit im Beruf oder schnellerer Ermüdung gefragt, Patienten werden hier jedoch nur schwer körperliche und psychische Komponente voneinander trennen können.

Auch Fragen bezüglich Zukunftsängsten oder gesundheitlichen Sorgen können von einem an ALS erkrankten Menschen sicherlich nicht im eigentlichen Sinne der Untersuchung beantwortet werden. Nicht zuletzt können spezifische Symptome, wie zum Beispiel das pathologische Weinen, zu weiteren Fehldeutungen in der Beurteilung einer depressiven Neigung führen.

Obwohl die Patienten zu Beginn der Untersuchung ausführlich in die Tests eingewiesen wurden, ist dennoch davon auszugehen, dass der körperlich einschränkende Charakter der Erkrankung bei manchen Patienten zu Fehlinterpretationen der Fragestellungen und somit zu Falschantworten geführt hat.

Obwohl mit den verwendeten Tests in unserem Patientenkollektiv sicherlich nur eine orientierende Beurteilung der Depression erreicht werden konnte, kann diese Beurteilung im Sinne eines Screenings dennoch von Nutzen sein. Außerdem können mit Hilfe der erhobenen Daten Rückschlüsse auf eventuelle Auswirkungen der Therapie mit L-Dopa auf die Entwicklung einer Depression gezogen werden. Die durchgeführten Tests wollen und können jedoch selbstverständlich kein Ersatz für eine ausführliche psychiatrische Untersuchung und Beurteilung sein.

Die Schwere der Erkrankung und der Mangel an befriedigenden therapeutischen Optionen lassen einen hohen Prozentsatz an depressiven Patienten im Patientenkollektiv erwarten. Tatsächlich zeigte sich in den Tests aber insgesamt eine relativ niedrige Anzahl depressiver Patienten. Diese Beobachtung überrascht zwar zunächst, deckt sich aber mit den Ergebnissen anderen Studien die die Depressivität des Patientenkollektives bei Amyotropher Lateralsklerose thematisierten [30, 37, 59, 70]. ALS-Patienten scheinen, der wesentlichen Beeinträchtigung durch die Erkrankung zum Trotz, insgesamt eine überraschend geringe Neigung zur Depressivität zu haben. Depressive Entwicklungen sind meist diskret, treten eher als subklinische Verstimmungen in Erscheinung und müssen wohl überwiegend als Reaktion auf den zunehmenden Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit und Autonomie verstanden werden [20].

4.9 Beeinflussung des Therapieerfolges durch Alter, Erkrankungsdauer und Rigor / Spastik

Die Korrelation der Testergebnisse mit dem Alter und der Erkrankungsdauer zu Beginn der Therapie sowie der klinischen Ausprägung eines Rigors / einer Spastik bei den Patienten brachte keine Hinweise auf eine Beeinflussung des therapeutischen Erfolges durch das Alter, die Erkrankungsdauer oder die Stärke der Tonuserhöhung. Es ist also nicht davon auszugehen, dass Patienten verschiedener Altersgruppen wesentliche Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie zeigen. Ebenso wenig scheinen diesbezüglich Unterschiede zwischen Patienten mit schnell oder langsam progredientem Krankheitsverlauf oder zwischen früherem oder späterem Krankheitsstadium vorzuliegen. Es muss hier jedoch erwähnt werden, dass keiner der Patienten sich zu Beginn der Untersuchungen in einem terminalen Stadium der Erkrankung befunden hatte und die Ergebnisse somit nicht auf späte Stadien der ALS bezogen werden dürfen.

Die vermutete positive Beeinflussung von Rigor oder Spastik durch L-Dopa hätte zunächst eine Abhängigkeit des therapeutischen Erfolges von der klinischen Ausprägung des Rigors / der Spastik erwarten lassen. Die dem vordergründig widersprechenden Ergebnisse lassen Überlegungen zu, dass die Gabe von L-Dopa unter Umständen auch auf subklinische Dopamindefizite eine positive Wirkung haben könnte, wie sie in der Literatur bereits mehrfach beschrieben wurden [12, 56, 76]. Demgegenüber ist bei einer bereits weit fortgeschrittenen spastischen Tonuserhöhung zu vermuten, dass die Symptomatik nur noch in begrenztem Maße durch eine Gabe von L-Dopa beeinflusst werden kann.

4.10 Placebo

Prinzipiell ist es schwierig, eine Aussage über die Wirksamkeit eines Medikaments zu treffen, ohne gleichzeitig eine überprüfende Testung mittels Placebo vorzunehmen. Die keinesfalls zu vernachlässigende Bedeutung des Placeboeffekts wurde in zahlreichen Arbeiten bereits eindrucksvoll unter Beweis gestellt und kann daher beim Design einer konfirmatorischen Studie nicht außer Acht gelassen werden. Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich in unserem

speziellen Fall durch die Tatsache, dass der Placeboeffekt selbst zumindest teilweise durch Dopamin vermittelt zu sein scheint [18], wobei eine neuere Studie zu diesem Thema dem widersprechende Ergebnisse hervorbrachte [55]. Momentan ist noch nicht geklärt, ob die Theorie der Vermittlung des Placeboeffektes durch Dopamin nur bezüglich der Schmerzempfindung gelten kann oder ob die Theorie auch auf andere Modalitäten ausgeweitet werden darf.

In unserem Fall musste auf die Validierung der Ergebnisse durch eine Placebogruppe verzichtet werden. Die retrospektive Bearbeitung der im Rahmen eines therapeutischen Heilversuches gewonnenen Daten machte den Vergleich der Ergebnisse mit einer parallel untersuchten Placebogruppe unmöglich.

Im vorliegenden Fall muss also im wesentlichen auf die zum Teil gravierenden Verbesserungen vor allem der im *CAPIT* quantifizierten Beweglichkeit der Patienten hingewiesen werden, die für eine Placebowirkung alleine erstaunlich wären. Hier ist vor allem anzumerken, dass die Verbesserungen in den angestellten Untersuchungen nicht zwingend mit einer positiven subjektiven Beurteilung von Seiten des Patienten einhergingen. Einer der Patienten mit objektiv eindrucklichster Verbesserung im *CAPIT* gab beispielsweise an, subjektive überhaupt keine Verbesserung der Symptomatik verspürt zu haben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine orientierende Testung des erwarteten positiven Effekts von L-Dopa auf die krankheitsbestimmenden Parameter. Hierzu wurde versucht, ein möglichst großes Patientenkollektiv mit einzubeziehen, um trotz der verhältnismäßig geringen Prävalenz der Erkrankung und den damit verbundenen geringen Patientenzahlen dennoch eine möglichst vollständige Darstellung sowohl der therapeutischen Wirkung als auch eventueller Nebenwirkungen zu erhalten.

Die placebokontrollierte Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit der Therapie mit L-Dopa ist sicherlich sinnvoll und wünschenswert, allerdings wird der Prüfende dazu einige Probleme bewältigen müssen. Bei relativ kleinen Fallzahlen stellt der interindividuell außerordentlich variable Verlauf der Krankheit beim statistischen Vergleich von Verum- und Placebogruppe eines der zentralen Probleme dar. Außerdem muss der klinisch tätige Arzt sich angesichts der momentan leider noch

immer äußerst frustrierenden therapeutischen Optionen natürlich die Frage stellen, ob es ethisch vertretbar ist, einem Patienten mit der Diagnose Amyotrophe Lateralsklerose eine potentiell wirksame Therapie vorzuenthalten. Der längerfristige Nutzen für die Gesamtheit der ALS-Patienten, der sich durch den zusätzlichen Informationsgewinn einer placebokontrollierten Studie ergeben könnte, darf in diesem Zusammenhang aber durchaus als Argument für eine solche Studie ins Feld geführt werden.

4.11 Missing Data

Leider lagen die zur Auswertung benötigten Daten der Untersuchungen vor und nach Therapie mit Apomorphin bzw. L-Dopa nicht vollständig zur Bearbeitung vor. Teils fehlten einzelne Untersuchungen, zum Beispiel aus Unfähigkeit des Patienten, den entsprechenden Test durchzuführen (z.B. völlige Plegie eines Körperteils), teils fehlten ganze Untersuchungstermine (Apomorphin, L-Dopa oder beide). Bei zwei Patienten fehlten die Daten zu *CAPIT* sowie *UPDRS 3* vollständig, in einem weiteren Fall lagen uns nur die Follow-up-Werte dieser Untersuchungen vor.

Das *Frenchay Dysarthria Assessment* wurde grundsätzlich nur bei Patienten durchgeführt, die über eine Beeinträchtigung der Sprache berichteten oder bei denen eine (eventuell subklinische) Beeinträchtigung der Sprachfunktion festgestellt oder auch nur angenommen wurde.

Zahlreiche Ursachen für die unvollständigen Datensätze beeinflussen die statistischen Ergebnisse auf verschiedenste Art und Weise. Dabei spielte vorzeitiges Abbrechen der Medikamenteneinnahme ohne Angabe von Gründen ebenso eine Rolle wie therapeutischer Erfolg oder Misserfolg, unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen oder Wohnortwechsel der Patienten. Die durch die Erkrankung eingeschränkte Mobilität erschwerte vor allem entfernter lebenden Patienten (einige Patienten reisten aus dem Ausland an) das Wahrnehmen der Untersuchungstermine.

Fehlende Daten verletzen die strengen Prinzipien des Intention-To-Treat-Prinzips (ITT) und können erhebliche Fehler in der statistischen Auswertung bewirken. Es sollte daher grundsätzlich versucht werden, fehlende Daten anhand eines geeigneten Systems zu reproduzieren und somit Auswirkungen auf die statistische Verwertung der Daten zu minimieren.

Allerdings birgt jedes System zur Vervollständigung unvollständiger Datensätze auch Fehlerquellen in sich. Es muss also sehr genau überdacht werden, welches der denkbaren Systeme zur Reproduktion der Daten am ehesten geeignet erscheint und wie genau die Reproduktion der Daten durchgeführt werden soll.

In seltenen Fällen kann auch auf eine Komplettierung unvollständiger Datensätze verzichtet werden. Dies ist zum Beispiel der Fall bei explorativen Studien. Es wird in diesem Fall nur auf die erhobenen Daten zurückgegriffen (Complete Case Analysis).

Um eventuelle Gründe für fehlende Daten aufdecken zu können, studierten wir die im Rahmen der Untersuchungen erstellten ergänzenden Bemerkungen und holten teils auch telefonisch bei den Patienten direkt Informationen über die Weiterführung bzw. den Abbruch der Therapie ein.

Nach eingehender Prüfung der erhobenen Daten sowie unter Berücksichtigung der vorhandenen Informationen über Therapieabbrecher bzw. Patienten, die nach Beginn der Therapie aus oben genannten Gründen nicht mehr untersucht werden konnten, entschlossen wir uns, eine Reproduktion der missing data nicht vorzunehmen.

Trotz intensiver Recherche konnte keine Systematik hinter den fehlenden Daten entdeckt werden. Vielmehr zeigte sich, dass die Patientengruppe mit unvollständigen Datensätzen in der Heterogenität der Ansprache auf die Therapie weitestgehend der Patientengruppe mit vollständigen Datensätzen entsprach. Vorzeitiges Verlassen des Therapieprotokolls und somit Lückenhaftigkeit der erhobenen Daten war in der Regel nicht auf schlechtes Ansprechen der Therapie zurückzuführen. Vielmehr waren banale Ursachen dafür verantwortlich wie etwa der Wunsch nach möglichst frühzeitiger Entlassung oder mangelnde Motivation, eine kostenintensive und erschöpfende An- und Abreise zur Überprüfung der

Therapie bei mangelnder subjektiver Notwendigkeit dieser Untersuchung zu unternehmen.

Ein Grund, die Therapie mit L-Dopa nach der Testung mit Apomorphin nicht anzunehmen, waren für manche Patienten auch als äußerst belastend empfundene Nebenwirkungen unter Einfluss von Apomorphin. In diesen Fällen konnte demzufolge ebenso wenig die Wirkung von Apomorphin wie die Wirkung von L-Dopa auf die Beweglichkeit der Patienten beurteilt werden. Allerdings zeigten sich bei Patienten, die trotz starker Apomorphin-Nebenwirkungen einer Aufdosierung mit L-Dopa zustimmten, zum Teil ebenso eindruckliche Verbesserungen der Beweglichkeit wie bei den übrigen Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen im Apomorphintest und späterer Wirkung unter Therapie mit L-Dopa scheint also wenig wahrscheinlich. Patienten, die unter Nebenwirkungen der Apomorphintestung leiden, sollte demzufolge unbedingt angeraten werden, dennoch einen Therapieversuch mit L-Dopa zu unternehmen.

Bei grundsätzlich konservativer statistischer Beurteilung der Daten darf also dennoch davon ausgegangen werden, dass der Patientengruppe mit vollständigen Datensätzen eine gewisse Repräsentanz für das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten zugesprochen werden kann.

4.12 Apomorphin

Die Ergebnisse der Apomorphintestungen in unserem Patientenkollektiv entsprachen bezüglich Wirkung, Nebenwirkungen und prädiktivem Wert in etwa den Ergebnissen von Untersuchungen zu diesem Thema bei Parkinsonpatienten [31]. Der Haupteffekt der Apomorphingabe zeigte sich durchschnittlich nach etwa 15 bis 20 Minuten, Nebeneffekte wie Schwindel, Gähnen oder Kaltschweißigkeit setzten oftmals schon vor Beginn des erwünschten Effekts auf die Beweglichkeit der Patienten ein. Eine Wirkdauer von circa 60 bis 90 Minuten wurde selten überschritten, allerdings beklagten einige Patienten auch nach zwei bis drei Stunden noch Übelkeit und Schwindel. Insbesondere die Gehfähigkeit war durch Müdigkeit und Schwindelgefühl beeinträchtigt, dies ist sicher ein sehr wesentlicher

Faktor in der Beurteilung der im Vergleich mit den restlichen Untersuchungen auffällig schlechten Ergebnisse des Aufsteh-Geh-Setzen-Tests des *CAPIT*. Die Beobachtungen in der Beurteilung der Gehfähigkeit nach Gabe von Apomorphin decken sich mit den Erfahrungen der Studie von Gasser et al. [31] zur Einführung des Apomorphintests bei Parkinsonpatienten, in der Patienten bei Gehversuchen 60 bis 90 Minuten nach Gabe von Apomorphin ebenfalls über Übelkeit und Unsicherheit beim Gehen berichteten.

Die im Vergleich zu anderen Studien [11, 31, 57] relativ hohe Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen von wesentlich beeinträchtigendem Ausmaß in unserem Kollektiv ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die etwas höhere Einstiegsdosis des Apomorphins zurückzuführen. Zwar sind interindividuell die Reaktionen der Patienten auf Apomorphin äußerst heterogen, es ist jedoch intraindividuell eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung anzunehmen. Wurde in der Studie von Gasser et al. [31] z.B. von nur ca. fünf Prozent der Patienten berichtet, dass eine Untersuchung nach Gabe von Apomorphin nicht mehr möglich war, entschieden sich in unserem Fall neun Patienten (19%) dazu, die Untersuchung nach Gabe des Dopaminagonisten nicht zu Ende zu führen. Eine individuellere Dosisanpassung unter Berücksichtigung von Krankheits- und Patientenparameter könnte die Anzahl der Nebenwirkungen reduzieren und zu einer besseren Beurteilbarkeit der Untersuchungsergebnisse führen [69].

Grundsätzlich wurde, wie auch in früheren Studien üblich, angestrebt, die Gabe von Apomorphin bis zur Einstellung eines spürbaren Effektes weiterzuführen. Als spürbarer Effekt wurde jede deutliche Verbesserung der Beweglichkeit oder einer eventuellen Spastik gewertet. Ebenso wurde aber auch bei Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Kaltschweißigkeit, häufigem Gähnen oder Schwindel von einer weiteren Apomorphingabe abgesehen. Von der Option, die Dosis nach 30 Minuten bei ausbleibender Wirkung schrittweise um je 2 mg zu steigern, musste bei nur einem Patienten Gebrauch gemacht werden (Patient Nr. 16), alle anderen Patienten zeigten nach Gabe von 4 mg Apomorphin Effekte, die auf eine ausreichend hohe Dosierung schließen ließen.

Insgesamt ergaben sich auf Gabe von Apomorphin sowohl im *CAPIT* als auch im *UPDRS 3* zum Teil hervorragende Ergebnisse im Sinne einer Verbesserung der Beweglichkeit bzw. positiven Beeinflussung der Spastik. Die Anzahl der Patienten mit deutlich positiver Reaktion auf Apomorphin blieb jedoch hinter den Erwartungen zurück. Die verhältnismäßig hohe Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen bei relativ hoher Eingangsdosis lässt darauf schließen, dass bei vielen Patienten eine Verbesserung der Symptomatik durch unverhältnismäßig hohe Nebenwirkungen, bis hin zur Unfähigkeit, die Untersuchung zu Ende zu führen, verschleiert wurde. Für diese Theorie sprechen auch die wesentlich besseren und homogeneren Ergebnisse nach dreitägiger Aufdosierung von L-Dopa. In diesem Zusammenhang muss auch auf kritische Stimmen bezüglich des Apomorphintests hingewiesen werden [71], die dem Apomorphintest nur sehr begrenzten Nutzen bezüglich des prädiktiven Wertes für eine Therapie mit L-Dopa zugestehen.

Bezüglich der Verwendbarkeit von Apomorphin als Prädiktor für die Wirkung von L-Dopa sollte eine mögliche Beeinträchtigung der Gehfähigkeit unter Apomorphinwirkung berücksichtigt werden.

4.13 L-Dopa

Die Dosierung von L-Dopa orientierte sich in unserem Patientenkollektiv an den in der Parkinsontherapie üblichen Dosierungen. Bei zügiger Aufdosierung wurde in der Regel bereits am fünften Tag die gewünschte Zieldosis (300mg L-Dopa) erreicht, die höchste Tagesdosis (600mg L-Dopa) wurde am vierten Tag verabreicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen spielten bei der Therapie mit L-Dopa in unserem Behandlungszeitraum nur eine äußerst geringe Rolle. Verschiedene Patienten berichteten trotz antiemetischer Therapie über Übelkeit variierenden Ausmaßes, wobei die Übelkeit sich unter Weiterführung der Therapie in den allermeisten Fällen deutlich besserte. Stärkere Nebenwirkungen wurden in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet. Effekte, die sich erst unter

längerfristiger Therapie mit L-Dopa manifestieren, können in diesem Rahmen natürlich nicht ausgeschlossen werden.

Die ambulante Betreuung der Patienten sowie die ansteigende Immobilität der Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung gestaltete eine optimale Dosisanpassung in vielen Fällen schwierig. Es ist zu erwarten, dass durch eine engmaschigere Überwachung der Patienten und eine damit verbundene individuellere Anpassung der Dosierung an die Bedürfnisse des Patienten eine weitere Optimierung der Therapie erzielt werden kann. Bezüglich der Ausdosierung von L-Dopa wurden die Patienten unseres Kollektivs eher konservativ therapiert. Es existieren Aufschriebe des polnischen Autors Domzal aus dem Jahr 1974, dass Patienten grundsätzlich mit Tagesdosen von bis zu 2g L-Dopa therapiert wurden [25]. Der Verfasser berichtete von zum Teil bedeutenden Verbesserungen und guter Verträglichkeit der Therapie. Auch unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass unter höherer Dosierung unter Umständen mit noch deutlicheren Verbesserungen der Symptomatik gerechnet werden kann. In unserem Patientenkollektiv wurde jedoch nur bis zu einer Tageshöchstdosis von 600mg L-Dopa behandelt.

Schließlich muss darauf hingewiesen werden, dass unter Therapie mit L-Dopa nicht mit einem sofortigen Eintritt der vollen Wirkung gerechnet werden kann. Aus der Parkinsontherapie ist bekannt, dass die Beurteilung des therapeutischen Effekts zum Teil einige Wochen bis Monate in Anspruch nimmt. Wenn man davon ausgeht, dass, in Parallelität zur Parkinson-Erkrankung, die Wirkung von L-Dopa auch bei der ALS über den Ausgleich eines dopaminergen Defizits in der Substantia nigra erfolgt, kann man auch annehmen, dass hinsichtlich des zeitlichen Eintritts der Wirkung Parallelen bestehen.

4.14 Fehlerbetrachtung

Diverse Fehlerquellen wurden bereits in den Kapiteln zu den einzelnen Untersuchungen diskutiert. Dieses Kapitel wendet sich ergänzend möglichen Fehlerquellen zu, die sich nicht ausschließlich auf einzelne Untersuchungen beziehen.

Zunächst ist zu bedenken, dass in das Patientenkollektiv nicht ausschließlich Patienten mit definitiver ALS eingeschlossen wurden. Falsch positive Diagnosen können die Ergebnisse der Untersuchungen in alle denkbaren Richtungen beeinflussen, ebenso nicht diagnostizierte bzw. in die Auswertung der Ergebnisse miteinbezogene Nebendiagnosen. Dieser Fehlerquelle ist allerdings wohl nur geringe Relevanz beizumessen, da es sich bei den Diagnose stellenden Ärzten um Personen handelt, die aufgrund ihres ärztlichen Schwerpunktes sehr gut mit der ALS und ihren möglichen Differentialdiagnosen vertraut sind.

Obwohl generell angestrebt wurde, die verschiedenen Untersuchungstermine eines Patienten stets vom selben Untersucher durchführen zu lassen, war dies in Realität nicht immer möglich. Durch wechselnde Untersuchungspersonen können sich Abweichungen in der Beurteilung von nicht direkt quantifizierbaren Parametern ergeben, da diese oft bis zu einem gewissen Grad im Ermessen des Untersuchers liegen. Dieser Tatsache muss vor allem bei der Beurteilung des *UPDRS 3* sowie des *Schwab und England* Tests und ganz besonders bei der Beurteilung des *Frenchay dysarthria assessments* Rechnung getragen werden.

Technisch bedingte Messungenauigkeiten sowie Eichfehler der Zeitnahmegeräte für das *CAPIT* spielen sicherlich eine untergeordnete Rolle, von einer korrekten Funktion der verwandten Geräte innerhalb dieser Genauigkeit darf ausgegangen werden.

Eventuell durch den Untersuchenden bedingten Messungenauigkeiten hingegen muss selbstverständlich Beachtung geschenkt werden. Eine vollständige Elimination etwaiger Fehler ist hier nicht möglich, allerdings wurde die Zeitnahme im Regelfall sowohl vom Patient als auch durch den Arzt überwacht. In einem Großteil der Fälle erfolgte eine zusätzliche Dokumentation mit Hilfe einer

Videokamera. Die gemessenen Zeiten wurden jeweils auf volle Sekunden auf- oder abgerundet. Zusätzlich sicherte die jeweils doppelte Durchführung der Untersuchungen des *CAPIT* an der oberen Extremität die Ergebnisse zumindest gegen gröbere Messfehler ab. Messungenauigkeiten sind, bedingt durch die Art der Durchführung, daher nicht auszuschließen, die Genauigkeit der Werte ist aber für die Interpretation der geprüften Punkte als absolut ausreichend einzustufen.

Durch die mehrfach und in identischer Weise durchgeführten Untersuchungen sind gewisse Lerneffekte vor allem im *CAPIT* und im *Frenchay dysarthria assessment* nicht auszuschließen. Die geringe Komplexität der Bewegungsabläufe des *CAPIT* macht eine schwerwiegende Beeinflussung der Ergebnisse hierdurch allerdings unwahrscheinlich. In der Regel wurde den Patienten vor Beginn der Zeitnahme zudem die Möglichkeit gegeben, die entsprechende Bewegung kurz zu rekapitulieren, um Unsicherheiten in der Bewegungsausführung vorzubeugen.

Auch tageszeitlich bedingte Schwankungen in der Leistungsfähigkeit der Patienten können einen die Validität der Ergebnisse beeinflussenden Faktor darstellen. Es wurde versucht, eventuelle Schwankungen durch die Durchführung der verschiedenen Untersuchungen eines Patienten zu jeweils identischen Tageszeiten zu eliminieren. Dies war allerdings nicht in allen Fällen möglich.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Arbeit muss schließlich beachtet werden, dass die Zusammensetzung des Patientenkollektivs nicht unbedingt als repräsentativ für die Gesamtheit aller ALS-Patienten gelten darf. So ist beispielsweise der Anteil von Patienten mit relevanter Beeinträchtigung des ersten Motoneurons in unserem Patientenkollektiv relativ hoch. Bei Übertragen der Ergebnisse auf die Gesamtheit der ALS-Patienten ist also Vorsicht geboten. Ob eine Übertragung der Ergebnisse ausschließlich für ALS-Patienten mit relativ früher Beeinträchtigung des ersten Motoneurons oder für alle Patienten mit ALS zulässig ist, muss durch weitere Studien untersucht werden.

4.15 Schlussfolgerung

Die abschließende Beurteilung aller erhobenen Daten ergibt insgesamt eine gute Wirksamkeit auf die Beweglichkeit der Patienten sowohl von Apomorphin als auch von L-Dopa. Hierbei zeigte sich im behandelten Kollektiv ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie. Während sich beim Großteil der Patienten nur leichte Verbesserungen der Symptomatik feststellen ließen, zeigten einige Patienten einen auffallend guten Therapieerfolg. Aufgrund der Parallelität der Wirksamkeit beider verwendeter Substanzen kann von einem gemeinsamen Wirkmechanismus, wahrscheinlich über den Dopaminrezeptor, ausgegangen werden.

Eine Wirksamkeit auf das Schriftbild oder die Sprachverständlichkeit konnte ebenso wenig gezeigt werden wie eine Beeinflussung der Depressivität. Die Patienten beurteilten den Therapieerfolg fast ausschließlich positiv.

Das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit L-Dopa verwundert nicht, wenn man die erhebliche Variabilität der zugrunde liegenden Erkrankung bedenkt. In diesem Zusammenhang soll nochmals auf die äußerst variable Beeinträchtigung des dopaminergen Systems bei der ALS, insbesondere der Substantia nigra, hingewiesen werden, die schon von zahlreichen Autoren unabhängig voneinander beschrieben wurde, aber bei weitem nicht bei allen ALS-Patienten festgestellt werden konnte [1, 19, 34, 42, 44, 45, 58, 65, 68, 80]. Es kann demzufolge nicht davon ausgegangen werden, dass alle ALS-Patienten in gleichem Maße auf die Therapie mit L-Dopa ansprechen. Vielmehr muss damit gerechnet werden, dass dieser Therapieansatz nur bei einem gewissen Teil der Patienten die gewünschten Effekte zeigen wird.

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse bezüglich der Schwere der Beeinträchtigung der Substantia nigra konnte in unserem Patientenkollektiv nicht stattfinden. Eine exaktere Identifizierung der Patientengruppe, die von der Therapie mit L-Dopa profitieren könnte, wäre beispielsweise durch den Einsatz von bildgebender Diagnostik zum Nachweis eines Hypometabolismus im nigrostriatalen System (z.B. Fluor-Dopa PET) denkbar. Dies sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Aufgrund der Tatsache, dass weder L-Dopa noch einer der im Körper entstehenden Metabolite strukturelle Ähnlichkeiten zu einem der bekannten, gegen spastische Tonuserhöhungen eingesetzten, Medikamente aufweist, scheint eine therapeutische Beeinflussung einer Spastik durch L-Dopa unwahrscheinlich. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die Verbesserungen in den durchgeführten Untersuchungen auf den Ausgleich eines dopaminergen Defizits, vermutlich in der Substantia nigra, zurückzuführen sind.

Zur besseren Beurteilung des therapeutischen Effektes sind nun einige weitere Untersuchungen notwendig. Zunächst sind sowohl die Überprüfung der Langzeitergebnisse als auch die eventuell placebokontrollierte Testung von L-Dopa bei ALS ins Auge zu fassen. Weiterhin ist zu prüfen, ob bei guter Verträglichkeit der Therapie eine höhere Dosierung von L-Dopa eine weitere Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.

Schließlich sind zur exakteren Beurteilung des therapeutischen Effektes auch Tests vonnöten, die besser auf das Krankheitsbild der Amyotrophen Lateralsklerose adaptiert sind. Hierbei ist vor allem an die Beurteilung der Sprachverständlichkeit und einer eventuellen depressiven Komponente (z.B. anhand des ALS-Depression Inventory) im Rahmen der Erkrankung zu denken.

5. Zusammenfassung

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich um eine progredient verlaufende degenerative Erkrankung des Nervensystems, in deren Behandlung symptomatische Therapieansätze mangels effizienter kausaler Therapie auch heute noch eine zentrale Rolle spielen.

In der Vergangenheit wiesen bereits zahlreiche Autoren darauf hin, dass neben der Degeneration der Motoneurone bei der ALS auch Imbalancen von Neurotransmittern, insbesondere von Dopamin, Beachtung geschenkt werden muss. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den therapeutischen Wert von Levodopa in der Behandlung der ALS zu beurteilen und die Verwendbarkeit von Apomorphin als Prädiktor für die Wirkung von Levodopa zu prüfen.

Ausgehend von Versuchen am Tiermodell, bei denen unter Einfluss des Monoaminoxidasehemmers Rasagilin bei der Kupfer/Zink-Superoxiddismutase1 G93A-Maus eine deutliche Steigerung sowohl der motorischen Aktivität als auch der Überlebenszeit beobachtet werden konnte, führten wir im Rahmen therapeutischer Heilversuche bei 50 ALS-Patienten standardisierte Tests zur Überprüfung von Grob- und Feinmotorik, Sprache und psychischer Entwicklung unter Therapie mit Apomorphin bzw. Levodopa durch.

Es zeigten sich in den Untersuchungen zum Teil drastische Verbesserungen der Motorik an Armen und Beinen, außerdem konnte bei vielen Patienten eine deutliche Verringerung der muskulären Tonuserhöhung erreicht werden. Hierbei zeigte sich ein interindividuell stark variierendes Ansprechen auf die Therapie. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine Subgruppe der ALS-Patienten zusätzlich zur Schädigung des 1. und 2. Motoneurons ein substitutionswürdiges dopaminerges Defizit aufgrund einer Degeneration der Substantia nigra aufweist. Bei dieser Subgruppe der ALS-Patienten stellt die Gabe von Levodopa einen äußerst vielversprechenden Therapieansatz dar.

Die Parallelität der Ergebnisse nach Gabe von Apomorphin und Levodopa bestätigte die Hypothese, dass bei ALS-Patienten eine Apomorphintestung prädiktiven Wert für die Therapie mit Levodopa haben kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Alter, M. and Schaumann, B., *Hereditary Amyotrophic Lateral Sclerosis. A report of two families*. Eur Neurol, **14**, 250-265, (1976)
2. Armon, C., *Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis*. Neuroepidemiology, **20**, 2-6, (2001)
3. Ascherio, A., Weisskopf, M.G., O'Reilly E, J., Jacobs, E.J., McCullough, M.L., Calle, E.E., Cudkowicz, M., and Thun, M.J., *Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, **57**, 104-110, (2005)
4. Azari, M.F., Profyris, C., Le Grande, M.R., Lopes, E.C., Hirst, J., Petratos, S., and Cheema, S.S., *Effects of intraperitoneal injection of Rofecoxib in a mouse model of ALS*. Eur J Neurol, **12**, 357-364, (2005)
5. Azzouz, M., Ralph, G.S., Storkebaum, E., Walmsley, L.E., Mitrophanous, K.A., Kingsman, S.M., Carmeliet, P., and Mazarakis, N.D., *VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model*. Nature, **429**, 413-417, (2004)
6. Beghi, E., Bendotti, C., and Mennini, T., *Merits of a new drug trial for ALS?* Science, **308**, 632-633; author reply 632-633, (2005)
7. Bell, C., *The nervous system of the human body* London: Longmann, Rees, Orme, Brown and Green, (1830)
8. Bensimon, G., Lacomblez, L., and Meininger, V., *A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis*. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med, **330**, 585-591, (1994)
9. Bonduelle, M., Bouygues, P., Escourrolle, R., and Lormeau, G., *Simultaneous development of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism and progressive dementia. A propos of 2 anatomical and clinical observations. Attempt at interpretation*. Rev Neurol (Paris), **116**, 715-716, (1967)
10. Bonuccelli, U., Piccini, P., Del Dotto, P., Pavese, N., D'Antonio, P., and Muratorio, A., *Apomorphine test in de novo Parkinson's disease*. Funct Neurol, **7**, 295-298, (1992)
11. Bonuccelli, U., Piccini, P., Del Dotto, P., Rossi, G., Corsini, G.U., and Muratorio, A., *Apomorphine test for dopaminergic responsiveness: a dose assessment study*. Mov Disord, **8**, 158-164, (1993)
12. Borasio, G.D., Linke, R., Schwarz, J., Schlamp, V., Abel, A., Mozley, P.D., and Tatsch, K., *Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [*I*-123] IPT single photon emission computed tomography*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, **65**, 263-265, (1998)
13. Brooks, B.R., *Risk factors in the early diagnosis of ALS: North American epidemiological studies*. ALS CARE Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, **1 Suppl 1**, 19-26, (2000)
14. Brooks, B.R., Miller, R.G., Swash, M., and Munsat, T.L., *El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, **1**, 293-299, (2000)
15. Brown, R.H., Jr., *Amyotrophic lateral sclerosis--a new role for old drugs*. N Engl J Med, **352**, 1376-1378, (2005)
16. Caroscio, J.T., Cohen, J.A., Zawodniak, J., Takai, V., Shapiro, A., Blaustein, S., Mulvihill, M.N., Loucas, S.P., Gudesblatt, M., Rube, D., and et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of TRH in amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology, **36**, 141-145, (1986)

17. Charcot, J.M., *Lecons sur les maladies du système nerveux* Paris: Dalahaye, (1873)
18. De la Fuente-Fernandez, R., Phillips, A.G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D.B., Ruth, T.J., and Stoessl, A.J., *Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward*. Behav Brain Res, **136**, 359-363, (2002)
19. De, S.Q.L., Nucci, A., and Pellegrini Filho, A., *Motor neurone disease with neurofibrillary tangles in a Brazilian woman*. J Neurol Sci, **33**, 21-29, (1977)
20. Dengler, R.: Psychosoziale Aspekte der ALS. In: Dengler, R., Ludolph, A.C., and Zierz, S. (Hrsg) *Amyotrophe Lateralsklerose*, 2. Aufl, Stuttgart, New York: Georg Thieme. 112-116, (2000a)
21. Dengler, R.: Klinik und Differentialdiagnose. In: Dengler, R., Ludolph, A.C., and Zierz, S. (Hrsg) *Amyotrophe Lateralsklerose*, 2. Aufl, Stuttgart New York: Georg Thieme. 59-64 (2000b)
22. Dengler, R.: Klinik und Differentialdiagnose. In: Dengler, R., Ludolph, A.C., and Zierz, S. (Hrsg) *Amyotrophe Lateralsklerose*, 2. Aufl, Stuttgart New York: Georg Thieme. 59-64, (2000c)
23. Desnuelle, C., Dib, M., Garrel, C., and Favier, A., *A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis*. ALS riluzole-tocopherol Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, **2**, 9-18, (2001)
24. Dib, M., Desnuelle, C., and Meininger, V., *Vitamine E et maladies neuro-dégénératives*. Revue Neurologique, **159**, 618-621, (2003)
25. Domzal, T. and Ilnicki, S., *Attempts at treatment of amyotrophic lateral sclerosis*. Wiad Lek, **27**, 955-957, (1974)
26. Eisen, A., Schulzer, M., MacNeil, M., Pant, B., and Mark, E., *Duration of Amyotrophic Lateral Sclerosis is age dependent*. Muscle Nerve, **16**, 27-32, (1993)
27. Emery, A.E., *Population frequencies of neuromuscular diseases--II. Amyotrophic lateral sclerosis (motor neurone disease)*. Neuromuscul Disord, **1**, 323-325, (1991)
28. Engel, W.K., Siddique, T., and Nicoloff, J.T., *Effect on weakness and spasticity in amyotrophic lateral sclerosis of thyrotropin-releasing hormone*. Lancet, **2**, 73-75, (1983)
29. Foster, H.D. and Hoffer, A., *The two faces of L-DOPA: benefits and adverse side effects in the treatment of Encephalitis lethargica, Parkinson's disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis*. Med Hypotheses, **62**, 177-181, (2004)
30. Ganzini, L., Johnston, W.S., and Hoffman, W.F., *Correlates of suffering in amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology, **52**, 1434-1440, (1999)
31. Gasser, T., Schwarz, J., Arnold, G., Trenkwalder, C., and Oertel, W.H., *Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease*. Arch Neurol, **49**, 1131-1134, (1992)
32. Graf, M., Ecker, D., Horowski, R., Kramer, B., Riederer, P., Gerlach, M., Hager, C., Ludolph, A.C., Kramer, B., Ecker, D., Becker, G., Osterhage, J., Jost, W.H., Schrank, B., Stein, C., Kostopoulos, P., Lubik, S., Wekwerth, K., Dengler, R., Troeger, M., Wuerz, A., Hoge, A., Schrader, C., Schimke, N., Krampfl, K., Petri, S., Zierz, S., Eger, K., Neudecker, S., Traufeller, K., Sievert, M., Neundorfer, B., and Hecht, M., *High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a*

- placebo-controlled double-blind study. J Neural Transm*, **112**, 649-660, (2005)
33. Granieri, E., Carreras, M., Tola, R., Paolino, E., Tralli, G., Eleopra, R., and Serra, G., *Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. Neurology*, **38**, 1604-1608, (1988)
 34. Gray, F., Eizenbaum, J.F., Gherardi, R., Degos, J.D., and Poirier, J., *Luyso-pallido-nigral atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol (Berl)*, **66**, 78-82, (1985)
 35. Griffiths, E.C., *TRH and amyotrophic lateral sclerosis. Neurology*, **37**, 175-176, (1987)
 36. Gurney, M.E., Cutting, F.B., Zhai, P., Doble, A., Taylor, C.P., Andrus, P.K., and Hall, E.D., *Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol*, **39**, 147-157, (1996)
 37. Houpt, J.L., Gould, B.S., and Norris, F.H., Jr., *Psychological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Psychosom Med*, **39**, 299-303, (1977)
 38. Hudson, A.J., Davenport, A., and Hader, W.J., *The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. Neurology*, **36**, 1524-1528, (1986)
 39. Hudson, A.J., *Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism/dementia: clinico-pathological correlations relevant to Guamanian ALS/PD. Can J Neurol Sci*, **18**, 387-389, (1991)
 40. Juergens, S.M., Kurland, L.T., Okazaki, H., and Mulder, D.W., *ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977. Neurology*, **30**, 463-470, (1980)
 41. Kamel, F., Umbach, D.M., Munsat, T.L., Shefner, J.M., and Sandler, D.P., *Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology*, **18**, 194-202, (1999)
 42. Kato, S., Oda, M., and Tanabe, H., *Diminution of dopaminergic neurons in the substantia nigra of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathol Appl Neurobiol*, **19**, 300-304, (1993)
 43. Kondo, K. and Tsubaki, T., *Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. Arch Neurol*, **38**, 220-226, (1981)
 44. Kosaka, K. and Mehraein, P., *Amyotrophic lateral sclerosis with degeneration of thalamus and substantia nigra (author's transl). Acta Neuropathol (Berl)*, **44**, 241-244, (1978)
 45. Kostic, V., Gurney, M.E., Deng, H.X., Siddique, T., Epstein, C.J., and Przedborski, S., *Midbrain dopaminergic neuronal degeneration in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol*, **41**, 497-504, (1997)
 46. Kristensen, O. and Melgaard, B., *Motor neuron disease. Prognosis and epidemiology. Acta Neurol Scand*, **56**, 299-308, (1977)
 47. Kurland, L.T., Choi, N.W., Sayre, G.P.: Implications of incidence and geographic patterns in the classification of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Norris, F.H. Jr, Kurland L.T. (Hrsg) *Motor Neuron Diseases*, Grune and Stratton, New York, 28-50, (1969)
 48. Kurland, L.T., Radhakrishnan, K., Smith, G.E., Armon, C., and Nemetz, P.N., *Mechanical trauma as a risk factor in classic amyotrophic lateral sclerosis: lack of epidemiologic evidence. J Neurol Sci*, **113**, 133-143, (1992)

49. Kurtzke, J.F., *Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis*. Adv Neurol, **56**, 245-270, (1991)
50. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P.N., Guillet, P., and Meininger, V., *Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II*. Lancet, **347**, 1425-1431, (1996)
51. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P.N., Guillet, P., Powe, L., Durrleman, S., Delumeau, J.C., and Meininger, V., *A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II*. Neurology, **47**, 242-250, (1996)
52. Longstreth, W.T., McGuire, V., Koepsell, T.D., Wang, Y., and van Belle, G., *Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study*. Arch Neurol, **55**, 201-206, (1998)
53. Ludolph, A.C., Hugon, J., Dwivedi, M.P., Schaumburg, H.H., and Spencer, P.S., *Studies on the aetiology and pathogenesis of motor neuron diseases. 1. Lathyrism: clinical findings in established cases*. Brain, **110 (Pt 1)**, 149-165, (1987)
54. Ludolph, A.C. and Spencer, P.S., *Toxic models of upper motor neuron disease*. J Neurol Sci, **139 Suppl**, 53-59, (1996)
55. Martikainen, I.K., Hagelberg, N., Mansikka, H., Hietala, J., Nagren, K., Scheinin, H., and Pertovaara, A., *Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia*. Neurosci Lett, **376**, 149-153, (2005)
56. Mendell, J.R., Chase, T.N., and Engel, W.K., *Amyotrophic lateral sclerosis: metabolism of central monoamines and treatment with L-dopa*. Trans Am Neurol Assoc, **96**, 284-286, (1971)
57. Miranda, M. and Saez, D., *Apomorphine test: evaluation of dopaminergic response in patients with Parkinson disease*. Rev Med Chil, **123**, 326-329, (1995)
58. Mizutani, T., Aki, M., Shiozawa, R., Unakami, M., Nozawa, T., Yajima, K., Tanabe, H., and Hara, M., *Development of ophthalmoplegia in amyotrophic lateral sclerosis during long-term use of respirators*. J Neurol Sci, **99**, 311-319, (1990)
59. Moore, M.J., Moore, P.B., and Shaw, P.J., *Mood disturbances in motor neurone disease*. J Neurol Sci, **160 Suppl 1**, 53-56, (1998)
60. Mortara, P., Chio, A., Rosso, M.G., Leone, M., and Schiffer, D., *Motor neuron disease in the province of Turin, Italy, 1966-1980. Survival analysis in an unselected population*. J Neurol Sci, **66**, 165-173, (1984)
61. Mulder, D.W. and Howard, F.M., Jr., *Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis*. Mayo Clin Proc, **51**, 537-541, (1976)
62. Nelson, L.M., Matkin, C., Longstreth, W.T., Jr., and McGuire, V., *Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet*. Am J Epidemiol, **151**, 164-173, (2000)
63. Nelson, L.M., McGuire, V., Longstreth, W.T., Jr., and Matkin, C., *Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption*. Am J Epidemiol, **151**, 156-163, (2000)
64. Norris, F.H. and Denys, E.H., *Nutritional supplements in amyotrophic lateral sclerosis*. Adv Exp Med Biol, **209**, 183-189, (1987)
65. Oda, M., Akagawa, N., Tabuchi, Y., and Tanabe, H., *A sporadic juvenile case of the amyotrophic lateral sclerosis with neuronal intracytoplasmic inclusions*. Acta Neuropathol (Berl), **44**, 211-216, (1978)

66. Oosthuyse, B., Moons, L., Storkebaum, E., Beck, H., Nuyens, D., Brusselmans, K., Van Dorpe, J., Hellings, P., Gorselink, M., Heymans, S., Theilmeier, G., Dewerchin, M., Laudénbach, V., Vermylen, P., Raat, H., Acker, T., Vleminckx, V., Van Den Bosch, L., Cashman, N., Fujisawa, H., Drost, M.R., Sciot, R., Bruyninckx, F., Hicklin, D.J., Ince, C., Gressens, P., Lupu, F., Plate, K.H., Robberecht, W., Herbert, J.M., Collen, D., and Carmeliet, P., *Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration*. *Nat Genet*, **28**, 131-138, (2001)
67. Orrell, R.W., Lane, J.M., and Ross, M.A., *Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD002829, (2004)
68. Piao, Y.S., Wakabayashi, K., Kakita, A., Yamada, M., Hayashi, S., Morita, T., Ikuta, F., Oyanagi, K., and Takahashi, H., *Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000*. *Brain Pathol*, **13**, 10-22, (2003)
69. Pinter, M.M., Helscher, R.J., and Sattler, A.P., *Apomorphine test in Parkinson disease--dose and corresponding parameters*. *Wien Klin Wochenschr*, **105**, 472-475, (1993)
70. Rabkin, J.G., Wagner, G.J., and Del Bene, M., *Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers*. *Psychosom Med*, **62**, 271-279, (2000)
71. Roos, R.A., van Laar, T., and van Hilten, J.J., *Limited value of the apomorphine test in Parkinson disease*. *Ned Tijdschr Geneeskd*, **138**, 1374-1376, (1994)
72. Rothstein, J.D., Patel, S., Regan, M.R., Haenggeli, C., Huang, Y.H., Bergles, D.E., Jin, L., Dykes Hoberg, M., Vidensky, S., Chung, D.S., Toan, S.V., Bruijn, L.I., Su, Z.Z., Gupta, P., and Fisher, P.B., *Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression*. *Nature*, **433**, 73-77, (2005)
73. Schwab, J.J., Bialow, M.R., Clemmons, R.S., and Holzer, C.E., *Hamilton rating scale for depression with medical in-patients*. *Br J Psychiatry*, **113**, 83-88, (1967)
74. Spencer, J.P., Jenner, A., Aruoma, O.I., Evans, P.J., Kaur, H., Dexter, D.T., Jenner, P., Lees, A.J., Marsden, D.C., and Halliwell, B., *Intense oxidative DNA damage promoted by L-dopa and its metabolites. Implications for neurodegenerative disease*. *FEBS Lett*, **353**, 246-250, (1994)
75. Storkebaum, E., Lambrechts, D., Dewerchin, M., Moreno-Murciano, M.P., Appelmans, S., Oh, H., Van Damme, P., Rutten, B., Man, W.Y., De Mol, M., Wyns, S., Manka, D., Vermeulen, K., Van Den Bosch, L., Mertens, N., Schmitz, C., Robberecht, W., Conway, E.M., Collen, D., Moons, L., and Carmeliet, P., *Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS*. *Nat Neurosci*, **8**, 85-92, (2005)
76. Takahashi, H., Snow, B.J., Bhatt, M.H., Peppard, R., Eisen, A., and Calne, D.B., *Evidence for a dopaminergic deficit in sporadic amyotrophic lateral sclerosis on positron emission scanning*. *Lancet*, **342**, 1016-1018, (1993)
77. Teitelbaum, J.S., Zatorre, R.J., Carpenter, S., Gendron, D., Evans, A.C., Gjedde, A., and Cashman, N.R., *Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels*. *N Engl J Med*, **322**, 1781-1787, (1990)

78. Traynor, B.J., Codd, M.B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., and Hardiman, O., *Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study*. *Neurology*, **52**, 504-509, (1999)
79. Waibel, S., Reuter, A., Malessa, S., Blaugrund, E., and Ludolph, A.C., *Rasagiline alone and in combination with riluzole prolongs survival in an ALS mouse model*. *J Neurol*, **251**, 1080-1084, (2004)
80. Wolf, H.K., Crain, B.J., and Siddique, T., *Degeneration of the substantia nigra in familial amyotrophic lateral sclerosis*. *Clin Neuropathol*, **10**, 291-296, (1991)
81. Yoshida, S., Mulder, D.W., Kurland, L.T., Chu, C.P., and Okazaki, H., *Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984*. *Neuroepidemiology*, **5**, 61-70, (1986)
82. Zheng, C., Nennesmo, I., Fadeel, B., and Hentzer, J.I., *Vascular endothelial growth factor prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS*. *Ann Neurol*, **56**, 564-567, (2004)
83. Zoccolella, S., Palagano, G., Fraddosio, A., Russo, I., Ferrannini, E., Serlenga, L., Maggio, F., Lamberti, S., and Iliceto, G., *ALS-plus: 5 cases of concomitant amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism*. *Neurol Sci*, **23 Suppl 2**, 123-124, (2002)

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlichst bei Prof. Dr. A. C. Ludolph für seine intensive Betreuung, die Hilfe bei der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse und die Unterstützung bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Sigurd Süßmuth für seine hervorragende Einführung in die Materie, seine Bereitschaft mir in Theorie und Praxis stets hilfreich zur Seite zu stehen und die unzähligen Tipps und Anregungen während der Erstellung der Dissertation.

Der Studentin der Medizin Sonja Lira danke ich für die exzellente Zusammenarbeit sowohl in der theoretischen Auseinandersetzung mit der Materie als auch im Umgang mit den Patienten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Neurologie des Rehabilitationskrankenhauses Ulm, insbesondere dem Personal der Stationen L, M und I und der Ambulanz für ihre Hilfsbereitschaft und die freundliche Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinen Eltern, meinen Großeltern und meinen Geschwistern die mich zu jedem Zeitpunkt auf alle erdenkliche Art und Weise unterstützt haben und ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre!

Alexander Josef Meinrad Göldner

Lebenslauf

Alexander Josef Meinrad Göldner, geboren am 20. 03. 1980 in Riedlingen als Sohn des Dr. rer. nat. Ernst Göldner und der Dr. med. Sabine Baur-Göldner, geborene Baur.

Schulbildung:

- Grundschule Riedlingen bis 1990
- Kreisgymnasium Riedlingen bis 1999

Wehrdienst:

- Wehrdienst in der Fernspählehrkompanie 200 in Pfullendorf bis 2000

Medizinstudium:

- Immatrikulation zum Medizinstudium an der Universität Ulm zum Wintersemester 2000 / 01
- Ärztliche Vorprüfung (Physikum) im August 2002
- Erstes Staatsexamen im August 2003
- Studium der Medizin an der Université d'Angers (Frankreich) von 2003 bis 2004
- Studium der Medizin an der Universität Ulm von 2004 bis 2006
- Zweites Staatsexamen Humanmedizin im Oktober 2006
- Erstes Tertial des PJ (Innere Medizin) an der „Université de Strasbourg“ / Frankreich
- Februar 2007 – Mai 2007: Zweites Tertial des PJ (Chirurgie) an der „Università di Padova“ / Italien
- Drittes Tertial des PJ (Dermatologie) im Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Lehrkrankenhaus der Universität Ulm
- Drittes Staatsexamen Humanmedizin im Oktober 2007
- Erteilung der Approbation im November 2007

Ulm, den 3. Dezember 2007